



.

# Vápník

	II. a	
4	$^{20}\text{Ca}$ 40,08	



**1 g Ca  $\approx$  25 mmol Ca**

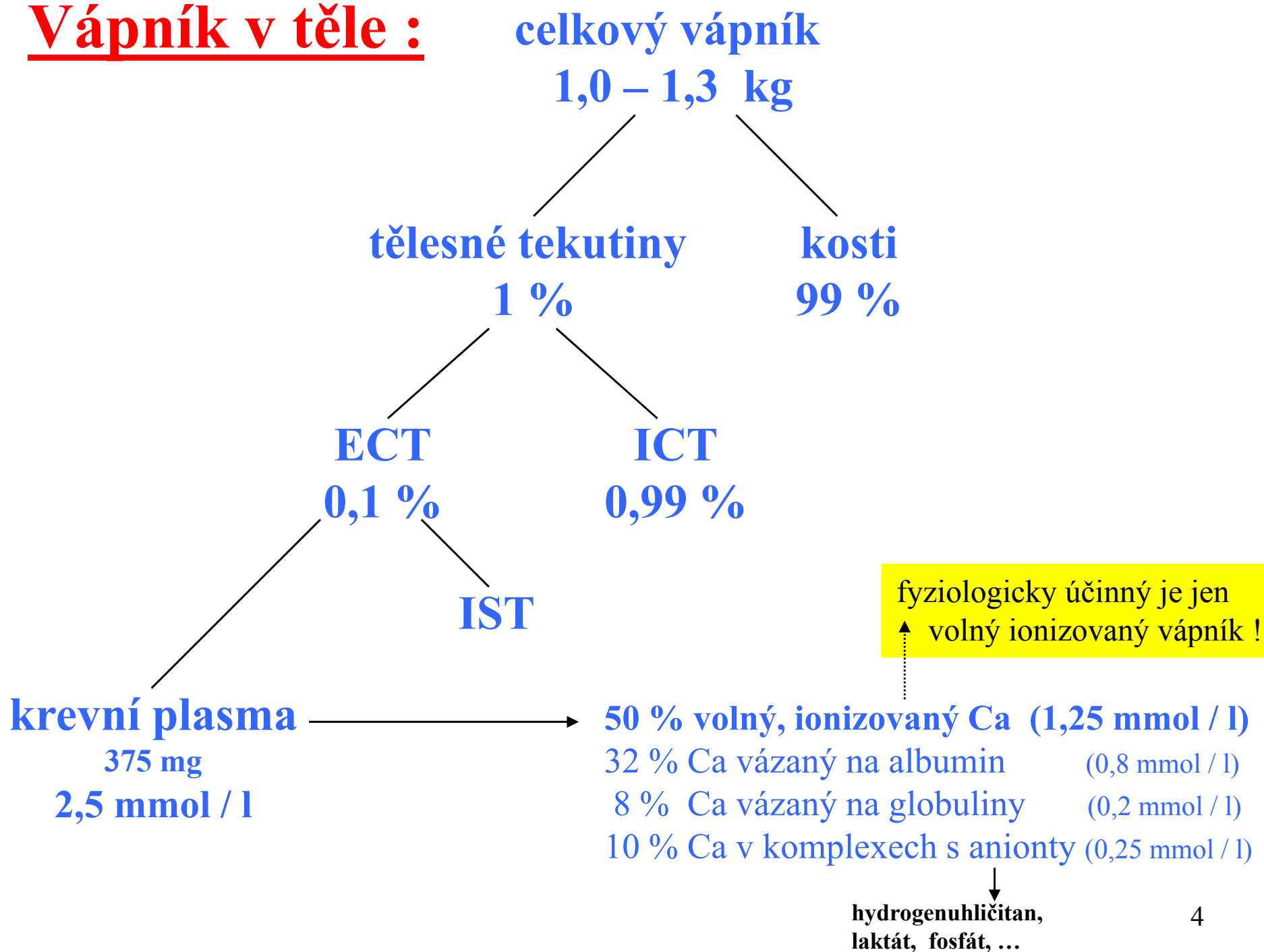
# Calcium

	II. a	
4	$^{20}\text{Ca}$ 40,08	

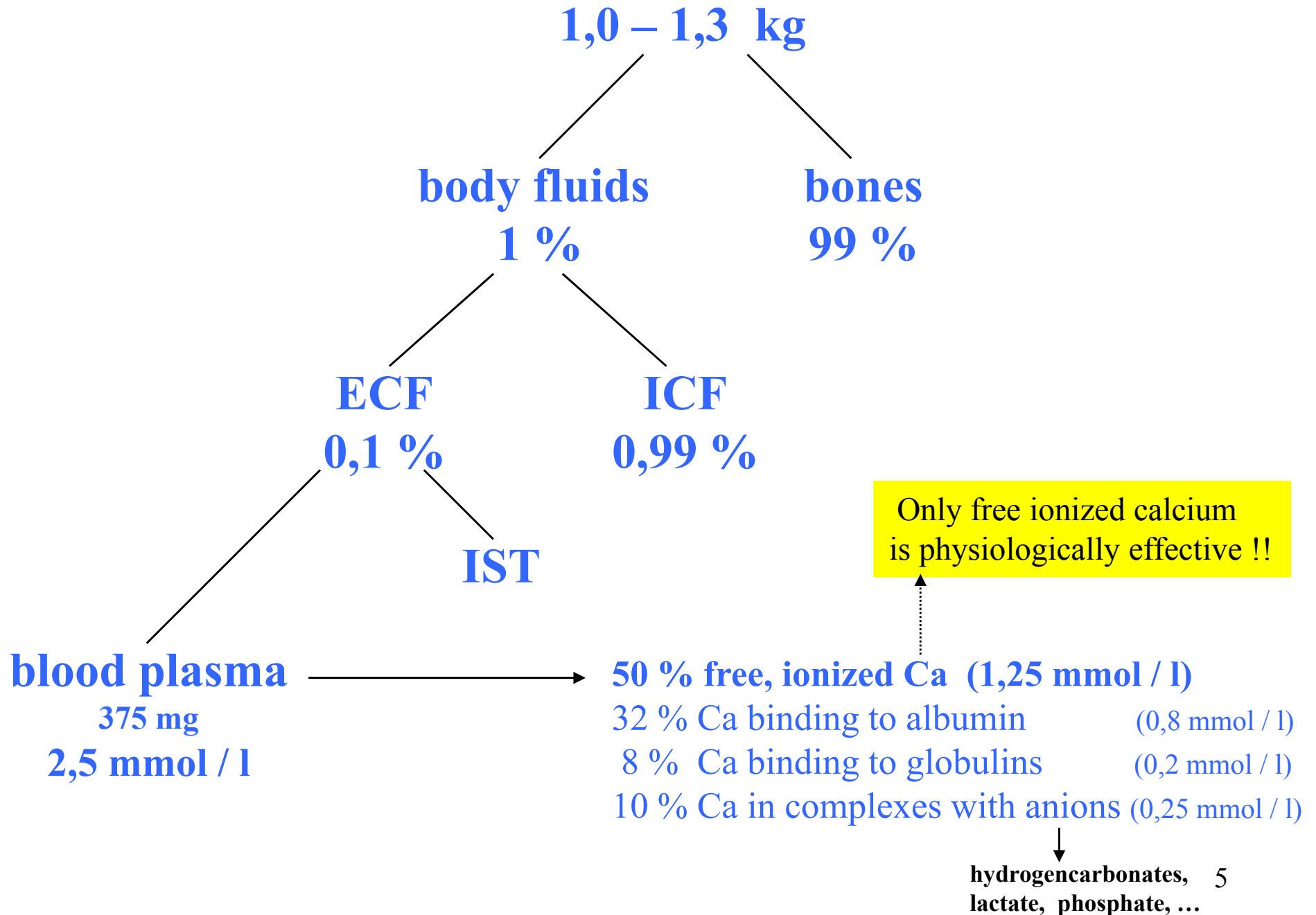


**1 g Ca  $\approx$  25 mmol Ca**

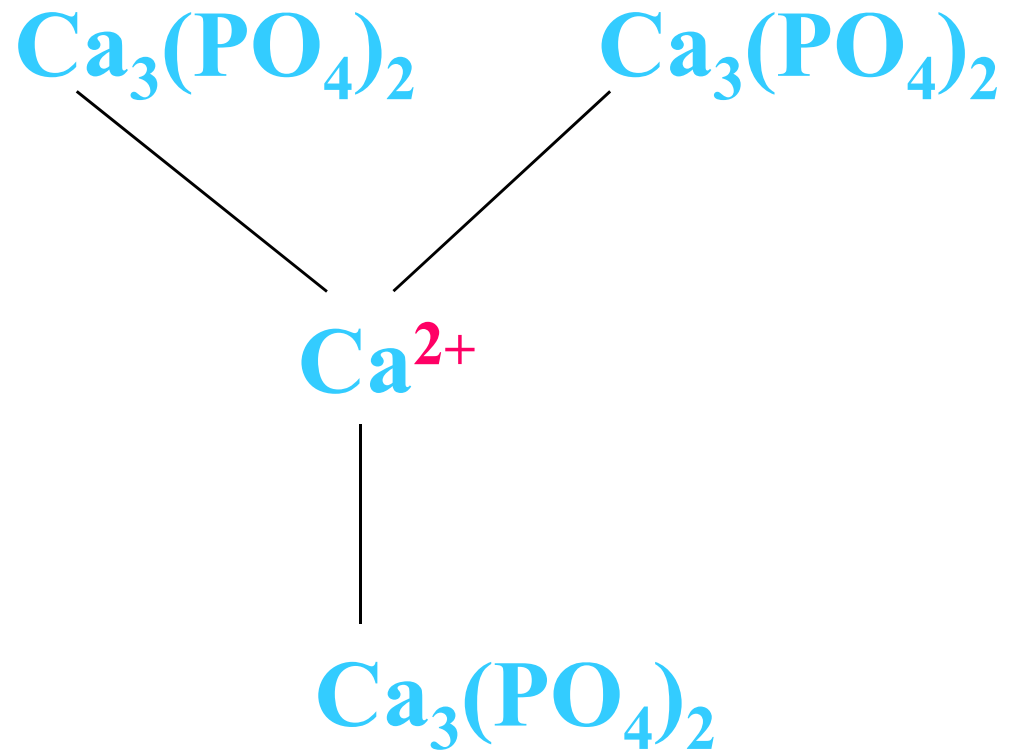
# Vápník v těle :



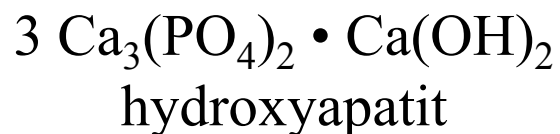
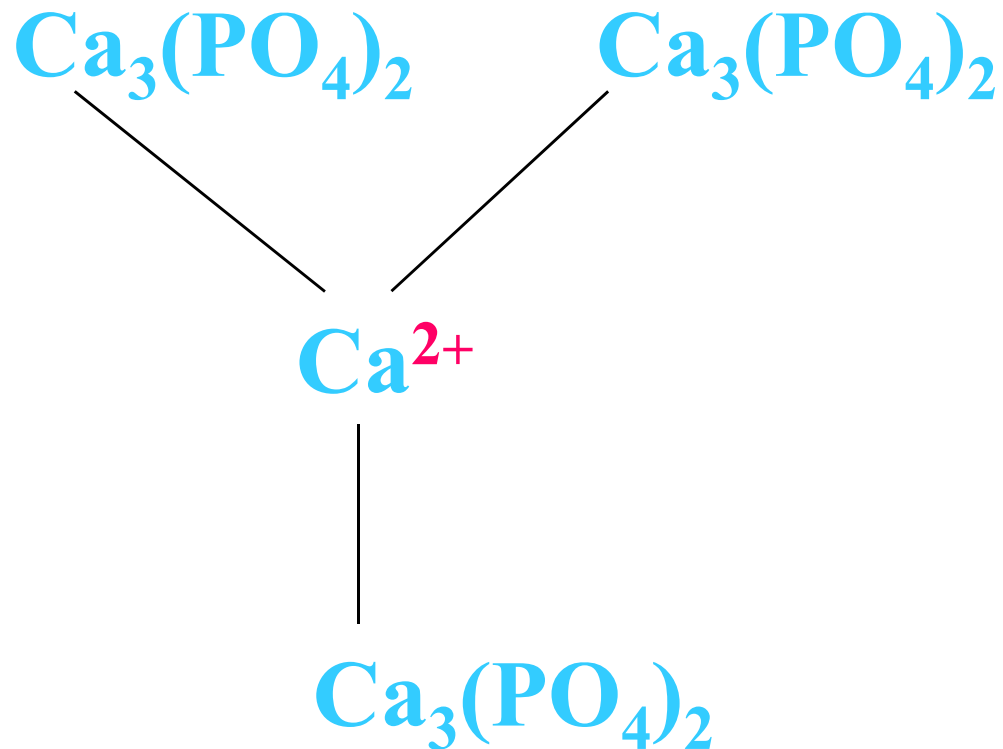
# Calcium in the body : the whole calcium



# Apatit/e :

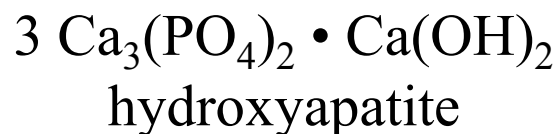
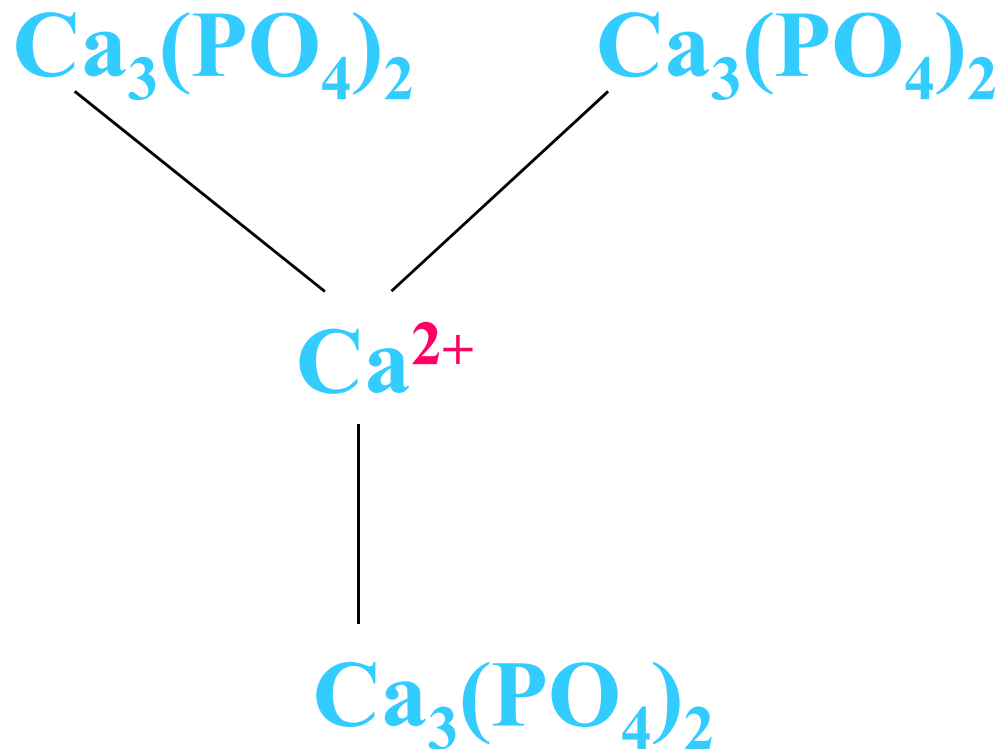


# Karbonátapatit, hydroxyapatit :



hydroxyapatit  
je hlavní strukturální  
komponenta kosti  
 $\approx 65\%$  hmotnosti kosti

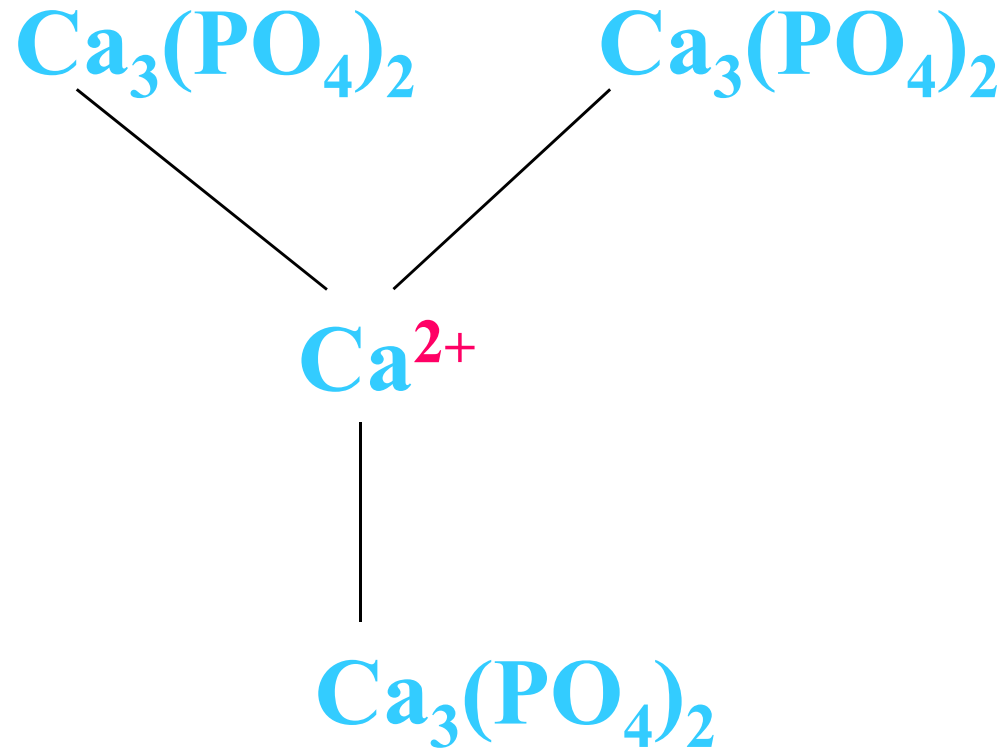
# Carbonatapatite, hydroxyapatite :



hydroxyapatite  
is the main structural  
component of bone  
 $\approx 65\%$  of bone weight



# Fluoroapatit/e :



**(dentin/e)**

# Nerozpustné vápenaté soli :



- „rozpustný“ je  $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$   
existuje jen ve vodném roztoku



$\text{CaSO}_4$  (velmi málo rozpustný  
– podmiňuje stálou tvrdost vody)



- rozpustný je  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$

# Insoluble calcium salts :



-  $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$  is „soluble“  
it exists in water solution only !



$\text{CaSO}_4$  (only slightly soluble  
– it produces the permanent hardness of water)



-  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  is soluble

# Rozložení a pohyby kalcia v těle :

Denní příjem  
přibližně **25 - 30 mmol**

(fosfáty,  
oxaláty,  
fytáty)



absorpce  
do **15 mmol / d**



sekrece  
až **7 mmol / d**



**17 - 25 mmol / d**

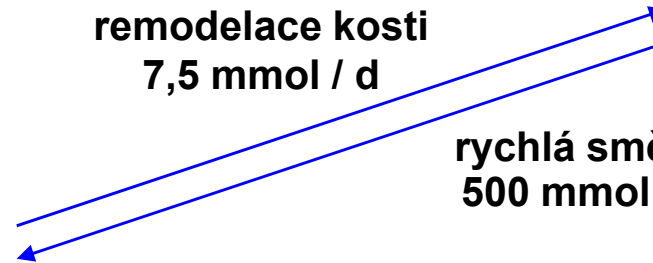


remodelace kosti  
**7,5 mmol / d**

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



rychlá směna  
**500 mmol / d**



**ECT**

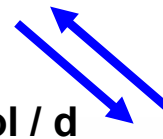
2,5 mmol / l  
celkem jen 35 mmol

**ICT**

signální funkce  
0,1 μmol / l

filtrace  
**240 mmol / d**

tubulární resorpce  
**230 mmol / d**



**5 - 6 mmol / d**

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

# Occurrence and movement of calcium in the body :

Daily intake approximately  
**25 - 30 mmol**

(phosphate,  
oxalate,  
phytate)



absorption  
up to 15 mmol / d



secretion  
up to 7 mmol / d

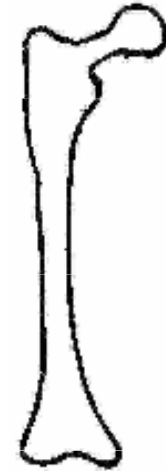


**17 - 25 mmol / d**

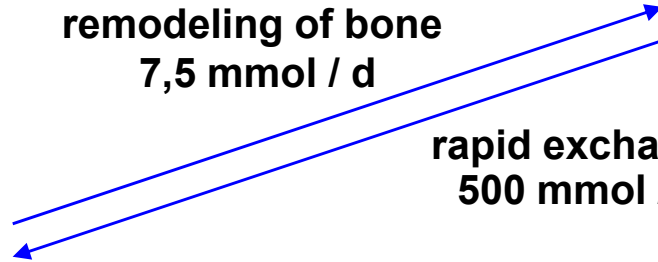


remodeling of bone  
7,5 mmol / d

Mineral deposit  
**25 mol Ca**  
(rapidly exchangeable  
100 mmol)



rapid exchange  
500 mmol / d



**ECF**

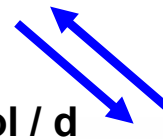
2,5 mmol / l  
total 35 mmol only

**ICF**

signal function  
0,1  $\mu$ mol / l

filtration  
240 mmol / d

tubular resorption  
230 mmol / d



Excretion fraction max. 5 %  
PTH decreases it,  
calcitonin and high supply  
of Na<sup>+</sup> increases it

**5 - 6 mmol / d**



# Vápníková homeostáza :

1/ parathyrin (PTH, ~~parathermon~~)

?

2 / kalcitonin (thyreokalcitonin)

3 / kalcitriol

4 / (osteokalcin)

# Calcium homeostasis :

1/ parathyrin (PTH, parathyroid hormone)

2 / calcitonin (thyreocalcitonin)

3 / calcitriol

4 / (osteocalcin)

# Parathyrin (PTH) (1) :

prepro-PTH	115 AA	
pro-PTH	90 AA	
PTH	84 AA	$t_{1/2} \approx 3 - 5 \text{ min}$

N-terminální sekvence (28 AA) → biologická aktivita

hypokalcemie → zv. PTH

hyperkalcemie,  
kalcitriol → sn. PTH

zv. = zvýšen/í

sn. = sníženo/í



# Parathyrin (PTH) (1) :

prepro-PTH	115 AA	
pro-PTH	90 AA	
PTH	84 AA	$t_{1/2} \approx 3 - 5 \text{ min}$

N-terminal sequence (28 AA) → biological activity

hypocalcemia → incr. of PTH

hypercalcemia,  
calcitriol → decr. of PTH

incr. = increase/d  
decr. = decrease/d

# Parathyrin (PTH) (2):

membránový receptor (kost, ledvina)



adenylátcyklasa



zv. intracelulárního **cAMP**



zv. intracelulárního vápníku

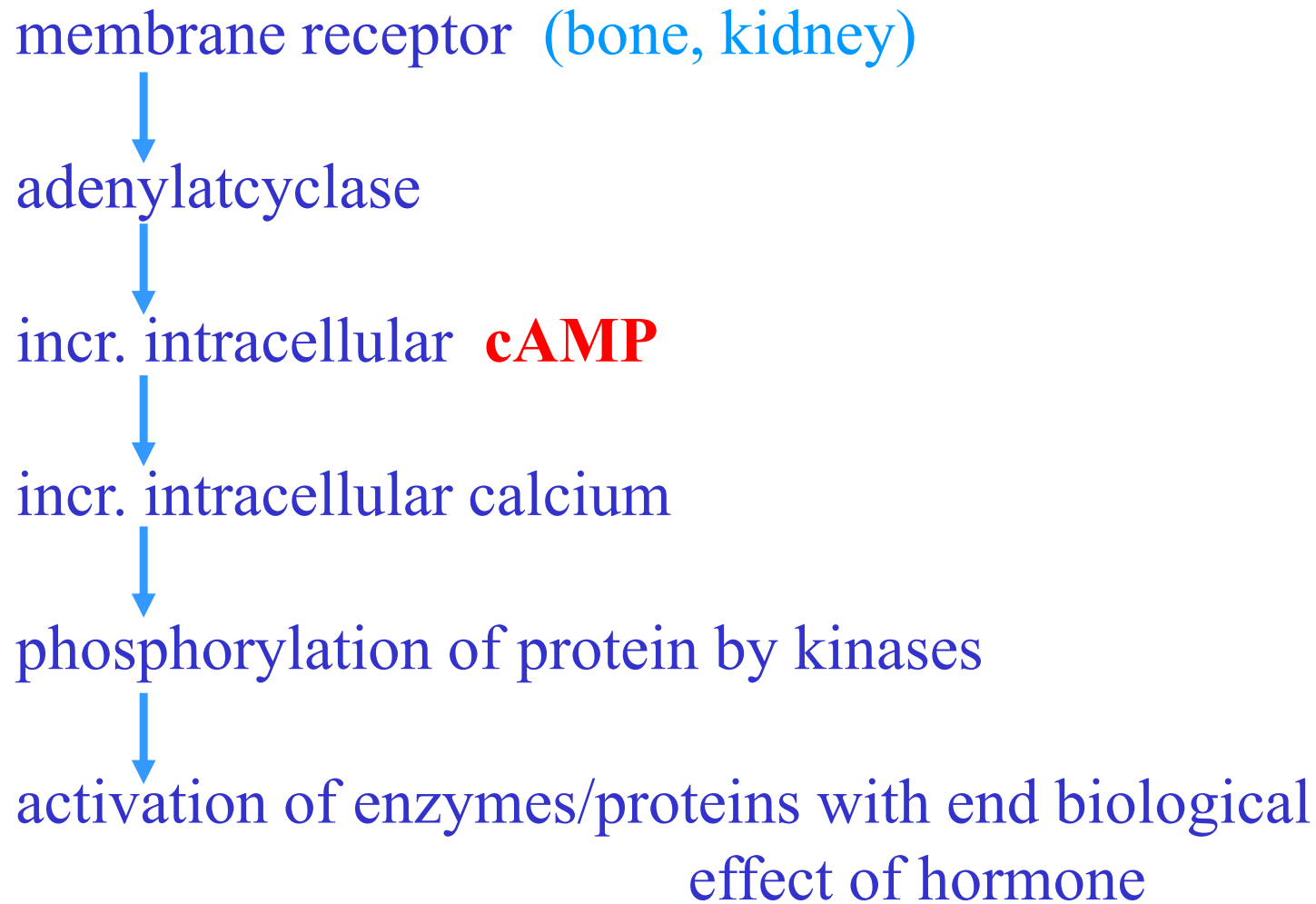


fosforylace bílkovin kinasami



aktivace enzymů/bílkovin s konečným biologickým  
účinkem hormonu

# Parathyrin (PTH) (2):



# Senzor pro kalcemii :

receptor  $\rightarrow$   $G_q$  – protein  $\rightarrow$

vzestup  $P-Ca^{2+}$  zde má *inhibiční* vliv  
(rozdíl od ostatních buněk !!)

senzor v příštítných těliscích

# Sensor for calcemia :

receptor  $\rightarrow$   $G_q$  – protein  $\rightarrow$

incr. in P- $Ca^{2+}$  has hier *inhibition* influence

(the difference from other cells !!)

sensor in parathyroid gland

# Účinek PTH :

1/ kost: → osteoklast → resorpce kosti → zv. kalcemie

2/ ledvina:

- zv. resorpce  $\text{Ca}^{2+}$  → zv. kalcemie,  
sn. kalciurie
- sn. resorpce  $\text{HPO}_4^{2-}$  → zv. fosfaturii
- zv.  $1\alpha$ -hydroxylace kalcidiolu (prox. tubulus)  
→ kalcitriol → zv. střevní resorpce

3/ střevo: zv. střevní resorpce (kalcitriol) → zv. kalcemie

# Effect of PTH :

1/ bone: → osteoclast → bone resorption → incr. calcemia

2/ kidney: • incr. resorption of  $\text{Ca}^{2+}$  → incr. calcemia,  
decr. calciuria

- decr. resorption of  $\text{HPO}_4^{2-}$  → incr. phosphate-  
uria
- incr.  $1\alpha$ -hydroxylation of calcidiol  
(prox. tubulus)  
→ calcitriol → incr. gut resorption

3/ gut: incr. intestinal resorption (calcitriol)  
→ incr. calcemia

# Kalcitonin :

(thyreokalcitonin, 32 AA)

- antagonist PTH, účinek stimulován estrogény
- omezený význam pro regulaci, ochrana před náhlým zv. kalcemie
- sekrece řízená kalcemií (senzor obdobný příštítným tělískům)
- tlumí kostní resorpci, podporuje novotvorbu matrix (léčba osteoporózy)
- inhibuje resorpci Ca i fosfátů v ledvinovém tubulu →  
→ zv. exkreci Ca i fosfátů
- je druhově specifický (lososí kalcitonin má 50 % AA  
shodných s lidským)
- analgetické působení u kostní bolesti



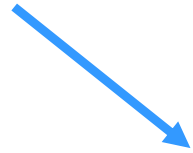
# Calcitonin :

(thyreocalcitonin, 32 AA)

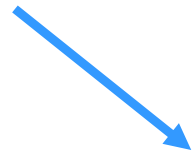
- antagonist of PTH, effect stimulated by estrogens
- limited significance for regulation, protection against violent incr. of calcemia
- calcemia is in control of the calcitonin secretion (sensor similar to parathyroid gland)
- decr. bone resorption, incr. new production of matrix (treatment of osteoporosis)
- decr. reabsorption of Ca and phosphate in the kidney tubule  
→ incr. excretion of Ca and phosphate
- it is species-specific (salmon calcitonin has 50 % of AA identical with the human one)
- analgesic effect in bone pain

# Kalcioly :

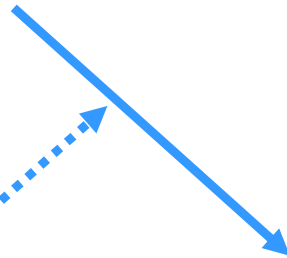
7-dehydrocholesterol (játra)



kalciol (kůže UV)



kalcidiol (játra  $25\alpha$ -OH) → hl. metabolit kalciolu v plazmě  
( $< 10 \mu\text{mol} / \text{l}$ , sezonní rozdíly,  
 $t_{1/2} \approx 20\text{-}30 \text{ d}$ ,  
vazba na D-binding protein)



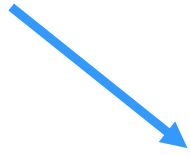
kalcitriol (ledvina  $1\alpha$ -OH)

inhibice: zv. kalcitriol  
zv. kalcitonin  
nadbytek přijatéto Ca

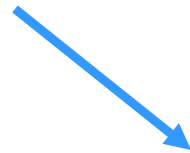
stimulace: PTH při hypokalcemii  
somatotropin

# Calciols :

**7-dehydrocholesterol** (liver)

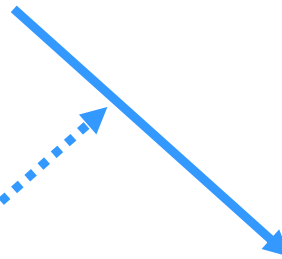


**calciol** (skin UV)

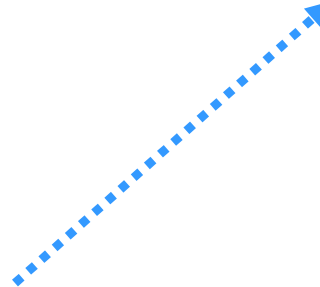


**calcidiol** (liver  $25\alpha$ -OH) → the main metabolite of calciol in plasma

( $< 10 \mu\text{mol} / \text{l}$ , season differences,  
 $t_{1/2} \approx 20\text{-}30 \text{ d}$ ,  
bonding to D-binding protein)



**calcitriol** (kidney  $1\alpha$ -OH)



**inhibition:** incr. calcitriol  
incr. calcitonin  
excess in intake of Ca

**stimulation:** PTH at hypocalcemia  
somatotropin

# Kalcitriol :

1/ enterocyt: zv. resorpce Ca do ECT – mechanismus:

- změna konformace cytosolového **kalmodulinu**  
→ účinnější vazba  $\text{Ca}^{2+}$  →  
→ usnadnění přechodu  $\text{Ca}^{2+}$  membranou
- **kalbindin** (= CaBP = calcium binding protein)  
indukce jeho syntézy → zprostředkování  
transportu Ca buňkou
- **$\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa**, indukce její syntézy →  
→ čerpání Ca z enterocytu do ECT

2/ kost: regulace resorpce i novotvorby kostní tkáně  
= protichůdné děje, mechanismus nejasný

# Calcitriol :

- 1/ enterocyte: incr. resorption of Ca into ECF – mechanismus:
- change of conformation of cytosol **calmodulin**  
→ more effective bonding of  $\text{Ca}^{2+}$  →  
→ easier  $\text{Ca}^{2+}$  crossing of the membrane
  - **calbindin** (= CaBP = calcium binding protein)  
induction of its synthesis → possibility of Ca  
transport in the cell
  - **$\text{Ca}^{2+}$ -ATPase**, → induction of its synthesis  
→ draw Ca from enterocyte to ECF

2/ bone: regulation of resorption and new formation of bone tissue = the opposite actions, the mechanismus not understandable

# Osteokalcin (1) :

= BGP = bone Gla protein      49 AA       $t_{1/2} \approx 4 - 5$  min

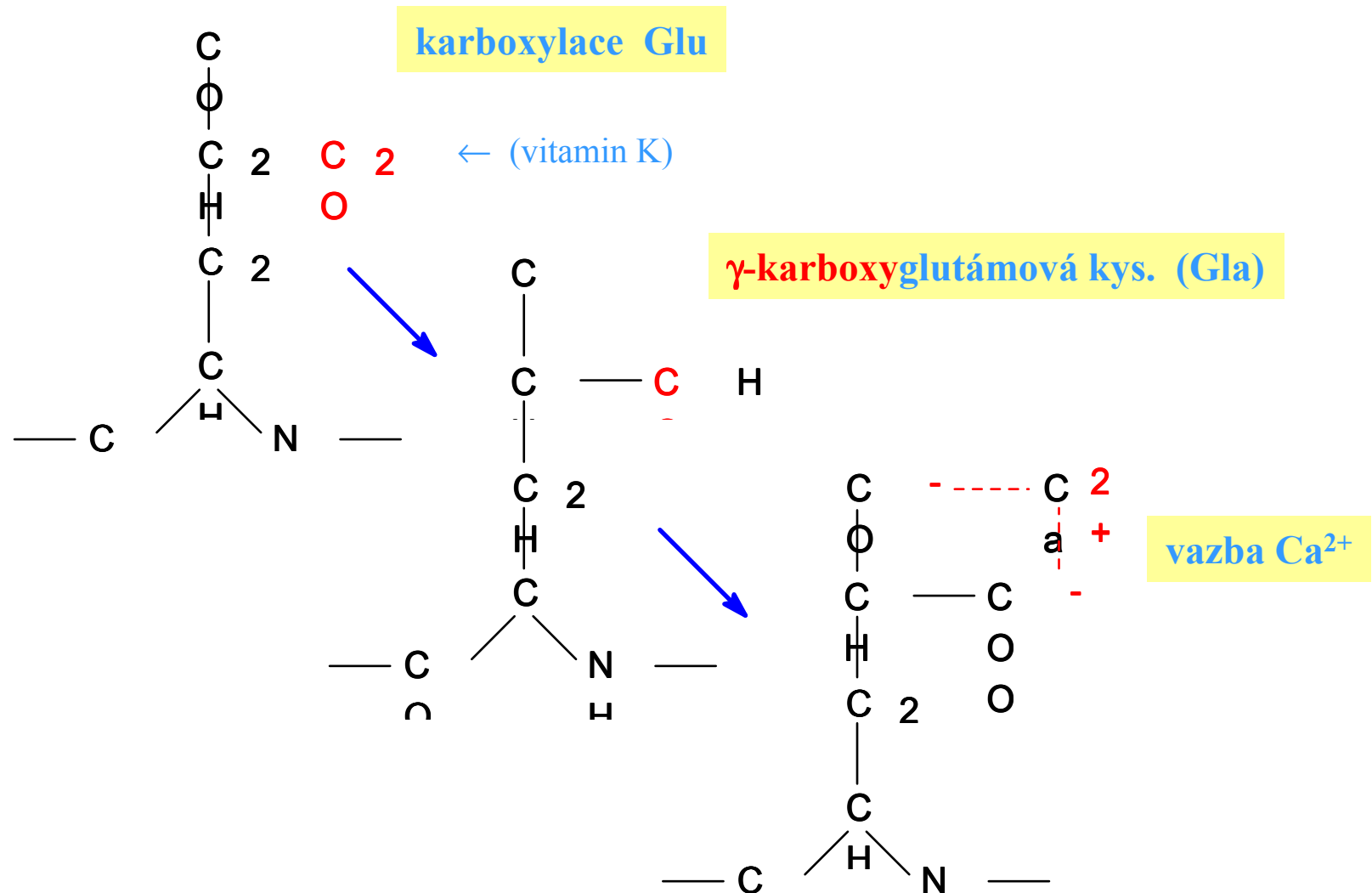
- obsahuje 3 karboxyglutamáty (Gla) pro vazbu  $\text{Ca}^{2+}$  viz dále
- reguluje mineralizaci kostí
- marker remodelace kostí (aktivita osteoblastů v tvorbě organické matrix)

## Osteocalcin (1) :

= BGP = bone Gla protein      49 AA       $t_{1/2} \approx 4 - 5$  min

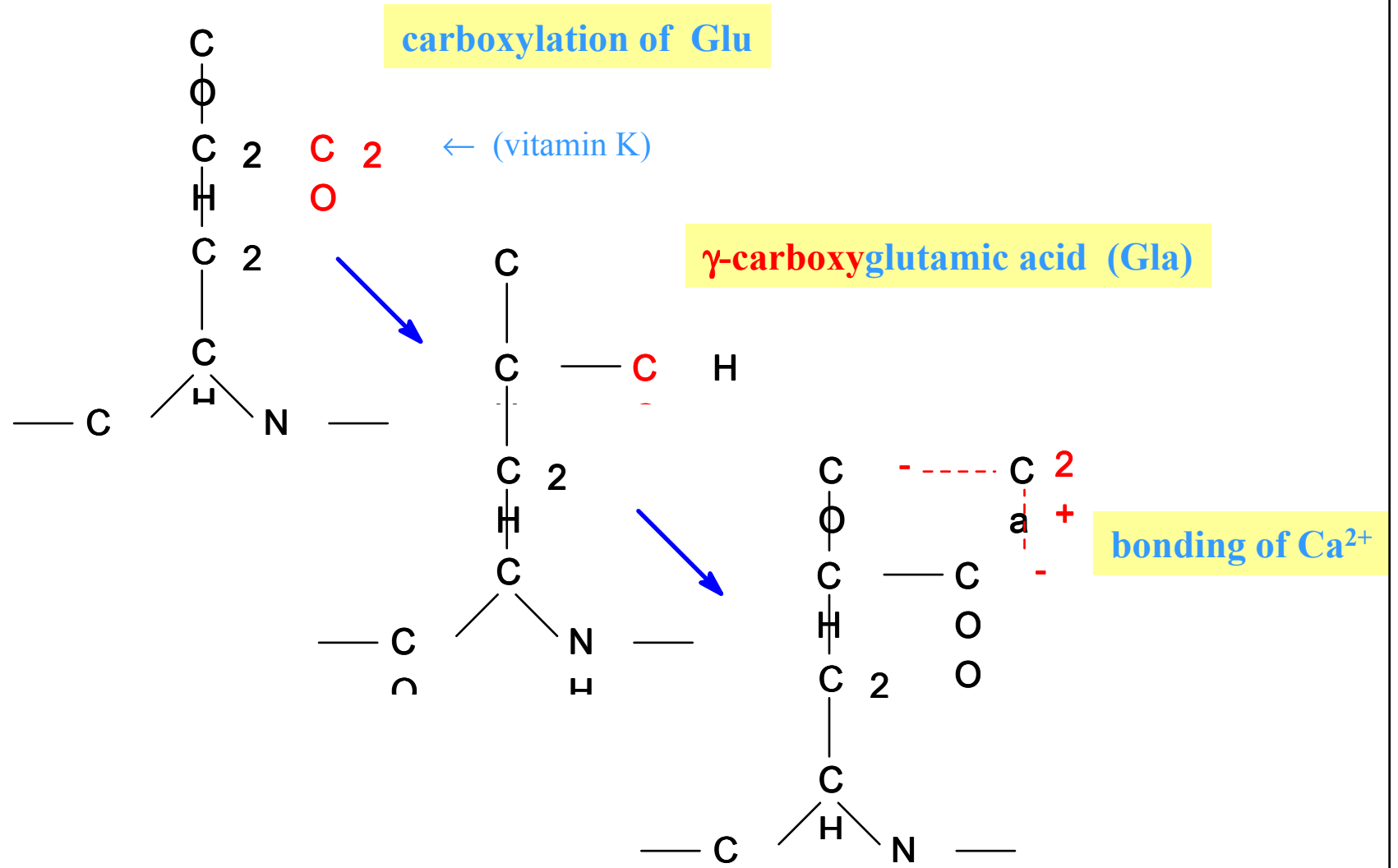
- contents 3 carboxyglutamate (Gla) for the bond of  $\text{Ca}^{2+}$  see next
- regulates the deposit of bone mineral
- marker of bone remodeling (osteoblast activity in forming of organic matrix)

# Osteokalcin (2) :





# Osteocalcin (2) :



## Vápník (1) :

- v Česku má osteoporózu každá 3. žena  
a každý 5. muž
- potřeba vápníku  $\approx 1 \text{ g / d}$  ( $\approx 25 \text{ mmol / d}$ )  
starší muž + žena v menopauze  $\approx 1,5 \text{ g Ca / d}$
- $\frac{1}{2} \text{ g Ca} \approx \frac{1}{2} \text{ l mléka}$   
 $\approx 65 \text{ g tvrdého sýra}$   
 $\approx \frac{1}{4} \text{ l bílého jogurtu}$

## Calcium (1) :

- in the Czech Republic suffers from osteoporosis every 3rd woman and every 5th man
- needed calcium  $\approx 1 \text{ g / d}$  ( $\approx 25 \text{ mmol / d}$ )  
older man + woman in menopause  $\approx 1,5 \text{ g Ca / d}$
- $\frac{1}{2} \text{ g Ca} \approx \frac{1}{2} \text{ l milk}$   
 $\approx 65 \text{ g solid cheese}$   
 $\approx \frac{1}{4} \text{ l white yogurt}$

## Vápník (2) :

- v dětství a dospívání zužitkujeme  $\approx 50\%$  z podaného Ca
- v dospělosti zužitkujeme jen  $\approx 20 - 25\%$  z podaného Ca !!
- nejvíc Ca se vstřebává
  - z polotučných mléčných výrobků
  - z některé zeleniny (květák, růžičková kapusta, čekanka, brokolice)
  - z kysaných mléčných výrobků (kyselé mléko, jogurty, zákysy)  
vlivem kyselého prostředí se vstřebá více Ca než ze samotného mléka !!
  - z okrajových zdrojů: mák, ořechy, sardinky

## Calcium (2) :

- in childhood and during adolescence we utilize  $\approx 50\%$  from given Ca
- in adulthood we utilize  $\approx 20 - 25\%$  from given Ca !!
- Ca is absorbed at most
  - from medium-fat dairy products
  - from some vegetable (cauliflower, Brussel sprout, chicory, broccoli)
  - from sour dairy products (sour milk, yogurt, ....)
    - more Ca is absorbed from the acidic products than from milk alone !!
  - from marginal sources: poppy seed, walnut, sardines

## Vápník (3) :

- **nevhodné zdroje vápníku**

- špenát - pro vysoký obsah šťavelanů  
→ vznik nerozpustného  $\text{Ca}(\text{COO})_2$

- tavené sýry - obohaceny velkým množstvím fosforečnanů

- vznik nerozpustného  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  a  $\text{CaHPO}_4$

značný příjem kys. fosforečné představuje Coca Cola !!

- listová zelenina s vysokým obsahem Mg

- (hořčíku má být o polovinu méně než vápníku)

## Calcium (3) :

- **unsuitable sources of calcium**
  - **spinach - high content of oxalates**  
→ **formation of insoluble  $\text{Ca}(\text{COO})_2$**
  - **processed cheese - fortified with large amount of phosphates**  
→ **formation of insoluble  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  a  $\text{CaHPO}_4$**
  - **Coca Cola comprises considerable amount of phosphoric acid !!**
  - **foliar vegetable with high content of Mg**  
(magnesium should be taken one half less than calcium)

**Roztok „ACD – R 110“ ( příprava krevních konzerv,  
„citrátová krev“ ) 1**

<b>Natrii citras dihydricus</b> ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ )	<b>1,4 g</b>
<b>Acidum citricum monohydricum</b> ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )	<b>0,5</b>
<b>Glucosum</b> ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ )	<b>2,5</b>
<b>Aqua pro injectione</b>	<b>ad 100,0</b>

pH roztoku  $\approx 5,1 \pm 0,1$

100 ml roztoku + 350 až 450 ml krve



**The solution „ACD – R 110“ ( preparation of conserved blood,  
„citrate blood“ ) 1**

**Natrii citras dihydricus**

(  $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  ) 1,4 g

**Acidum citricum monohydricum**

(  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ) 0,5

**Glucosum**

(  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$  ) 2,5

**Aqua pro injectione ad 100,0**

pH of the solution  $\approx 5,1 \pm 0,1$

100 ml of the solution + 350 to 450 ml of blood

Roztok „ACD – R 110“ ( příprava krevních konzerv,  
„citrátová krev“ ) 2

krev (400 ml) + ACD roztok (100 ml) → krevní konzerva  
(500 ml)

1,4 g citrátu ( $M_r = 294,10$ ) / 500 ml → 2,8 g / l  
 $2,8 / 294,10 = 9,52 \text{ mmol / l}$

0,5 g kys. citronové ( $M_r = 210,14$ ) / 500 ml → 1 g / l  
 $1 / 210,14 = 4,75 \text{ mmol / l}$

citrátového aniontu celkem : 14,28 mmol / l

The solution „ACD – R 110“ ( preparation of conserved blood,  
„citrate blood“ ) **2**

blood (400 ml) + ACD slution (100 ml) → conserved blood  
(500 ml)

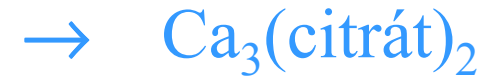
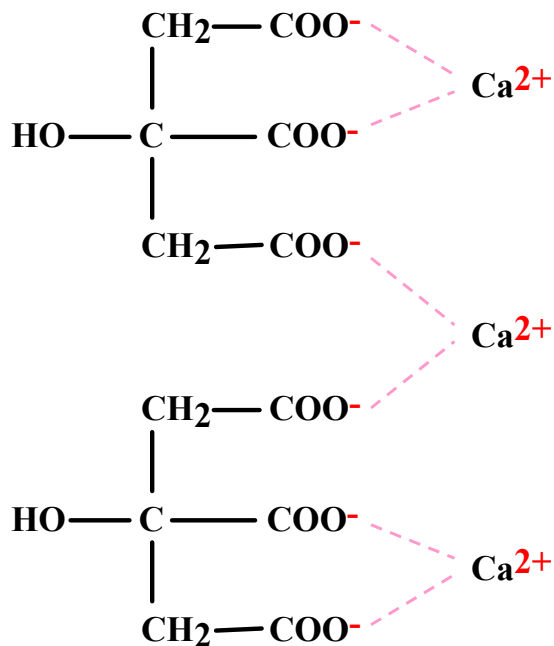
1,4 g of citrate ( $M_r = 294,10$ ) / 500 ml → 2,8 g / l  
 $2,8 / 294,10 = 9,52 \text{ mmol / l}$

0,5 g of citric acid ( $M_r = 210,14$ ) / 500 ml → 1 g / l  
 $1 / 210,14 = 4,75 \text{ mmol / l}$

total citric anion: **14,28 mmol / l**

# Roztok „ACD – R 110“ ( příprava krevních konzerv, „citrátová krev“ 3

1 krevní konzerva (500 ml) → ≈ 7,14 mmol citrátového aniontu



$\text{Ca}_3(\text{citrát})_2 = \text{calcii citras}$   
= citran vápenatý  
je **NEDISOCIOVANÁ** sůl,  
ve vodě rozpustná  
= výjimka: nedisociované soli jsou nerozpustné !!

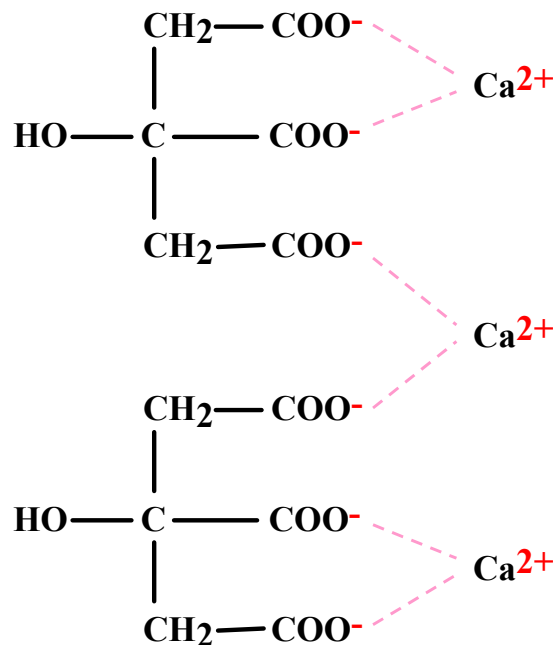
Na této vyjimečné rozpustnosti nedisociované vápenaté soli je založena téměř celá transfúzní služba !!

V krevních konzervách nelze připustit vznik nedisociované a současně nerozpustné soli, tj. vznik sraženiny (např. oxalát vápenatý) !

Citrátový anion je přidán ve značném nadbytku (viz dále), takže bezpečně vyváže (odstraní) z roztoku všechny vápenaté ionty, potřebné pro srážení krve.

# The solution „ACD – R 110“ ( preparation of conserved blood, „citrate blood“ ) 3

1 conserved blood (500 ml)  $\rightarrow \approx 7,14$  mmol of citrate anion



$\text{Ca}_3(\text{citrate})_2 = \text{calcii citras}$   
 = calcium citrate  
 is **UNDISSOCIATED** salt,  
soluble in water  
 = the exception: undissociated salts are insoluble !!

On this exceptional solubility of undissociated salt is based almost the whole blood transfusion service !!

In the conserved blood must not be present any undissociated and concurrently insoluble salt, it is precipitate (e.g. calcium oxalate) !

The citrate anion is added in great abundance (see next), so it bonds (removes) safely from the solution all calcium ions, needed for blood clotting.

Roztok „ACD – R 110“ ( příprava krevních konzerv,  
„citrátová krev“ ) 4



1 mmol citrátu váže cca 1,5 mmol *volného* Ca

7,14 mmol citrátu (z 500 ml transfundované krve)  
je schopno vázat 10,7 mmol (*volného*) Ca  
tj. (*teoreticky*) Ca z více než 4 l krve !!

$$\text{P-[tCa]} \approx 2,5 \text{ mmol / l}$$

při větších objemech transfuzí krve je nutno myslet  
na vznik možné hypokalcemie !  
(→ aplikace calci gluconas od 2. transfúze ?)

The solution „ACD – R 110“ ( preparation conserved blood,  
„citrate blood“ ) 4



1 mmol of citrate binds cca 1,5 mmol of *free* Ca

7,14 mmol of citrate (in 500 ml of conserved blood)

are able to bind 10,7 mmol of (*free*) Ca

it is (*theoretically*) Ca from more than 4 l of blood !!

$$\text{P-[tCa]} \approx 2,5 \text{ mmol / l}$$

At big volumes of transfused blood we should think about origin of possible hypocalcemia !

(→ administration of calcii gluconas  
from the 2nd transfusion ?)

±