

Kalcium a fosfáty

Klinická biochemie

Biochemický ústav LF MU 2008 (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

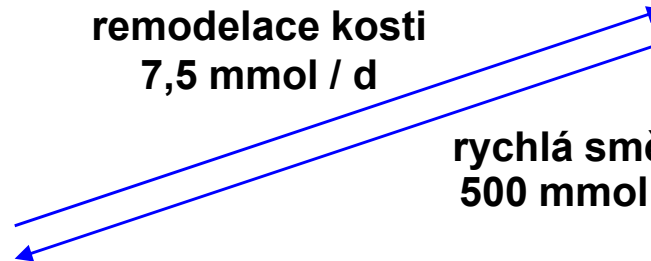


remodelace kosti
7,5 mmol / d

Minerální depozita
25 mol Ca
(rychle směnitelných
100 mmol)



rychlá směna
500 mmol / d



ECT

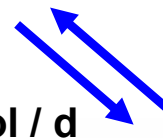
2,5 mmol / l
celkem jen 35 mmol

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⁺ 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 diferenciaci a aktivaci 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 1α -hydroxylaci kalcidiolu** na kalcitriol (a tlumí jeho 24-hydroxylaci).

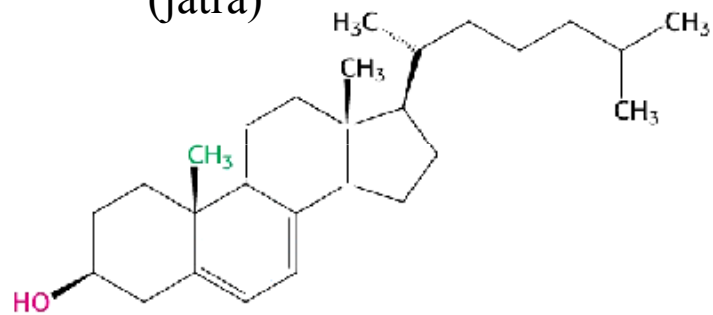
KALCIOL (kalciferol, vitamin D₃) je s rostlinným ergokalciolem (ergokalciferolem, D₂) přijímán potravou a kromě toho je syntetizován účinkem UV záření v kůži ze 7-dehydrocholesterolu (vzniká z cholesterolu v játrech. Nutriční dávka je v rozpětí 5 – 20 µg/d (tj. 200 – 800 m.j./d).

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

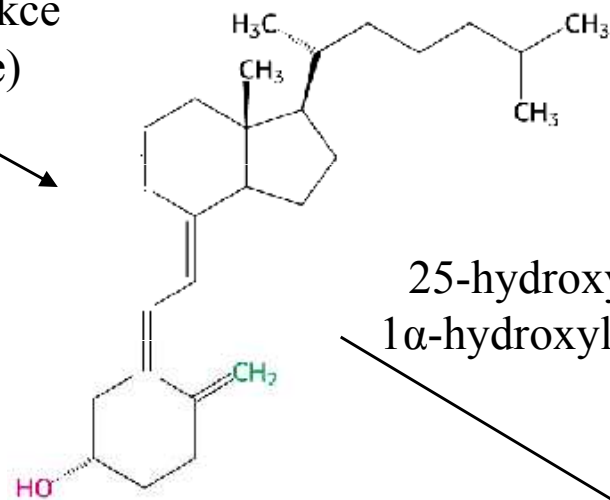
Kalciol je *v játrech* hydroxylován na **kalcidiol** (25-hydroxykalciol), regulace negativní zpětnou vazbou kalcidiolem. Kalcidiol je hlavním cirkulujícím metabolitem kalciolu, poločas dost dlouhý, 20 - 30 dní, koncentrace *informuje o saturaci kalciolem* (sezónní rozdíly).

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-hydroxylaci stimuluje PTH při hypokalcemii a somatotropin. Kalcitriol má jen krátký biologický poločas.

7-Dehydrocholesterol
(játra)

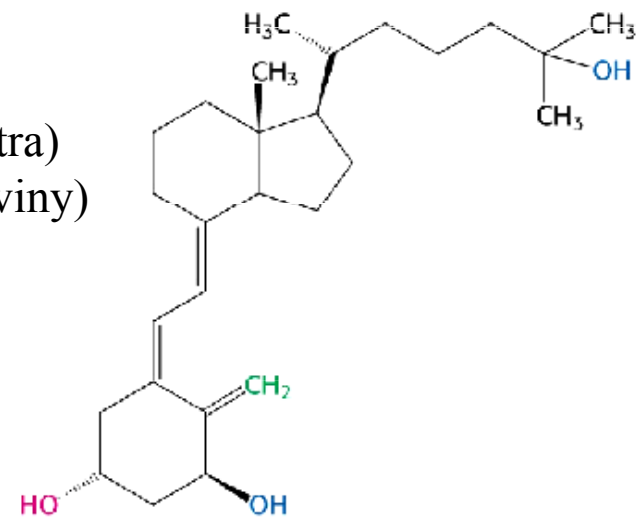


fotoreakce
(kůže)



Kalciol
(cholecalciferol, D₃)

25-hydroxylace (játra)
1 α -hydroxylace (ledviny)



Kalcitriol
(1 α ,25-dihydroxykalciol)

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 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 Ca^{2+} zřejmě v cytosolu likviduje rychlý nárůst Ca^{2+} a zprostředkuje jejich transport buňkou.
- Kalcitriol **indukuje syntézu 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 Ca^{2+} a fosfátů v ECT.

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

Kost jej obsahuje 50 - 100 μg / g suché nedemineralizované tkáně (více než 20 % nekolagenních proteinů v kosti)

Koncentrace v plazmě je 5 - 10 μg / 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 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 neurotransmiter (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 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 Ca^{2+} pro plod; mineralizaci kostry plodu těmito Ca^{2+} již stimuluje vlastní kalcitonin plodu).

Sekrece kalcitoninu je **řízena kalcemií**. Kalciový senzor je stejný jako v příštitných tělískách, vazba Ca^{2+} u hyperkalcemie též navodí zvýšení intracelulárních 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 estrogény**:
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).

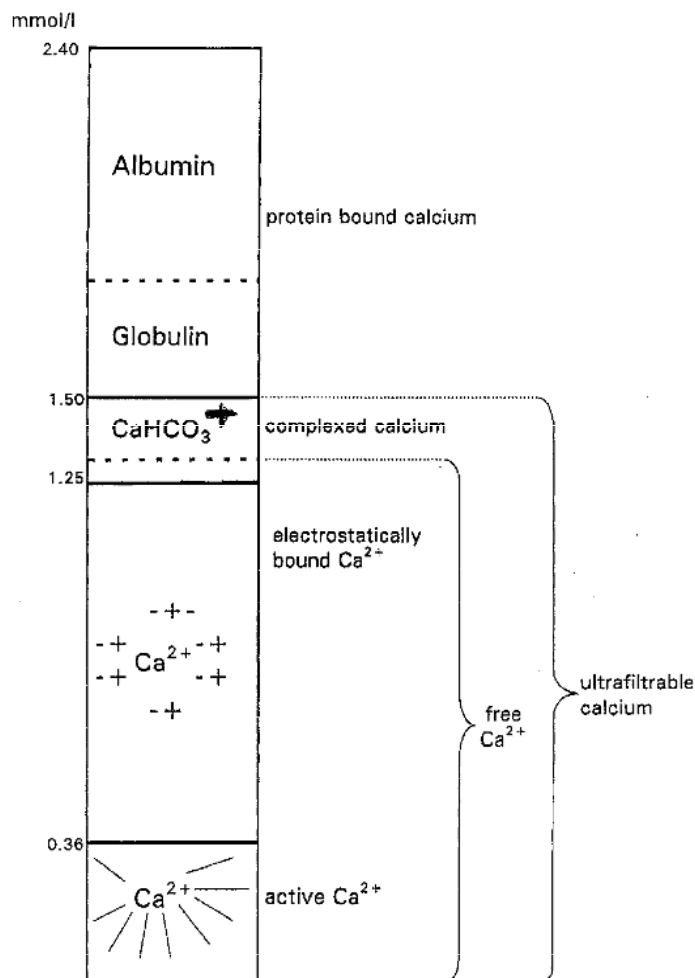
V terapii metabolických osteopatií se používá se kalcitonin lososí, lidský nebo dikarbaanalog úhořího. Běžně lososí (Calcitoninum salmonis), jako aerosol aplikovaný do nosu, 2 - 5 - 10 dávek po 40 µg (200 IU) denně. Lidského se podává do 1 mg denně (ekv. jen 25 µg lososího).

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 Ca^{2+} .



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

Přibližně polovina (kolem 46 %) 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 HCO_3^- a fosfáty - **neionizované difuzibilní kalcium** (tento podíl se v hodnocení zpravidla zanedbá).

Rozhodující pro posouzení dostupnosti kalcia jsou jen volné ionty 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-[Ca²⁺] – 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* Ca²⁺, která však bývá jen kolem 0,38 mmol/l (při iontové síle krevního séra má aktivitní koeficient Ca²⁺ hodnotu cca 0,30). Proto se výsledek měření vydává v podobě tzv. *adjustované aktivitní koncentrace* (takové *látkové* koncentrace Ca²⁺ v kalibračním roztoku odpovídajícím séru, která má stejnou aktivitu Ca²⁺ 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 [Ca²⁺] 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 pětkrát 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 μ kat/l**,

děti a do 20 let věku **1,0 - 8,0 μ 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 Ca^{2+} a fosfátu** močí (u prim. hyperparatyreózy je výrazně vyšší; zpočátku sice nižší, později hyperkalcemie zvýší nabídku 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 zjišťuje 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 Ca^{2+} z resorpce Sr^{2+} : Po požití 2,5 mmol SrCl_2 se stanoví v séru Sr^{2+} ihned (c_0) a po 240 min (c_{240}). Vypočte se $F_{c_{240}}$, normálně kolem **20 – 22 %** podaného 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 1α -hydroxylace kalcidiolu v tubulech zhorší střevní resorpci.

V obou případech pak hypokalcemie vede k **sekundární hyperparatyreóze**.

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 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 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 kalciolu** (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 α a β , 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 α -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 *parestázie* (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 spontánní 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 HCO_3^- .

Akutní vznik Ca-komplexů nebo vápníkových depozit

- mnohočetné krevní transfuze (citrát nebo i EDTA komplexuje 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 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 autoimunitní pluriglandulární endokrinopatie (protilátky proti buňkám paratyroidey), u akutního deficitu magnesia (znemožňuje stimulaci sekrece PTH hypokalcemií), u infiltrace paratyroidey 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 α -hydroxylace kalcidiolu, inhibovaná též u renálního selhání hyperfosfatemii).

U dospělých (po uzavření epifyzárních štěrbin) vede k **osteomalacii** - lokalizované demineralizace osteoidu zejm. pánve, 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)₂₃

Méně obvyklé typy křivice nebo osteomalacie:

Vitamin D rezistentní rachitis typ I (pseudovitamin 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 hyperparatyroidismus (hyperkalcemie vyvolaná PTH převyší $TmCa$ (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

přibl. **30 - 80 mmol / d**



(Al^{3+} a kalcium)



absorpce
15 - 55 mmol / d



ECT (celkem jen 55 mmol)

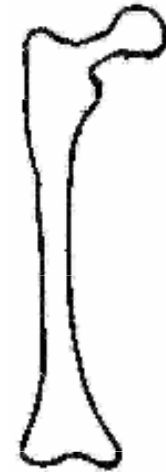
1,0 mmol / l anorg. fosfát

2,5 mmol / l fosfát. estery

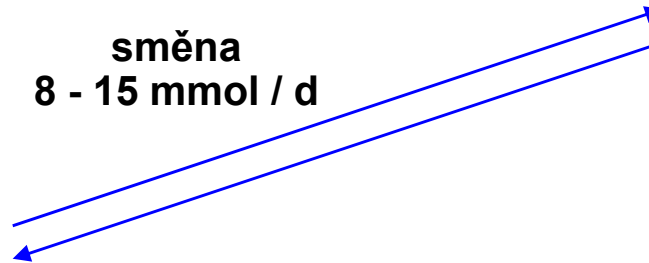
Minerální depozita

15 - 25 mol PO_4^{3-}

(80 - 85 % celkových)



směna
8 - 15 mmol / d



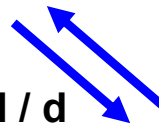
ICT (15 - 19 % celkových)

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 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 H_2PO_4^-), zprostředkovaně též **alkalóza** (hypokalcemie 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 **neodkladně oddělit sérum od koagula**.

Denní výkyvy jsou v rozpětí 12 -22 %, výrazně větší než u kalcemie, Nízké ráno, nejvyšší k večeru nebo v noci, tento cirkadiánní rytmus mizí po několikadenním hladovění. Dále závisí na příjmu potravy - po jídle hodnoty nižší (zvýšení glukosemie, anabolický účín insulinu), 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_i** 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 hypofosfatemí.

Za nejvhodnější parametr se pokládá tzv. **renální práh pro fosfát** – teoretická koncentrace fosfátu ve filtrátu (je shodná s plazmou), do jejíhož dosažení je všechen 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 neředitelným 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 O₂ 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** (Al³⁺ 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 hematologické malignity).

Zvýšená eliminace fosfátu

- **Snížená tubulární reabsorpce** u zvýšené sekrece PTH u hyperparatyreóz, křivice a osteomalacie,
- **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.**