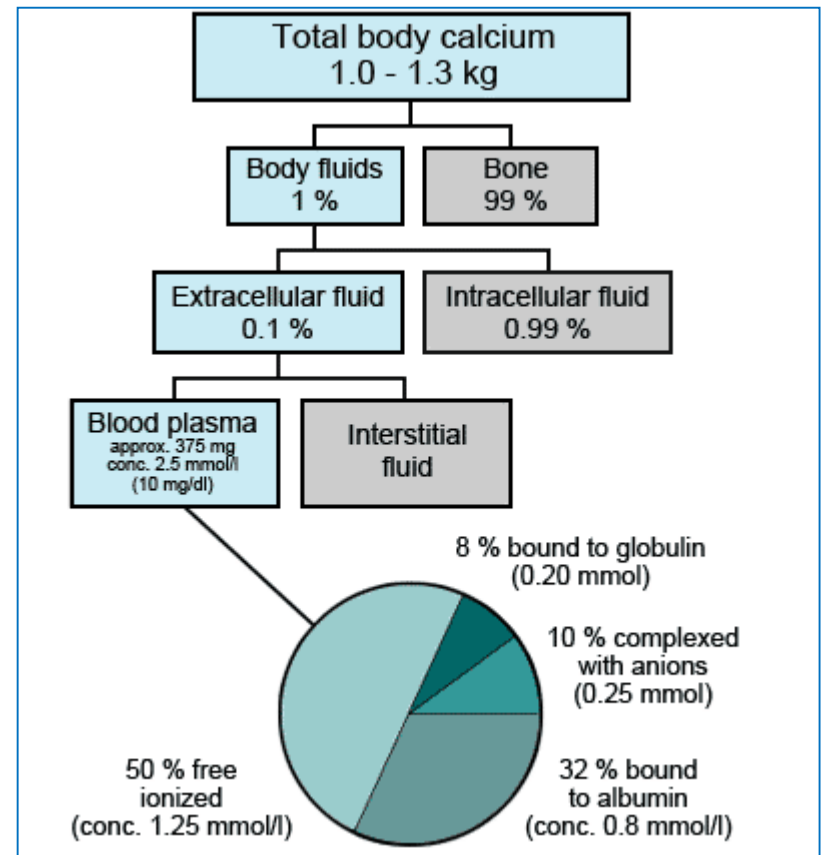


Kalcium

Metabolismus, poruchy homeostázy

Patofyziologie kalcia

- 98% kalcia je deponováno v kostech
- 2% v cirkulaci – z toho polovina volné kalcium (ionizované Ca^{2+})
- Posledně zmíněné aktivní
- 1% vázáno na proteiny



Plasma calcium concentration

	mg/dL	meq/L	mmol/L	% total
Free ionized	5.0	2.5	1.25	50
Protein-bound	4.2	2.1	1.05	44
Complexed	0.8	0.4	0.2	6
Total	10	5.0	2.50	100

↑ **Alkalosis:**

pH 7.45

pH 7.35

↓ **Acidosis:**

increased calcium binding to protein;
decreased ionised fraction

Each 0.1 decrease in pH increases
ionized calcium by 0.05 mmol/L

decreased calcium binding to protein;
increased ionised fraction

Mnohočetné biologické funkce kalcia

- Buněčná signalizace
- Neuronální transmise
- Svalové funkce
- Krevní srážení
- Enzymatický kofaktor
- Membránové a cytoskeletální funkce
- Sekrece
- Biomineralizace

Kalcium v krvi - 10mg/100 ml (2,5 mmol/l)	Dieta
<p>Nedifúzibilní – 3,5 mg /100 ml Vázané na albumin – 2,8 Vázané na globuliny – 0,7 Difúzibilní – 6,5 mg/100 ml Ionizované – 5,3 Komplexně vázané – 1,2 mg/100 ml s bikarbonátem – 0,6 mg/1000 ml s citrátem - 0,3 mg/100 ml s fosfátem – 0,2 mg jinak Blízko k saturačnímu bodu tkáňová kacífikace ledvinné kameny</p>	<p>Kalcium v potravě Mléko a mléčné výrobky Dietní doplňky Jiné potraviny Jiné dietní faktory regulující absorpci kalcia Laktóza</p>

Urinary Calcium	Regulation of Urinary Calcium
<p>Daily filtered load 10 gm (diffusible) 99% reabsorbed</p> <p>Two general mechanisms Active - transcellular Passive - paracellular</p> <p>Proximal tubule and Loop of Henle reabsorption Most of filtered load Mostly passive Inhibited by furosemide</p> <p>Distal tubule reabsorption 10% of filtered load Regulated (homeostatic) stimulated by PTH inhibited by CT vitamin D has small stimulatory effect stimulated by thiazides</p> <p>Urinary excretion 50 - 250 mg/day 0.5 - 1% filtered load</p>	<p>Hormonal - tubular reabsorption PTH - decreases excretion (clearance) CT - increases excretion (calciuretic) 1,25(OH)₂D - decreases excretion</p> <p>Diet Little effect Logarithmic</p> <p>Other factors Sodium - increases excretion Phosphate - decreases excretion Diuretics - thiazides vs loop thiazides - inhibit excretion furosemide - stimulate excretion</p>

Calcium in urine

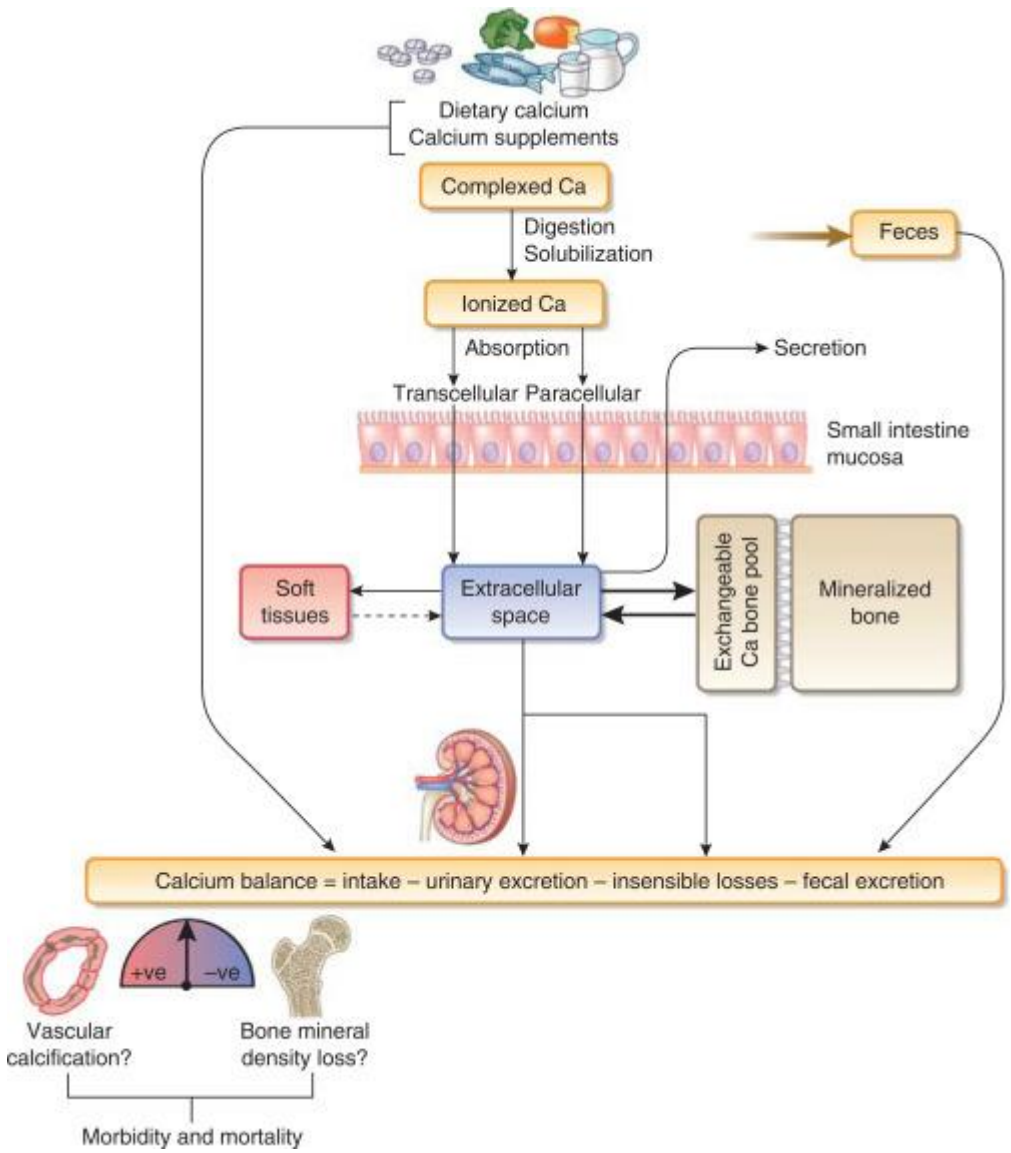
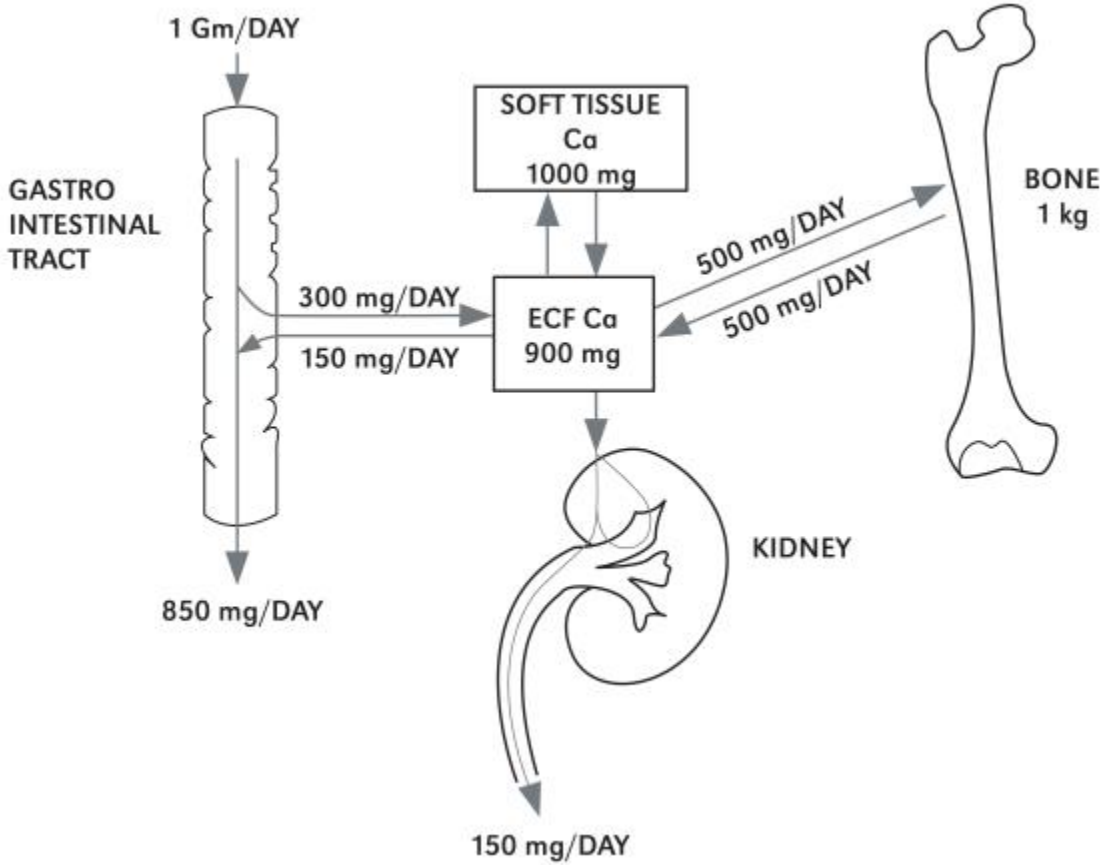
Hypocalciuria

- drugs can decrease urine calcium, including thiazide diuretics, benzothiadiazide diuretics (like chlorthalidone), and estrogen.
- hypoparathyroidism, pseudohypoparathyroidism,
- rickets,
- hypothyroidism,
- steatorrhea, and
- nephrosis.

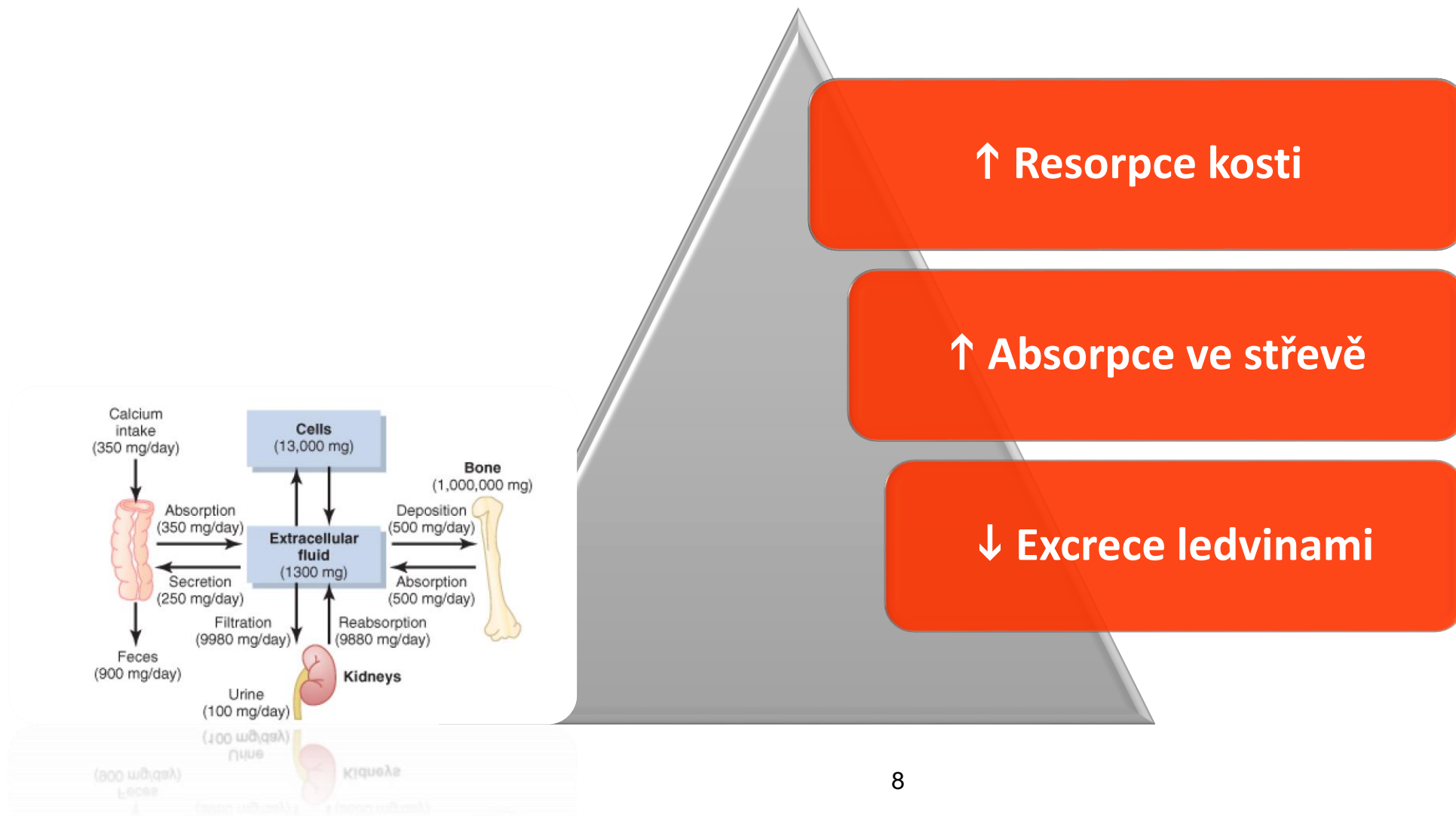
Hypercalciuria

- hyperparathyroidism,
- diseases include multiple myeloma (or any osteolytic neoplasm),
- osteoporosis,
- vitamin D overdose,
- renal tubular acidosis,
- hyperthyroidism,
- Paget's disease,
- Sarcoidosis, and
- drugs containing calcium (such as some antacids) and calcium supplements can lead to direct increases in urine calcium.

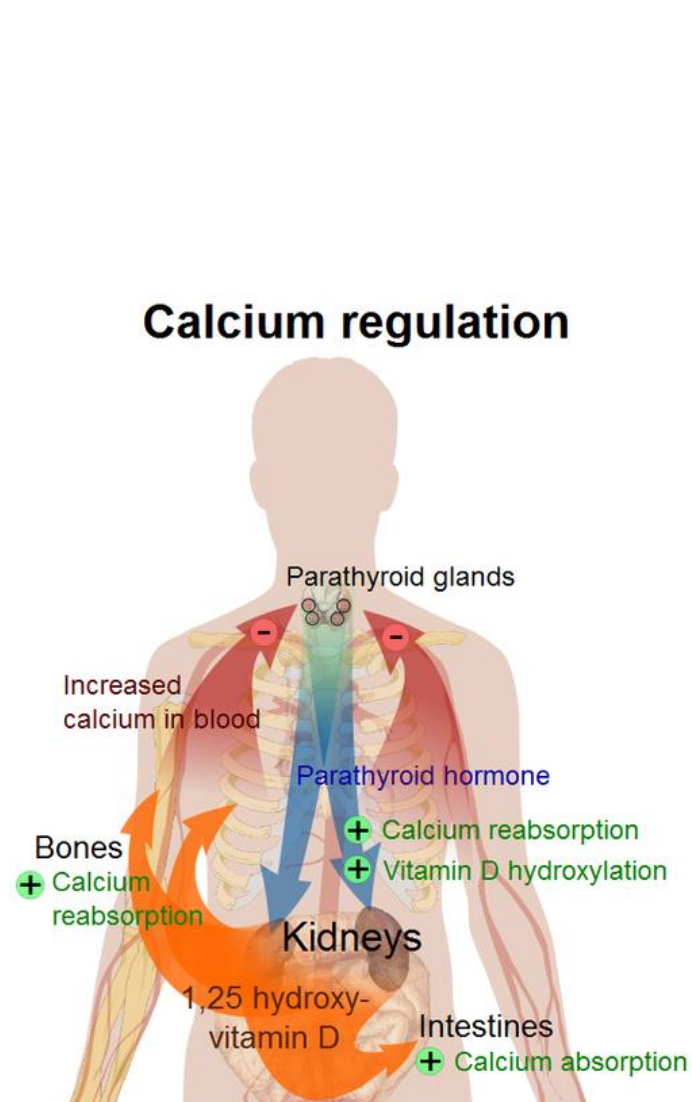
Balance per day



Homeostáza kalcia



Homeostáza kalcia



Parathyroidní hormon

1,25 DHC - Vitamin D

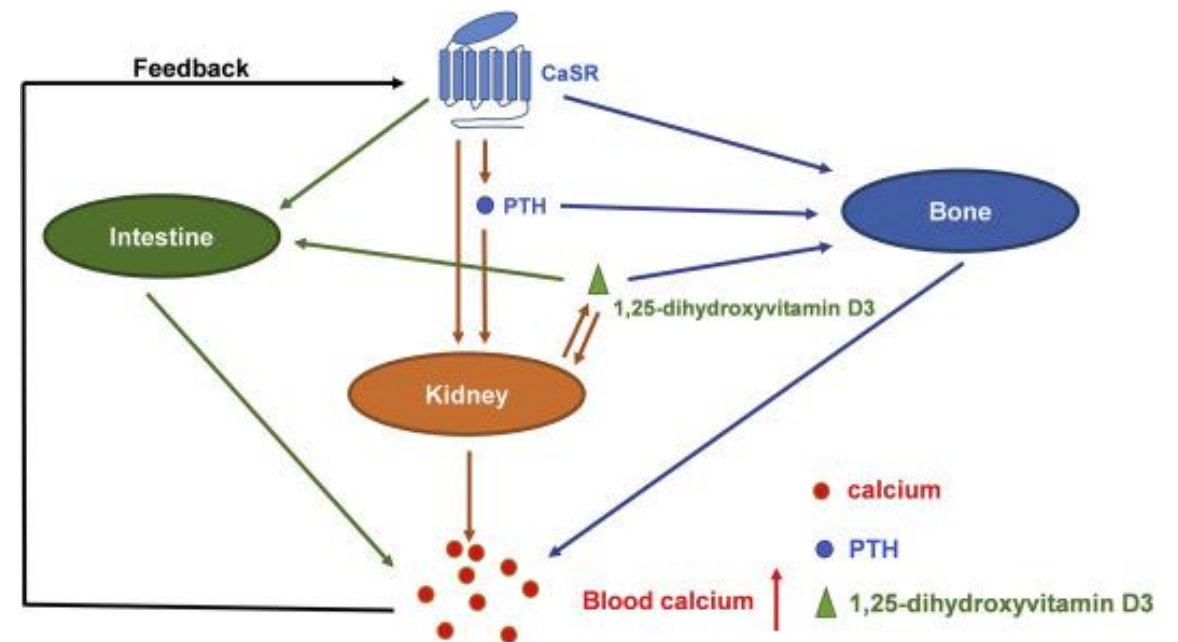
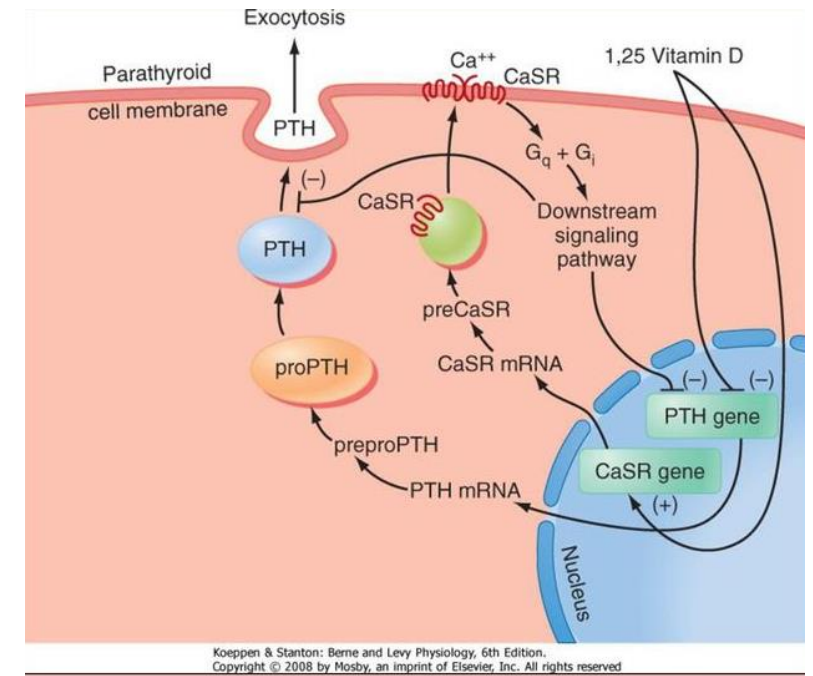
Kalcitonin

Kontrola hladin Ca^{2+}

Hormon	Efekt	Bone	Gut	Kidney
PTH	$\uparrow \text{Ca}^{2+}$ $\downarrow \text{Po}_4$	Zvyšuje Osteoclasty	Nepřímo via Vit. D	Ca reab. Po ₄ exr.
Vitamin D3	$\uparrow \text{Ca}^{2+}$ $\uparrow \text{Po}_4$	Nepřímý efekt	$\uparrow \text{Ca}^{2+}$ $\uparrow \text{Po}_4$ absorption	Nepřímý efekt
Kalcitonin	$\downarrow \text{Ca}^{2+}$ $\downarrow \text{Po}_4$	Inhibuje Osteoclasty	Nepřímý efekt	Ca^{2+} & Po_4 excrece

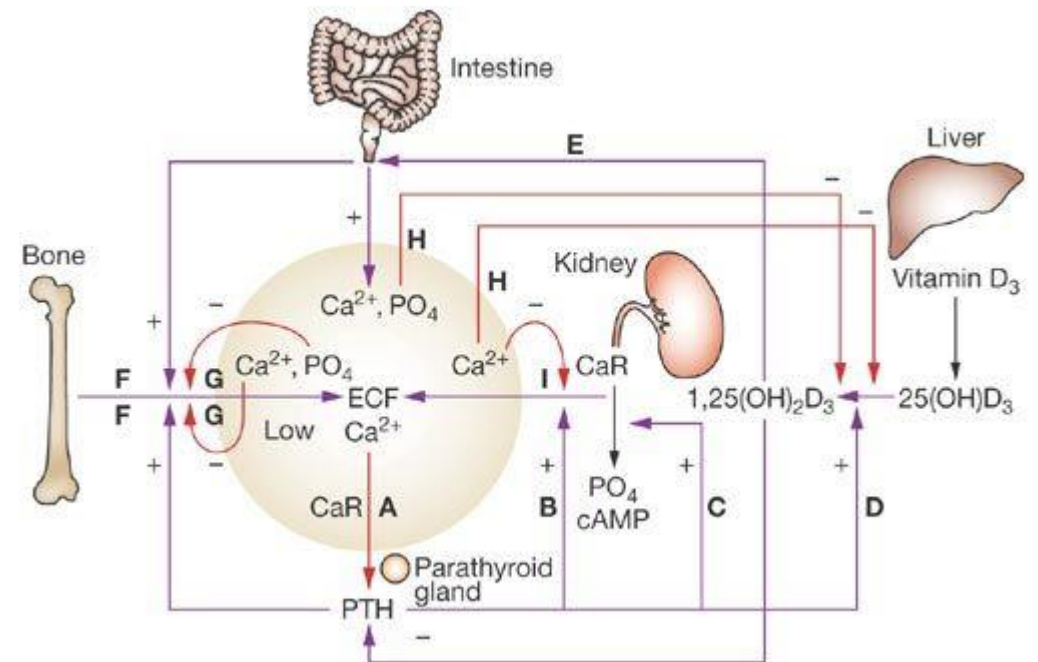
Regulace Ca^{2+} v ECT

- Příštítná tělíska detekují hladinu kalcia v ECT pomocí kalcium-sensing receptoru - CaSR
- člen rodiny G protein-coupled receptor se sedmi hydrofilními transmembránovými helixy, zakotvenými v plasmatické membráně.



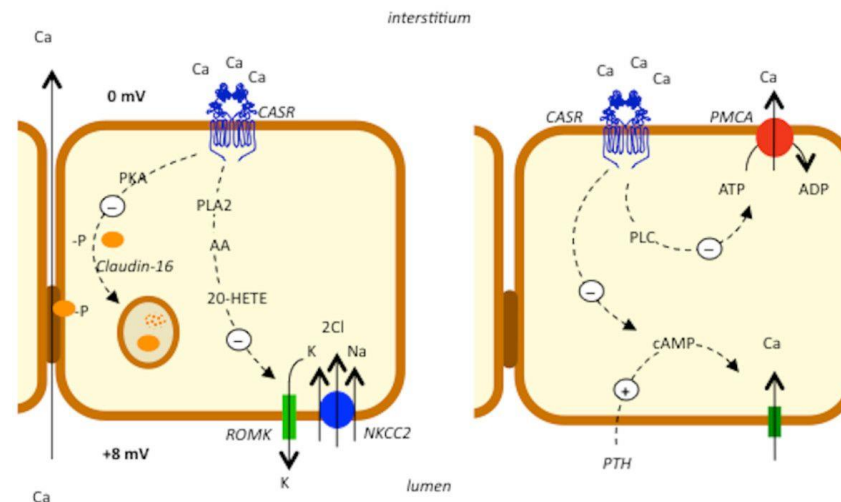
Exprese kalciového senzoru

- Buňky parathyreoidey, C buňky štítné žlázy - řízení produkce PTH a kalcitoninu.
- Buňky ledvin, osteoblasty, hematopoetické buňky, slizniční buňky GIT.
- Všechny tyto buňky tak reagují na hladinu kalcia v krvi.



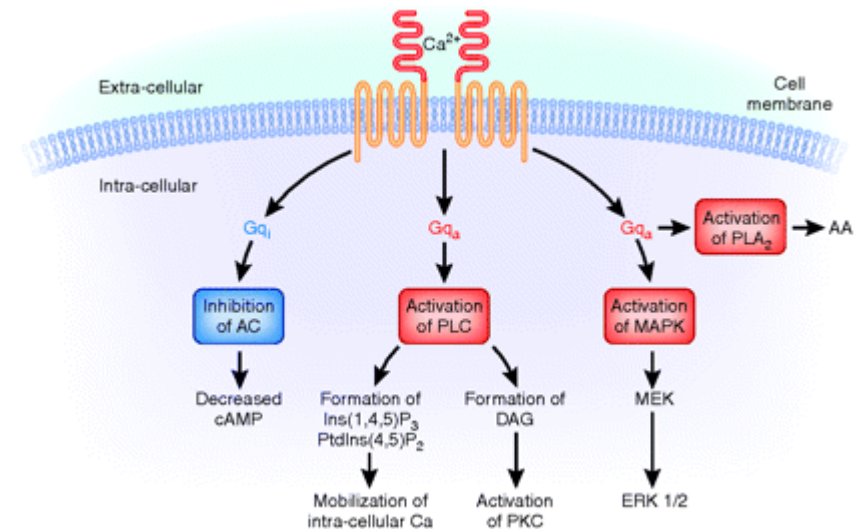
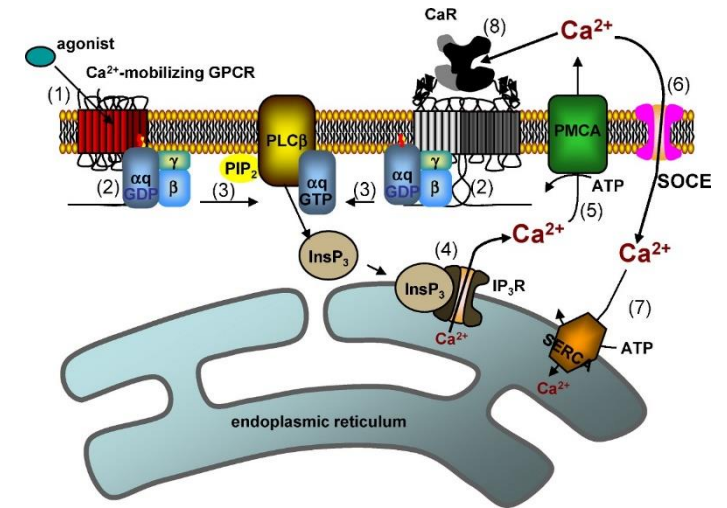
Funkční souvislosti senzoru pro kalcium

- CaSR se nachází v celém tubulárním systému
- CaSR v tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky může odpovídat na zvýšenou hladinu kalcia v ECT aktivací fosfolipázy A2, což povede k redukci aktivity kotransportéru Na/K/2Cl a aktivity apikálního kanálu pro K⁺ a k redukci paracelulární reabsorbce kalcia a magnézia.
- Nárůst kalcia v ECT antagonizuje efekt PTH na tento segment nefronu, takže kalcium zde samo spolupracuje na udržení vlastní homeostázy. Inhibice reabsorbce NaCl a ztráta NaCl do moči u závažné hyperkalcémie pak může vést k *hypovolémii*.

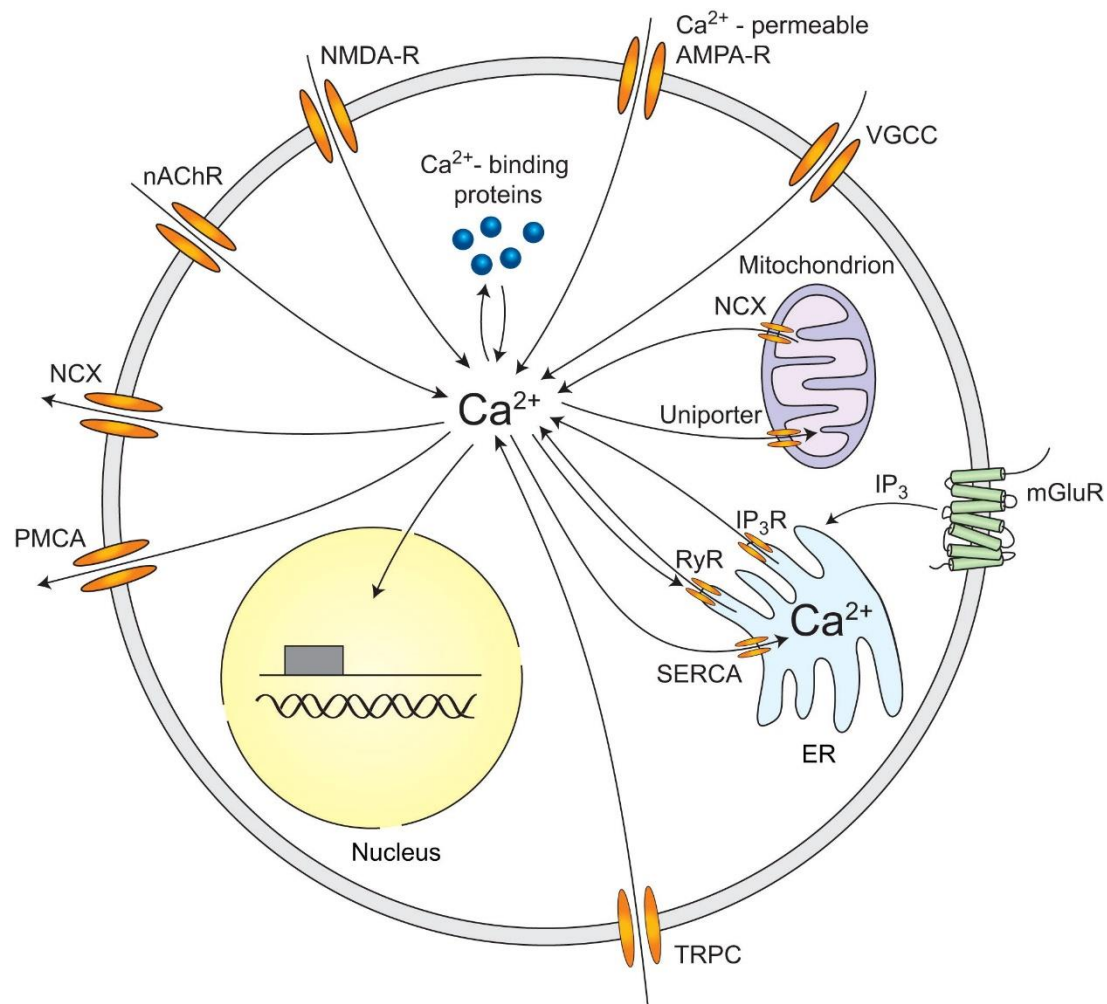


Aktivace kalciového senzoru má dva hlavní signálně transdukční efekty:

- Aktivaci fosfolipázy C, která vede k aktivaci druhých posů diacylglycerolu a inositol trisfosfátu.
- Inhibici adenylát cyklázy, která vede ke snížení intracelulární koncentrace cAMP.
- Senzor může aktivovat také mitogenem aktivované protein kinázy (MAPK)



Buňka a kalcium



- neuron – koncentrace 50 – 100 nM
- Kalciové pufry – sledování dynamiky volného kalcia intracelulárně
 - parvalbumin, calbindin-D28k, calretinin

Kalcium v buňce

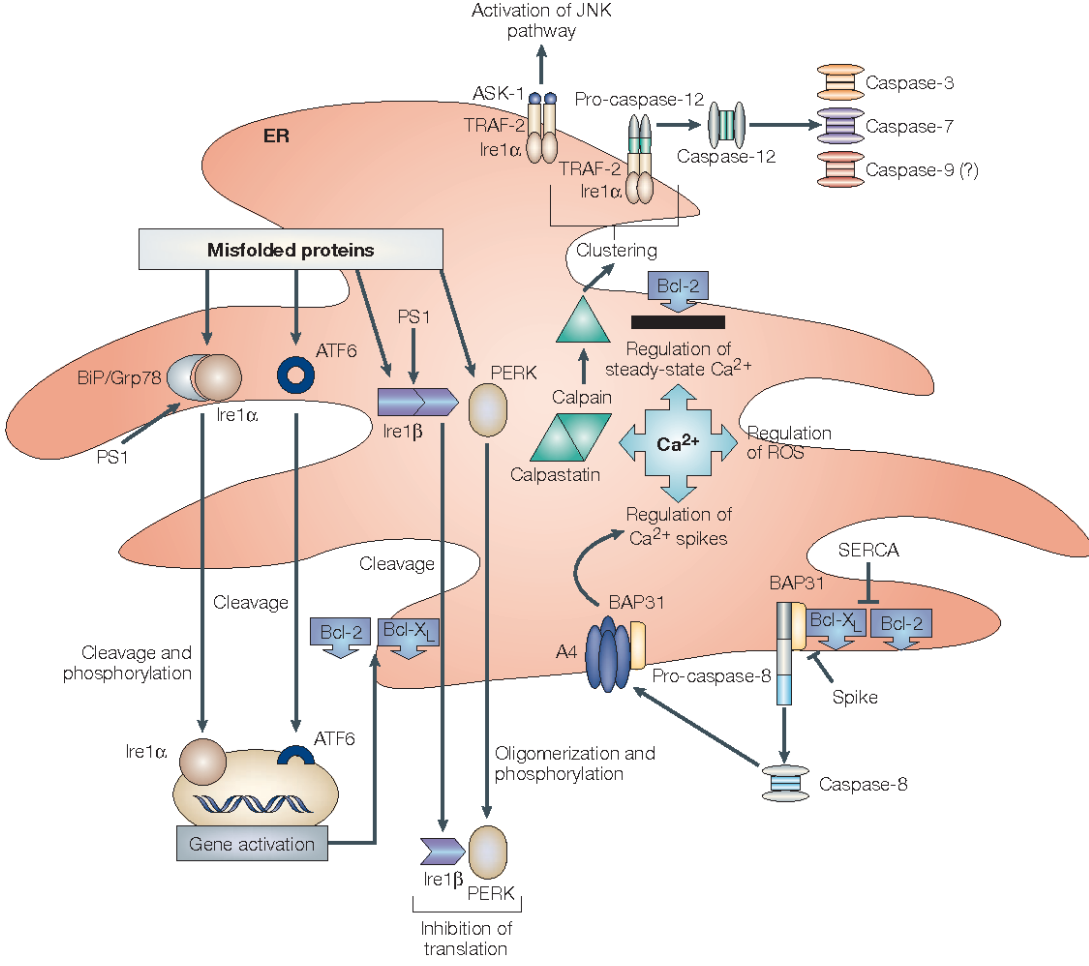
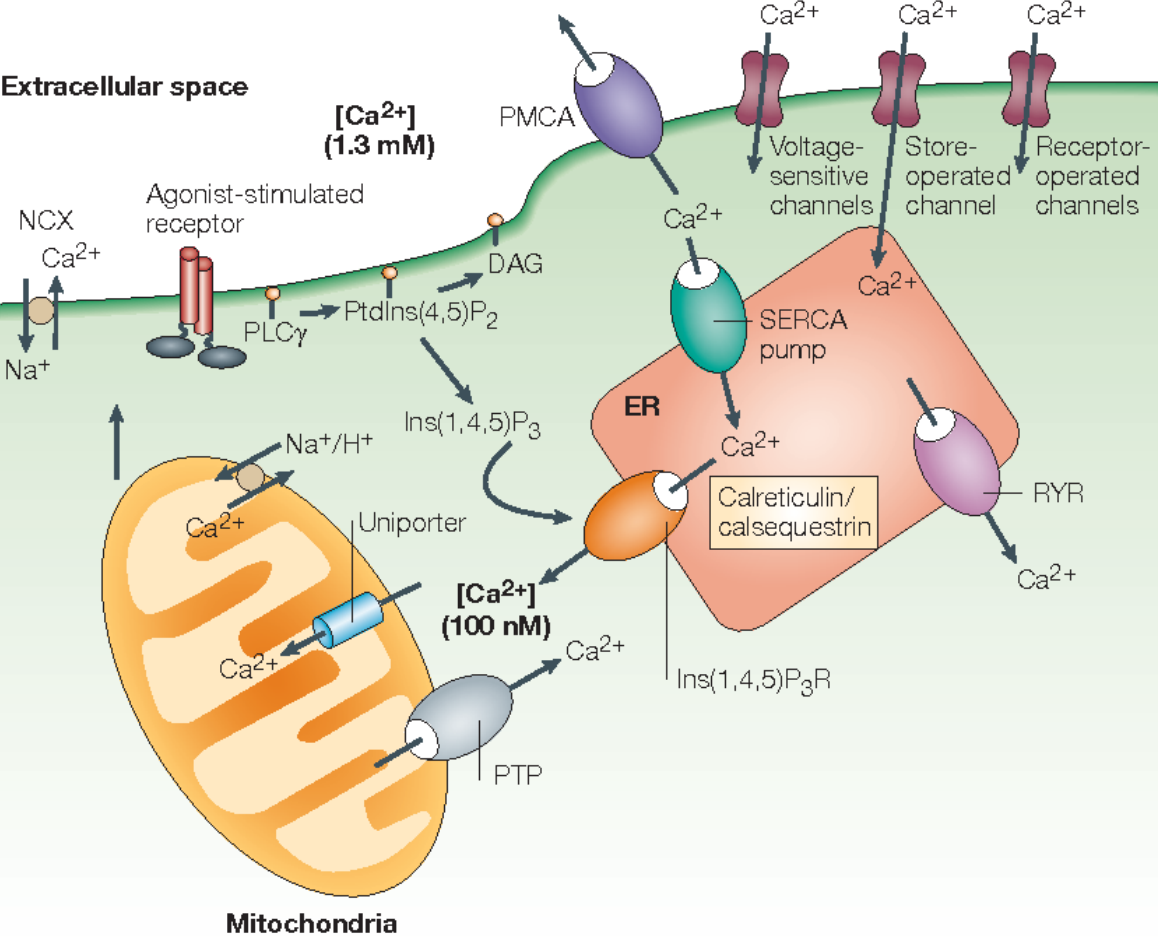


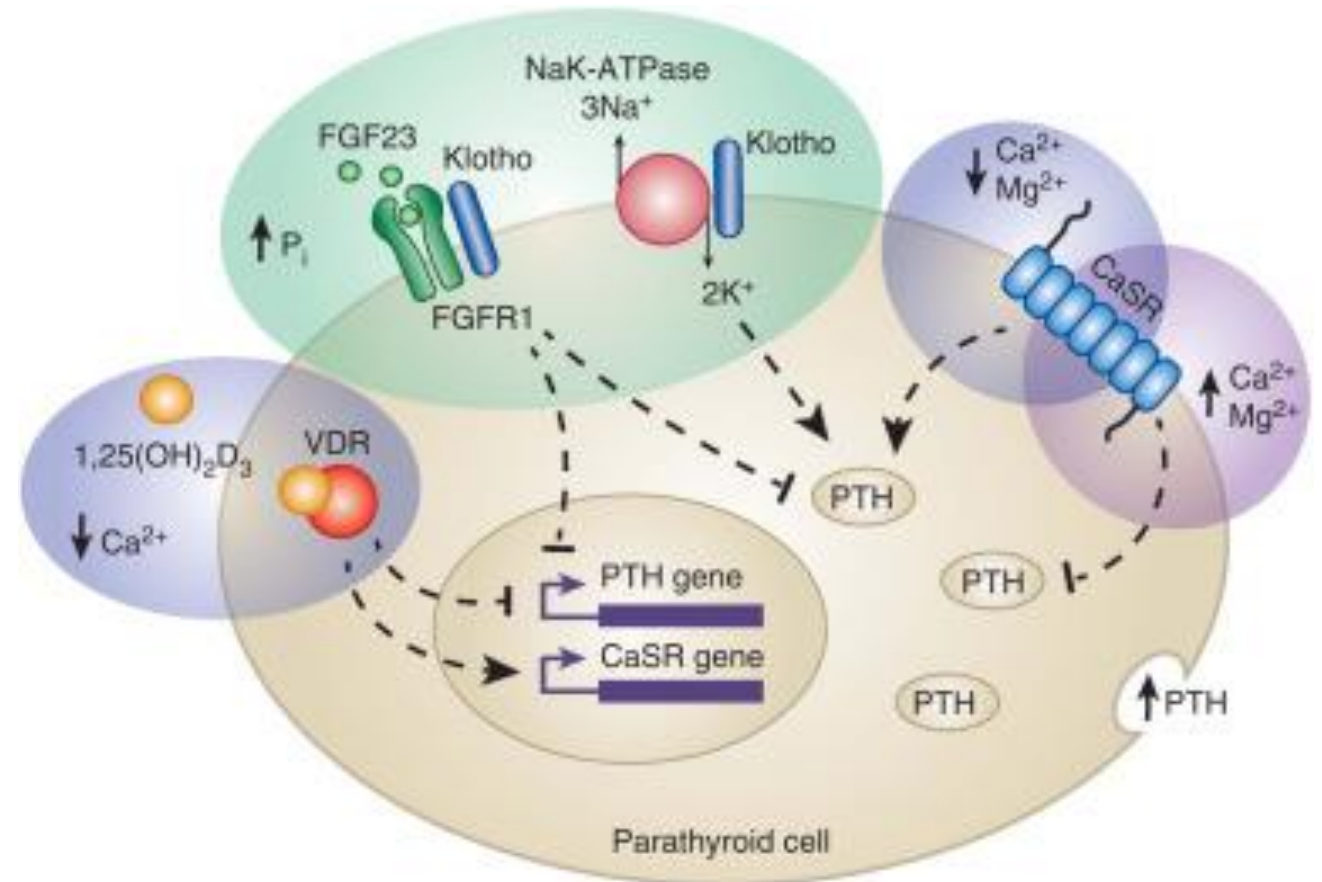
Figure 2 | ER stress: causes and consequences. The accumulation of unfolded or misfolded proteins stimulates the

Kalcium-fosfátová rovnováha

Distribuce kalcia, fosforu a hořčíku			
	Celkový obsah v těle, g	% v kostech	% v měkkých tkáních
Kalcium	1000	99	1
Fosfor	600	85	15
Hořčík	25	65	35

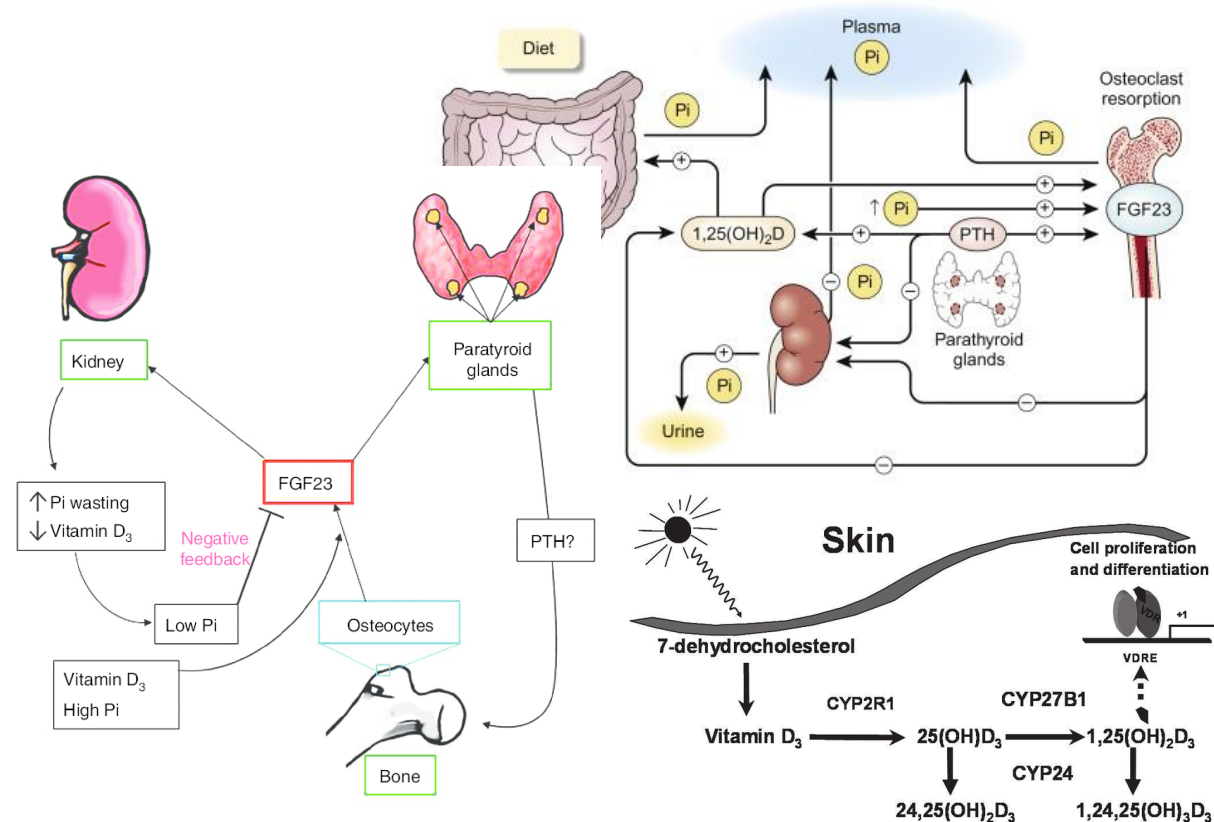
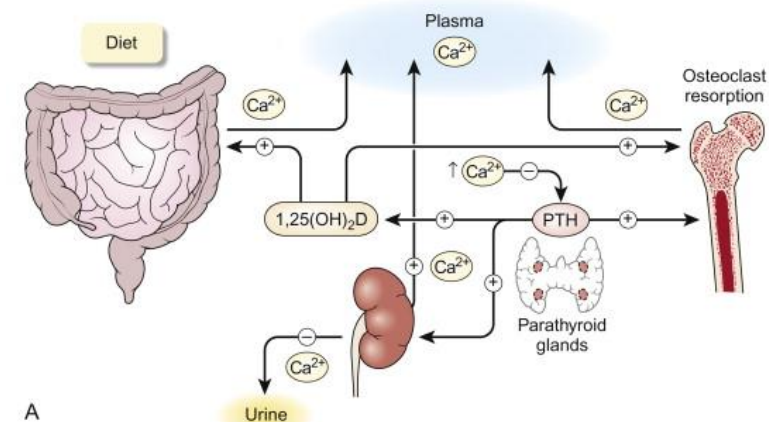
Magnesium

- Magnesémie ovlivňuje negativně zpětnovězně sekreci PTH
- Míra aktivace sekrece je však až 3x menší než v případě kalcia



Kalcium-fosfátová rovnováha

- Role FGF-23
- Hormon predominantně produkován osteoblasty/osteocyty
- hlavní funkcí
 - inhibice renální tubulární reabsorpce fosfátů a
 - potlačení cirkulačních hladin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ snížením tvorby Cyp27b1 a stimulací katabolismu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zprostředkované Cyp24.

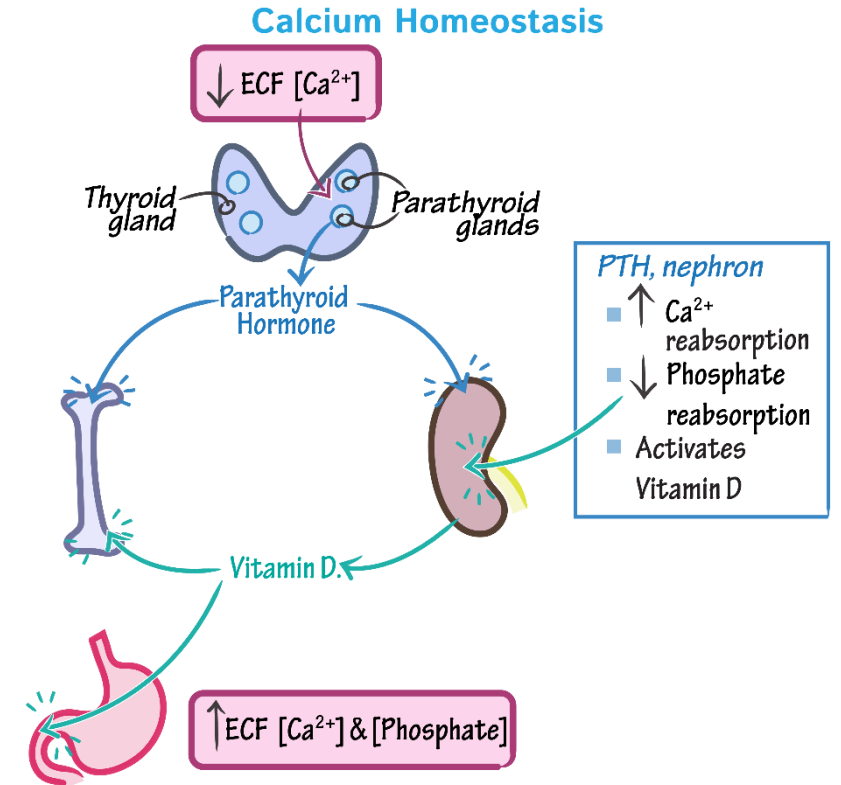


Příštítná tělíska



Parathormon (PTH)

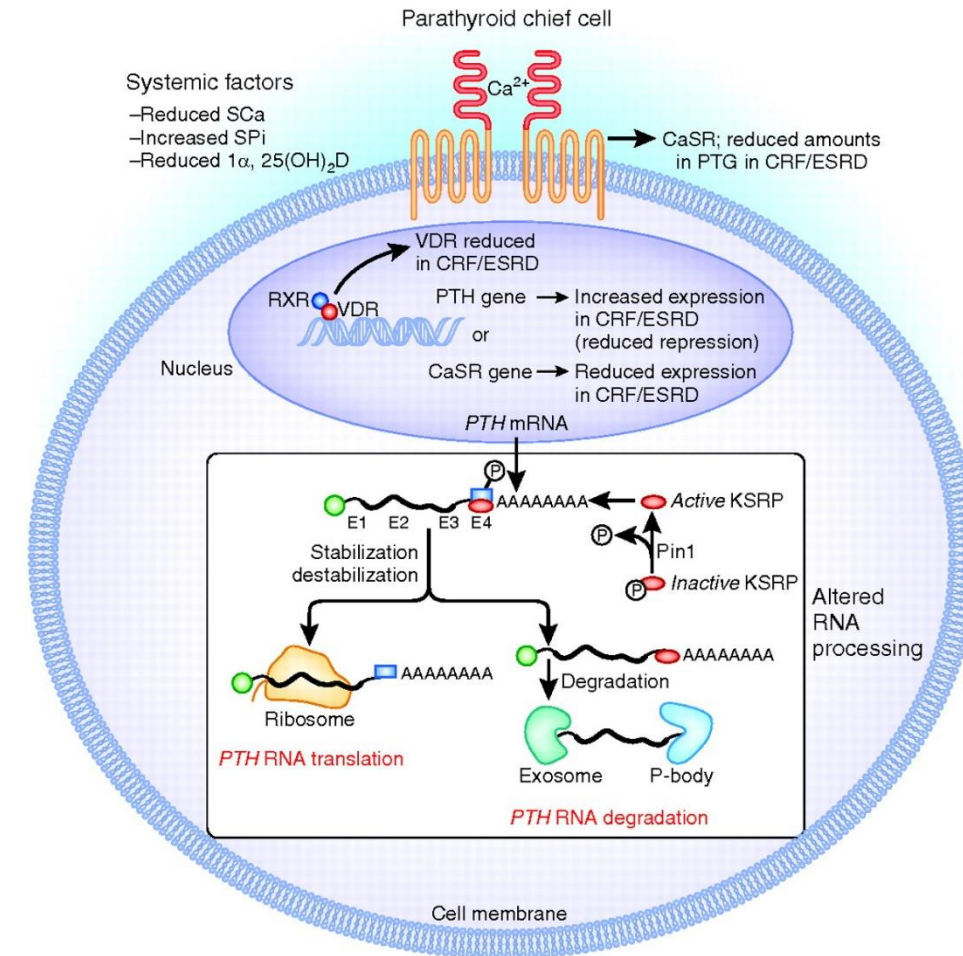
- zvyšuje hladinu kalcia v krvi 3 hlavními způsoby:
- Stimuluje produkci biologicky aktivní formy vitamínu D ledvinami.
- Podporuje mobilizaci kalcia a fosfátů z kosti. K zachování kalcium fosfátového součinu podporuje vylučování fosfátů ledvinami (fosfaturický efekt).
- Maximalizuje tubulární reabsorpci kalcia v ledvinách, což vede k minimálním ztrátám kalcia močí (u zdravých ledvin).



Parathormon (PTH)

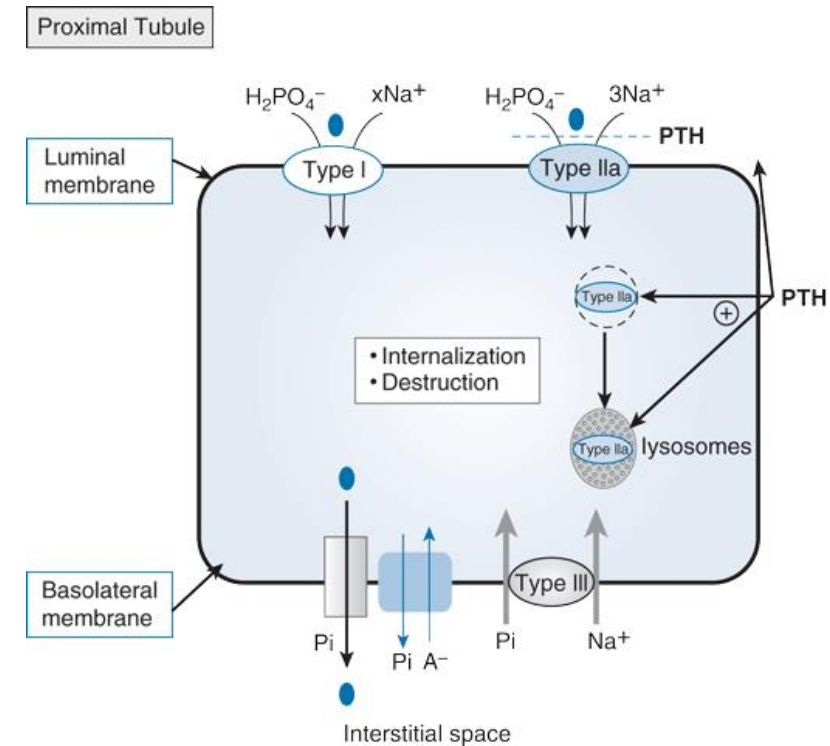
- PTH je peptid o 84 AK, jehož bioaktivita je dána 34 AK na NH₂-terminální konci.
- Hlavním regulátorem sekrece PTH z parathyreoidey je ***obsah kalcia v extracelulární tekutině (ECT)***.
- Vztah mezi kalcíem v ECT a sekrecí PTH je řízen podle inverzní sigmoidální křivky charakterizované maximální sekreční rychlostí při nízkém kalcii v ECT, "set pointem", což je hodnota kalcia v ECT, která snižuje PTH na polovinu maxima, a minimální sekreční rychlostí při vysokých hladinách kalcia v ECT.

- Nárůst kalcia zvyšuje degradaci PTH, pokles hladin kalcia v ECT povede k poklesu intracelulární degradace PTH, takže dochází k sekreci více **bioaktivních** (nedegradovaných) molekul PTH.
- **Bioinaktivní** fragmenty PTH, které se mohou tvořit i v játrech, jsou štěpeny v ledvinách.
- Nízké hladiny kalcia v ECF vedou ke zvýšení transkripce genu pro PTH a ke zvýšení stability mRNA pro PTH.
- Chronická hypokalcémie může vést k proliferaci parathyreoidey a ke zvýšení její sekreční kapacity.



1. Účinky na ledvinu

- PTH - malý vliv na modulaci kalciových toků v proximální tubulu,
 - kde se reabsorbuje 65% filtrovaného kalcia v rámci celkového objemu transportu solutů, jako je Na^+ a voda.
- PTH se váže na svůj receptor, **PTH/PTHrP receptor typu I (PTHR)**,
 - transmembránový G protein-coupled protein, který uskutečňuje signální transdukcii jak cestou adenylátcyklázy (AC), tak cestou fosfolipázy C.
- Stimulace AC s tvorbou cAMP je zřejmě hlavním mechanismem, kterým PTH způsobuje internalizaci kotransportéru Na^+/Pi (anorganický fosfát) typu II, což vede poklesu reabsorbce fosfátů a k **fosfaturii**.
- Asi 20% filtrovaného kalcia se reabsorbuje v kortikálních tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky
- 15% se reabsorbuje v distálních tubulech, po vazbě PTH na PTHR, prostřednictvím signální transdukce přes cAMP.
- V tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky se zvyšuje aktivita $\text{Na}/\text{K}/2\text{Cl}$ kotransportéru, který řídí reabsorbci NaCl a stimuluje také paracelulární reabsorbci kalcia a magnézia.



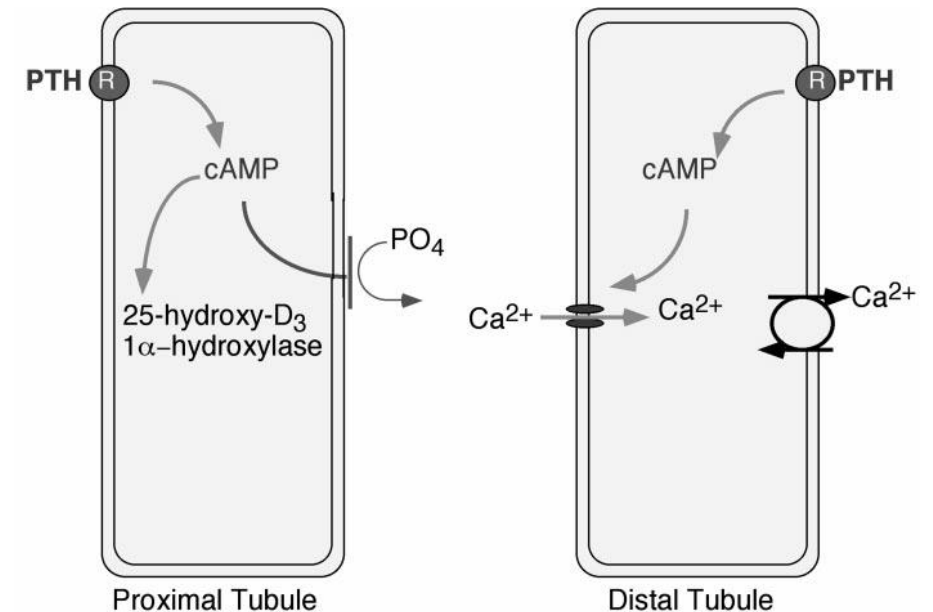
Source: Molina PE: *Endocrine Physiology*, 4th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

1. Účinky na ledvinu

V distálním tubulu PTH zase ovlivní *transcelulární transport kalcia*. Tento proces zahrnuje několik kroků:

- přesun lumenálního Ca^{2+} do renální tubulární buňky kanálem „transient receptor potential channel“ (TRPV5)
- translokaci Ca^{2+} přes tubulární buňku od apikálního k bazolaterálnímu povrchu prostřednictvím proteinů jako kalbindin-D28K
- aktivní vyloučení Ca^{2+} z tubulární buňky do krve cestou výměníku $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ (NCX1).

PTH zjevně stimuluje reabsorpci Ca^{2+} v distálním tubulu zvýšením aktivity NCX1 mechanismem závislým na cAMP.



1. Účinky na ledvinu

- PTH může po vazbě na PTHR stimulovat také 25(OH)D3-1-alfa hydroxylázu, což vede ke zvýšení syntézy 1,25(OH)2D3.

PTH může také inhibovat reabsorpci Na^+ a HCO_3^- v proximálním tubulu inhibicí

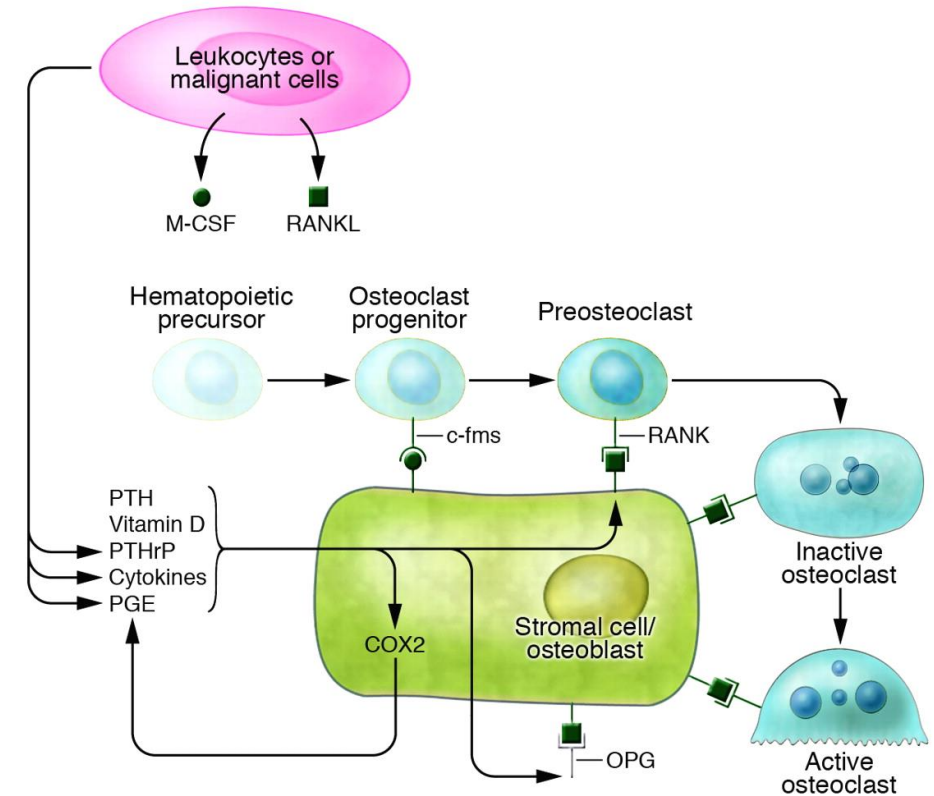
- Na^+/H^+ výměníku apikálního typu 3,
- Na^+/K^+ -ATPázy na bazolaterální membráně
- Na^+/Pi -kotransportu na apikální straně proximální tubulární buňky.

2. Účinky na kost

- V kosti se vyskytují PTHR na buňkách osteoblastického fenotypu, které jsou mezenchymálního původu, nevyskytují se na osteoklastech původu hematogenního.
- V postnatální době je hlavní fyziologickou rolí PTH udržovat normální kalciovou homeostázu podporou osteoklastické resorbce kosti a uvolňováním kalcia do ECT.
- Tento účinek PTH na zvyšující se osteoklastickou resorbci kosti je nepřímý, prostřednictvím PTHR na pre-osteoblastických stromálních buňkách a podporou produkce **RANKL (receptor activator of NFkappaB ligand)**, což je člen rodiny tumor necrosis factor.

2. Účinky na kost

- Jako důsledek zvýšení kapacity pro RANKL vstupovat do interakce se svým receptorem (RANK) na buňkách osteoklastického původu se snižují hladiny solubilního „decoy“ receptoru pro RANKL, tzv. **osteoprotegerinu** v krvi.
- **Mnohoaderné osteoklasty** vznikají z hemotogenních (monocyty/makrofágové linie) a prekurzorů a diferencují se v monojaderné prekurzory, nebo fúzí a tvoří mnohojaderné osteoklasty. Ty mohou být aktivovány do podoby *osteoklastů resorbujících kost*.
- RANKL mohou řídit mnohé z těchto proliferačně/diferenciačně/fúzně/aktivačních kroků ve spolupráci s cytokiny a monocyte-colony stimulating faktorem (M-CSF).



Hyperparathyreoidismus - primární

- Adenom příštítných tělísek – solitární
 - 70 – 80% primárních
- Idiopatická primární hyperplazie PT
- Karcinom PT – vzácný
- Familiární hyperparathyreoza
 - Mnohočetné adenomy (MEN)
 - Familiární benigní hypokalciurická hyperkalcemie
 - Těžká novorozenecká primární hyperparathyreoza
 - Inaktivační mutace pro CaSR - AR

TABLE 3

Lab Comparison

Hyperparathyroidism	Calcium	PTH	Vitamin D	Phosphate
Primary	↑	↑ →	↑	↓
Secondary	↓ →	↑	↓	↑ or ↓
Tertiary	↑	↑↑	↓	↑

Key: ↑ Elevated, ↓ decreased, → normal.

Source: Brashers. *Pathophysiology*. 2015.⁶

Hyperparathyreoidismus - sekundární

- Renální insuficience
- Hypovitaminoza D
- Malasorpční syndromy
 - Celiakie
 - Poruchy sekrece žluči a pankreatické šťávy

TABLE 3

Lab Comparison

Hyperparathyroidism	Calcium	PTH	Vitamin D	Phosphate
Primary	↑	↑ →	↑	↓
Secondary	↓ →	↑	↓	↑ or ↓
Tertiary	↑	↑↑	↓	↑

Key: ↑ Elevated, ↓ decreased, → normal.

Source: Brashers. *Pathophysiology*. 2015.⁶

Hypoparathyreoidismus - primární

- Poškození příštítných tělísek při operaci štítné žlázy
- Radiace
- Poškození u metabolických onemocnění
 - Wilsonova choroba – defekt metabolismu Cu
 - hemochromatóza – defekt metabolismu Fe
- Autoimunitní hypoparathyreoidismus
 - Postupný pokles funkce
- Kongenitální familiární hypoparathyreoidismus
 - AD, AR a X-vázaná porucha
- DiGeorgův syndrom
 - aplazie příštítných tělísek
- Po odstranění nádoru

TABLE 3

Lab Comparison

Hyperparathyroidism	Calcium	PTH	Vitamin D	Phosphate
Primary	↑	↑ →	↑	↓
Secondary	↓ →	↑	↓	↑ or ↓
Tertiary	↑	↑↑	↓	↑

Key: ↑ Elevated, ↓ decreased, → normal.

Source: Brashers. *Pathophysiology*. 2015.⁶

Hypoparathyreoidismus - sekundární

- Deficit hořčíku/hypomagnesemie – chornický!
- Hypervitaminoza D
 - z důvodu útlumu PTH sekrece díky vysoké hladině Ca !
- Zvýšená produkce PTHrP
 - hladina samotného PTH je nízká!

TABLE 3

Lab Comparison

Hyperparathyroidism	Calcium	PTH	Vitamin D	Phosphate
Primary	↑	↑ →	↑	↓
Secondary	↓ →	↑	↓	↑ or ↓
Tertiary	↑	↑↑	↓	↑

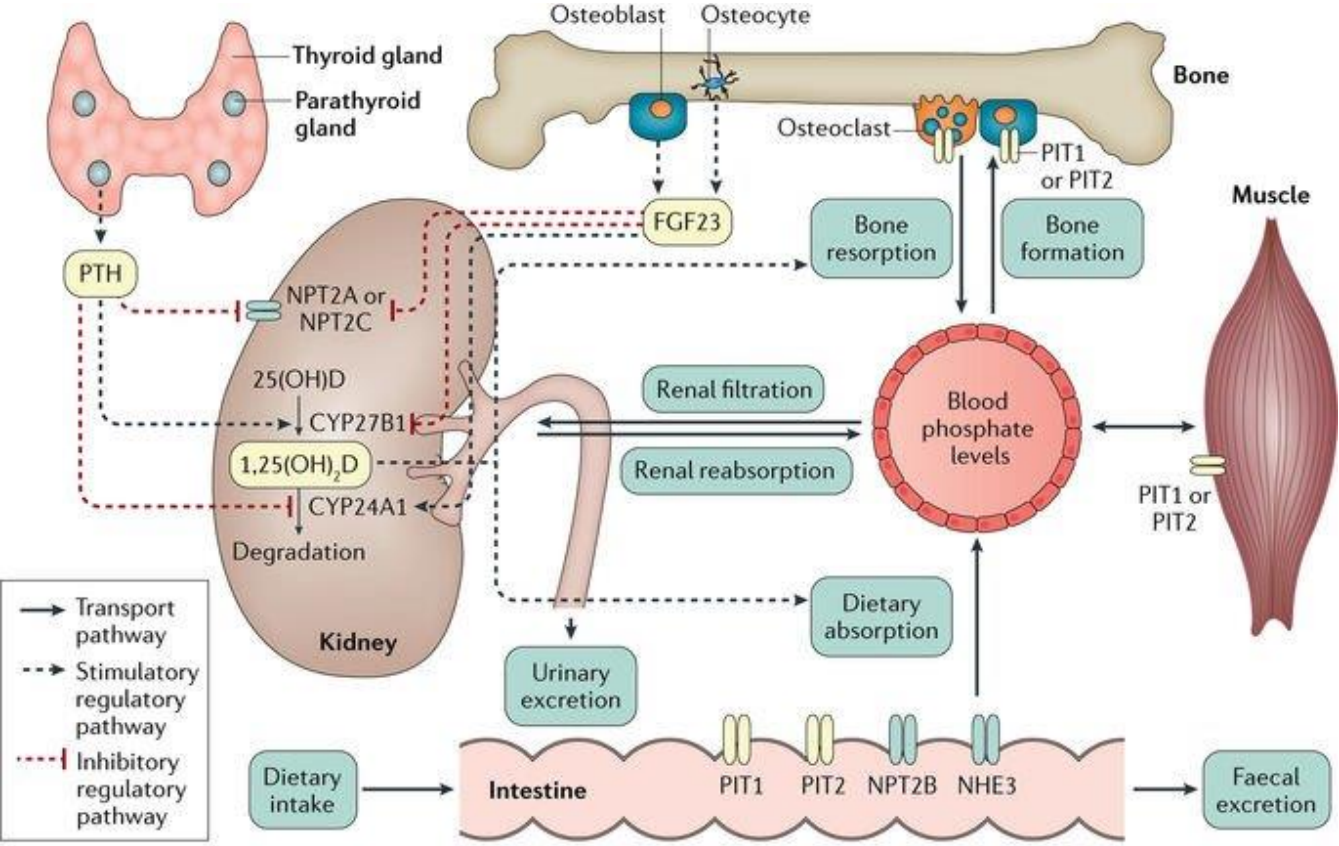
Key: ↑ Elevated, ↓ decreased, → normal.

Source: Brashers. *Pathophysiology*. 2015.⁶

Hypoparathyreoidismus

- Snížení PTH
- Hypokalcemie
 - Vzestup nervosvalové dráždivosti
 - Parestezie
 - Spazmy a kontrakce
- hyperfosfatemie

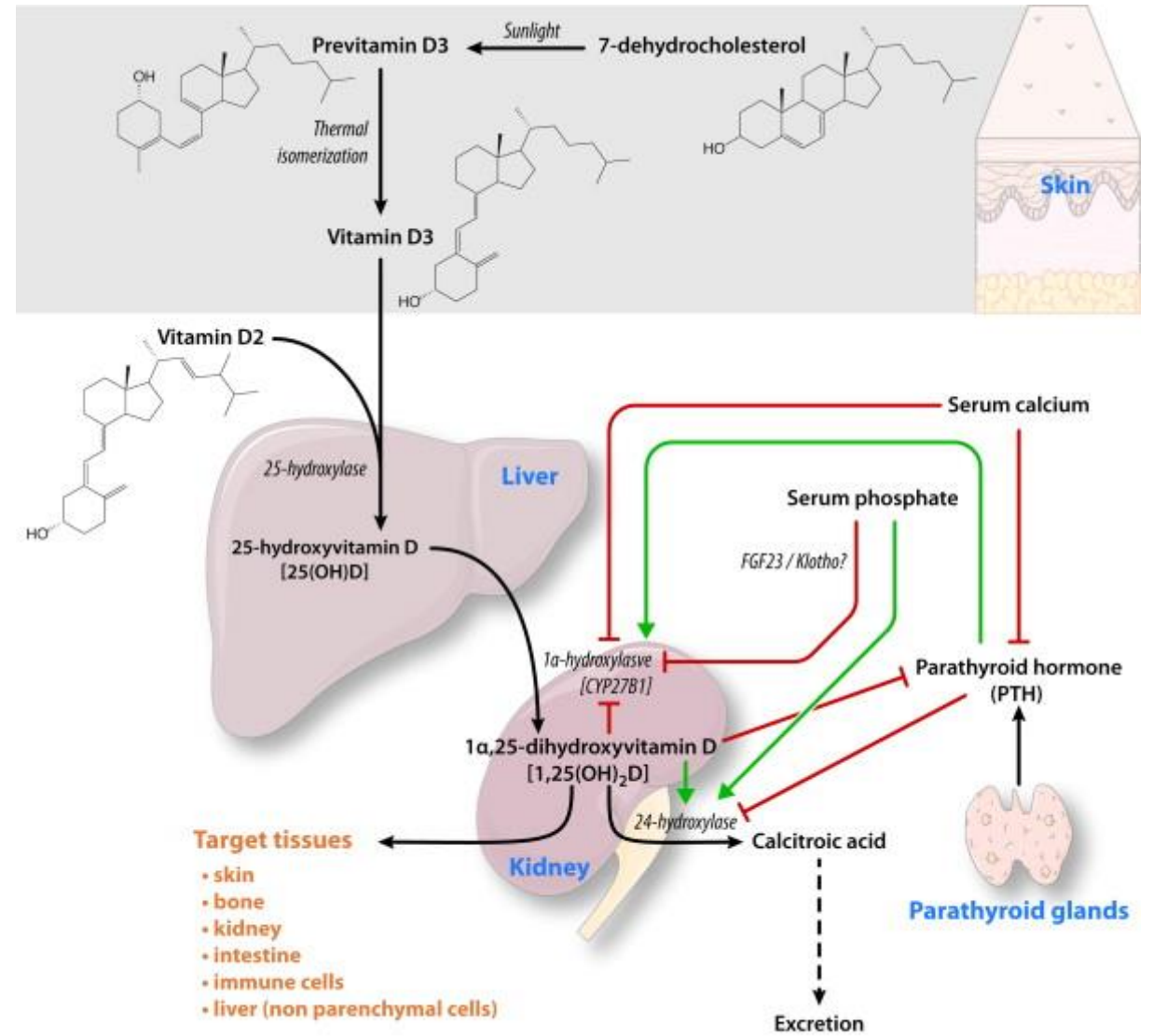
PTH vs FGF 23

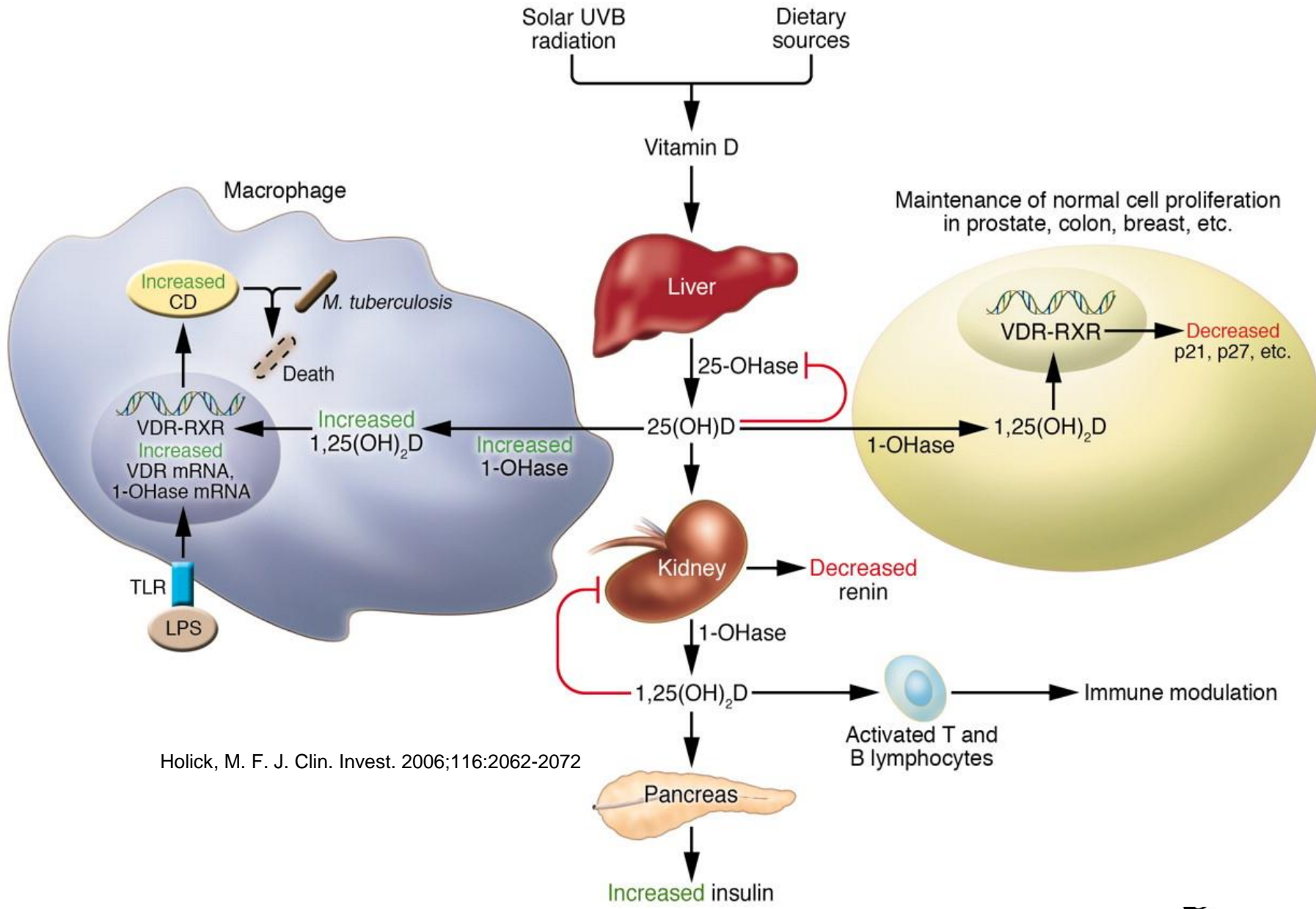


Regulation produkce a působení humorálních mediátorů na homeostázu kalcia

V regulaci sekrece PTH se účastní také další faktory jako **katecholaminy a jiné biogenní aminy, prostaglandiny, kationty (např. lithium a magnézium), fosfáty a transforming growth factor alfa (TGFa).**

Vitamin D (kalcitriol)





Holick, M. F. J. Clin. Invest. 2006;116:2062-2072

Nomenklatura

Vitamin D

25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]

1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D]

Vitamin D receptor agonist (synthetic analogues)

Vitamin D receptor agonist prodrugs^a

Ergocalciferol (vitamin D₂)

Cholecalciferol (vitamin D₃)

Ergocalcidiol [25(OH)D₂]

Calcidiol [25(OH)D₃]

Ergocalcitriol [1,25(OH)₂D₂]

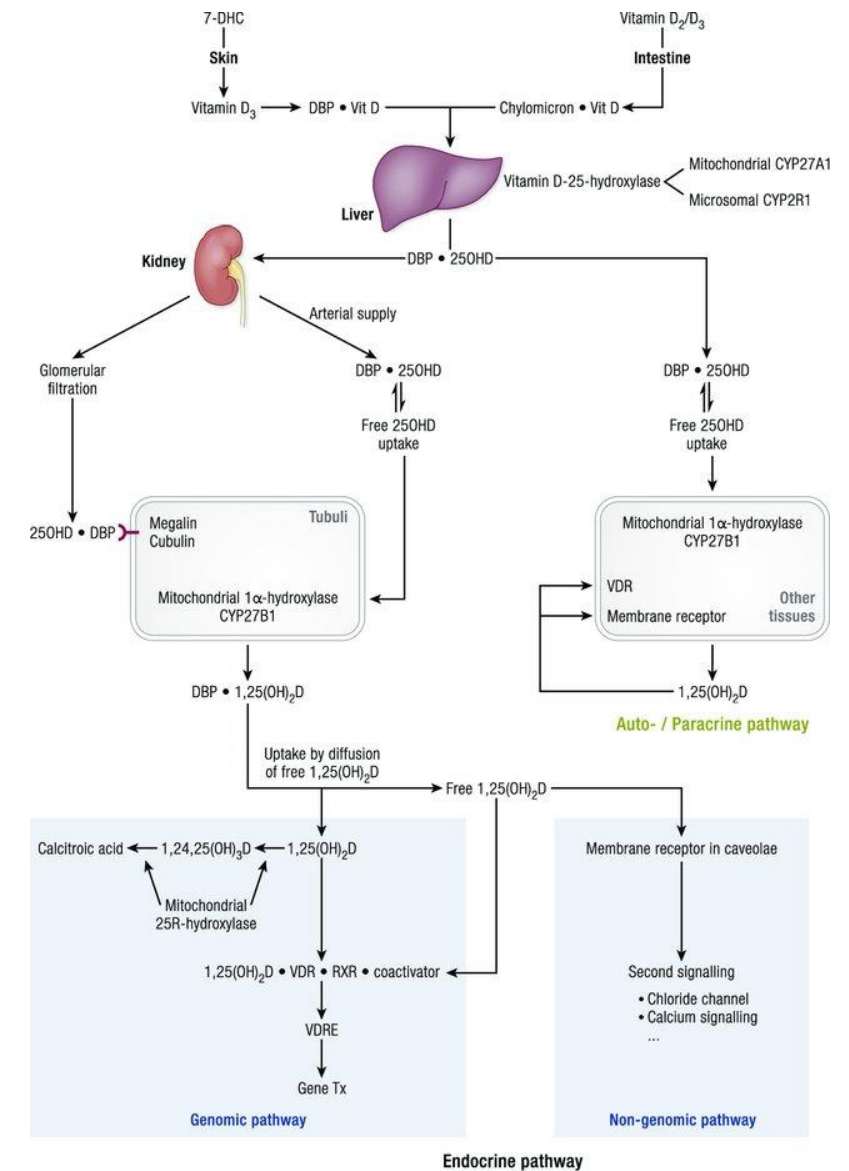
Calcitriol [1,25(OH)₂D₃]

Paricalcitol [19nor,1,25(OH)₂D₂]

Maxacalcitol [22oxa,1,25(OH)₂D₃]

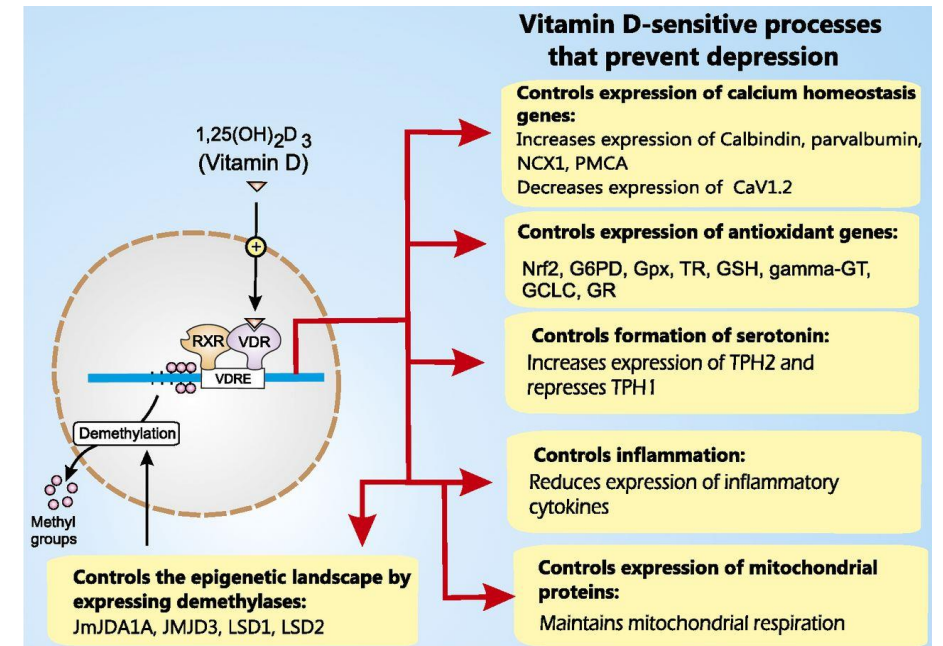
Doxercalciferol [1(OH)D₂]

Alfacalcidol [1(OH)D₃]

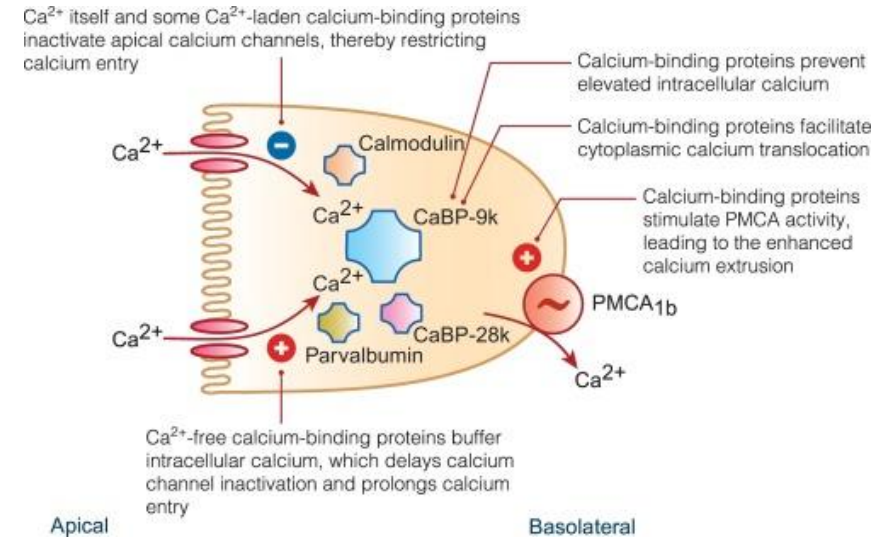
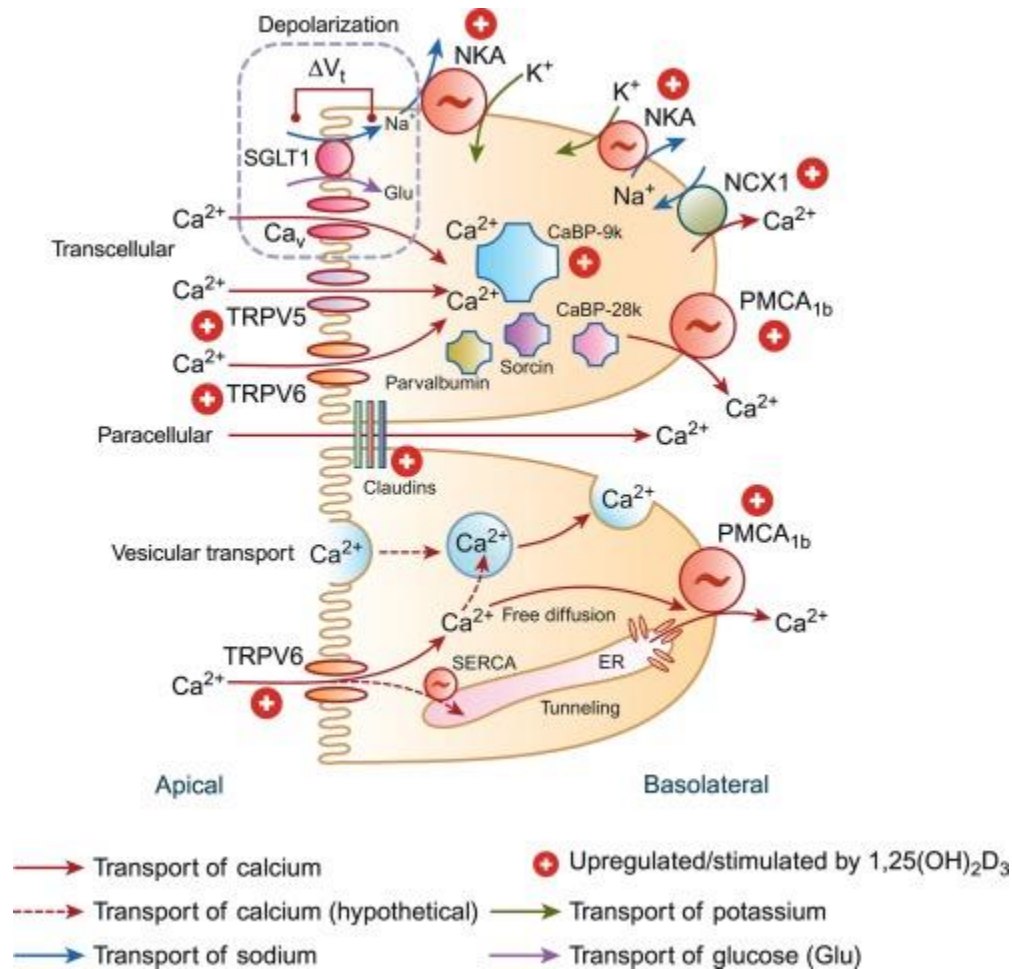


Buněčný transport vápníku

- transcelulární transport vyvolán interakcí mezi rodinou proteinů, které zahrnují **kalmodulin, kalbindin, integrální membránový protein a alkalickou fosfatázu**; poslední tři jsou závislé na vitaminu D.

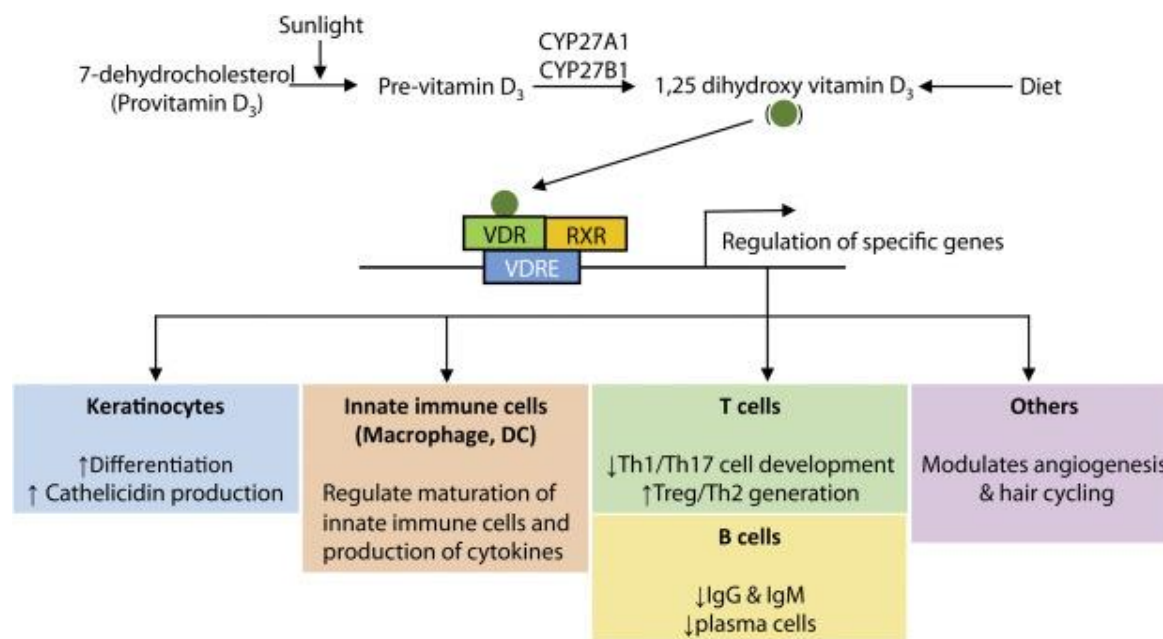


Zvýšení transportu Ca prostřednictvím vitamínu D



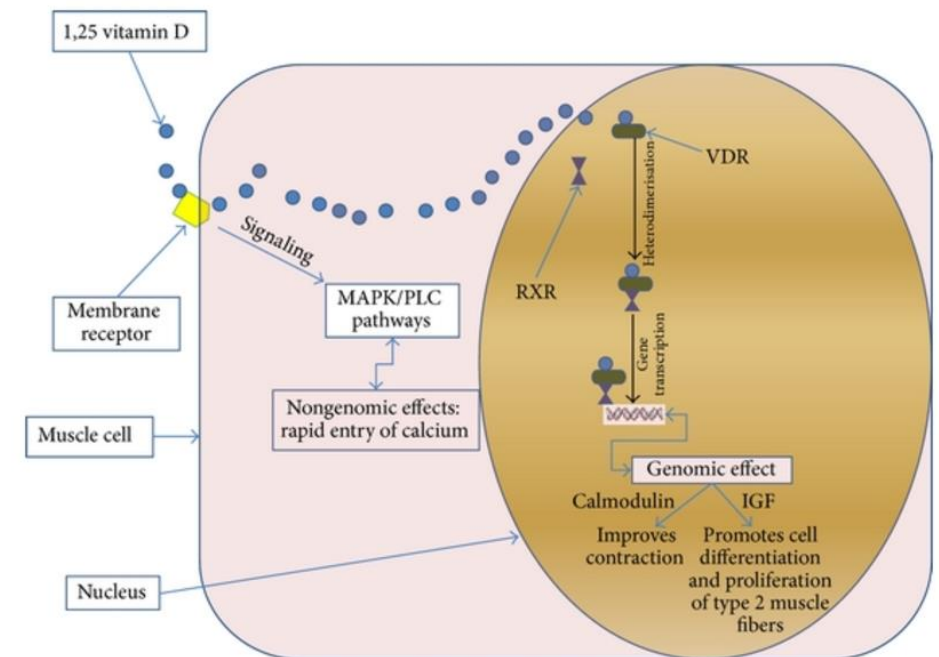
Genová transkripce iniciovaná 1,25(OH)2D

- 1,25(OH)2D vstupuje do cílových buněk a váže se na jejich receptor VDR.
- VDR vytváří heterodimery s RXR. Vazba zvýší afinitu heterodimeru k responznímu elementu pro vitamin D, což je specifická sekvence nukleotidů v promotoru genů responzivních na vitamin D.
- Po vazbě na VDRE se do příslušné oblasti DNA stěhují koaktivátory tohoto komplexu.
- Transkripce vede k produkci mRNA, která se přepíše v příslušný protein.



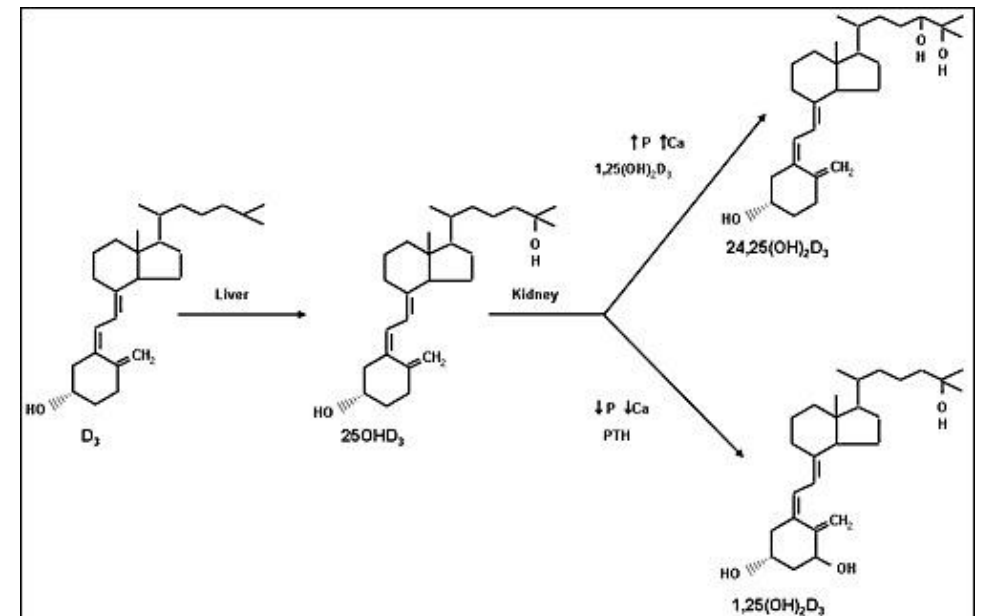
Non-genomic actions of vit D

- Kromě aktivit regulace genů vykazuje vitamin D také rychlé nengenomické účinky prostřednictvím receptorů na buněčném povrchu.
- VDR je vyžadován pro rychlé nengenomické účinky $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ na chloridové a vápníkové kanály v osteoblastech.
- VDR byl lokalizován na plazmatických membránách střevních, plicních, ledvinových buněk a osteoblastů, kde se účinně váže $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$



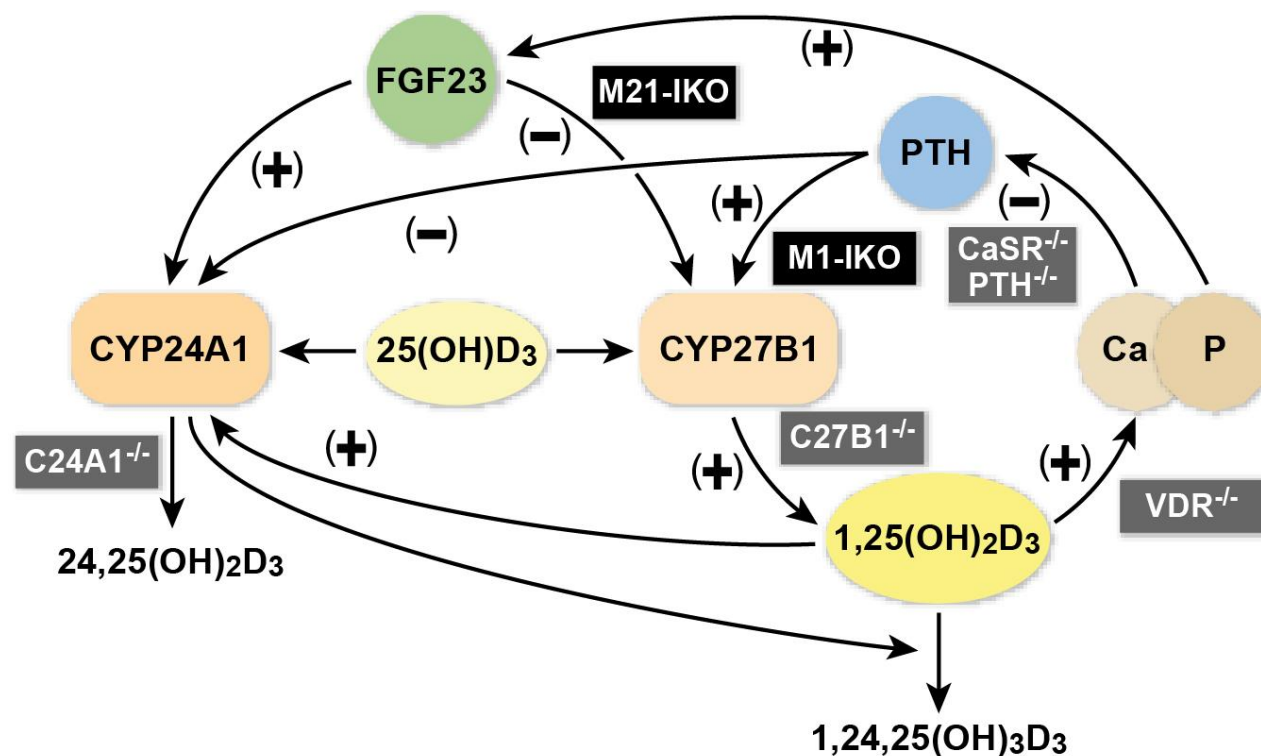
Degradace

- Probíhá v ledvinách, játrech, kostech a střevě
- Konjugací s kys. Glukuronovou, sulfatací a hydroxylací (pozice 23, 24, 26)
- Produkty jsou vyloučeny močí a žlučí
- 24-hydroxyláza
 - 1,24,25-(OH)3-D - Neaktivní metabolit
 - 24,25-(OH)3-D – aktivní forma, v plazmě



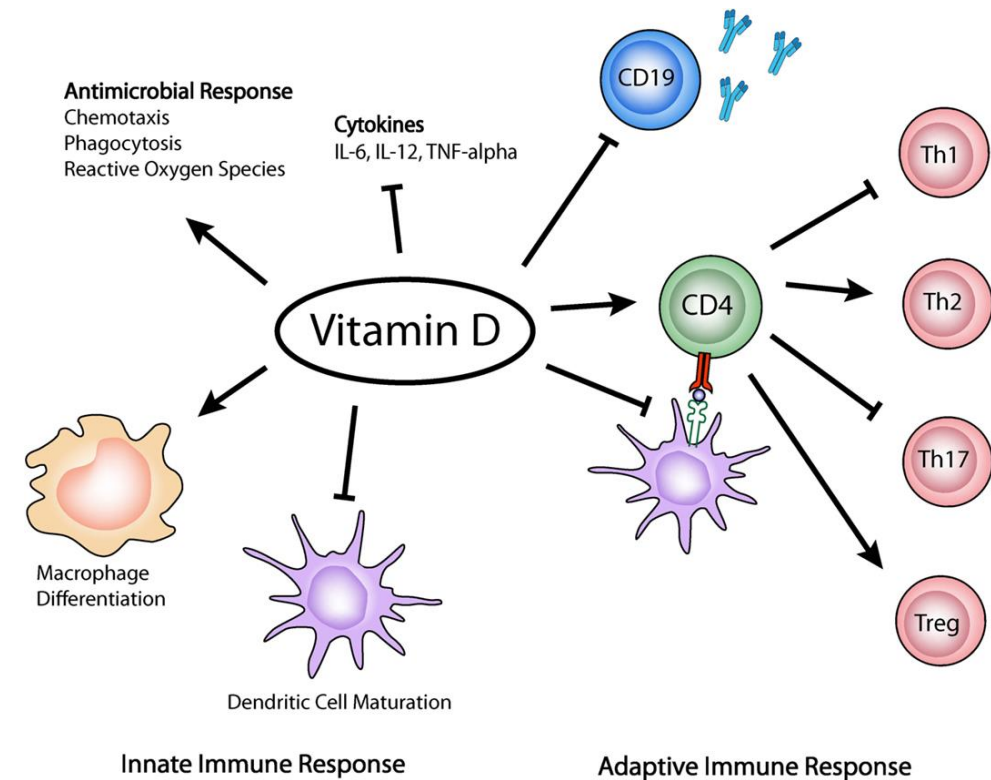
Regulace 1-alfa hydroxylázy (CYP27B1)

- vyskytuje se hlavně v proximálních tubulárních buňkách ledvin a její aktivita je pozitivně regulována parathormonem (PTH), PTH-related proteinem (PTHrP), kalcitoninem, růstovým hormonem (GH) a inzulinovým růstovým faktorem I (IGF- I)
- negativně prostřednictvím FGF23 a klotho nebo minerály - negativní regulace hladinami kalcia a fosfátu.



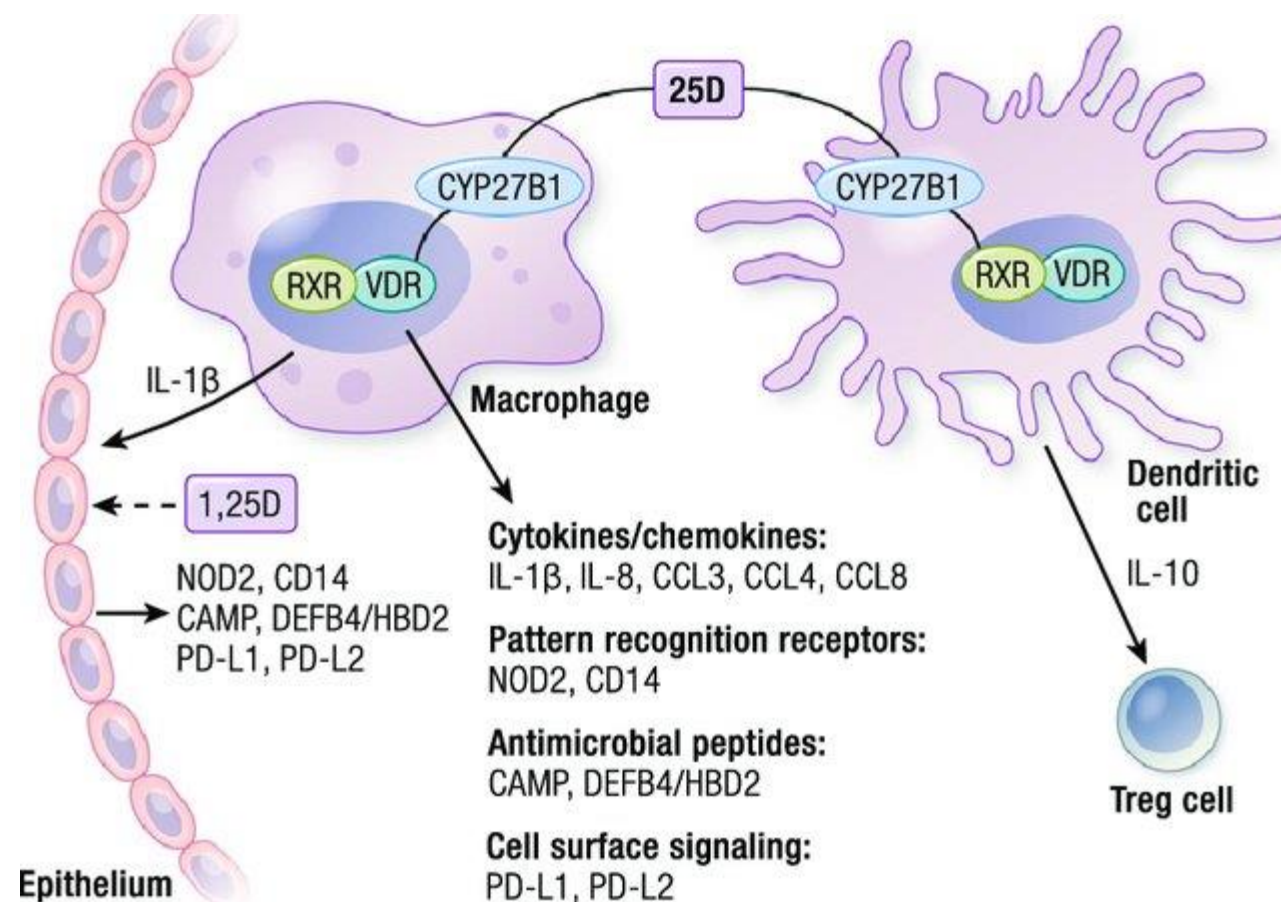
Vitamin D a imunita

- VDR i RXR jsou exprimovány v několika typech buněk, např. keratinocytech, fibroblastech, monocytech, makrofágech, DC a T lymfocytech
- modulují složky vrozené imunity, jako je proliferace/vývoj imunitních buněk a produkce zánětlivých cytokinů
- vitamin D inhibuje diferenciaci a funkci Th1 buněk, které se podílejí na aktivaci makrofágů a zánětlivých odpovědí, a Th17 buněk



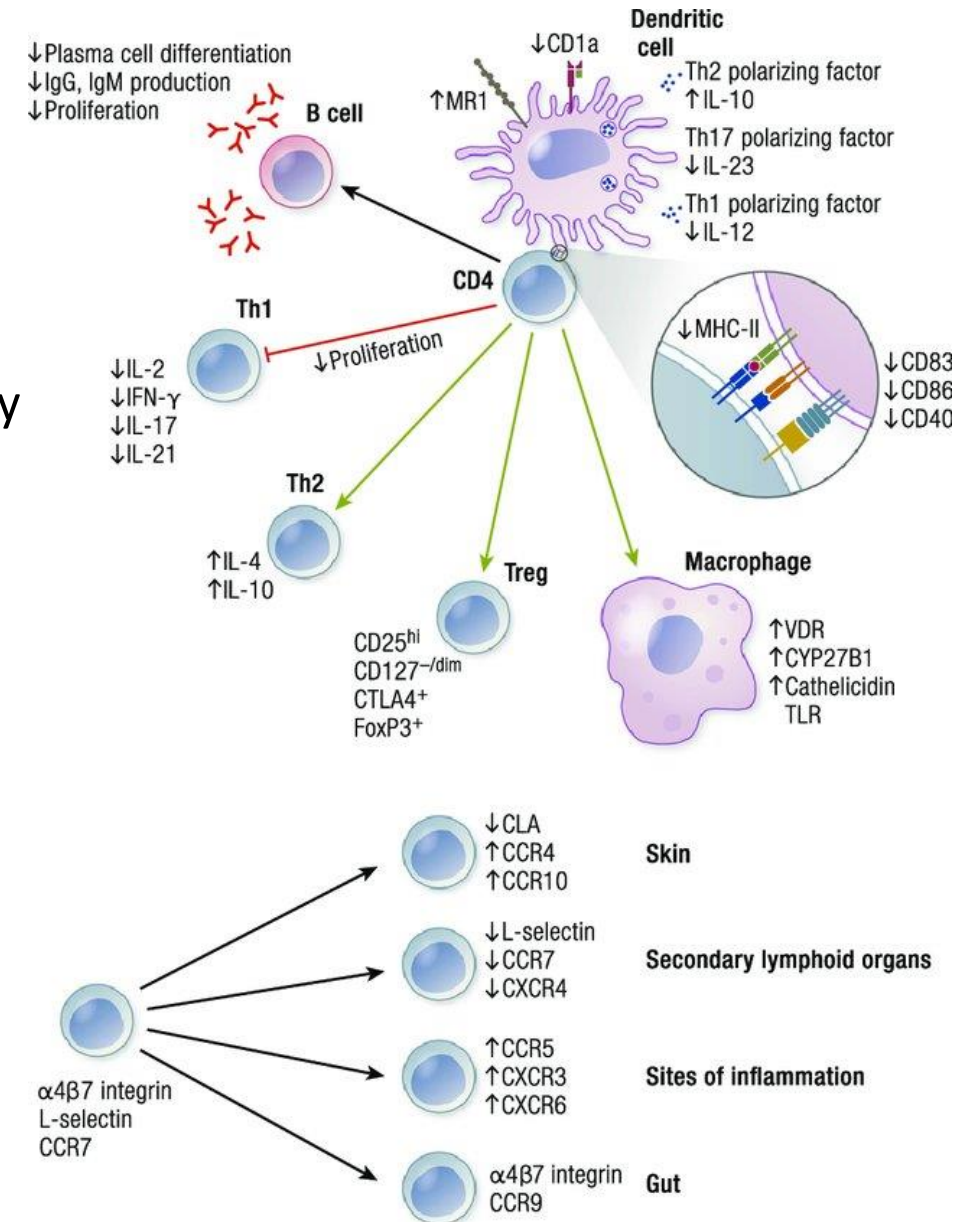
Hydroxylace – imunitní systém

- The figure depicts intracrine production of $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ from circulating 25OHD in macrophages and DCs, as well as the effects of $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ signaling on expression of several classes of proteins implicated in innate immune signaling.

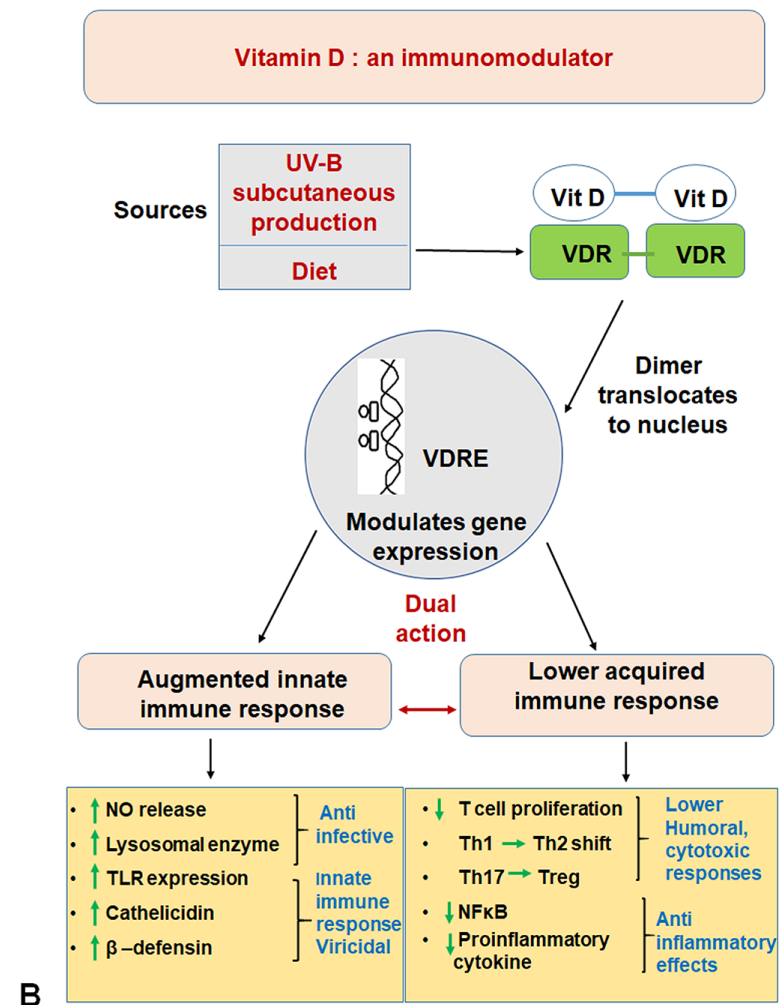
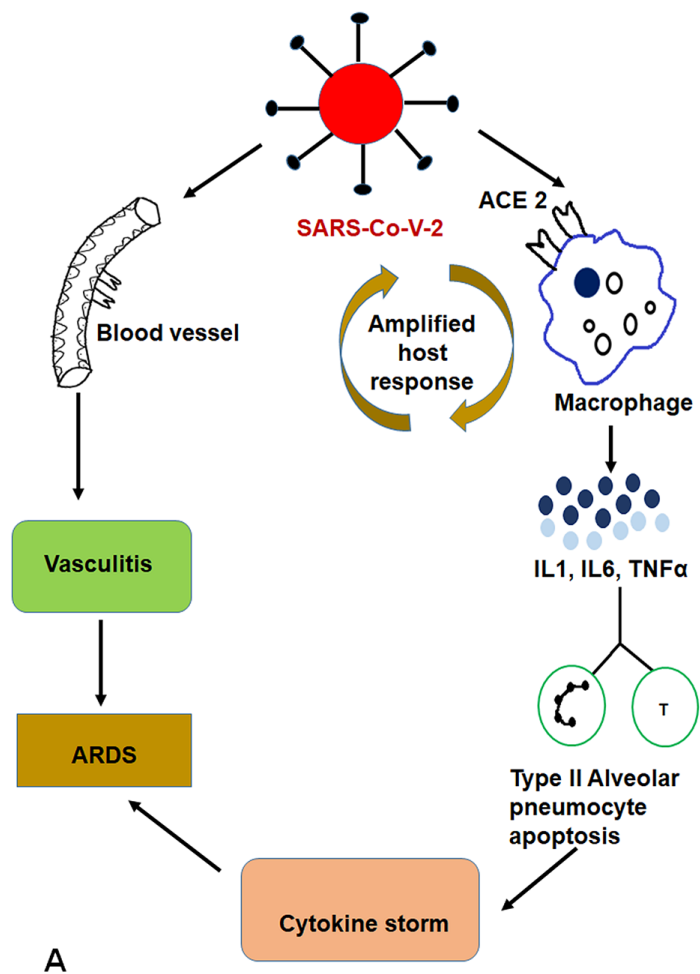


Acquired immune system

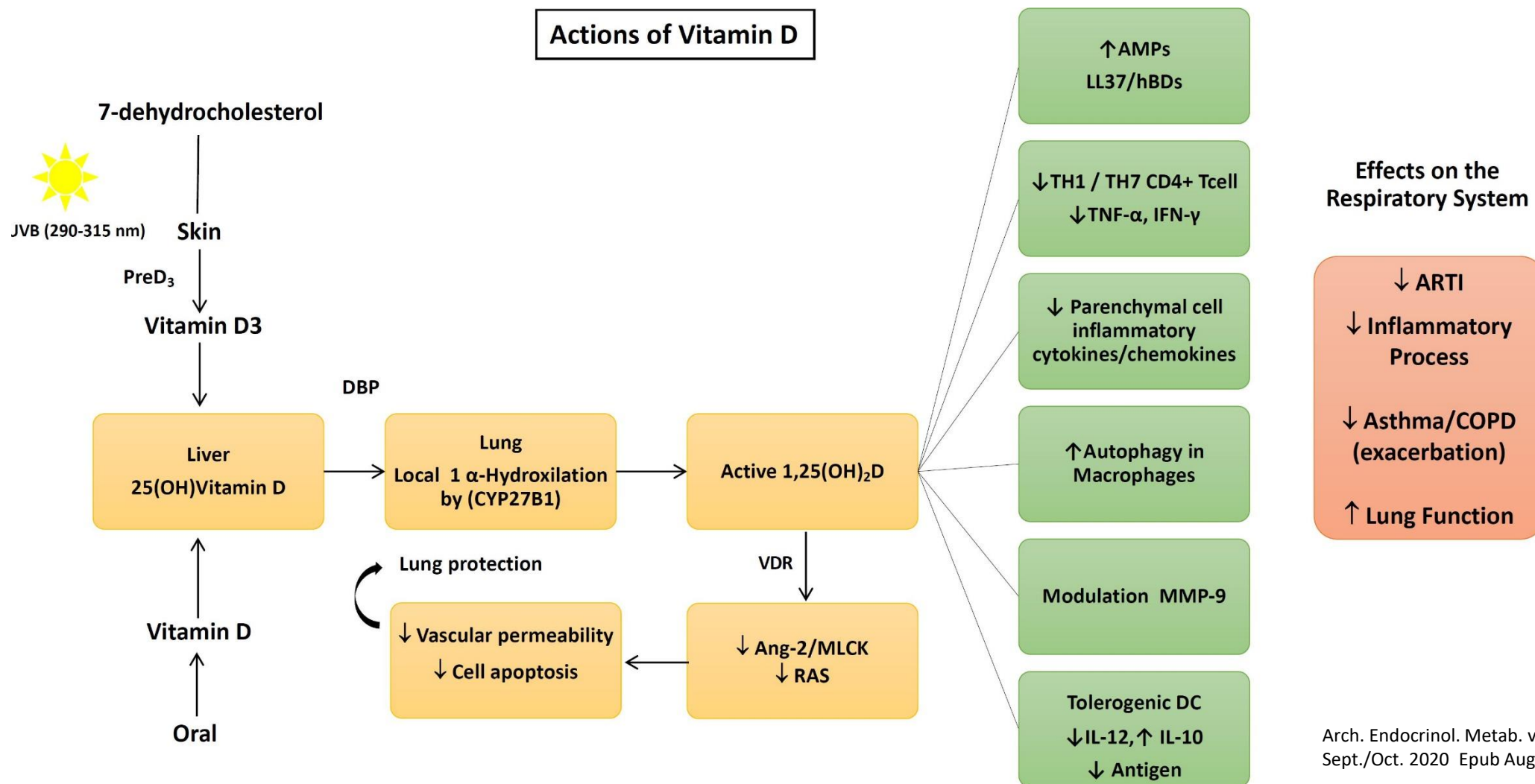
- In antigenpresenting cells (including DCs), $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ inhibits the surface expression of major histocompatibility complex II (MHC-II)-complexed antigen and of costimulatory molecules, in addition to production of the cytokines IL-12 and IL-23, thereby indirectly shifting the polarization of T cells from a Th1 and Th17 phenotype toward a Th2 phenotype.
- Additionally, $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ directly affects T cell responses by inhibiting the production of Th1 cytokines (IL-2 and IFN- γ) and Th17 cytokines (IL-17 and IL-21), as well as by stimulating Th2 cytokine production (IL-4). Moreover, $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ favors Treg cell development via modulation of DCs and by directly targeting T cells. Finally, $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ blocks plasma-cell differentiation, IgG and IgM production, and B cell proliferation.



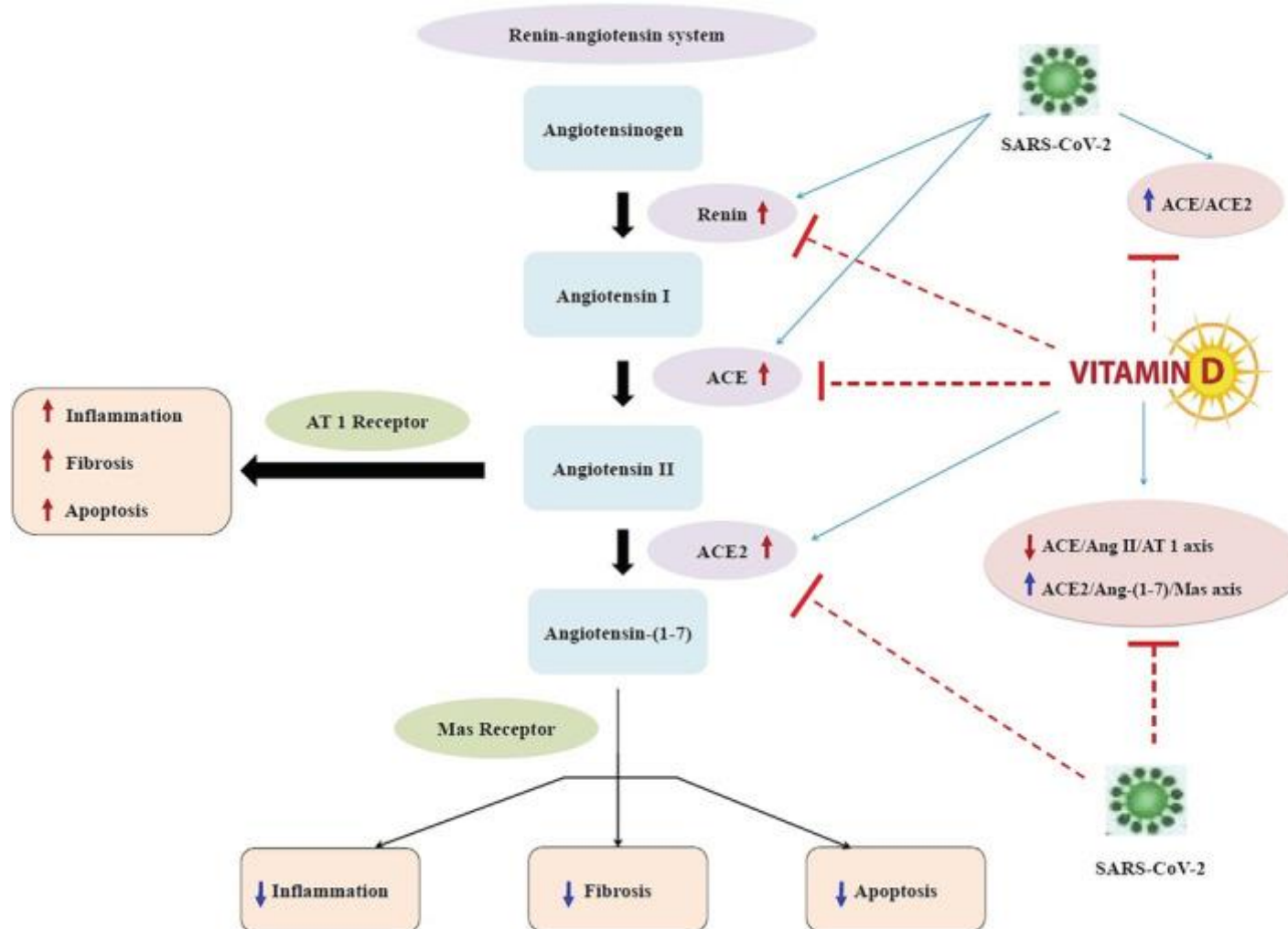
Cytokinová bouře



Efekt na respirační systém



Vitamín D a RAAS?



Mechanisms of Vitamin D Tumor Suppression

Outcome	Location, Trial Reference	Population	Baseline 25OHD (ng/mL)	Intervention	Duration (y)	RR (95% CI)
Total cancers	Oxford, United Kingdom, Triuvedi <i>et al.</i> (91)	2686 Men and women, age 65–85 y, living in the general population	Mean 21.4	D ₃ 100,000 IU every 4 mo vs placebo	5	1.09 (0.86–1.36)
Total cancers	Nebraska, Lappe <i>et al.</i> (314)	1179 Healthy postmenopausal women, mean age 67 y	Mean 28.8	D ₃ 1100 IU/d + Ca	4	0.42 (0.21–0.83) (<i>P</i> = 0.013)
				Versus placebo		
				Versus calcium		
	WHI, United States, Brunner <i>et al.</i> (315)	36,282 Postmenopausal women, age 50–79 y	—	D ₃ 400 IU/d + Ca vs Ca alone	7	0.98 (0.90–1.05)
Colorectal adenomas	United States, Lappe <i>et al.</i> (316)	2259 Men and women, age 45–75 y, with at least one colorectal adenoma removed within 120 d before enrollment and no remaining polyps	Median 23.2	D ₃ 1,000 IU/d vs placebo	3–5	0.99 (0.89–1.09)
				Ca vs placebo		
				D ₃ 1000 IU + Ca daily vs placebo		
Total cancers (excluding skin cancers)	Nebraska, Lappe <i>et al.</i> (317)	2303 Healthy postmenopausal women, mean age 65 y	Mean 32.8	D ₃ 2,000 IU + Ca daily vs placebo	4	0.70 (0.47–1.02)
Colorectal cancer	WHI, United States, Wactawski-Wende <i>et al.</i> (318)	36,282 Postmenopausal women, age 50–79 y	Mean 19	D ₃ 400 IU/d + Ca vs Ca alone	7	1.08 (0.83–1.34) (NS) Comment: no effect on invasive cancers
Colorectal breast total invasive cancers	WHI, United States, Prentice <i>et al.</i> (319)	WHI 23,561 women not taking calcium or vitamin D at baseline	Mean 19	D ₃ 400 IU/d + Ca vs Ca alone	7	Colorectal: 0.81 (0.58–1.13) (NS)

Effect	Mechanism
Antiproliferative	1. Arrest of cell cycle: G ₀ /G ₁ and G ₁ /S
	2. Dephosphorylation of FOXO
	3. ↓ Levels of myc, fos, and jun
	4. ↓ Activity of growth factors: IGF-1, IHH, and EGF
	5. ↑ Activity of TGF-β
	6. ↓ Activity wnt/β-catenin signaling
Apoptosis	1. ↑ Expression GOS-2 and Bax, ↓ expression Bc12 and Bc1-x _L
	2. ↑ Expression DAP-3, CFKAR, and FADD, ↓ caspases
	3. ↑ Expression PTEN
	4. ↑ Autophagy
DNA Repair	1. ↑ Clearance of cyclobutane pyrimidine dimers and pyrimidine-(6,4)-pyrimidone photoproducts (in UV-B-irradiated skin)
	2. ↓ Oxidative DNA damage by ↑ expression antioxidant enzymes
	3. ↑ Expression of DNA repair enzymes XPC and DDB2
Prostaglandin metabolism	1. ↓ COX2 expression
	2. ↓ Prostaglandin receptors
	3. ↑ 15-PDGH expression
Angiogenesis	1. ↓ Proliferation of endothelial cells
	2. ↓ VEGF expression
Metastasis	1. ↓ Cell migration and invasion capacity
	2. ↓ Expression of laminin and its receptors
	3. ↑ Expression of E-cadherin
	4. ↓ Expression of CEACAM1

Country (health authority)	United States and Canada (IOM)		Europe (EFSA)	Germany, Austria and Switzerland (DACH)	UK (SACN)	Nordic European countries (NORDEN)
DRV/DRI	EAR	RDA	AI	AI	RNI	RI
Target 25(OH)D in nmol/L	40	50	50	50	25	50
Age group	Vitamin D intakes in µg (international units, IU) per day (1 µg = 40 IU)					
0–6 months	10 (400)			10 (400)	8.5–10 (300–400)	
7–12 months	10 (400)		10 (400)	10 (400)	8.5–10 (300–400)	10 (400)
1–3 years	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
4–6 years	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
7–8 years	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
9–10 years	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
11–14 years	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
15–17 years	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
18–69 years	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
70–74 years	10 (400)	20 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
75 years and older	10 (400)	20 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	20 (800)
Pregnancy	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)
Lactation	10 (400)	15 (600)	15 (600)	20 (800)	10 (400)	10 (400)

Dietary reference values (DRV)/dietary reference intakes (DRI) for vitamin D (reproduced from Pilz *et al.* (81) under the terms of the CC Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) licence). IOM, Institute of Medicine; EFSA, European Food Safety Authority; DACH, Germany, Austria and Switzerland; SACN, Scientific Advisory Committee on Nutrition; EAR, Estimated Average Requirement; RDA, Recommended Dietary Allowance; AI, Adequate Intake; RNI, Reference; Nutrient Intake; RI, Recommended Intake; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D.

Deficit vitaminu D

- U dětí křivice-deformace dlouhých kostí v důsledků zvýšené měkkosti kostí.
- U dospělých osteomalácie.
- *Genetické defekty ve VDR* (syndromy hereditární resistance na vitamin D).
- *Vážná onemocnění jater a ledvin.*
- *Nedostatečná expozice slunečnímu záření*

Deficit vitaminu D

- Sunscreeny (SPF více než 8) efektivně blokují syntézu vitaminu D v kůži. Obvykle vyrovnáno kvalitní výživou.
- **Toxicita vitaminu D:** ani excesivní expozice slunci nevede k nadměrné produkci vitaminu D. Je však možno se předávkovat suplementací.

Příčiny křivice/osteomalácie

- Nedostatek vápníku a/nebo fosfátů
- Malabsorpce vápníku a/nebo fosfátů v GIT
 - Celiakie, Crohnova choroba
 - Látky bránící vstřebávání (př. vazba na vlákninu)
- Zvýšené ztráty vápníku a/nebo fosfátů v ledvinách
- Porucha procesu mineralizace

Křivice z deficitu vitamínu D

- Nedostatek vitamínu D ve stravě
- Nedostatečné vstřebávání vitamínu D v GIT
- Nedostatečná tvorba vitamínu D v kůži

Křivice z poruch aktivace a účinku vitamínu D

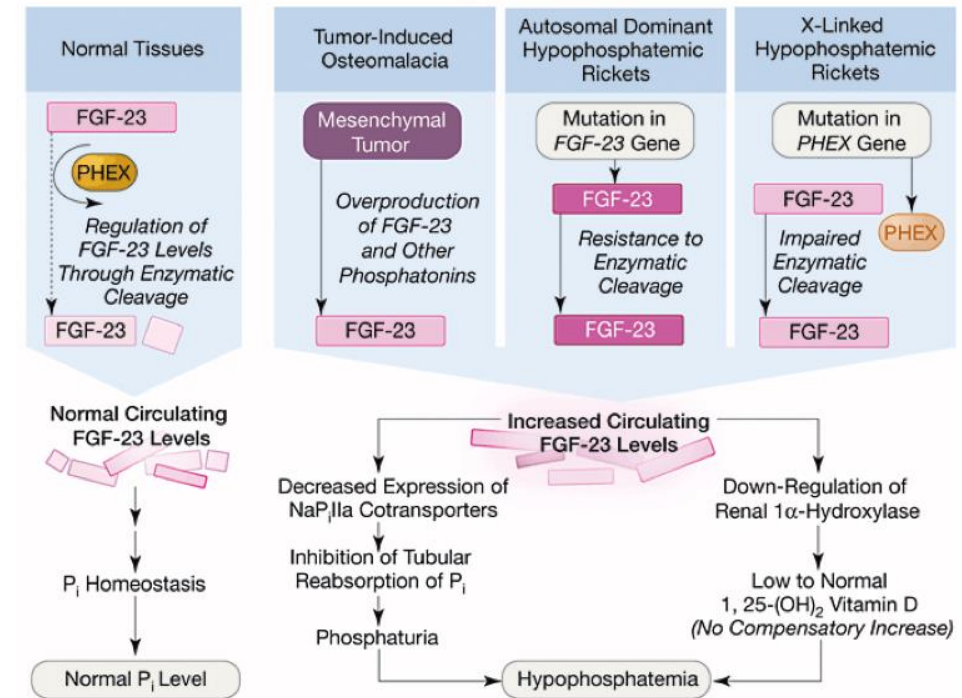
- Jaterní nebo renální selhání
- Mutace genu pro 25-hydroxylázu (CYP2R1) - raritní
- Vitamín D dependentní křivice typu I
 - Mutace v genu pro 1-alfa-hydroxylázu (CYP27B1) - AR
 - Nedostatečná přeměna kalcidiolu na kalcitriol
- Vitamín D dependentní křivice typu II
 - Tkáně neodpovídají na vitamín D
 - AR defekt receptoru pro vitamín D

Křivice ze ztráty fosfátů

- Familiární hypofosfatemická křivice
 - Ztráty fosfátů močí
 - Vitamín D rezistentní rachitis – neodpovídají na léčbu vitamínem D
 - X-vázaná hypofosfatemická křivice – mutace v PHEX vede k hromadění FGF23
 - AD hypofosfatemická křivice – mutace v genu pro FGF23
 - AR hypofosfatemická křivice – mutace v genu pro DMP1 (nukleární protein zubní a kostní tkáně) – postižení mineralizace osteoidu, hromadění FGF23
 - Tubulopatie s hyperfosfaturii
- Získané stavy
 - Diuretika
 - Hyperparathyreoza
 - PTHrP

X-linked hypophosphatemic osteomalacia

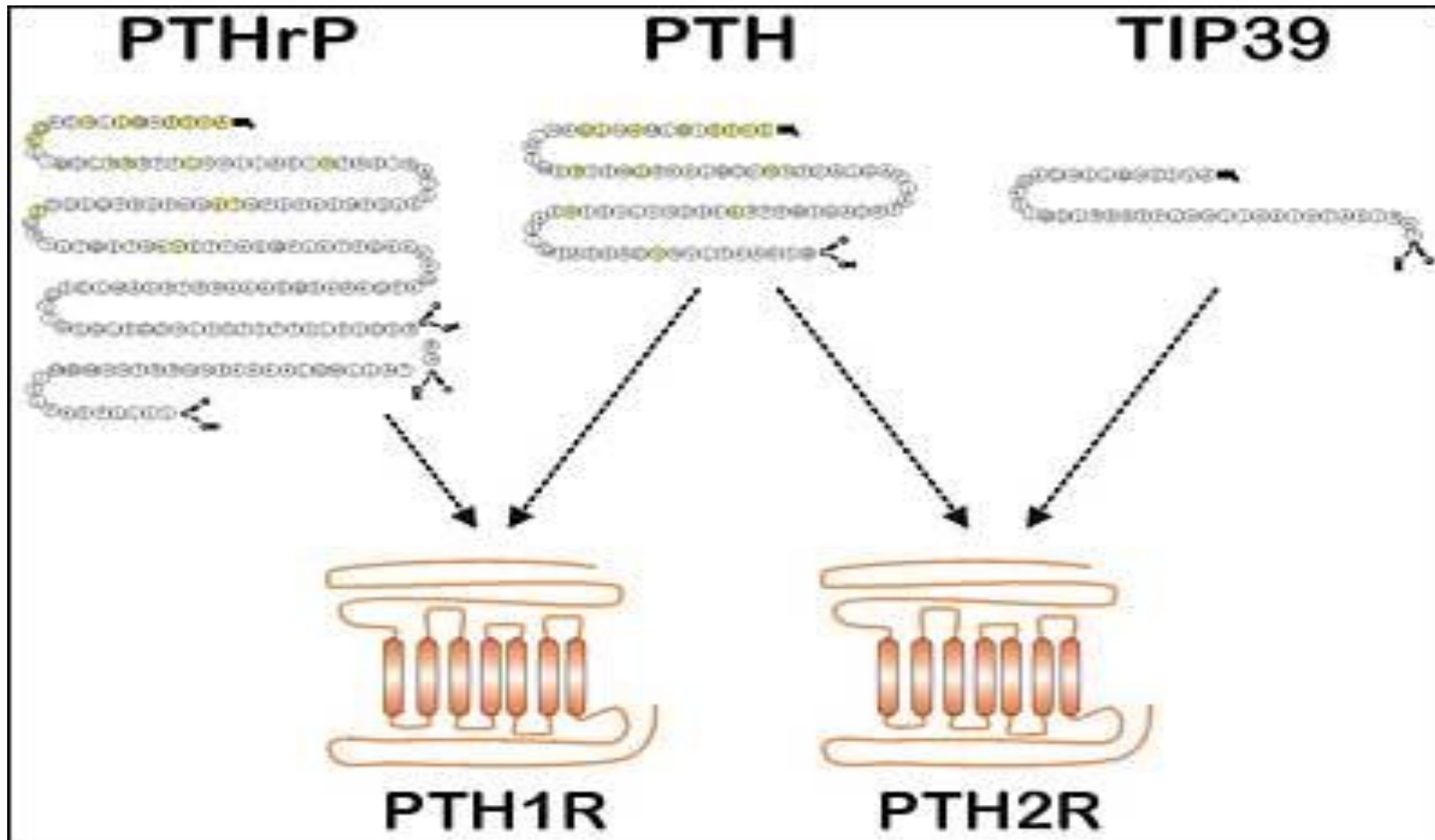
- The condition is characterized by low tubular reabsorption of phosphate in the absence of secondary hyperparathyroidism.
- X-linked hypophosphatemia occurs in about 1 in 25,000 and is considered the most common form of genetically induced rickets.



Jan de Beur, S. M. JAMA 2005;294:1260-1267. With Permission.

Parathyroid Hormone Relation Peptide (PTHrP)

- PTHrP byl objeven jako mediátor syndromu "*humoral hypercalcemia of malignancy*" (HHM).
- Při tomto syndromu dochází u různých typů rakovin, obvykle v nepřítomnosti kostních metastáz, k produkci látek podobných PTH, které mohou způsobit biochemické abnormality jako
 - *Hypercalcémie*
 - *Hypofosfatémie*
 - *Zvýšená exkrece cAMP močí*
- Tyto účinky se podobají účinku PTH, ale objevují se v nepřítomnosti detekovatelných cirkulujících hladin PTH.



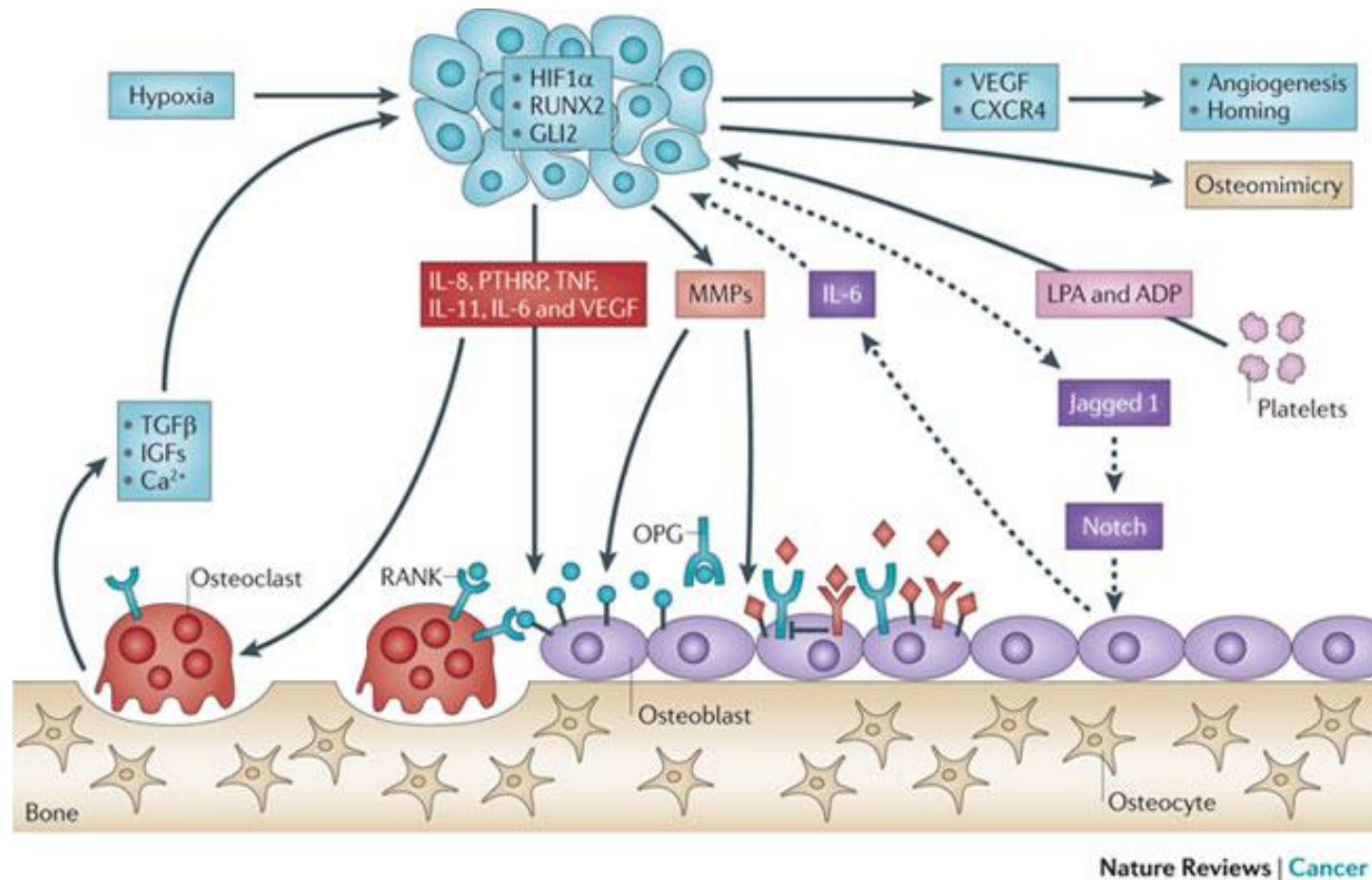
Genetické rodiny PTH a PTHrP: PTHrP, PTH a TIP39 jsou zřejmě členy jedné genetické rodiny. Jejich receptory PTH1R a PTH2R jsou 7 transmembránovými G protein-coupled receptory.

Účinky PTHrP

- PTHrP působí na
 - Iontovou homeostázu
 - Relaxaci hladkých svalů
 - Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu.
 - Normální kalciovou homeostázu ve fetálním období
 - Většina fyziologických efektů se děje způsobem parakrinním/autokrinním.
- V dospělosti je homeostáza Ca a P pod vlivem PTH, zatímco hladiny PTHrP jsou u zdravých dospělých velmi nízké až nedetekovatelné. To se mění při vzniku neoplasmat konstitutivně produkujících PTHrP, kdy PTHrP napodobuje účinky PTH na kost a ledviny a rozvíjející se hyperkalcémie inhibuje endogenní sekreci PTH.

Účinky PTHrP na

- ***Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu v mnohých fetálních i dospělých tkáních.*** Největší účinky má na kost. Největší změny na chrupavčitých růstových ploténkách, kde v nepřítomnosti PTHrP dochází k redukci proliferace chondrocytů s akcentací diferenciaci a apoptózy chondrocytů
- ***Normální vývoj chrupavčité růstové ploténky.*** Ve fetálním období PTH hraje dominantně anabolickou roli ve vývoji trabekulární kosti. PTHrP reguluje vývoj růstové ploténky. Postnatálně PTHrP jako parakrinní/autokrinní regulátor přebírá anabolickou roli pro homeostázu kosti, kdežto PTH především udržuje hladinu Ca^{++} v ECT prostřednictvím resorbce kostí.



Produkce látek resorbujících kost nádorem. Nádorové buňky uvolňují proteázy, které mohou podporovat progresi tumoru přes nemineralizovanou matrix. Tyto buňky mohou uvolňovat také PTHrP, cytokiny, eicosanoidy a růstové faktory (EGF), které mohou stimulovat osteoblastické stromální buňky k tvorbě cytokinů jako M-CSF a RANKL. RANKL se může vázat na svůj receptor RANK na osteoklastických buňkách a zvyšovat produkci a aktivaci mnohojaderných osteoklastů, které jsou schopny resorbovat mineralizovanou kost.

Kalcitonin

- Hlavním zdrojem u savců jsou parafolikulární (C) buňky štítné žlázy. Dále jiné tkáně-plíce, GIT.
- Peptid o 32 AK.
- Alternativní sestřih vede k produkci „calcitonin-gene-related peptide“, který má funkce v nervovém systému a v cirkulaci.
- Receptor pro kalcitonin opět členem rodiny 7-transmembranových G protein-coupled receptorů
- **Nejdůležitějším řídicím stimulem je extracelulární hladina ionizovaného kalcia.**

Hypo/hyperkalcemie shrnutí

Hyperkalcemické nemoci

A. Endokrinní nemoci asociované s hyperkalcémií

1. Endokrinní nemoci s nadprodukcí PTH

- Primární sporadický hyperparathyroidismus
- Primary familiární hyperparathyroidism
 - MEN I (multiple endocrinal neoplasia)
 - MEN IIA
 - Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH)
 - Neonatal severe hyperparathyroidism (NSHPT)
 - Hyperparathyroidism - Jaw Tumor Syndrome
 - Familiární izolovaný hyperparathyroidism

2. Endokrinní nemoci bez nadprodukce PTH

- Hyperthyreoidism
- Hypoadrenalism
- Jansenův syndrom

Hyperkalcemické nemoci

B. Malignancy-Associated Hypercalcemia (MAH)

1. MAH se zvýšeným PTHrP

- Humorální hyperkalcémie při malignitě
- Solidní tumory s metastázami do kostí
- Hematologické malignity

2. MAH se jinými zvýšenými systémovými faktory

- MAH se zvýšeným $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
- MAH se zvýšenými cytokiny
- Ektopický hyperparathyroidism
- Mnohonásobný myelom

Hyperkalcemické nemoci

C. Zánětlivé nemoci způsobující hyperkalcémii

1. Granulomatózní nemoci
2. AIDS

D. Nemoci neznámé etiologie

1. Williams Syndrome
2. Idiopathic Infantile Hypercalcemia

E. Léky indukované

- Thiazidy
- 2. Lithium
- 3. Vitamin D
- 4. Vitamin A
- 5. Estrogeny a antiestrogeny
- 6. Intoxikace aluminem
- 7. Milk-Alkali Syndrome

Manifestace Hyperkalcémie		
	Akutní	Chronická
Gastrointestinální	Anorexie, nausea, zvracení	Dyspepsie, obstipace, pancreatitis
Renální	Polyurie, polydypsie	Nefrolitiáza, nefrokalcinóza
Neuromuskulární	Deprese, zmatenost, poruchy vědomí	Slabost
Srdeční	Bradykardie, AV-blok 1. stupně	Hypertenze blok, zvýšená citlivost na digitalis

Klinické příznaky při hypokalcémii

Neuromuskulární postižení

- Chvostkův příznak
- Trousseauův příznak
- Parestezie
- Tetanie
- Křeče (ložiskové, petit mal, grand mal)
- Únava
- Úzkost
- Svalové záškuby
- Polymyositis
- Laryngeální spasmus
- Bronchiální spasmy

Mentální stav při hypokalcémii

- Zmatenost
- Dezorientace
- Psychóza
- Psychoneuróza

Ektodermální změny při hypokalcémii

- Suchá kůže
- Zhrubělé vlasy
- Štěpivé nehty
- Alopecie
- Hypoplazie skloviny
- Zkrácené kořeny premolárů
- Opožděné prořezávání zubů
- Zvýšená kazivost zubů
- Atopický ekzém
- Exfoliativní dermatitis
- Psoriasis
- Impetigo herpetiformis

Postižení hladké svaloviny

- Dysfagie
- Bolest břicha
- Biliární kolika
- Dyspnoe

Oftalmologické manifestace hypokalcémie

- Subkapsulární katarakty
- Edém papily

Srdeční manifestace hypokalcémie

- Prodloužený interval QT
- Kongestivní srdeční selhání
- Kardiomyopatie

Děkuji vám za pozornost