

# **Kalcium a fosfáty**

Biochemický ústav LF MU, 2007 (J.S.)

# Rozložení a pohyby kalcia v těle

Denní příjem  
přibl. **25 - 30 mmol**

(fosfáty,  
oxaláty,  
fytáty)



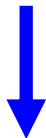
absorpce  
do 15 mmol / d



sekrece  
až 7 mmol / d



**17 - 25 mmol / d**

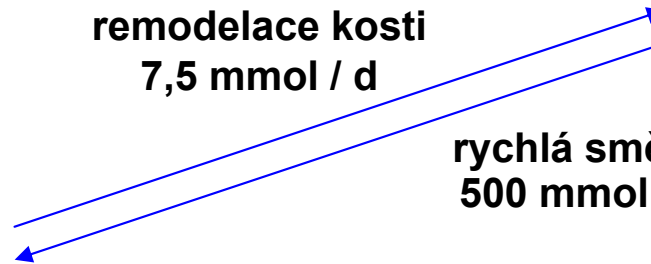


remodelace kosti  
7,5 mmol / d

Minerální depozita  
**25 mol Ca**  
(rychle směnitelných  
100 mmol)



rychlá směna  
500 mmol / d



**ECT**

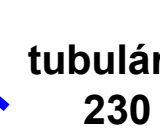
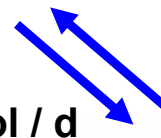
2,5 mmol / l  
celkem jen 35 mmol

**ICT**

signální funkce  
0,1 μmol / l

filtrace  
240 mmol / d

tubulární resorpce  
230 mmol / d



Exkreční frakce max. 5 %  
PTH ji snižuje,  
kalcitonin a vysoká  
nabídka Na<sup>+</sup> ji zvyšuje

**5 - 6 mmol / d**



# Kalciová homeostáza

**PARATYRIN** (PTH, starší název parathormon se dnes považuje za nevhodný) má 84 aminokyselinových zbytků (prepro-PTH 115 AK, pro-PTH 90 AK). Biologickou aktivitu má N-terminální sekvence, prvních 28 zbytků. Sekrece je regulována kalcemií – **hypokalcemie** syntézu a sekreci PTH stimuluje, hyperkalcemie (a kalcitriol) inhibuje, fosfatemie přímý vliv nemá. Kalciový senzor je receptor ze skupiny kooperujících s  $G_q$ -proteiny (vzestup intracelulárního  $Ca^{2+}$  však zde má na rozdíl od ostatních buněk vliv inhibiční ).

**Intaktní PTH** je rychle degradován odštěpením delšího C-terminálního fragmentu (poločas 3 - 5 min).

**V kosti vyvolává diferenciací a aktivací osteoklastů resorpci kosti**, účinek však zprostředkují osteoblasty. (po navázání PTH vystaví jeden z proteinů ODF, který je rozpoznán receptory osteoklastů a zahajuje jejich aktivaci).

**V ledvinných tubulech zvyšuje reabsorpci  $Ca^{2+}$** , tím zvýší kalcemii a omezí kalciurii (při vysoké nabídce  $Ca^{2+}$  však překročením max.kapacity přenosu do buněk se odpad  $Ca^{2+}$  močí zvyšuje); **snižuje reabsorpci  $HPO_4^{2-}$**  a zvyšuje exkreci fosfátu; u hyperparatyroidismu **snižuje zpětnou resorpci  $HCO_3^-$** , což může vyvolat mírnou hyperchloremickou metabolickou acidózu.

Nepřímo zvyšuje střevní resorpci Ca tím, že v tubulech ledvin **stimuluje  $1\alpha$ -hydroxylaci kalcidiolu** na kalcitriol (a tlumí jeho 24-hydroxylaci).

**KALCIOL** (kalciferol, vitamin D<sub>3</sub>) je s rostlinným ergokalciolem (ergokalciferolem, D<sub>2</sub>) přijímán potravou a kromě toho je syntetizován účinkem UV záření v kůži ze 7-dehydrocholesterolu (vzniká z cholesterolu v játrech. Nutriční dávka je v rozpětí 5 – 20 µg/d (tj. 200 – 800 m.j./d).

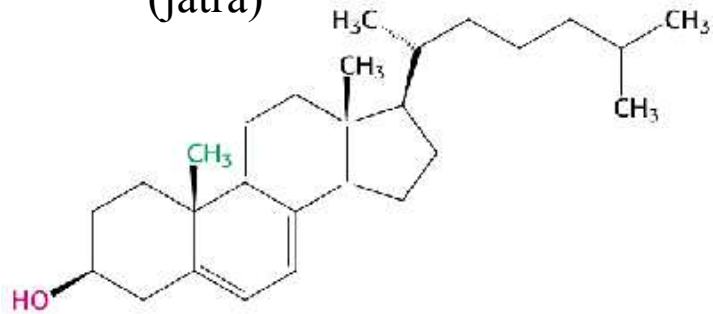
V plazmě je transportován specifickým proteinem DBP (D-binding protein, jeho koncentrace menší než 10 µmol/l, saturace kalciolem nejvýše 1 – 2%).

Kalciol je *v játrech* hydroxylován na **kalcidiol** (25-hydroxykalciol), regulace negativní zpětnou vazbou kalcidiolem. Kalcidiol je hlavním cirkulujícím metabolitem kalciolu, poločas dost dlouhý, 20 - 30 dní, koncentrace *informuje o saturaci kalciolem* (sezónní rozdíly).

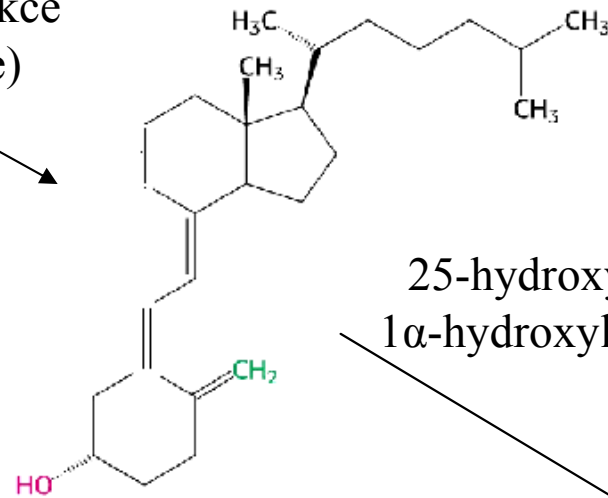
Z kalcidiolu vzniká v proximálních *ledvinných tubulech* regulovanou 1α-hydroxylací vlastní steroidní hormon **KALCITRIOL** (1α,25-dihydroxykalciol). Hydroxylaci inhibuje vyšší koncentrace kalcitriolu, kalcitonin nebo nadbytek Ca v potravě; 1α-hydroxylacistimuluje PTH při hypokalcemii a somatotropin. Kalcitriol má jen krátký biologický poločas.

# 7-Dehydrocholesterol

(játra)

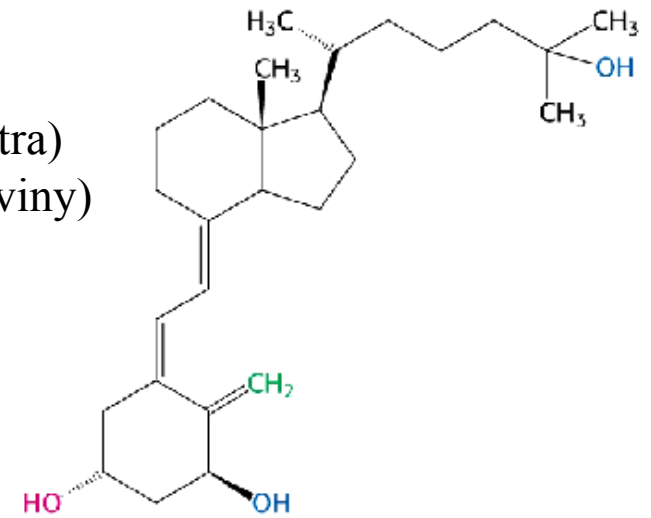


fotoreakce  
(kůže)



**Calcitriol**  
(cholecalciferol, D<sub>3</sub>)

25-hydroxylace (játra)  
1 $\alpha$ -hydroxylace (ledviny)



**Calcitriol**  
(1 $\alpha$ ,25-dihydroxykalcitriol)

## Účinky kalcitriolu:

V enterocytech **zvyšuje resorpci kalcia** do ECT ve všech třech krocích:

- Vstup sice není závislý na syntéze nějakého speciálního transportního proteinu, avšak kalcitriol indukuje **změnu konformace cytosolového kalmodulinu** (tvoří v mikrokrcích komplex se zvl. typem myosinu vázaného na aktin a membránu). Účinnější vazbou  $\text{Ca}^{2+}$  na kalmodulin je přechod membránou usnadněn. Podobně může být uplatněn i vliv na fosfolipidové složení kartáčového lemu.
- Kalcitriol **indukuje syntézu cytosolové bílkoviny kalbindinu** (CaBP, calcium-binding protein) s lag-periodou až 20 h. CaBP s vysokou afinitou k  $\text{Ca}^{2+}$  zřejmě v cytosolu likviduje rychlý nárůst  $\text{Ca}^{2+}$  a zprostředkuje jejich transport buňkou.
- Kalcitriol **indukuje syntézu  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPázy**, čerpající kalcium z enterocytu do ECT.

**V kosti** kalcitriol **reguluje resorpci i novotvorbu** kostní tkáně tím, že zejména v osteoblastech a odontoblastech indukuje syntézu většího počtu proteinů. Mechanismus regulace těchto protichůdných dějů není ještě zcela vysvětlen.

Účinek kalcitriolu v osteoblastech závisí na stupni jejich diferenciaci:

- U nezralých **podporuje přeměnu v plně funkční osteoblasty**.
- Ve vyzrálých osteoblastech **indukuje syntézu osteokalcinu** a je jím (též však paratyrimem a některými cytokiny) vyvolána **produkce faktorů stimulujících osteoklasty** (ODF), takže se podílí i na udržování fyziologické hladiny  $\text{Ca}^{2+}$  a fosfátů v ECT.

**Osteokalcin** (BGP - bone Gla-protein) je malý, velmi konzervativní protein (49 AK), se třemi centry  $\gamma$ -karboxyglutamátu (Gla) pro vazbu  $\text{Ca}^{2+}$ , takže jeho funkce je závislá i na dostatku vit. K.

Kost jej obsahuje 50 - 100  $\mu\text{g}$  / g suché nedemineralizované tkáně (více než 20 % nekolagenních proteinů v kosti)

Koncentrace v plazmě je 5 - 10  $\mu\text{g}$  / l, biologický poločas je jen 4 – 5 min.

**Účastní se na regulaci mineralizace kosti:** Sice snad navázáním na kolagen **zpomaluje mineralizaci** kostní matrix (tím zabraňuje úniku  $\text{Ca}^{2+}$  a fosfátu z plazmy do kosti), současně **zpomaluje resorpci** kosti v epifýzách.

Koncentrace osteokalcinu v plazmě patří k **markerům kostní remodelace** (obratu) příp. k markerům aktivity osteoblastů v tvorbě organické matrix. Osteresorpce není provázena zvýšením koncentrace osteokalcinu v plazmě.



**KALCITONIN** (peptidový hormon parafolikulárních bb. tyroidey, C-bb.)

32 AK s disulfidovým můstkem Cys v poloze 1 a 7, na C-konci prolinamid.

Řadí se k neuropeptidům, i když jej u člověka secernují jen tyroidey.

V evoluci se zřejmě uplatňoval jako neurotransmitter (dnes jen u protochordát).

**Za normálních poměrů má v regulaci omezený význam.** Účinek je krátkodobý, chrání organismus zejména před náhlým zvýšením kalcemie.

Ani po totální tyroidektomii se nevyvíjí syndrom, který by bylo možné připsat deficitu kalcitoninu, a ani u medulárních karcinomů tyroidey (secernujících velká kvanta kalcitoninu) není porucha homeostázy  $\text{Ca}^{2+}$ .

Zvláštní funkci má **během gravidity**: Do konce 2. trimestru vzrůstá koncentrace až na dvojnásobné hodnoty, setrvává do porodu i během laktace.

Zprvu podpoří ukládání Ca do kostry matky (příprava zásoby pro plod), pak tento účín zeslaben zvýšenou sekrecí PTH (dostupnost  $\text{Ca}^{2+}$  pro plod; mineralizaci kostry plodu těmito  $\text{Ca}^{2+}$  již stimuluje vlastní kalcitonin plodu).

Sekrece kalcitoninu je **řízena kalcemií**. Kalciový senzor je stejný jako v příštitných tělískách, vazba  $\text{Ca}^{2+}$  u hyperkalcemie též navodí zvýšení intracelulárních  $\text{Ca}^{2+}$  (avšak v těchto buňkách je sekrečním signálem).

Sekreci vyvolává i gastrin (např. po podání whisky) nebo pentagastrin.

Kalcitonin je tumorovým markerem medulárního ca tyroidey (asi 10 % všech ca tyroidey má zvýšený CT, a to i při normální nebo i snížené kalcemii).

**Účinek kalcitoninu** je antagonistický PTH, jeho účinek **stimulují estrogeny**:  
V **kosti** je nejvýznamnější - inhibicí osteoklastů **tlumí kostní resorpci** (je-li patologicky zvýšená) a rychlou aktivací osteoblastů **podporuje novotvorbu matrix i mineralizaci osteoidu**.

V **ledvinných tubulech** **inhibuje reabsorpci Ca i fosfátů**, zvyšuje jejich exkreci.

V **GIT** inhibuje žaludeční sekreci HCl a pepsinu a sekreci pankreatických enzymů; lze jej použít i perorálně u hypacidit nebo i.v. u akutní pankreatitidy, kdy mírně ovlivní průběh (ne mortalitu).

Na **CNS** působí *analgeticky* u kostní bolesti v průběhu metabolických chorob nebo u kostních metastáz.

Kalcitonin je druhově specifický. Lidskému je nejbližší krysí (má jen 2 AK jiné), nejvyšší účinek však má lososí (50 % AK shodných s lidským).

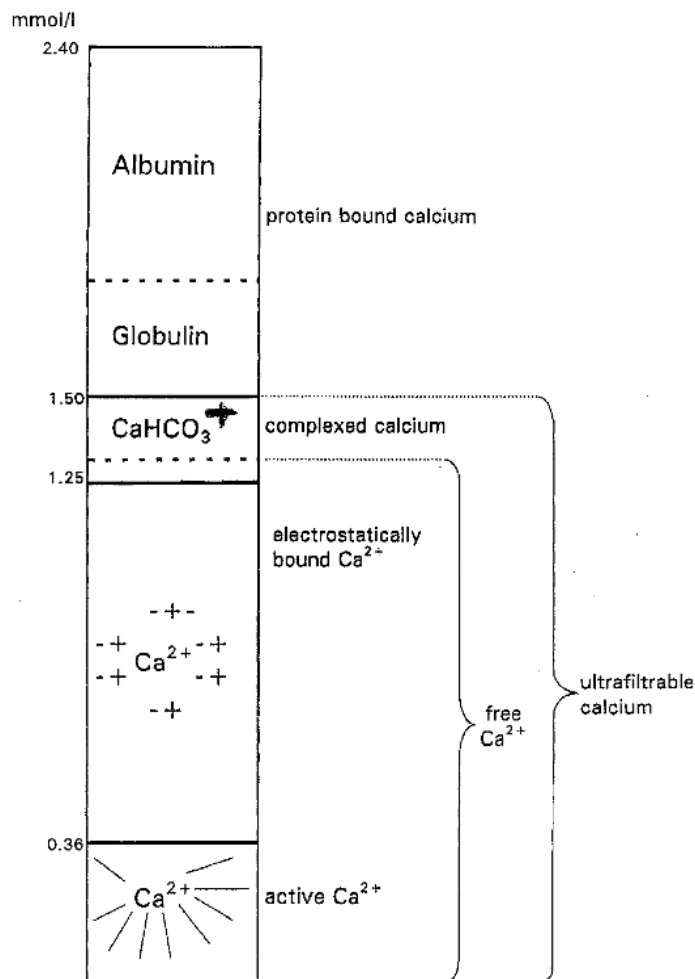
V terapii metabolických osteopatií se používá se kalcitonin lososí, lidský nebo dikarbaanalog úhořího. Běžně lososí (Calcitoninum salmonis), jako aerosol aplikovaný do nosu, 2 - 5 - 10 dávek po 40 µg (200 IU) denně. Lidského se podává do 1 mg denně (ekv. jen 25 µg lososího).

**Prokalcitonin** (116 AK, sekvence kalcitoninu v pozici 60-91) je ještě v C-bb. štěpen, secernován je kalcitonin a katakalcin. U sepsí, ne u omezených infekcí, je prokalcitonin secernován ve značných množstvích (patrně neuroendokrinními bb. plic a střeva, mononukleárními leukocyty) bez zvýšení koncentrace kalcitoninu. Je proto považován za spolehlivý indikátor sepse.

# Základní vyšetření

## Kalcium v krevním séru

Biologicky aktivní jsou pouze volné ionty  $\text{Ca}^{2+}$ .



Chemické metody (titrace, fotometrie, AAS) stanovují v krevním séru **celkové kalcium**.

Přibližně polovina (kolem 46 %)  $\text{Ca}^{2+}$  je vázána na karboxyly bílkovin - **nedifuzibilní kalcium** (neprochází ultrafiltry).

Malá část (2 - 5 - 10 %) je vázané v chelátových komplexech s karboxylátovými anionty (citrát, laktát, oxalát aj.), nepatrně i  $\text{HCO}_3^-$  a fosfáty - **neionizované difuzibilní kalcium** (tento podíl se v hodnocení zpravidla zanedbá).

Rozhodující pro posouzení dostupnosti kalcia jsou jen volné ionty  $\text{Ca}^{2+}$  - **ionizované kalcium**.

**Celkové kalcium** S-Ca - střední hodnota 2,5 mmol/l,  
referenční rozpětí **2,25 - 2,75 mmol/l** .

**Ionizované kalcium** S-[Ca<sup>2+</sup>] – střední hodnota 1,25 mmol/l,  
referenční rozpětí **1,0 – 1,4 mmol/l** .

Stanovení ionizovaného kalcia se provádí iontově selektivními elektrodami, jejichž potenciál je úměrný *aktivitě iontů* Ca<sup>2+</sup>, která však bývá jen kolem 0,38 mmol/l (při iontové síle krevního séra má aktivitní koeficient Ca<sup>2+</sup> hodnotu cca 0,30). Proto se výsledek měření vydává v podobě tzv. *adjustované aktivitní koncentrace* (takové *látkové* koncentrace Ca<sup>2+</sup> v kalibračním roztoku odpovídajícím séru, která má stejnou aktivitu Ca<sup>2+</sup> jako měřený vzorek séra).

Závěry o kalcemii vyvozované z hodnoty celkového kalcia *mohou být chybné*, nepřihlédne-li se ke koncentraci bílkovin (zejm. albuminu) séra a k odchylné hodnotě pH. **Normální celkové Ca nevyklučuje změnu ionizovaného, změněné celkové může mít normální ionizované kalcium.**

Proto i **způsob odběru vzorku** může výsledek ovlivnit – odběr vestoje po vztyčení z lehu (ortostatický přesun vody, proteiny vyšší i o 5 %, vyrovnaní až po 10 min), delší venostáza při punkci (po 3 min místo 1 min [Ca<sup>2+</sup>] vyšší o 3 %), proto u odběru raději **nepoužívat škrtidlo**.

**Vliv albuminu a jiných bílkovin:** U hyperproteinemií (např. dehydratace, myelom) je vyšší podíl kalcia vázán bílkoviny, naopak u hypoproteinemie (např. malnutrice, jaterní léze, nefrózy, katabolické stavy) je podíl ionizovaného Ca na celkovém zřetelně větší.

**Vliv pH** si lze představit jako kompetici  $H^+$  iontů s  $Ca^{2+}$  o vazbu na proteinu. I při nezměněném celkovém akutní kyselá výchylka zvýší ionizované Ca, alkalizace sníží (např. již hyperventilace). Změna pH o 0,1 odpovídá změně  $[Ca^{2+}]$  cca o 0,020 mmol/l. U chronických alkalóz je  $Ca^{2+}$  normalizováno účinkem PTH, po delší době dochází k demineralizaci kostí nebo osteoporóze.

Korekce celkového kalcia na koncentraci albuminu: Je-li koncentrace sérového albuminu menší než 40 g/l, přičte se na každý chybějící g/l 0,02 mmol Ca/l, je-li větší než 45 g/l, 0,02 mmol Ca/l na každý g/l albuminu navíc se odečte:

$$[tCa \text{ korig.}] = [tCa] + 0,02 (40 - S\text{-albumin}), \text{ příp.}$$

$$[tCa \text{ korig.}] = [tCa] - 0,02 (S\text{-albumin} - 45) \text{ mmol/l.}$$

Lze použít i vzorečky (Parfitt):  $[tCa \text{ korig.}] = 112 [tCa] / (S\text{-albumin} + 70)$ , příp.

$$[tCa \text{ korig.}] = 186,7 [tCa] / (S\text{-proteiny} + 116,7) .$$

Odhady  $[Ca^{2+}]$  z celkového Ca, koncentrace proteinů a hodnoty pH krve, liší-li se výrazněji od 7,4: nejistota těchto odhadů je zhruba pětikrát větší než nejistota přímého měření  $[Ca^{2+}]$ . Příklady:

$$\text{pro pH 7,4} \quad [Ca^{2+}] \approx 97,2 [Ca] / (S\text{-proteiny} + 116,7) \text{ nebo}$$

$$[Ca^{2+}] \approx (6[Ca] - 0,00832 S\text{-proteiny}) / (0,1 S\text{-proteiny} + 6) ,$$

korekce na pH v obou případech faktorem  $e^{0,24(7,4 - \text{pH})}$ .

**Fosfát (anorg.) v séru** fS-fosfát – popsán v samostatné části dále.

**Alkalická fosfatáza** S-ALP – zvýšená aktivita může být projevem i zvýšeného kostního obratu Ca (i když nejčastější indikací k vyšetření S-ALP je podezření na cholestázu). V séru jsou izoenzymy ALP jaterní, kostní, střevní, příp.placentární, aktivita kostního izoenzymu ALP je markerem aktivity osteoblastů (viz osteoporóza).

Aktivita celkové alkalické fosfatázy u dospělých **0,8 - 2,3  $\mu$ kat/l**,

děti a do 20 let věku **1,0 - 8,0  $\mu$ kat/l**

(příčinou kostní izoenzym, zvýšený do ukončení vývinu skeletu).

**Kreatinin** příp.**urea v séru** - orientace o ledvinné insuficienci jako možné příčině změny kalcemie)

## **Speciální vyšetření**

**Exkrece Ca močí** dU-Ca nebo fU-Ca/kreatinin nepatří mezi základní vyšetření, u hyperkalcemií bývá exkrece pravidelně zvýšená.

Provádí se při dietě chudé na Ca, details jsou popsány *u hyperkalciurií a urolitiázy*.

**PTH v séru** S-intaktní PTH(1-84) s referenčním rozpětím **1 - 5 pmol/l** , je-li ke stanovení použita spolehlivá „two-site“ imunometrie. Intaktní PTH má  $t_{1/2}$  jen 3 - 5 min, játra z něj rychle odštěpují inaktivní C-terminální segmenty. Odběr krve nejlépe mezi 11 – 14 h (cirkadiánní rytmus) do vychlazené zkumavky, sérum co nejdříve oddělit zmrazit.

Koncentrace *C-terminálních segmentů* v plazmě je několikanásobně vyšší než intaktního PTH (zvláště u nefritiků), jejich detekce proto má nepatrnou výpovědní hodnotu.

Podobně stanovení *biologicky aktivní N-terminální sekvence 1-34*; sekvence 1-13 je v PTHrP (PTH-related proteins) produkovaných některými maligními tumory, přičemž intaktní PTH je u nich nízký, 0,1 - 0,7 pmol/l.

Vysoký intaktní PTH je obvyklý u primární hyperparatyreózy (sekrece PTH není suprimována hyperkalcemií), může však být i normální.

Dlouho býval běžný odhad PTH stanovením **frakční exkrece  $\text{Ca}^{2+}$  a fosfátu** močí (u prim. hyperparatyreózy je výrazně vyšší; zpočátku sice nižší, později hyperkalcemie zvýší nabídku  $\text{Ca}^{2+}$  tubulům a po překročení maximálního transferu Ca „přepadává“ do moče), **hypofosfatemie** a **poměru S-Cl/S-fosfát** vyššího než 120. Spolehlivost není vysoká, neodliší zvýšení PTH od PTHrP. Dostupnost stanovení intaktního PTH význam těchto ukazatelů ruší.

**Kalcidiol** v séru je nejvhodnějším ukazatelem saturace kalciem. Střední koncentrace bývá v létě přibl. **75 nmol/l** (30 µg/l),  
v zimě kolem **37 nmol/l** (15 µg/l, tzn. mírný deficit).

Hodnoty pod 20 nmol/l jsou známkou těžkého deficitu. Při nadměrném slunění se ztjišťuje až 250 nmol/l, u hypervitaminózy D až 1250 - 2500 nmol/l.

**Kalcio** v séru 2,6 - 13 nmol/l.

**Kalcitriol** u dětí kolem 160 pmol/l, u dospělých 3 - 580 pmol/l .

**Určení střevní resorpce  $\text{Ca}^{2+}$**  z resorpce  $\text{Sr}^{2+}$ : Po požití 2,5 mmol  $\text{SrCl}_2$  se stanoví v séru  $\text{Sr}^{2+}$  ihned ( $c_0$ ) a po 240 min ( $c_{240}$ ). Vypočte se  $Fc_{240}$ , normálně kolem **20 – 22 %** podaného  $\text{Sr}^{2+}$ .

**Kalcitonin** v plazmě asi **13-27 pmol/l** (50 - 100 ng/l), u starších žen méně (může vysvětlovat větší riziko osteoporózy žen).

Kalcitonin je tumorovým markerem medulárního ca tyroidey.

**Kostní izoenzym ALP v séru** má ref. rozpětí **0,2 - 0,6 µkat/l**, marker osteoblastů.

**Osteokalcin** v plazmě **5 - 10 µg/l**.

Další markery osteoblastů a osteoklastů jsou uvedeny u osteoporózy.



## Hyperkalcemie

Mírná hyperkalcemie přibl. do 3 mmol/l je často bez příznaků, snad únavnost a svalová slabost, někdy tachykardie, vzácně dezorientace.

Na EKG zkrácení QT, je zvýšená citlivost myokardu na kardiotonika.

Hyperkalcemie **nad 3,5 - 4 mmol/l jsou život ohrožující**, hrozí zástava srdce, vyžadují urgentní zásah.

Nepátrá-li se po hyperkalcemii u chorobných stavů, které ji mohou vyvolávat, bývá často zjištěna až náhodně při stanovení širšího biochemického profilu.

Déletrvající hyperkalcemie nad 3 mmol/l **ohrožují renální funkce**.

Hyperkalciurie vede k tvorbě kalciových konkrementů či nefrokalcinóze, ztráta koncentrační schopnosti dehydratací stav dále zhoršuje.

A naopak: **chronické renální insuficience porušují kalciovou homeostázu**.

Při snížení filtrace asi na třetinu nastává retence fosfátu a hyperfosfatemie, tím se zvýší FE(Ca) a ztráty Ca, jednak nedostatečná  $1\alpha$ -hydroxylace kalcidiolu v tubulech zhorší střevní resorpci.

V obou případech pak hypokalcemie vede k **sekundárním hyperparatyroidismu**.

Vždy nejprve **vyločit zdánlivou hyperkalcemii**

- u hyperproteinemie, stanovuje-li se celkové Ca, provést korekci hodnoty na albumin nebo proteiny,
- z venostázy při odběru krve (lokální acidemie), stanovuje-li se ionizované  $\text{Ca}^{2+}$ .

**Nejčastější** příčinou hyperkalcemií, cca 90 %, bývají maligní nádory nebo primární hyperparatyroidismus.

U ambulantní, "zdravější" populace je nutné v první řadě myslet na prim. hyperparatyroidismus. V nemocnicích pak nejčastěji malignity (uvádí se cca 40 % z hyperkalcemií), příp. farmaka (zejm. thiazidová diuretika).

**Primární hyperparatyroidismus** (hyperparatyreóza), nejčastěji vyvolaný adenomem příštítných tělísek. Obvykle se projeví jako *kalciová urolitiáza* nebo *nefrokalcinóza* (až v 50 %), *polyurie*, *postižení kostí* (osteodystrofie, patol. fraktura) aj. Diagnózu podporuje *hypofosfatemie* z nadměrných ztrát fosfátu (nalačno obvykle poměr S-Cr / S-fosfát >120), často mírná metabolická *acidóza* ze ztráty  $\text{HCO}_3^-$ ; **průkazný je zvýšený PTH**, u jiných hyperkalcemií bývá PTH nízký a naopak mírná metabolická alkalóza.

**Sekundární hyperparatyroidismus** je vyvolán *hypokalcemií*. Buď z chronické **renální insuficience** (pokles exkrece fosfátu a hyperfosfatemie, pro nedostatečnou hydroxylaci kalcidiolu ani zvýšený PTH nezajistí dostatek kostního Ca), nebo z **poruchy resorpce kalcia nebo kalciole** (není-li porušena funkce ledvin, je vysoká exkrece fosfátu, fosfatemie normální nebo snížená).

**Terciární hyperparatyroidismus** bývá asi u 5 % konečných fází chronických renálních selhání. *Hyperkalcemie* je důsledkem dlouhodobé hypokalcemie, kdy některé z hyperplastických příštítných tělísek získalo charakter funkčně autonomního adenomu; na rozdíl od prim. hyperparatyreózy je (selhání ledvin) hyperfosfatemie.

**Syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie** (MEN, též ME adenomatóza), zejm. častější **typ I** (Wermerův sy) má zvýšenou sekreci nejen PTH, ale i pankreatickou (insulin, gastrin, VIP, glukagon aj.) a adenohipofýzy (ACTH, STH, prolaktin). PTH u typu **IIa** (tj. 2) je zvýšen zřídka, u typu **IIb** (tj. 3) ne.

## **Maligní nádory**

- **osteolytické metastázy** solidních nádorů resorbují kost jednak přímo, jednak některé (často metastázy ca mamy) aktivují osteoklasty parakrinně, lokálním uvolňováním humorálních faktorů (např. PGE, transformující růstový faktor  $\alpha$  a  $\beta$ , PDGF );
- **myelom** a podobně lymfomy mohou vyvolat místní resorpci kosti též uvolněním faktorů aktivujících osteoklasty (OAF, mj. TNF, TGF, lymfotoxinu) nebo ektopickou syntézou kalcitriolu;
- **nádory produkující PTHrP** jsou některé solidní karcinomy plic, CNS a pankreatu - mluví se o *humorální hyperkalcemii při malignitě*. PTHrP v séru vždy přesahuje 1,5 pmol/l, ale intaktní PTH je nízký, 0,1 – 0,7 pmol/l.

PTHrH mají biologicky aktivní N-sekvenci (prvých 8 – 13 AK) totožnou s PTH, molekuly jsou větší (139, 141 ev. 173 AK). Účinkují stejně jako PTH, slaběji na tubulární buňky (důsledkem je větší kalciurie).

I jiné bb. secernují nepatrná množství PTHrP, jeho koncentrace v séru normokalcemiků však je zanedbatelná, nejvýše 0,23 pmol/l.

**Méně časté příčiny hyperkalcemií: Intoxikace kalciem** u dlouhodobých velkých dávek vit. D (po přerušení mizí hyperkalcemie i několik týdnů, uvolňování přebytku z tukové tkáně je pomalé) nebo při terapii **kalcitriolem** (rychlý účinek a malá terapeutická šíře).

Dlouhodobě podávané **lithiové soli** nebo **thiazidová diuretika**, zejm. u rychlého kostního obratu (thiazidy zvyšují tubulární reabsorpci kalcia; používají se i ke zmírnění hyperkalciurie, nehrozí-li zvýšení kalcemie).

**Dlouhodobá imobilizace** stupňuje osteoresorpci zvl. v dospívání (zrychlený kostní obrat). Za několik týdnů úplné imobilizace skelet ztrácí až 30 % minerálu.

**Familiární hypokalciurická hyperkalcemie** je autosomálně dominantní dědičný defekt kalciových receptorů paratyroidey, necitlivost na kalcemii.

Celoživotně hyperkalcemie, kalciurie normální (FE(Ca) pod 1 %), podobnost s prim. hyperparatyreózou. Asi u 2 % hyperkalcemií jde o tento defekt.

**Sarkoidóza** v 10 – 60 % případů (snad neregulovaná 1 $\alpha$ -hydroxylace kalcidiolu v sarkoidu, zvýšená střevní absorpce kalcia) i s hyperkalciurií, podobně i jiné granulomatózy.

**Zřídka milk-alkali syndrom** u vředové choroby (vysoký příjem Ca a hydrogenkarbonátu, zvýšená zpětná tubulární resorpce), těžká **tyreotoxikóza** (vysoký kostní obrat), **addisonská krize** (patrně z hemokoncentrace).

## Hypokalcemie

Klinické známky patrné při koncentracích *celkového Ca* přibližně **pod 1,9 mmol/l** (*ionizovaného* pod **0,9 - 1,0 mmol/l**).

Klasickým symptomem hypokalcemie jsou *parestzie* (obvykle v prstech ruky a kolem úst), zvýšená nervosvalová excitabilita – *karpální spazmy* (Trousseauův příznak), *Chvostkův příznak* (kontrakce mimických svalů po poklepání na n.VII), *tetanie* (obtížné mluvení, karpopedální spazmy, příp. až spotánní tonické svalové kontrakce).

Někdy neklid a zmatenost; u dlouhotrvající hypokalcemie výraznější neuropsychické příznaky.

Vždy nejprve vyloučit zdánlivou hypokalcemii (hypoalbuminemie, hemodiluce).

### Příčiny hypokalcemie:

**Alkalóza** – hypokapnie (hysterická hyperventilační reakce, řízená hyperventilace) nebo rychlé infuze  $\text{HCO}_3^-$ .

### **Akutní vznik Ca-komplexů nebo vápníkových depozit**

- mnohočetné krevní transfuze (citrátneboi EDTA komplexuje  $\text{Ca}^{2+}$ ), preventivně se má podat po přibližně dvou krevních převodech 10 ml kalcium-glukonátu;
- rychlá a mohutná mineralizace skeletu,
- akutní pankreatitida (volné mastné kyseliny vážou  $\text{Ca}^{2+}$ ),
- akutní hyperfosfatemie.

## Nedostatečně účinná regulace paratyrimem

- Málo častá **primární hypoparatyreóza** (hypoparatyroidismus) – vrozená aplazie nebo součást DiGeorgeova syndromu (kombinace s imunodeficitem), též familiární forma (mutace paratyroidálních receptorů – senzorů kalcemie).
- **Sekundární hypoparatyreóza** - nejčastěji po chirurgickém zákroku na štítné žláze (přechodná ischemie nebo poškození tělísek), u autoimunní pluriglandulární endokrinopatie (protilátky proti buňkám paratyreoidey), u akutního deficitu magnesia (znemožňuje stimulaci sekrece PTH hypokalcemií), u infiltrace paratyreoidey karcinomem.

Diagnóza z hypokalcemie, hyperfosfatemie (je-li vyloučena porucha ledvin), ALP obvykle nízká, **průkazný je nízký (pod 10 ng/l) nebo chybějící PTH.**

- **Pseudohypoparatyreóza** je skupina dědičně podmíněných poruch receptorů pro PTH v membránách tubulárních nebo kostních bb. Rodinná anamnéza, typické kostní deformace (malá postava, krátký metakarpus a metatarsus – fenotyp Albrightovy dědičné osteodystrofie).

Hypokalcemie a hypofosfatemie jako u hypoparatyreóz, průkazné však je je výrazné **zvýšení PTH** v plazmě a **chybí zvýšení cAMP v moči** po aplikaci PTH.

## Nedostatečný přívod kalcia, porucha střevní resorpce kalcia, deficit kalcitriolu nebo rezistence na kalcitriol:

- **nedostatečný příjem** kalcia nebo kalciole potravou,
- **nedostatečná expozice slunečnímu svitu** (u starých osob nebo vysoká náchylnost u imigrantů z asijských tropických oblastí),
- **malabsorpce** liposolubilních látek (poruchy pankreatu či sekrece žluče, střevní bypass, resekce střeva, celiakie),
- **jaterní léze** (malá sekrece žluč. kyselin a porucha 25-hydroxylace kalciole),
- **renální poruchy** (porucha 1 $\alpha$ -hydroxylace kalcidiolu, inhibovaná též u renálního selhání hyperfosfatemií).

U dospělých (po uzavření epifyzárních štěrbin) vede k **osteomalacii** - lokalizované demineralizace osteoidu zejm. pánce, femuru a lopatek – Looserovy zóny, bolesti v kostech s lokální citlivostí. U dětí je výsledkem **křivice (rachitis)** s typickými deformitami skeletu a svalovou slabostí. Obvyklé biochemické nálezy:

snížená nebo normální kalcemie (při PTH kompenzaci hyperkalcemie),

zvýšený PTH v plazmě,

snížená exkrece kalcia močí, zvýšená exkrece fosfátů,

hypofosfatemie (pokud nejsou porušeny funkce ledvinných tubulů),

zvýšená aktivita APL v séru,

nízký kalcidiol v séru (vzhledem k sezónnímu kolísání stanovení opakovat)<sub>23</sub>

## **Méně obvyklé typy křivice nebo osteomalacie:**

**Vitamin D rezistentní rachitis typ I** (pseudovitamín D-deficient rickets) je vzácná dědičně podmíněná porucha 1-hydroxylace kalcidiolu v ledvinách.

Terapie kalcitriolem je účinná.

**Vitamin D rezistentní rachitis typ II** (dědičně podmíněná kalcitriolrezistentní rachitis) – nefunkční intracelulární receptory pro kalcitriol, cílové buňky nereagují na kalcitriol.

Křivici je podobná (chybí však svalová slabost) **hypofosfatemická vitamin D-rezistentní rachitis**, dědičný defekt tubulární reabsorpce fosfátu, vyskytující se buď jako samostatná abnormalita nebo jako součást Fanconiho syndromu.

## **Hypokalcemie po léčivech:**

- **antiepileptika**, např. fenytoin,
- **bisfosfonáty** (antagonizují účín kalcitriolu),
- **dlouhodobé podávání glukokortikoidů**.



Kalciurie se zvyšuje při – nadměrném příjmu monosacharidů,  
– při deficitu Mg nebo fosfátů a  
– při hladovění

**Hyperkalciurie** – exkrece  $> 7,5$  mmol / d (300 mg / d) u mužů,  
 $> 6,2$  mmol / d (250 mg / d) u žen

je přirozeným důsledkem každé hyperkalcemie, může však být i u normokalcemie nebo hypokalcemie.

- Primární hyperparatyreoidismus (hyperkalcemie vyvolaná PTH převýší  $TmCa$  (schopnost reabsorbovat kalcium z tubulární tekutiny))
- tzv. idiopatické hyperkalciurie (i při normokalcemii, patrně dědičné)
  - hyperabsorpční typ
  - renální typ

Více o hyperkalciuriích u kalciové urolitiázy.

# Rozložení a pohyby fosfátů v těle

Denní příjem

příbl. **30 - 80 mmol / d**



( $\text{Al}^{3+}$  a kalcium)



absorpce  
**15 - 55 mmol / d**



**ECT (celkem jen 55 mmol)**

1,0 mmol / l anorg. fosfát

2,5 mmol / l fosfát. estery

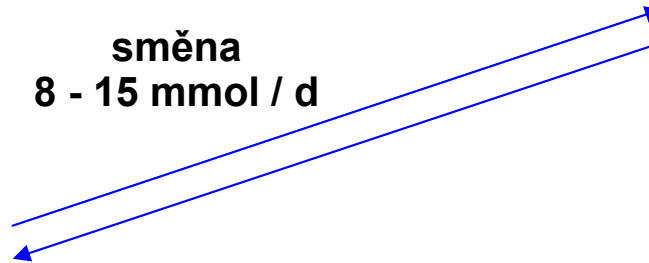
Minerální depozita

**15 - 25 mol  $\text{PO}_4^{3-}$**

(80 - 85 % celkových)



směna  
8 - 15 mmol / d



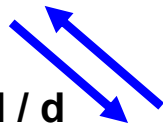
**ICT** (15 - 19 % celkových)

1 mmol / l anorg. fosfát

100 mmol / l organický

filtrace  
>130 - 200 mmol / d

tubulární resorpce  
> 110 - 150 mmol / d



Exkreční frakce pod 25 %  
(děti pod 15 %)  
PTH a kalcitonin ji zvyšuje

**10 - 40 mmol / d**

**13 - 40 mmol / d**

# Fosfátová homeostáza

V udržování fosfátové rovnováhy je **rozhodující exkrece fosfátu močí, určuje ji reabsorpce v ledvinných tubulech.**

Filtrace fosfátu nevázaného na proteiny (cca 90 %) je kompletní. Z nich se resorbuje v proximálním tubulu 50 - 70 % (specifický aktivní kotransport s  $\text{Na}^+$ , inhibovaný PTH), v distálních tubulech a sběrném kanálku kolem 10 - 20 %.

Z 240 mmol fosfátu filtrovaného denně je kolem 85 % (80 – 97 %) reabsorbováno. **Exkreční frakce EF(fosfát) je u dospělých menší než 20 %, u dětí menší než 15 %.**

*Zvýšenou exkreci fosfátu* (inhibicí jejich reabsorpce) působí **PTH** a **kalcitonin**; kromě toho **acidóza** (únikem z ICT hyperfosfatemie, větší exkrece protonů ve formě  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ), zprostředkovaně též **alkalóza** (hypokalcemií stimuluje sekreci PTH) a **hypervolemie ECT**.

Regulační úloha se přisuzuje i dosud neidentifikovanému hormonu **fosfatoninu** secernovanému patrně osteoklasty, který by kromě inhibice mineralizace kosti mohl rovněž inhibovat tubulární reabsorpci fosfátu.

*Retenci (sníženou exkreci) fosfátů* zvýšením tubulární reabsorpce působí **somatotropin** (retrakce ECT), **kortikosteroidy**, v malé míře i **kalcitriol** a výrazný **deficit fosfátů**.

# Základní vyšetření

**Anorganický fosfát v séru nalačno** u dospělých **0,8 – 1,3 mmol/l**,  
u dětí více, **1,6 - 2,2 mmol/l**.

Plazma má koncentrace nižší než sérum (o 0,06 – 0,10 mmol/l), během koagulace se uvolňuje intracelulární fosfát z erytrocytů a trombocytů, proto je nutné **neodkládat oddělení séra od koagula.**

Denní výkyvy jsou v rozpětí 12 -22 %, výrazně větší než u kalcemie, Nnízké ráno, nejvyšší k večeru nebo v noci, tento cirkadianní rytmus mizí po několikadenním hladovění. Dále závisí na příjmu potravy - po jídle hodnoty nižší (zvýšení glukosemie, anabolický účín insulínu), proto **odběry ráno nalačno.**

Po 10denním klidu nemocného na lůžku zvýšení hodnot (demineralizace kosti), během mobilizace postupný pokles.

Značné změny koncentrace fosfátu v séru působí jejich **přesun mezi ECT a ICT**, rozhodujícím způsobem **závislé na energetickém stavu buněk.**

**Exkrece fosfátu močí** velmi závisí na příjmu fosfátu potravou. Při obvyklém příjmu kolem 32 mmol/d) má **dU-P<sub>i</sub>** u zdravých dospělých referenční rozpětí **13 - 29 mmol/d.**

## Speciální vyšetření

**Standardizovaná clearance fosfátu** u dospělých je **0,18 (0,09 – 0,27) ml / s**,  
u dětí do 1 roku **0,1 – 0,62 ml/s**.

Reabsorbuje se 80 – 97 % filtrovaného fosfátu.

**Frakční exkrece** EF(fosfát) je u dospělých **menší než 20 %**,  
u dětí do 1 r. **7 % (1,5 – 19 %)**.

**Maximální tubulární reabsorpce** fosfátu TmP (transportní maximum, maximální transfer) je 1,1 – 3,2  $\mu\text{mol} / \text{s}$ ; snižuje ji mj. hyperglukosemie.

Měření tubulární reabsorpce fosfátu se využívá jako důležitý parametr funkce paratyroidey v diagnostice prim. hyperparatyreózy a jiných hypofosfatemíí.

Za nejvhodnější parametr se pokládá *tzv.* **renální práh pro fosfát** – teoretická koncentrace fosfátu ve filtrátu (je shodná s plazmou), do jejíhož dosažení je všechn fosfát z glomerulárního filtrátu kompletně reabsorbován. Jde o

**poměr maximální reabsorpce TmP ke glomerulární filtraci GFR**

**TmP / GFR** (u zdravých v rozpětí **0,74 – 1,2 mmol / l**),

vyjadřuje tedy mmol reabsorbovaného fosfátu z litru glom. filtrátu. Stanovuje se z koncentrací fosfátu a kreatininu v séru a v moči pomocí Waltonova nomogramu.

U primární hyperparatyreózy je hodnota TmP/GFR výrazně nižší než 0,6 mmol/l, u hypoparatyreózy větší než 1,2 mmol/l.

# Hyperfosfatemie

I mírná hyperfosfatemie je u hospitalizovaných nemocných poměrně vzácná (1,5 %).

**Projevy** – Akutní hyperfosfatemie může vyvolat hypokalcemii, a hypotenzi.

Chronické hyperfosfatemie mohou vést (inhibicí hydroxylace kalcidiolu) ke křivici nebo osteomalacii; někdy jsou důsledkem metastatické kalcifikace v myokardu, plicích a játrech, zejména při současné hyperkalcemii.

**Arteficiální** hyperfosfatemie bývá důsledkem nevhodného zacházení se vzorkem krve (pozdní oddělení koagula, hemolytické sérum) – únik fosfátů z erytrocytů a plotének.

## Příčiny hyperfosfatemie

**Snížená exkrece fosfátu močí** – **renální selhání** (u hospitalizovaných 90 % hyperfosfatemii); omezení glomerulární filtrace na 20 – 30 % je snížení zpětné resorpce v tubulech příčinou retence fosfátu, možný je vznik sekundárního hyperparatyroidismu;  
– **hypoparatyroidismus** (zvýšená reabsorpce fosfátu v tubulech);

**Nadměrný příjem fosfátů** – **parenterální výživou** poměrně často (infuze i klyzmata);  
– **perorální** snad jen u kojenců živených neředěným kravským mlékem,  
– **intoxikace vitaminem D.**

**Únik intracelulárního fosfátu do ECT** – **všechny katabolické stavy a metabolické acidózy** (např. neléčená laktacidóza, diabetická ketoacidóza i přes ztráty fosfátu polyurií),  
– **hemolýza nebo tkáňový rozpad** většího rozsahu (nekrotizující tumory, rabdomyolýza).

## Hypofosfatemie

jsou mnohem častější než hyperfosfatemie.

**Mírná či střední hypofosfatemie** (0,6 -0,8 mmol/l) je dosti častá u hospitalizovaných nemocných (14 – 39 %, zejm. s akutní nemocí, podvýživou či diabetickou ketoacidózou), u ambulantních pacientů je spíše výjimečná (incidence 0,9 %).

Akutní mírná hypofosfatemie se klinicky obvykle neprojevuje.

U dlouhotrvající mírné či střední hypofosfatemie se mohou projevovat změny na skeletu (křivice nebo osteomalacie).

**Těžká hypofosfatemie** (pod 0,6 a zejm. pod 0,3 mmol/l) se sice vyskytuje relativně zřídka (<1 % hospitalizovaných), avšak trvá-li aspoň čtyři dny, může mít velmi závažné důsledky: hemolýza pro pokles 2,3-BPG a ATP v Erc (zhoršený transport O<sub>2</sub> se projevuje již po 24h), svalová slabost může být příčinou i **náhlého respiračního selhání a zhoršení srdeční kontraktivity, postižení CNS** - popsána excitace až zmatenost, křeče i kóma.

### Příčiny hypofosfatemie

**Hypofosfatemie nemusí být vždy známkou deficitu fosfátů v ICT** (v ECT je jen 1 % celkových fosfátů). Naopak vážný **deficit může mít fosfatemii normální i zvýšenou.**

**Hemodiluce** – retence vody, objemné infuze u parenterální výživy.

**Nedostatečný příjem** – **Nízký přívod potravou** je dosti neobvyklý (snad jen u přísných vegetariánů), – **složky potravy vázající fosfáty** (Al<sup>3+</sup> i jiná antacida v nadměrném množství), – **průjmy nebo opakované zvracení, – malabsorpce.** %.

## Únik fosfátu z krevní plazmy do buněk

- **Podání glukosy** (jak intravenózně tak enterálně) nebo hyperalimentace vede k sekreci insulinu, vznik fosforylovaných intermediátů podnítl přesun fosfátu do buněk. Život ohrožující hypofosfatemie může být vyvolána rychlou realimentací hladovějících (tzv. refeeding syndrom), v léčbě ketoacidózy, u pacientů JIP, u alkoholiků po odnětí ethanolu a dodání glukosy
  - tzn. **u zvrátů katabolického stavu do anabolického.**
- **Hyperventilace s respirační alkalózou** u akutní jaterní léze, septikemie, úrazů hlavy, mechanicky ventilovaných (alkalóza stimuluje glykolýzu, navodí přesun fosfátu do buněk a stimulací sekrece PTH zvětší ztráty močí).
- **Rychlá progresse maligních tumorů** (lymfomy a jiné hematol. malignity).

## Zvýšená eliminace fosfátu

- **Snížená tubulární reabsorpce** u zvýšené sekrece PTH u hyperparatyreózy, křivice a osteomalácie,
- **ledvinné tubulární poruchy** (např. Fanconiho syndrom),
- **familiární hypofosfatemická rachitis** (zv. fosfátový diabetes, jedna forma vitamin D rezistentní rachitidy) s fosfatemíi běžně pod 0,8 mmol/l je dědičný defekt tubulární resorpce fosfátu, s enormní hyperfosfaturií. Podklad není přesně znám, defekt může být v transportu tubulárním, střevním nebo v hydroxylaci kalciole.
- **Ztráty fosfátu u hemodialyzovaných pacientů.**