

KALCIUM

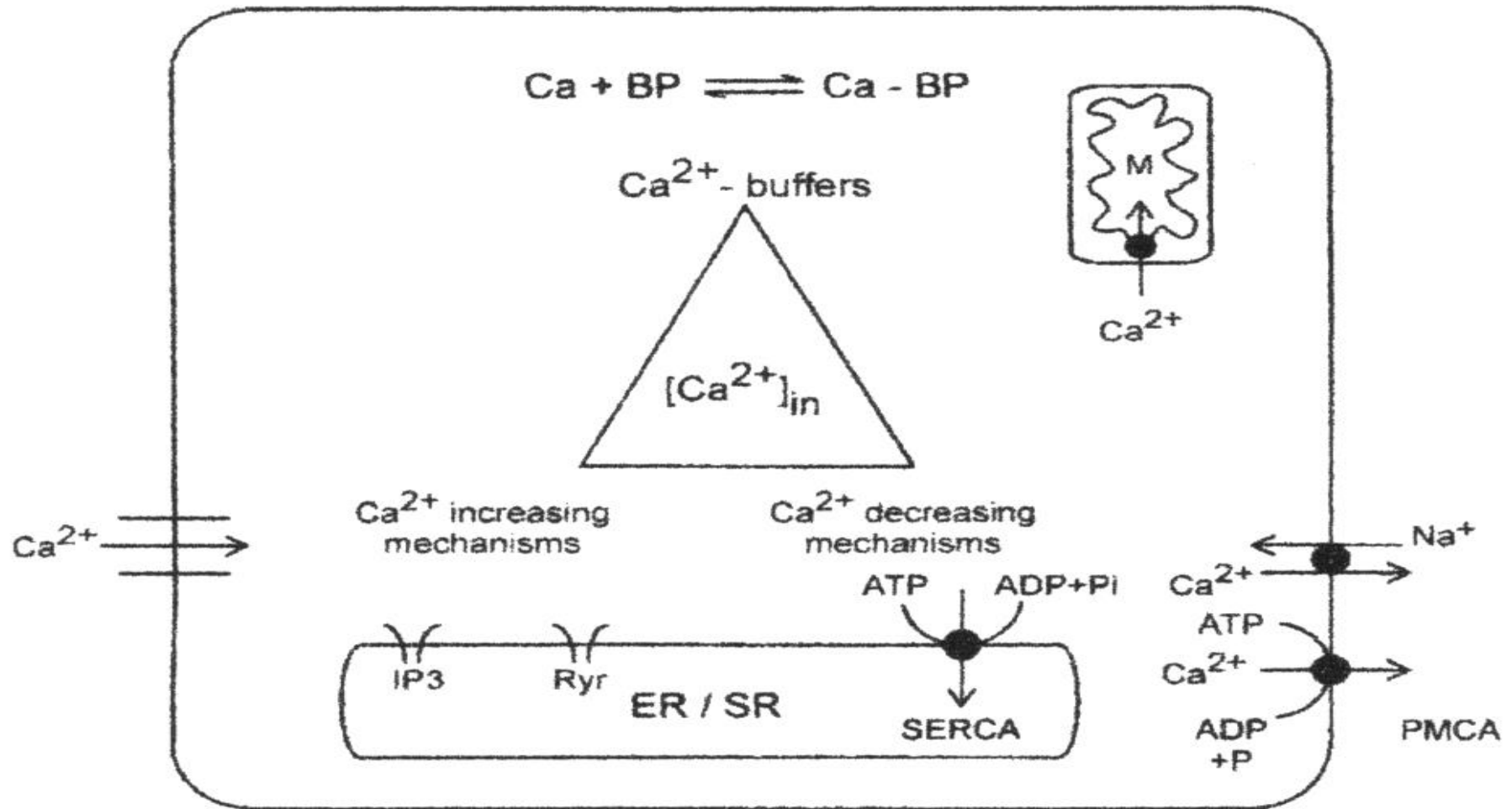
Metabolismus, poruchy
homeostázy

4. 1. 2017

HOMEOSTÁZA CA

- × Intracelulární
- × Extracelulární

Intracelulární homeostáza kalcia



mM

2.5

**PROTEIN-
BOUND
CALCIUM**

**NON-
ULTRAFILTRABLE**

1.5

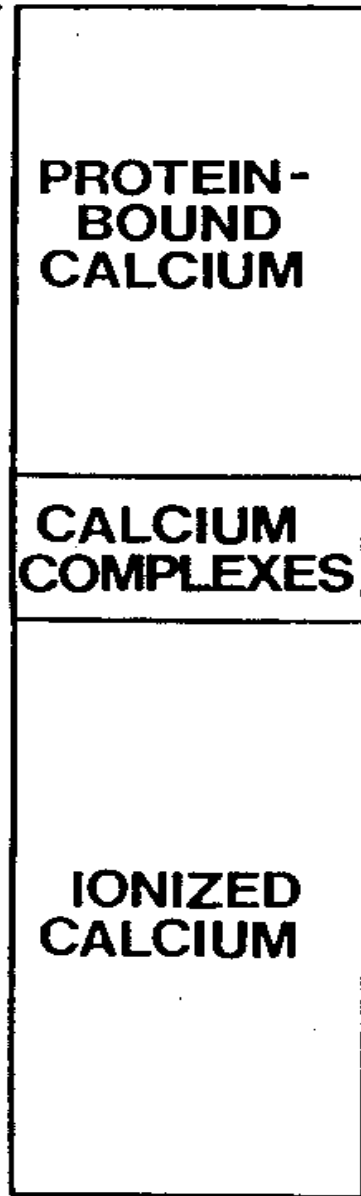
**CALCIUM
COMPLEXES**

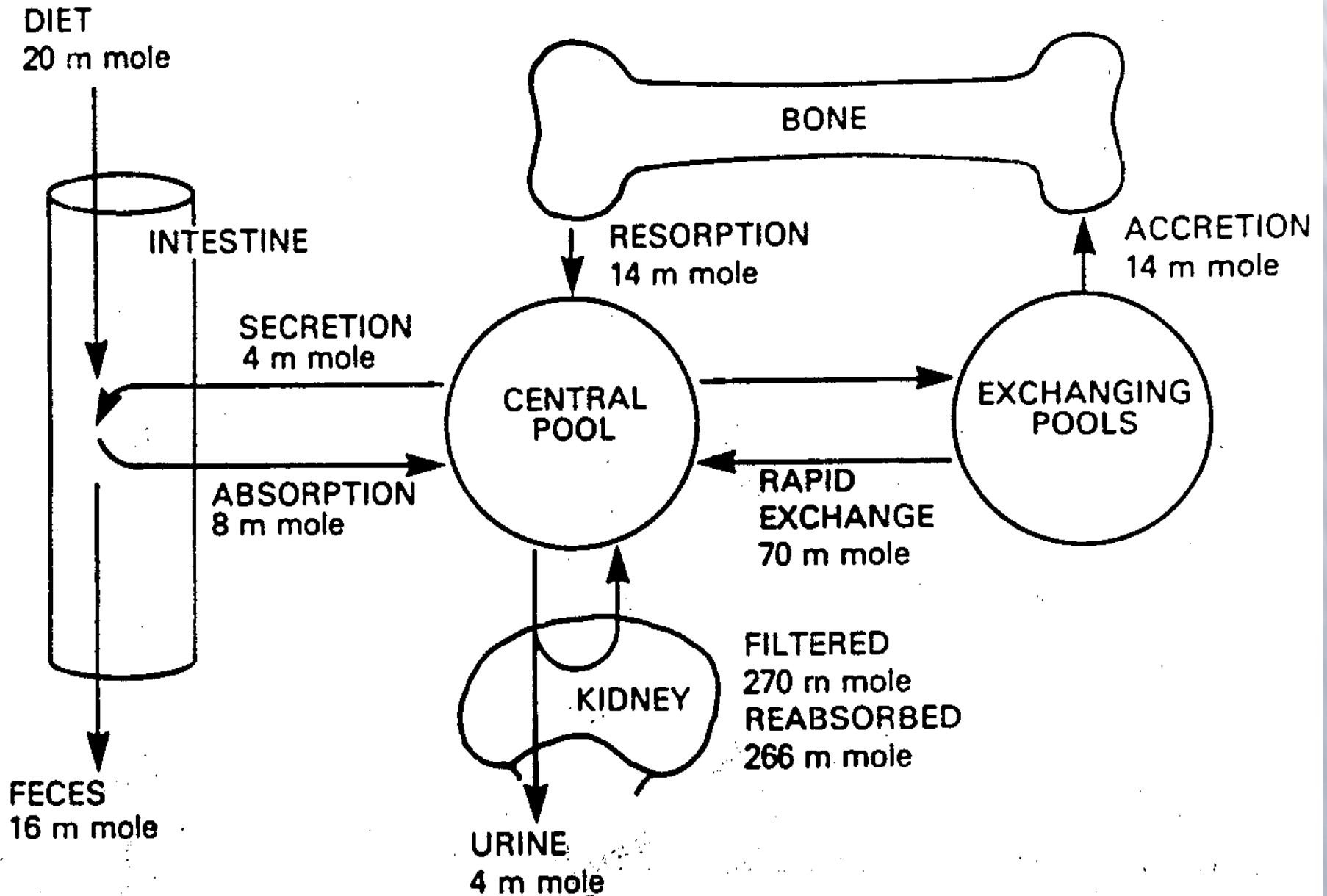
1.2

**IONIZED
CALCIUM**

ULTRAFILTRABLE

0





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

Mnohočetné biologické funkce kalcia

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

Regulace vápníku a kostního metabolismu

Minerály

Kalcium (Ca)

Fosfor (P)

Magnesium (Mg)

Orgánové systémy

Kosti

Ledviny

GI trakt

Jiné

Hormony

Kalcitropní hormony

Parathormon (PTH)

Kalcitonin (CT)

Vitamin D [1,25(OH)₂D]

PTHrP

Jiné hormony

Gonadální a adrenální steroidy

Thyreoidní hormony

Růstové faktory a cytokiny

Distribuce kalcia

Celkové tělesné kalcium - 1kg
99% v kosti
1% v krvi a tělních tekutinách

Intracelulární kalcium

- Cytosol
- Mitochondrie
- Jiné mikrosomy regulované pumpami

Kalcium v krvi - 10mg (8,5-10,5)/100 ml

- Nedifundovatelné – 3,5 mg/100 ml
- Difundovatelné – 6,5 mg/100 ml

Struktura kosti (buněčná a nebuněčná část)

Anorganická (69%)

- Hydroxyapatit - 99%
- $3 \text{Ca}_{10} (\text{PO}_4)_6 (\text{OH})_2$

Organická (22%)

- kolagen (90%)
- nekolagenní strukturální bílkoviny
- proteoglykany
- sialoproteiny
- proteiny obsahující gla
- $\alpha_2\text{HS-glycoprotein}$

Funkční komponenty

- růstové faktory
- cytokiny

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 kalcifikace ledvinné kameny</p>	<p>Kalcium v potravě Mléko a mléčné výrobky Dietní doplňky Jiné potraviny Jiné dietní faktory regulující absorpci kalcia Laktóza</p>

Absorbce kalcia (0,4-1,5 g/100 ml)

Primárně v duodenu

15-20% absorbce

Adaptační změny

nízký obsah kalcia v potravě

růst (+150 mg/100 ml)

těhotenství (+100 mg/ 100 ml)

laktace (+300 mg/100 ml)

Exkrece stolicí

Mechanismy absorbce kalcia v GIT

Závislé na vitaminu D

Duodenum > jejunum > ileum

Aktivní transport přes buňky

Proteiny vážící kalcium (tzv. kalbindiny)

Membránové struktury regulující kalcium

iontové výměníky

Pasivní difúze

Kalcium v moči	Regulace močového kalcia
----------------	--------------------------

<p>Denně filtrované množství 10 g (difúzibilní) 99% reabsorbováno</p> <p>Dva hlavní mechanismy Aktivní - transcelulární Pasivní - paracelulární</p> <p>Reabsorbce v proximální tubulu a Henleově kličce Většina filtrovaného množství většinou pasivně</p> <p>Reabsorbce v distálním tubulu 10% filtrovaného množství regulovaná (homeostaticky) stimulovaná PTH inhibovaná CT malý stimulační efekt vitaminu D</p> <p>Exkrece močí 50 - 250 mg/den 0,5 - 1% filtrovaného množství</p>	<p>Hormonální – reabsorbce v tubulech PTH – snižuje exkreci CT – zvyšuje exkreci (kalciuretický účinek) 1,25(OH)₂D – snižuje exkreci</p> <p>Dieta Malý logaritmický efekt</p> <p>Jiné faktory Sodík – zvyšuje exkreci Fosfáty – snižují exkreci Diuretika – podle typu snižují nebo zvyšují exkreci</p>
--	--

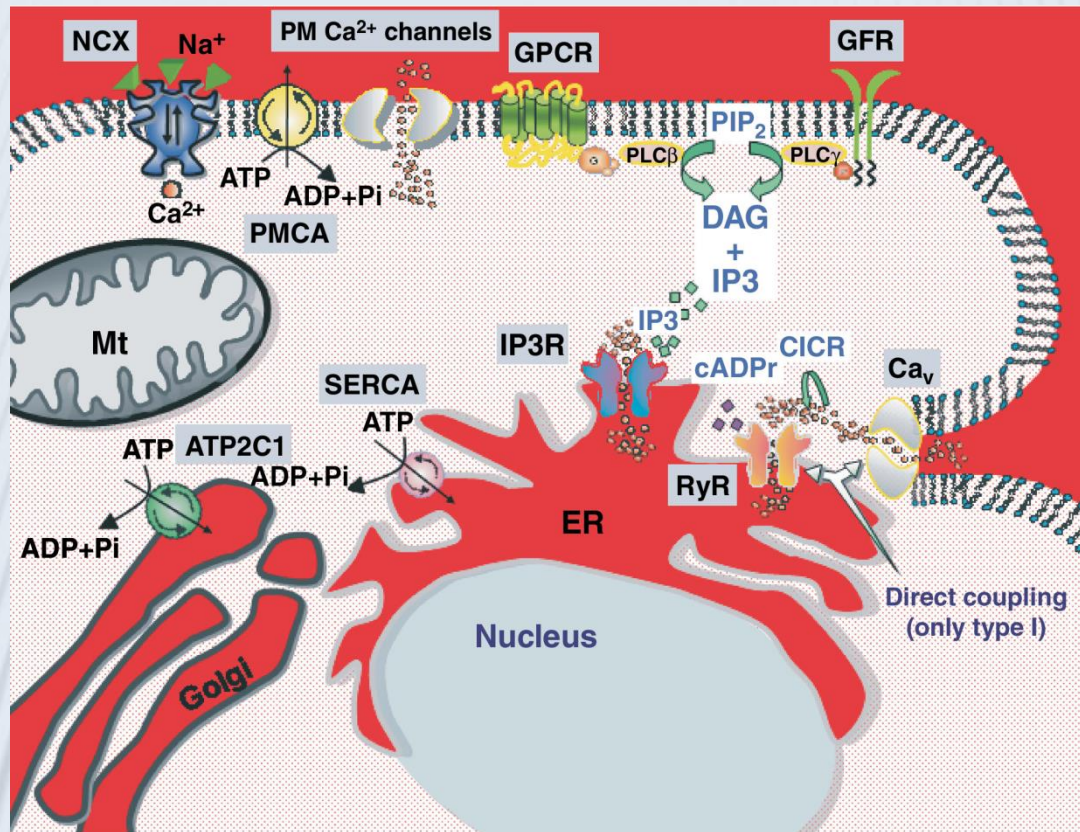


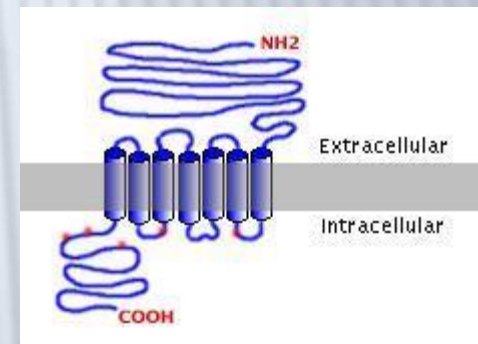
Schéma idealizované savčí buňky s lokalizací hlavních mechanismů zajišťujících homeostázu Ca.

PM Ca²⁺ channels, generic plasma membrane Ca²⁺ channels (voltage-, ligand- or second messenger-operated);

GPCR, G protein-coupled receptor; PLC, phospholipase C; PIP₂, phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate; DAG, diacylglycerol; GFR, growth factor receptor; ATP2C1, Golgi-resident Ca²⁺ ATPase; cADPR, cyclic ADP ribose; CICR, Ca²⁺ induced Ca²⁺ release; Mt, mitochondrion.

EXTRACELULÁRNÍ „CALCIUM-SENSING RECEPTOR“ (KALCIOVÝ SENZOR)

- × Je členem rodiny G protein-coupled receptor se sedmi hydrofilními transmembránovými helixy, zakotvenými v plasmatické membráně.
- × Velká (~600 AK) extracelulární doména je kritická pro interakci s extracelulárním kalciumem. Receptor má také docela dlouhou (~200 AK) cytosolovou část.



EXPRESE KALCIOVÉHO SENZORU

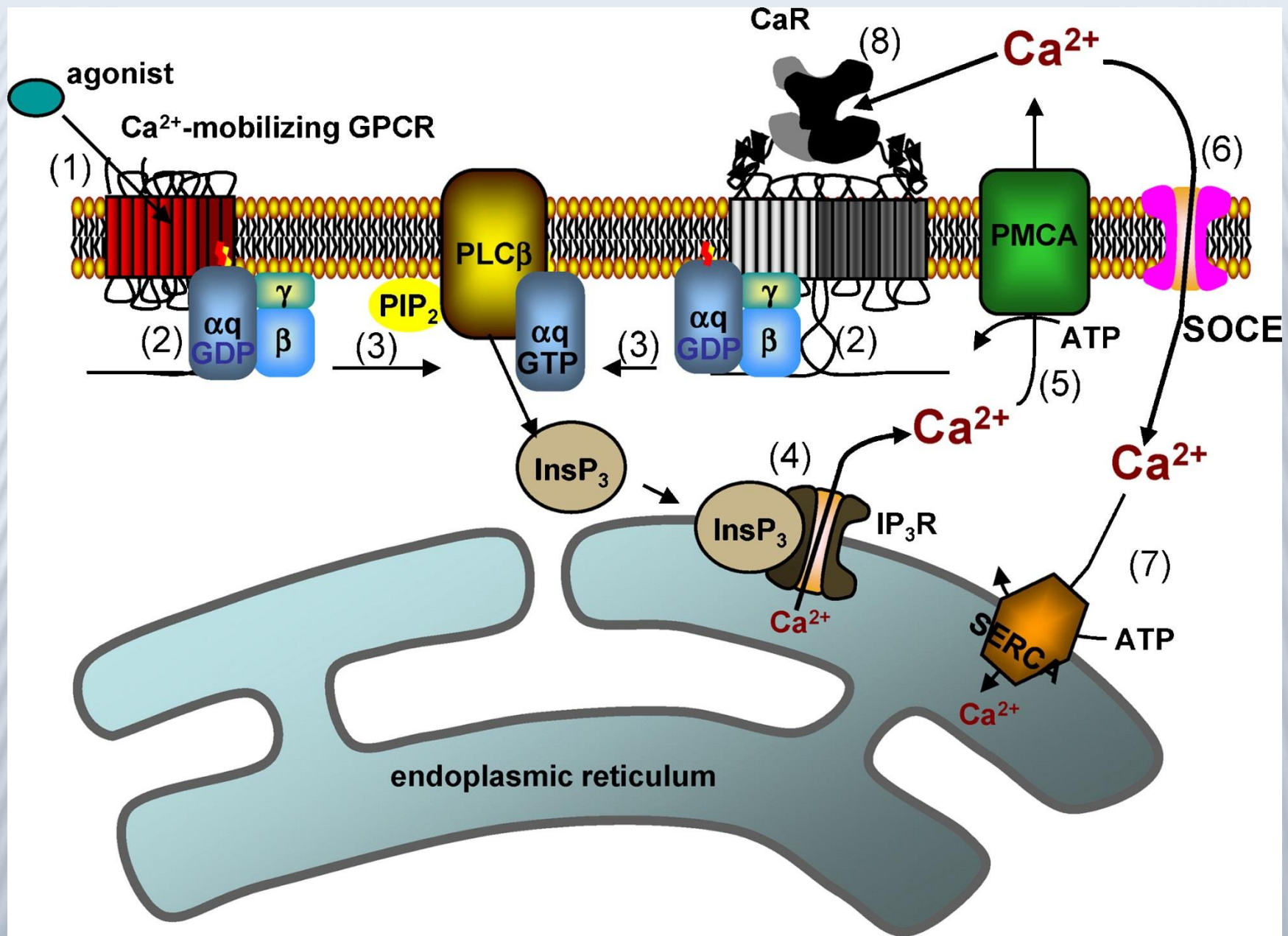
- Buňky parathyreoidey, C buňky štítné žlázy (řízení produkce PTH a kalcitoninu).
- Buňky ledvin, osteoblasty, hematopoetické buňky, slizniční buňky GIT.
- Všechny tyto buňky tak reagují na hladinu kalcia v krvi.

FUNKČNÍ SOUVISLOSTI SENZORU PRO KALCIUM

- × Parathyreoidea detekuje hladinu kalcia v ECT pomocí **calcium-sensing receptor (CaSR)**. Tento receptor má velkou NH₂-terminální extracelulární doménu, která váže kalcium v ECT, 7 transmembránových helixů a cytoplasmatickou COOH-terminální doménu.
- × CaSR je členem superrodiny „**G protein coupled**“ **receptorů (GPCR)** a je v hlavních buňkách parathyreoidey vázán na různé systémy druhých poslů.
- × Transdukce signálu kalcia v ECT pomocí CaSR vede ke změnám sekrece PTH.

FUNKČNÍ SOUVISLOSTI SENZORU PRO KALCIUM

- 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*.

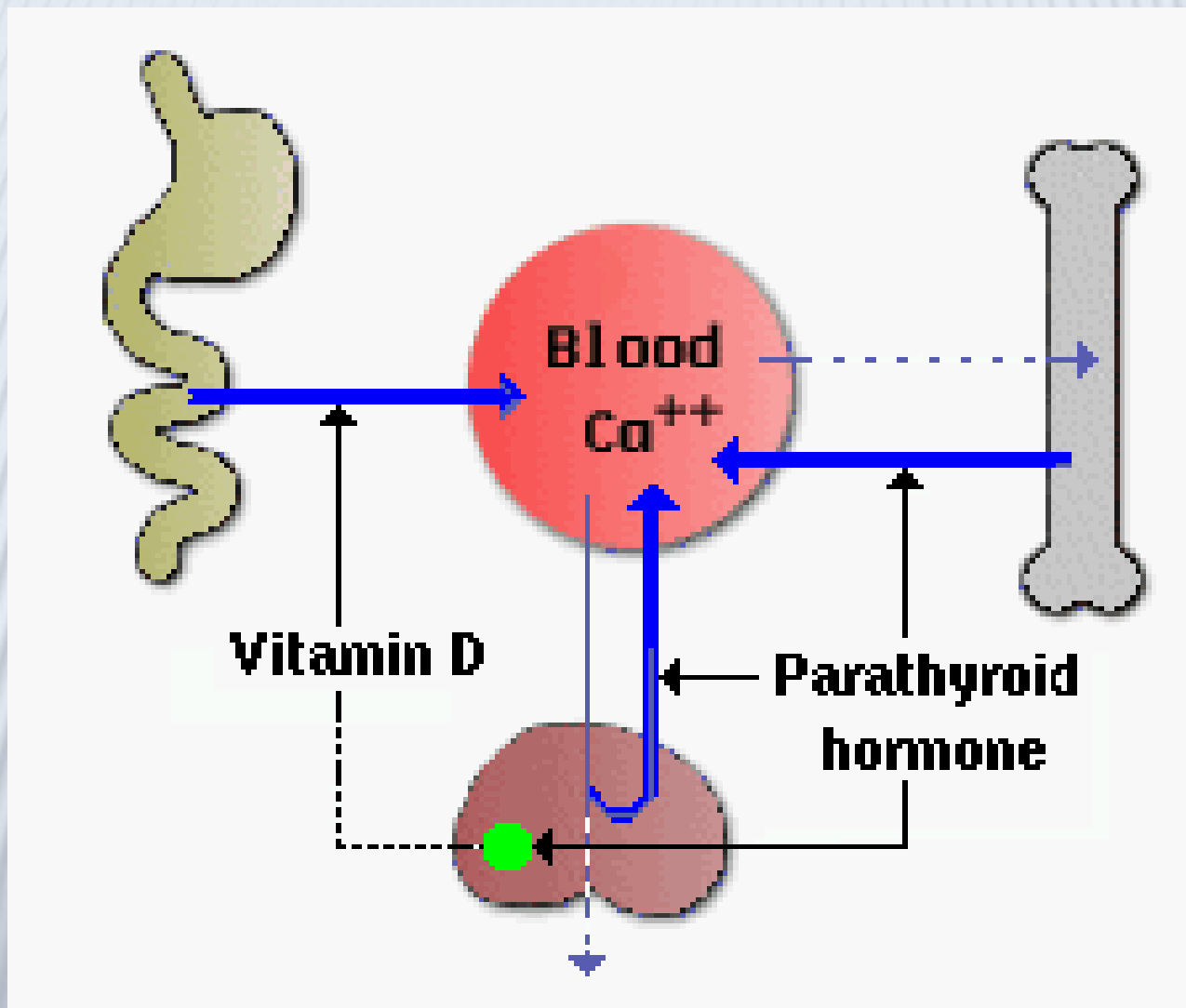


SOCE=store-operated Ca^{2+} entry channels

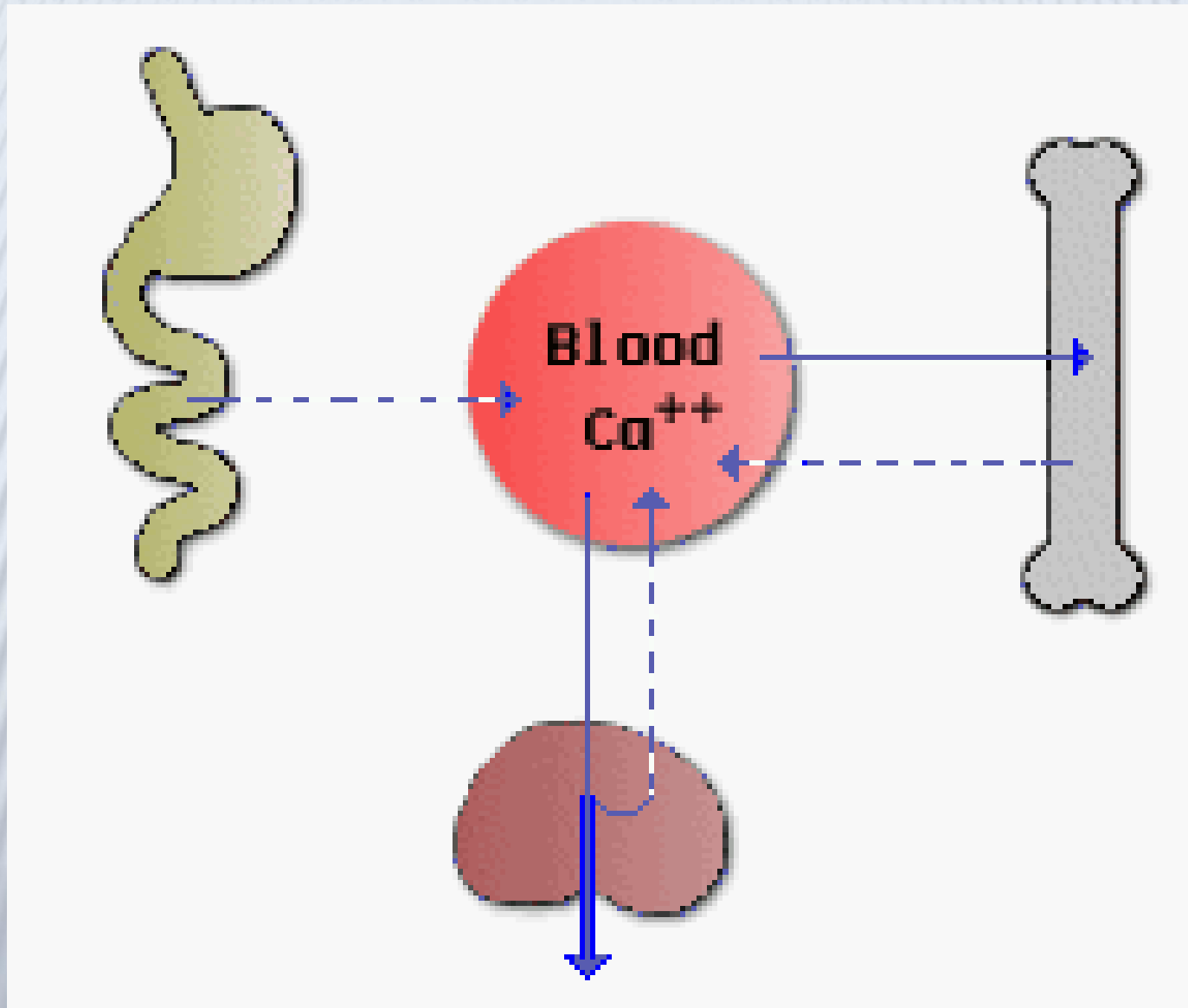
MOLEKULÁRNÍ HRÁČI AUTOKRINNĚ PARAKRINNÍ INTEGRACE SIGNALIZACE OVLIVŇOVANÉ KALCIEM

- ✘ Agonista aktivuje Ca^{2+} -mobilizující GPCR (1), což vede k aktivaci heterotrimerického G proteinu G_q (2), a aktivaci fosfolipázy $C\beta$ ($PLC\beta$) (3) a tvorbě inositol 1,4,5-trisfosfátu (InsP_3). Ten se váže na receptor pro ITP (IP_3R) (4), lokalizovaný na endoplasmatickém retikulu. To vede k uvolnění Ca^{2+} do cytosolu.
- ✘ Většina tohoto kalcia je pumpována z buňky pomocí Ca^{++} ATP-ázy lokalizované na buněčné membráně (PMCA) (5). Restituce obsahu Ca^{++} v ER se děje via store-operated Ca^{2+} entry channels (SOCE) (6) a pomocí sarkoplasmatické Ca^{2+} ATPase (SERCA) (7).
- ✘ Pokud aktivovaná buňka exprimuje také calcium sensing receptor (CaR), je možno předpokládat potenciaci této reakce, protože PMCA pumpuje Ca^{2+} ven z buňky do omezeného difuzního prostoru s následným zvýšením $[\text{Ca}^{2+}]$, což vede k aktivaci CaR (8).

SNÍŽENÁ HLADINA KALCIA V KRVÍ-REGULACE



ZVÝŠENÁ HLADINA KALCIA V KRVÍ- REGULACE



HORMONÁLNÍ SYSTÉMY KONTROLUJÍCÍ HLADINU KALCIA V KRVI

- × **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 kalciem fosfátového součinu podporuje vylučování fosfátů ledvinami (fosfaturický efekt).
- × Maximalizuje tubulární reabsorpci kalcia v ledvinách, což vede k minimálním ztrátám kalcia močí (u zdravých ledvin).

REGULACE PRODUKCE A PŮSOBENÍ HUMORÁLNÍCH MEDIÁTORŮ NA HOMEOSTÁZU KALCIA

× Parathormon (PTH)

× Regulace produkce

× 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 kalciem v ECT a sekrecí PTH je řízen podle inverzní sigmoidální křivky charakterizované maximální sekreční rychlostí při nízkém kalciu 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.

REGULACE PRODUKCE A PŮSOBENÍ HUMORÁLNÍCH MEDIÁTORŮ NA HOMEOSTÁZU KALCIA

- × 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.

ÚČINKY PTH

1. Účinky na ledvinu

- PTH má malý vliv na modulaci kalciových toků v proximálním 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 (PTHrR)**, transmembránový G protein-coupled protein, který uskutečňuje signální transdukci 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.

ÚČINKY PTH

- 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 Na/K/2Cl kotransportéru, který řídí reabsorbci NaCl a stimuluje také paracelulární reabsorbci kalcia a magnézia.

ÚČINKY PTH

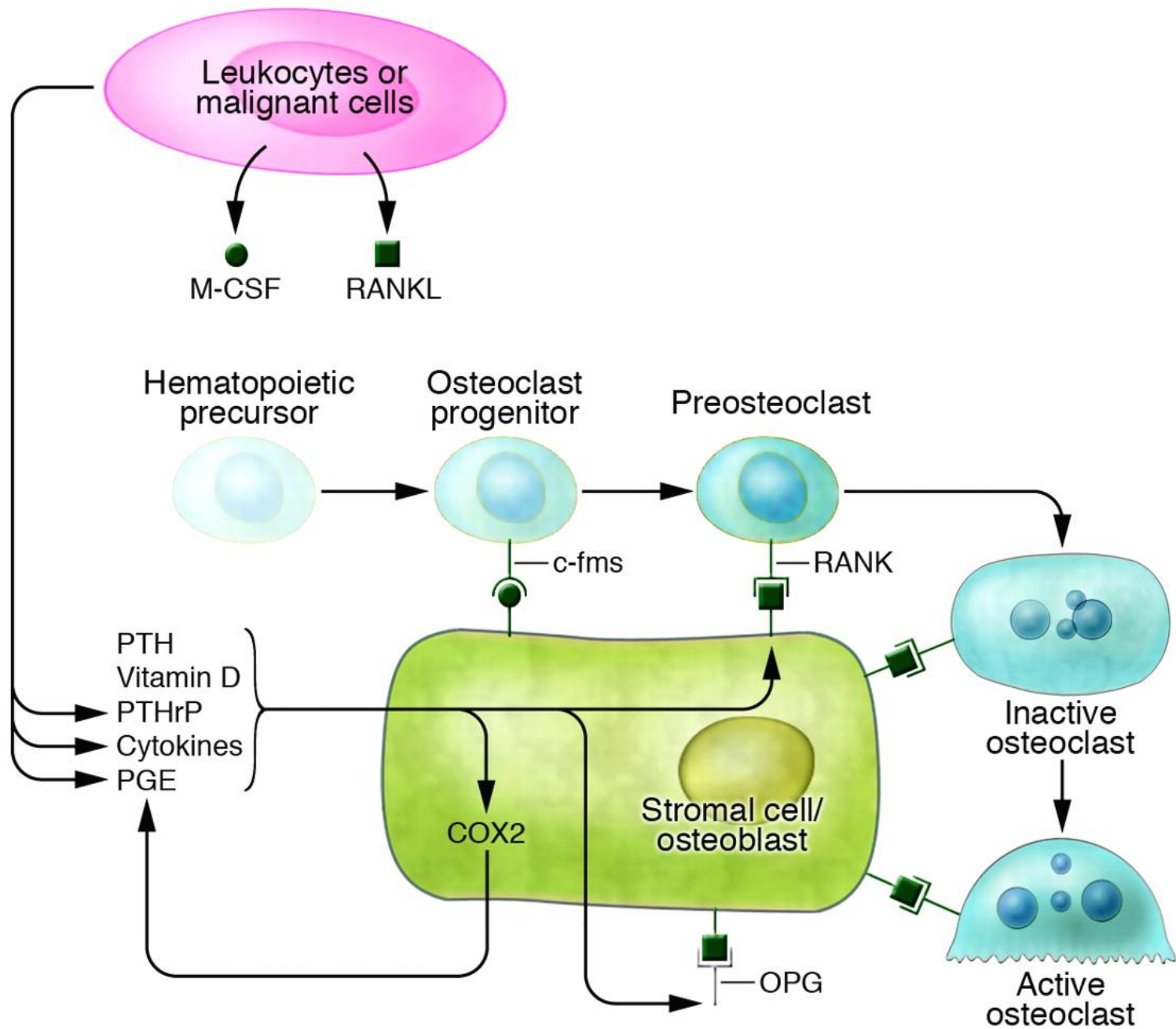
V distálním tubulu PTH zase ovlivní *transcelulární transport kalcia*. Tento proces zahrnuje několik kroků:

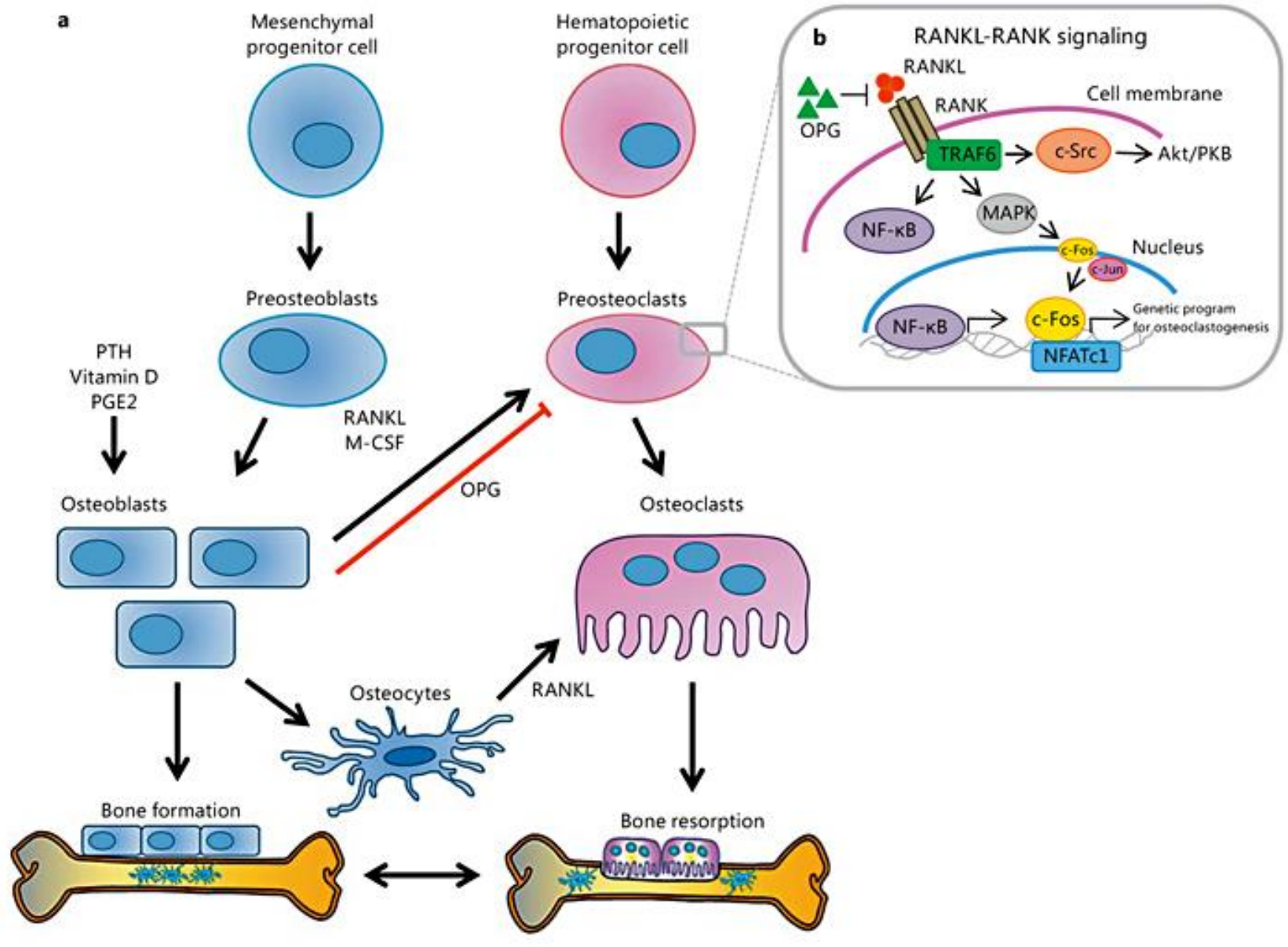
- ❑ přesun lumenálního Ca^{2+} do renální tubulární buňky kanálem „transient receptor potential channel“ (TRPV5)
- ❑ translokaci Ca^{2+} přes tubulární buňku od apikálního k bazolaterálnímu povrchu prostřednictvím proteinů jako kalbindin-D28K
- ❑ aktivní vyloučení Ca^{2+} z tubulární buňky do krve cestou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

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

ÚČINKY PTH

- ❑ PTH může po vazbě na PTHR stimulovat také 25(OH)D3-1 alfa hydroxylázu, což vede ke zvýšení syntézy 1,25(OH)2D3.
- ❑ Redukce kalcia v ECF může sama o sobě stimulovat produkci 1,25(OH)2D3, ale není v současnosti jasné, zda je to možné přes CaSR.
- ❑ PTH může také inhibovat reabsorbci Na⁺ a HC03⁻ 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.





RANKL-RANK-mediated osteoclastogenesis and signaling

RANKL-RANK-MEDIATED OSTEOCLASTOGENESIS AND SIGNALING

- × **a** Osteoblasty a osteocyty prezentují RANKL po stimulaci PTH, vitaminem D a prostaglandiny. Osteoprotegerin (OPG) inhibuje signalizaci RANK tím, že zabraňuje interakci RANKL-RANK. Estrogen E2 upreguluje OPG a tak interferuje s aktivací RANKL-RANK. E2 ovlivňuje také osteoblasty a jejich poločas přežití. Progesteron je klíčovým induktorem RANKL in vivo.
- × **b** Po vazbě na RANKL receptor RANK podstupuje trimerizaci a povolává adaptorovou molekulu TRAF6, která spolupracuje s RANK v několika signálních cestách. c-Src aktivuje antiapoptotický program via Akt/protein kinázy B. Aktivace mitogen-aktivované protein kinázy (MAK) indukuje translokaci c-Fos a c-Jun do jádra. Translokace NF- κ B do jádra vede k upregulaci c-Fos, který v komplexu s Ca²⁺-regulovaným NFATc1 zahajuje genetický program pro tvorbu zralých osteoklastů.
- × PTH = Parathyroid hormone; PGE2 = prostaglandin 2; NFATc1 = nuclear factor of activated T cells c1.

OSTEOPROTEGERIN (OPG)

- × Produkován jako solubilní receptor mezenchymálními stromálními buňkami (MSCs), osteoblasty/stromálními buňkami aj. buňkami
- × Inhibuje signalizaci RANKL-RANK . (A partial deletion of gene TNFRSF11B, encoding for OPG on chromosome 8q24.2, leads to juvenile Paget's disease due to a significant increase in RANKL-RANK interactions. Paget's disease is marked by rapidly increased bone remodeling, skeletal deformities, osteopenia and bone fractures)
- × inhibuje osteoklastogenezi a aktivaci osteoklastů a ovlivňuje rovnováhu kostní remodelace

ÚČINKY PTH

× 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.

ÚČINKY PTH

× 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.

ÚČINKY PTH

- × 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.
- × **Mnohojaderné osteoklasty** vznikají z hematogenních prekurzorů (monocyty/makrofágové linie) a proliferují 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).

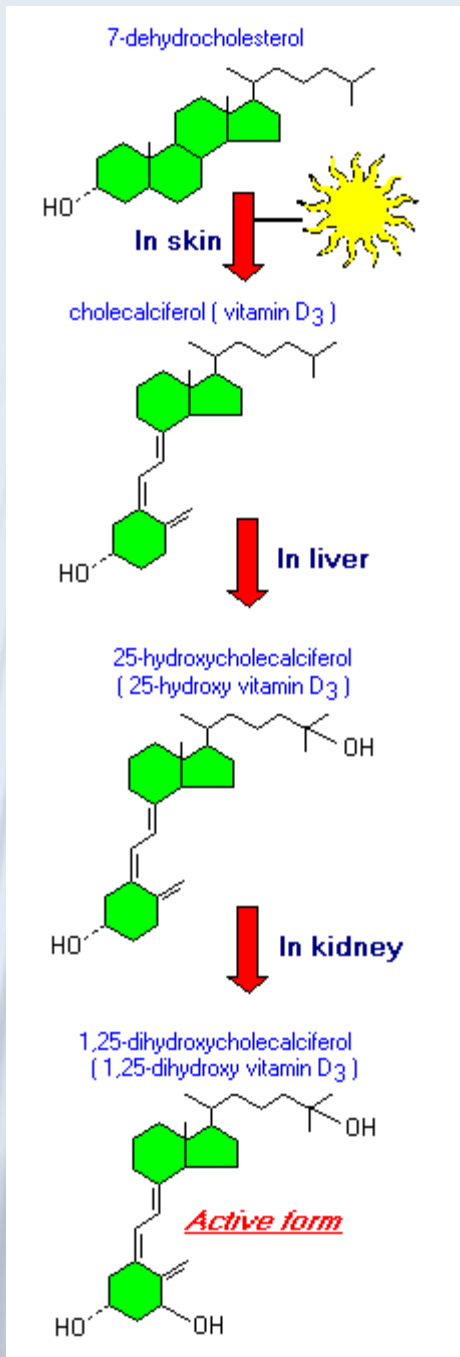
REGULACE PRODUKCE A PŮSOBENÍ HUMORÁLNÍCH MEDIÁTORŮ NA HOMEOSTÁZU KALCIA

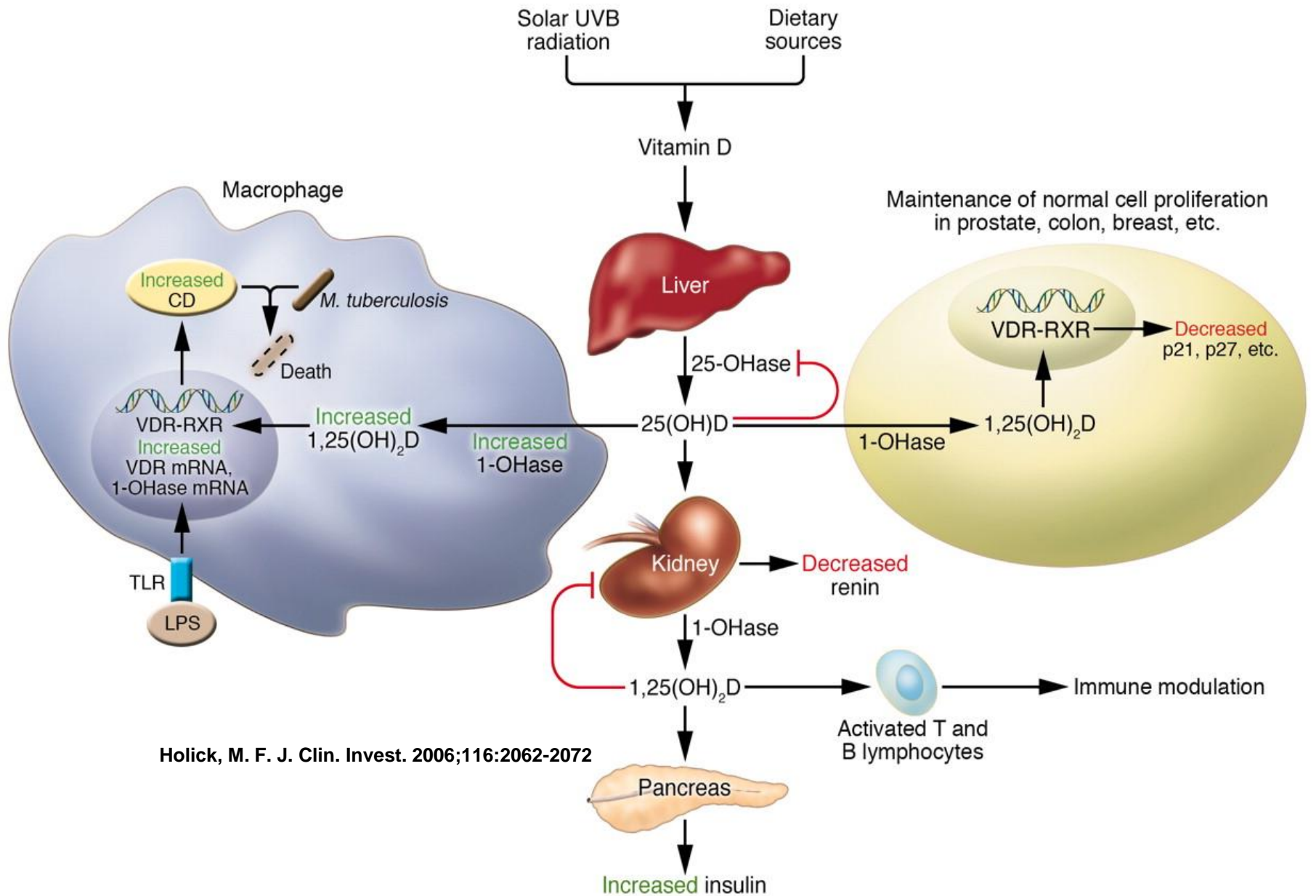
Dalším mocným regulátorem hladin kalcia v ECT je 1,25(OH)₂D₃, který

- tonicky reguluje sekreci PTH
- snižuje expresi genu pro PTH
- inhibuje proliferaci parathyreoidey

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).***

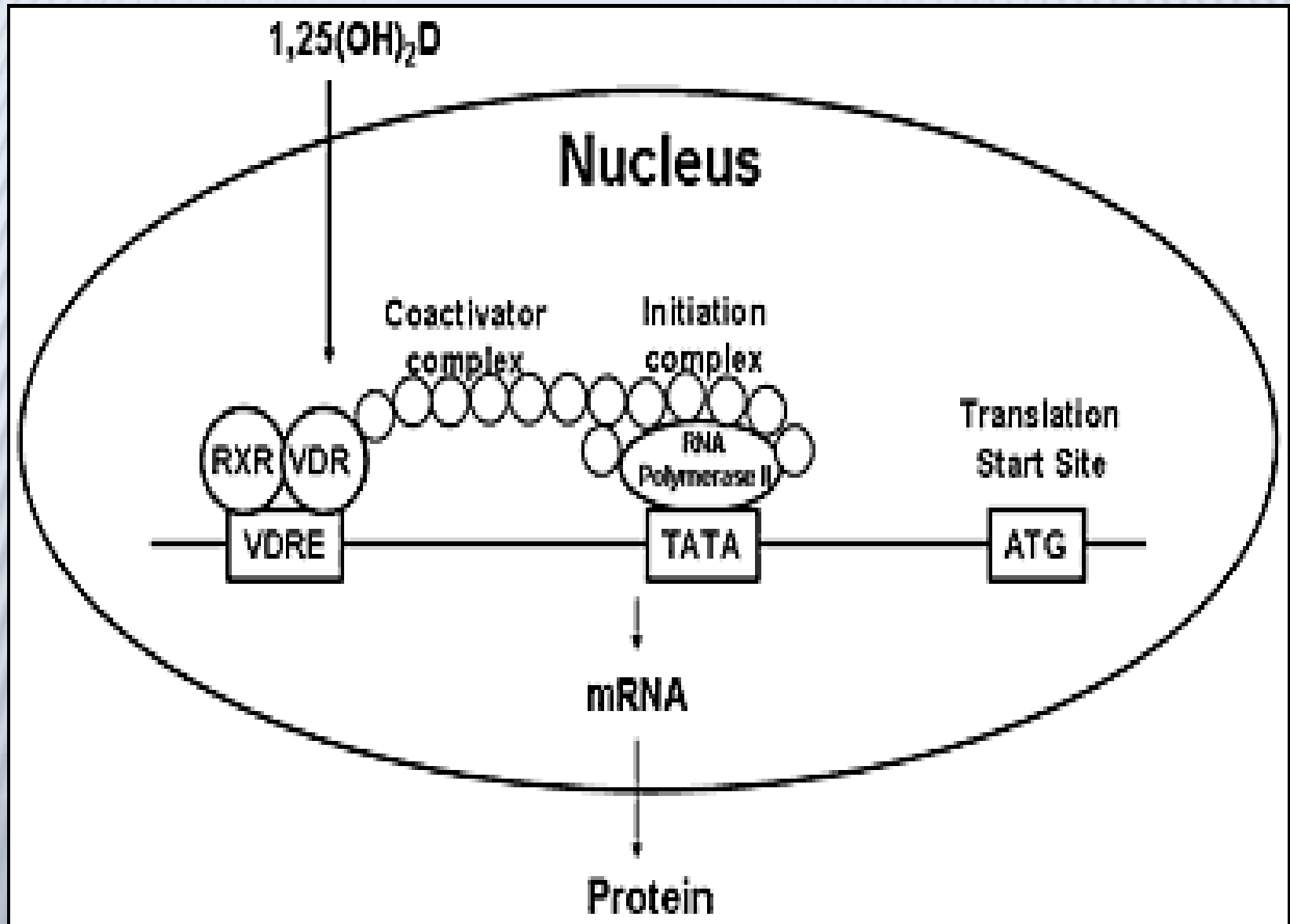
Vznik
kalcitriolu
postupnou
aktivací
v kůži,
játrech a
ledvinách





Vitamin D receptor jako nukleární faktor

Mechanismus účinku vitamínu D na DNA



GENOVÁ TRANSKRIPCE INICIOVANÁ 1,25(OH)₂D (K PŘEDCHOZÍMU OBRÁZKU)

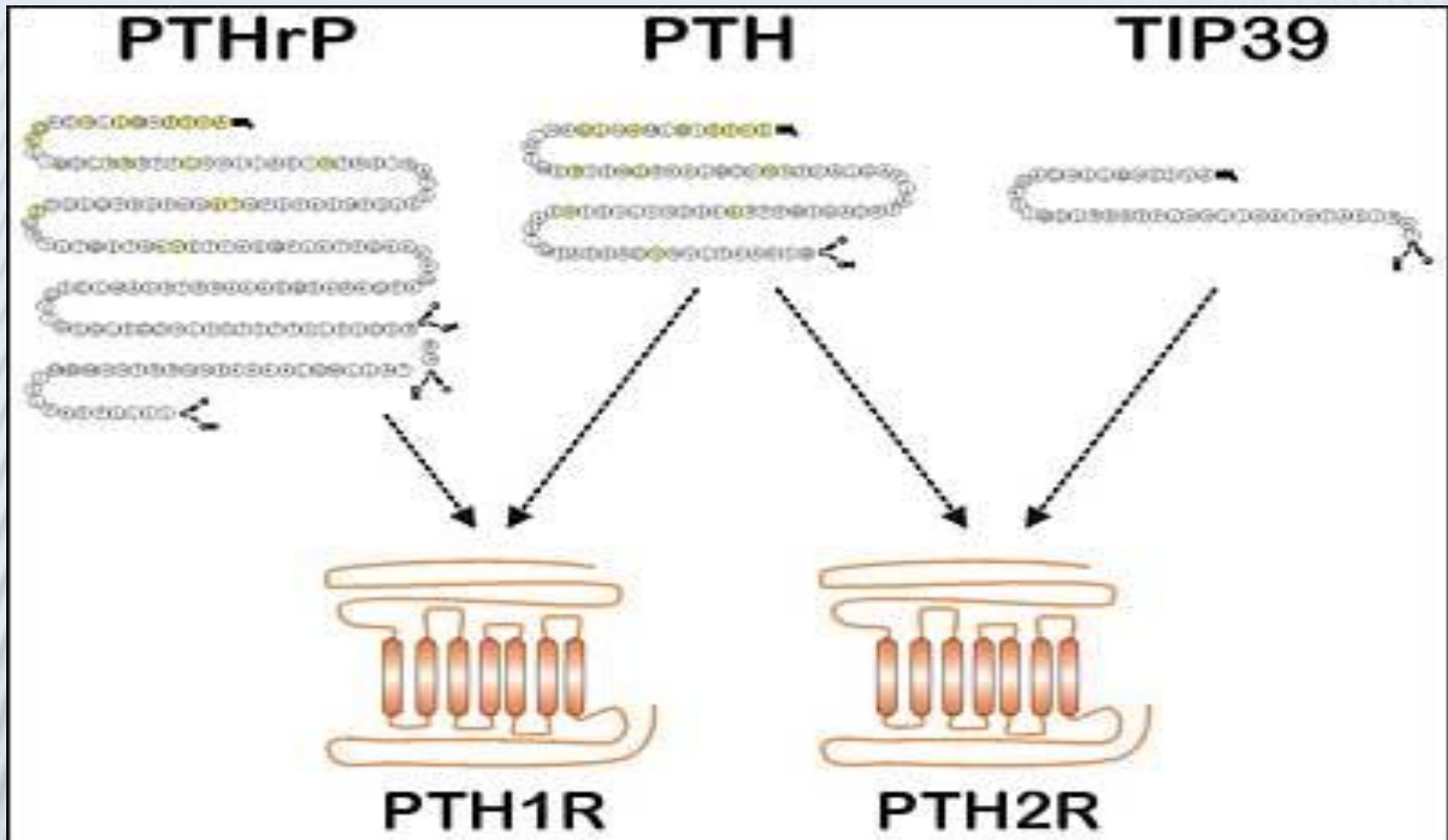
- ❑ 1,25(OH)₂D vstupuje do cílových buněk a váže se na jejich receptor VDR.
- ❑ VDR vytváří heterodimery s RXR. Vazba zvýší afinitu heterodimeru k responznímu elementu pro vitamin D, což je specifická sekvence nukleotidů v promotoru genů responzivních na vitamin D.
- ❑ Po vazbě na VDRE se do příslušné oblasti DNA stěhují koaktivátory tohoto komplexu. Koaktivátorový komplex vyplní prostor mezi VDRE a RNA polymerázou a dalšími proteiny v iniciačním komplexu, který se vytváří kolem TATA boxu nebo jiného elementu regulujícího transkripci.
- ❑ Transkripce vede k produkci mRNA, která se přepíše v příslušný protein.

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 calcitonin opět členem rodiny 7-transmembranových G protein-coupled receptorů
- × Nejdůležitějším řídícím stimulem je extracelulární hladina ionizovaného kalcia.

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

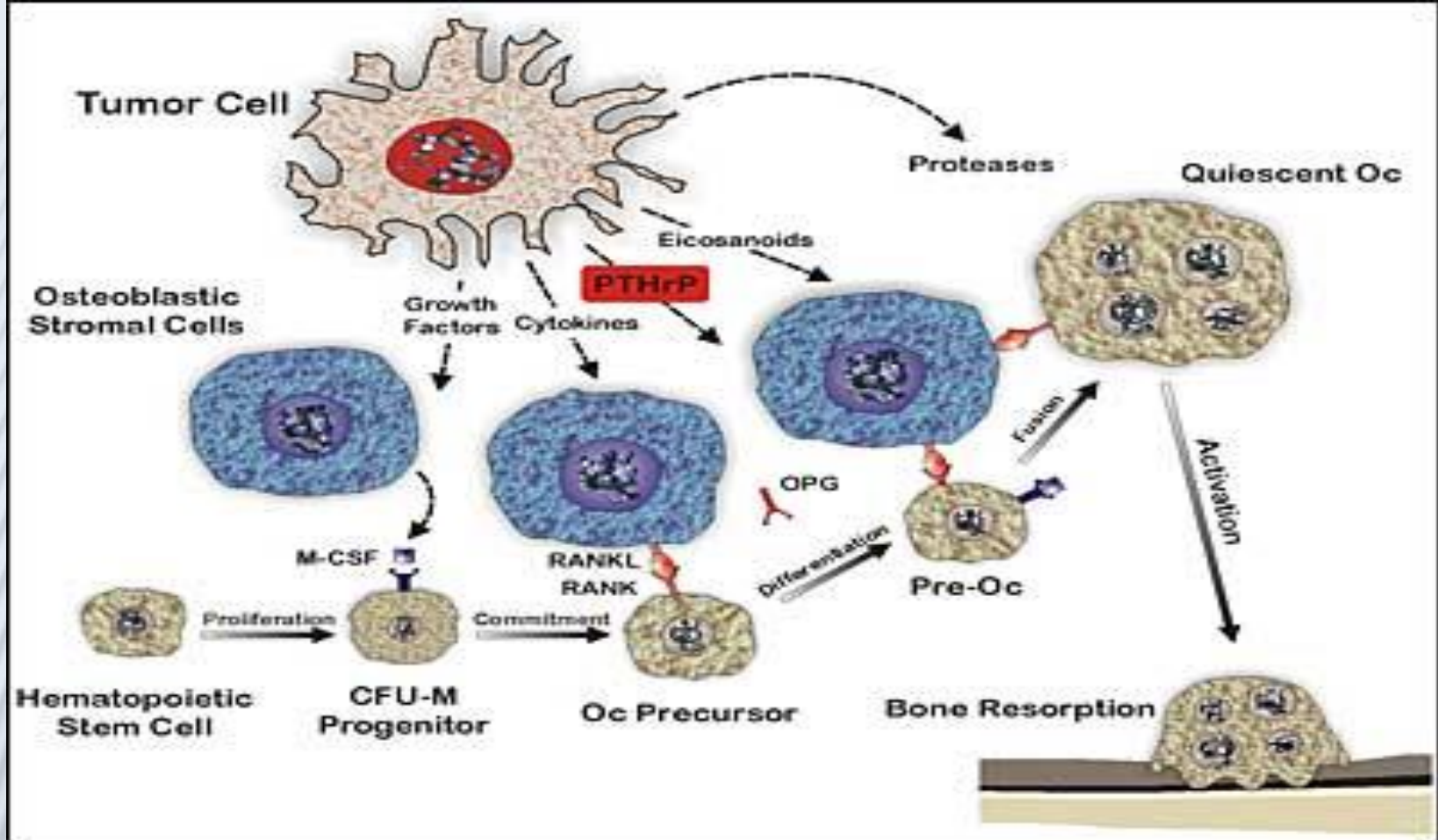
- ❑ Iontovou homeostázu
- ❑ Relaxaci hladkých svalů
- ❑ Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu.
- ❑ Normální kalciovou homeostázu ve fetálním období

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 neoplasmát 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.

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

Hyperkalcemické nemoci

A. Endokrinní nemoci asociované s hyperkalcémií

1. Endokrinní nemoci s nadprodukcí PTH

- Primární sporadický hyperparathyroidismus
- Primary familiární hyperparathyroidism
 - MEN I (multiple endocrinal neoplasma)
 - 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 s 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

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

ÚČINKY ALKALÓZY NA HOSPODAŘENÍ S IONTY

- × Alkalóza způsobuje disociaci H^+ iontů z proteinů.
- × Na obnažené negativní skupiny nasedají ionty Ca^{2+} . Dochází k akutnímu kritickému poklesu hladiny ionizovaného kalcia
- × Pokles ionizovaného kalcia se projevuje tetanií až křečemi, které mohou být smrtící.

Klinické příznaky při hypokalcémii

Neuromuskulární postižení

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

Neurologické příznaky

- ✓ Extrapyramidální příznaky dané kalcifikací bazálních ganglií
- ✓ Kalcifikace kůry velkého mozku nebo mozečku
- ✓ Poruchy osobnosti
- ✓ Podrážděnost
- ✓ Snížení intelektuálních schopností
- ✓ Nespecifické změny na EEG
- ✓ Zvýšený intrakraniální tlak
- ✓ Parkinsonismus
- ✓ Choreoatetóza
- ✓ Dystonické 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

METABOLICKÉ CHOROBY KOSTI

- × Osteoporóza
- × Osteodystrofie
- × Osteomalácie

STAVY SPOJENÉ S HYPERPARATHYREOIDISMEM- OSTEODYSTROFIE – KOST JE KŘEHKÁ

- × *Primární hyperparathyreoidismus* je následkem onemocnění příštítných tělísek, nejčastěji adenomu.
- × Příznaky: chronická hyperkalcémie, nefrokalcinóza, **osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace.

STAVY SPOJENÉ S HYPERPARATHYREOIDISMEM- OSTEODYSTROFIE

- × *Sekundární hyperparathyreoidismus* – obvykle u chronického onemocnění ledvin s tendencí k rozvoji chronického ledvinného selhání v důsledku neschopnosti ledvin resorbovat kalcium- **renální osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace. .
- × Jiné příčiny-obvykle nutriční: deficit kalcia a fosfátů ve stravě, nadbytek fosfátů ve stravě.

STAVY SPOJENÉ S HYPOPARATHYREOIDISMEM

- × *Hypoparathyreoidismus* – vede k poklesu hladin kalcia a vzestupu fosfátů v krvi.
- × Příčiny: chirurgické odstranění příštítných tělísek, resp. thyreoidey.
- × Příznaky: tetanické křeče v důsledku poklesu hladiny ionizovaného kalcia v krvi

DEFICIT VITAMINU D – KOST JE/ BYLA MĚKKÁ (KŘIVICE) NEBO KŘEHKÁ (OSTEOMALÁCIE)

- × U dětí **křivice**-deformace dlouhých kostí v důsledků zvýšené měkkosti kostí.
- × U dospělých **osteomalácie**. Pomalá kostní remodelace – špatná reakce na mechanické podněty-
patologické fraktury
- × *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 vitamínu D v kůži. Obvykle vyrovnáno kvalitní výživou.
- × **Toxicita vitamínu D:** ani excesivní expozice slunci nevede k nadměrné produkci vitamínu D. Je však možno se předávkovat suplementací.

Osteoporóza



Normal



Osteoporotic bone

© Steiner 2004

OSTEOPORÓZA – KOST JE KŘEHKÁ

- × Během menopauzy dochází k v důsledku poklesu estrogenů k akceleraci jak markerů destrukce, tak novotvorby kostí.
- × Deficit estrogenů narušuje novotvorbu během kostní remodelace reagující na mechanické zatížení, což vede v letech po menopauze k progresivní ztrátě denzity kostí.
- × Léčení estrogeny zvyšuje kostní masu i u 80letých žen.
- × Hladiny estrogenů udržujících kostní hmotu jsou nižší než hladiny pro udržení funkce klasických cílových orgánů pro estrogeny (prsni žláza a děloha. Tato vyšší senzitivita kostry na estrogeny zřejmě souvisí s věkem.
- × Estrogeny jsou kritické pro uzavírání epifyzálních štěrbin v pubertě u dívek i u hochů
- × Estrogeny regulují kostní obrat u žen i u mužů
- × Osteoporóza u starých mužů je více asociována s nízkými hladinami estrogenů než androgenů.

ZÁKLADNÍ PATOGENETICKÉ MECHANISMY KOSTNÍ FRAGILITY

Fragilita skeletu může být způsobena

1. neschopností produkovat kosti optimální masy a síly během růstu
2. zvýšenou kostní resorbci, která má za následek snížení kostní masy a porušení mikroarchitektury kosti
3. neadekvátní novotvornou odpovědí kosti na zvýšenou resorbci během kostní remodelace.

Kostní remodelace představuje u dospělé kosti hlavní aktivitu. Kostní remodelace neboli BMU (=bone multicellular units).

OSTEOPORÓZA INDUKOVANÁ KORTIKOIDY

- × Modifikují proliferativní a metabolické aktivity kostních buněk.
- × Inhibují osteoblastogenezi
- × Redukují životní poločas osteoblastů, což vede ke snížené novotvorbě kostí.

DĚKUJI VÁM ZA POZORNOST



ÚČINKY PTH

- × 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.
- × **Mnohojaderné osteoklasty** vznikají z hematogenních prekurzorů (monocyty/makrofágové linie) a proliferují 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).

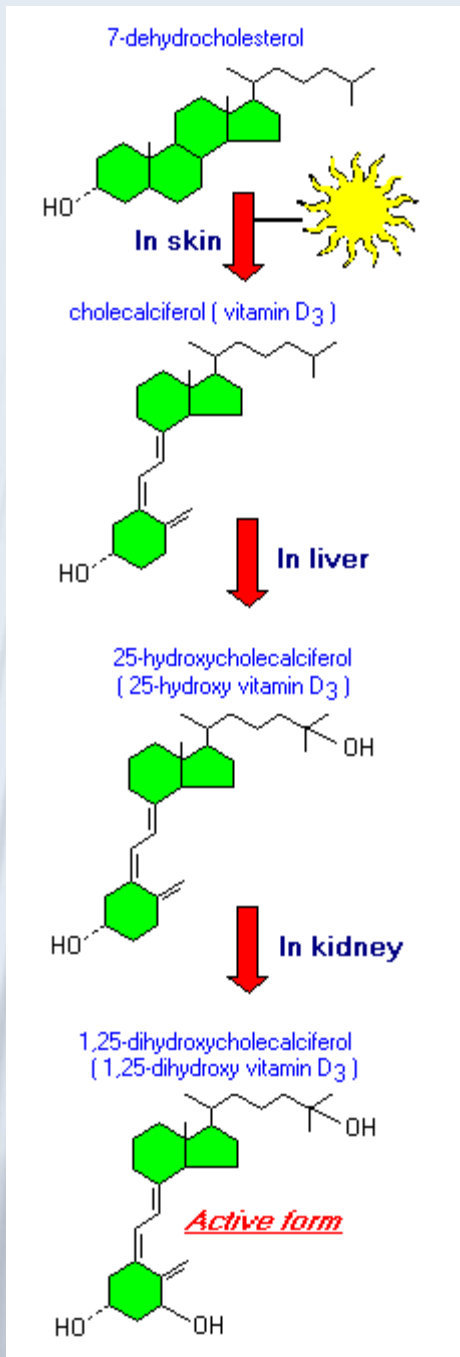
REGULACE PRODUKCE A PŮSOBENÍ HUMORÁLNÍCH MEDIÁTORŮ NA HOMEOSTÁZU KALCIA

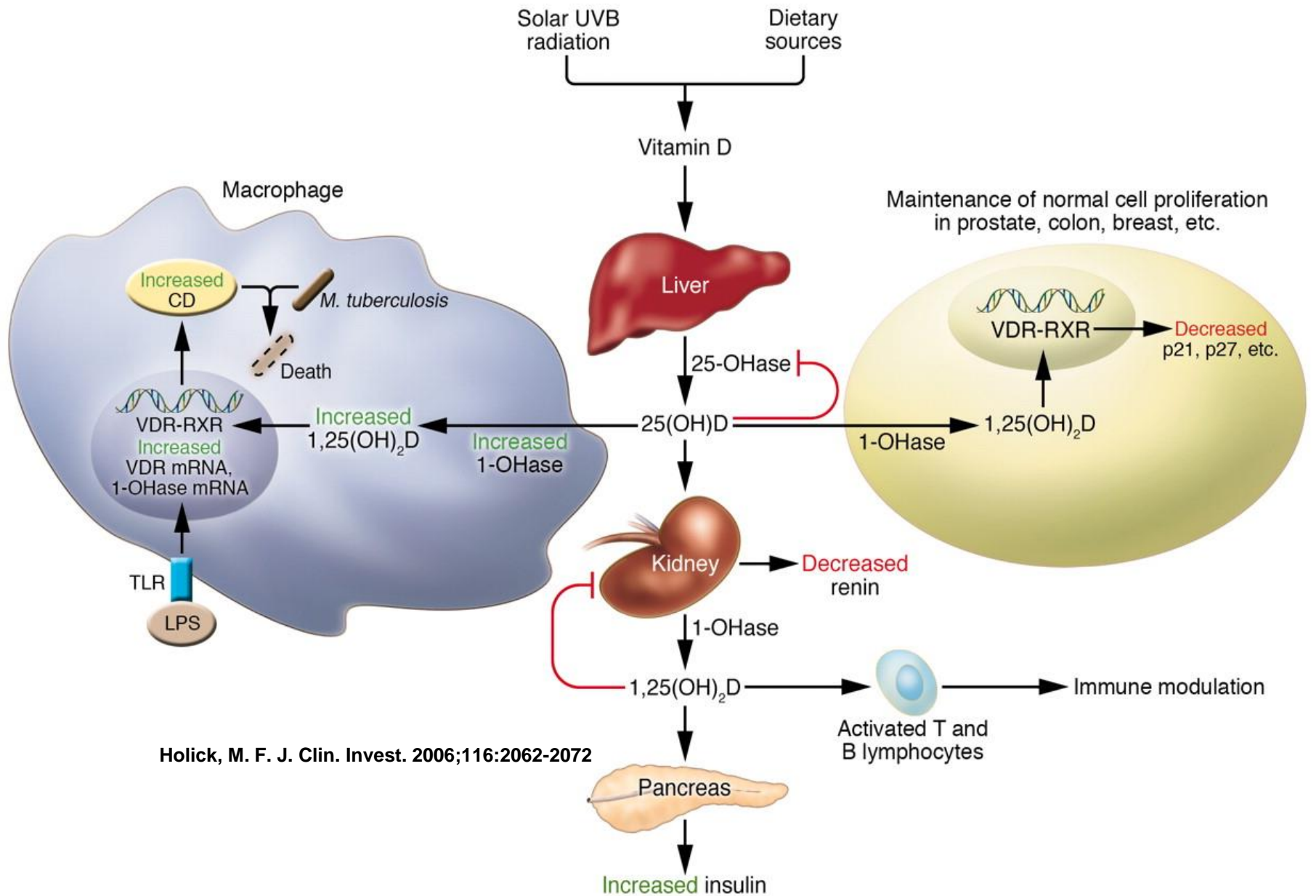
Dalším mocným regulátorem hladin kalcia v ECT je $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, který

- tonicky reguluje sekreci PTH
- snižuje expresi genu pro PTH
- inhibuje proliferaci parathyreoidey

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).***

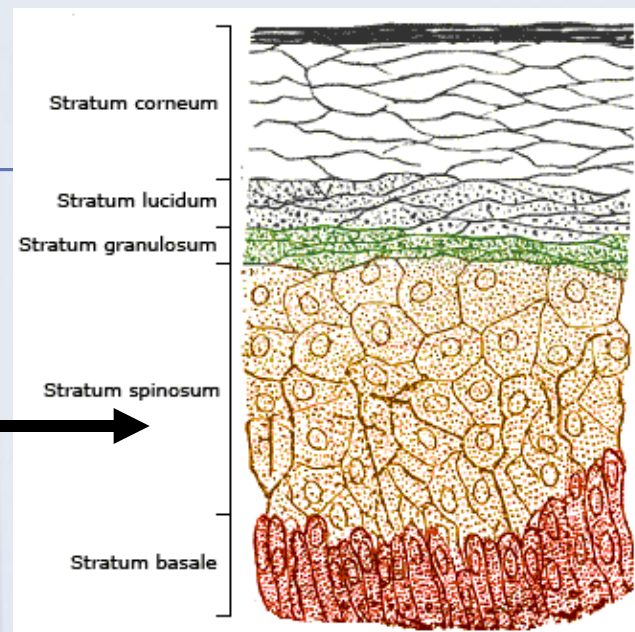
Vznik
kalcitriolu
postupnou
aktivací
v kůži,
játrech a
ledvinách



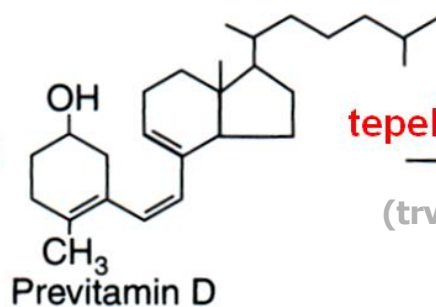
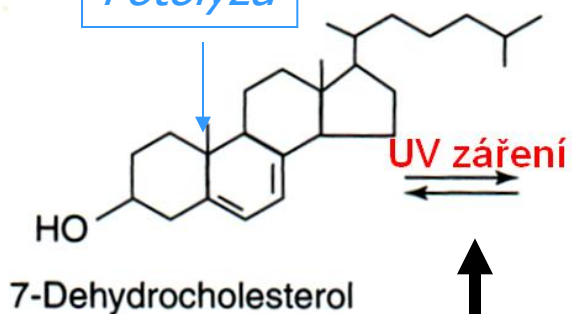


Vitamin D- syntéza

UV záření 270 – 300 nm

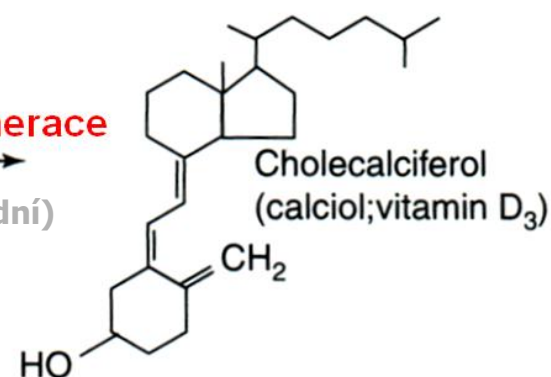


Fotolýza



tepelná izomerace

(trvá asi 12 dní)

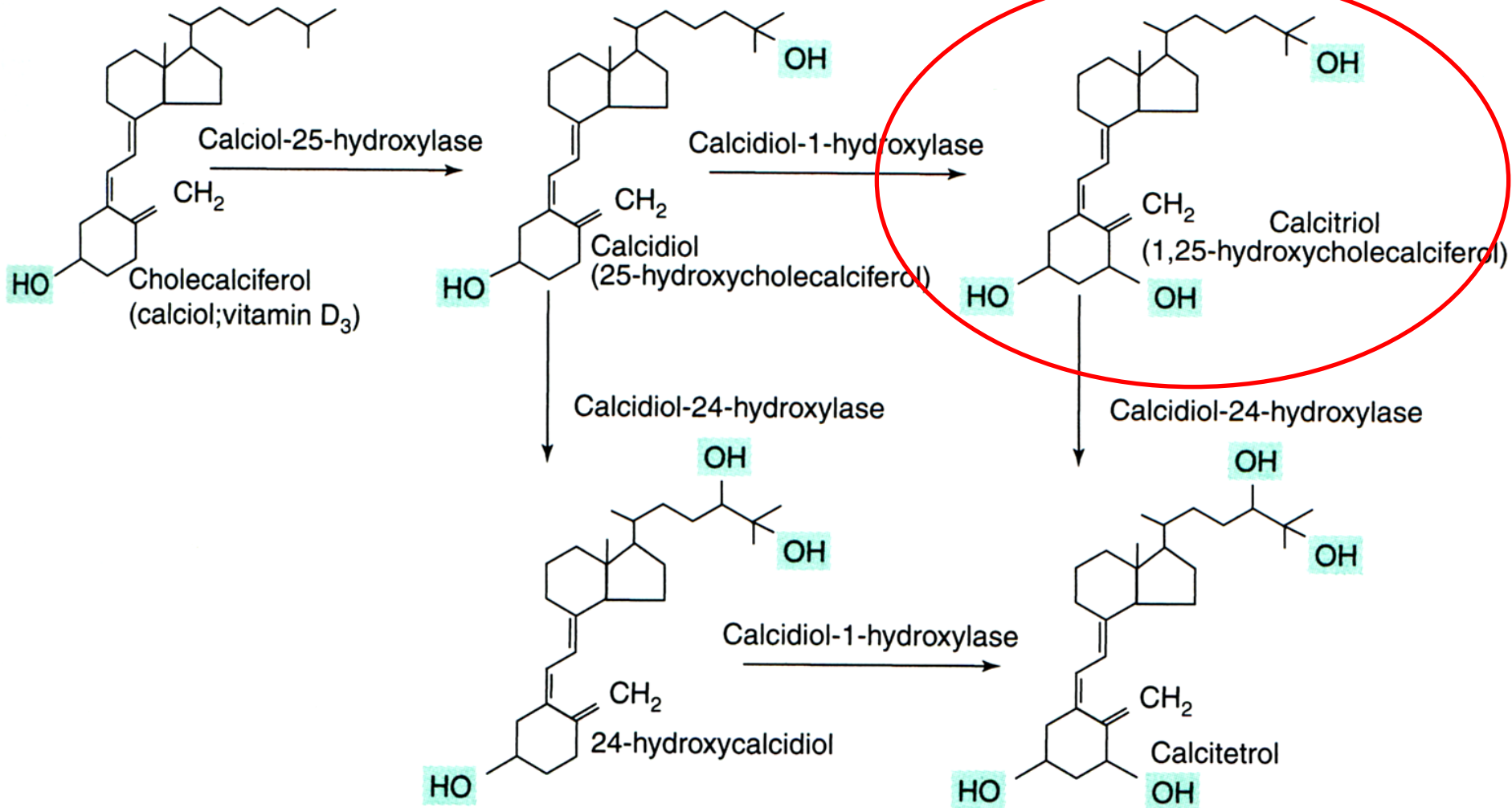


Neenzymatická reakce v kůži

Transport do jater

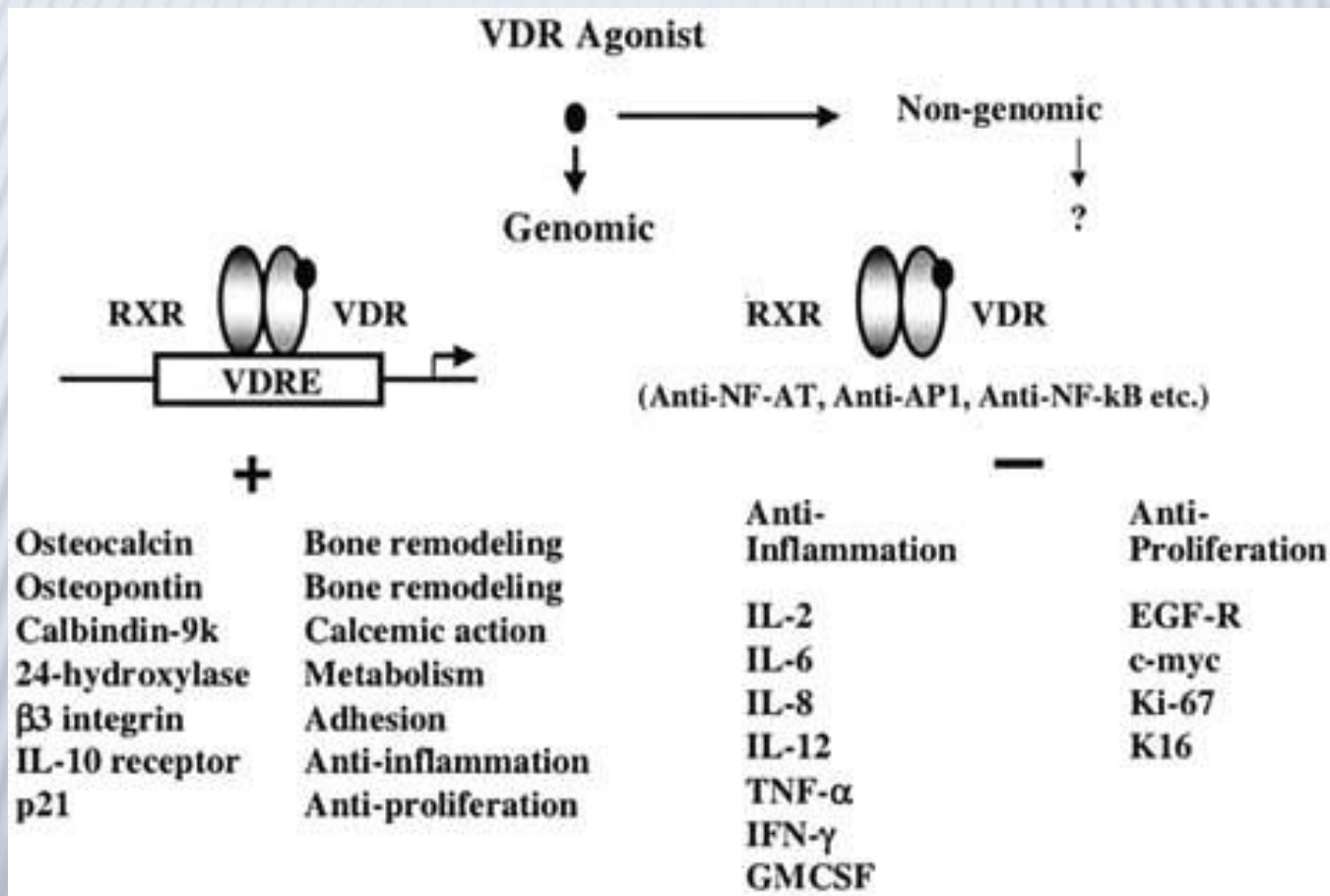
Játra

Ledviny



Inaktivní forma

Regulation exprese genů prostřednictvím VDR



RAR a VDR

- × vážou se preferenčně s nukleárním faktorem pro 9-cis RA, který se označuje jako RXR –retinoidní X receptor
- × RAR-VDR heterodimery.
- × Oba typy vstupují do interakce se členy stejných tříd koaktivátorů, korepresorů a kointegrátorů (proteiny). Tyto molekulární mechanismy umožňují interakce RAR a VDR, založené na alosterických interakcích protein-protein.

Vitamin D receptor
jako nukleární faktor

Receptor dimer



Activator

9-cis RA



(ATRA, 9-cis RA)



peroxisome
proliferators

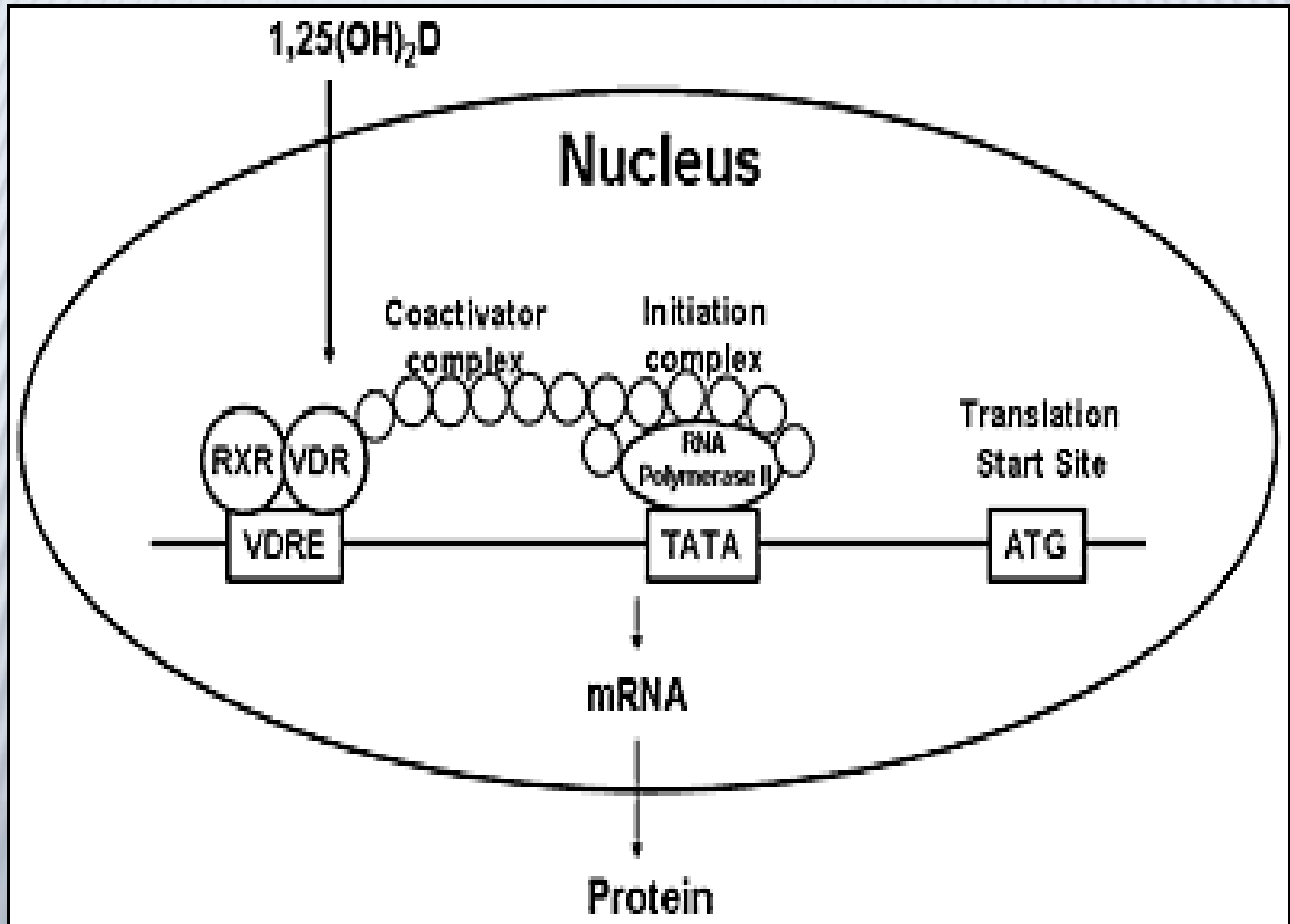


T₃



VD₃

Mechanismus účinku vitamínu D na DNA



GENOVÁ TRANSKRIPCE INICIOVANÁ 1,25(OH)₂D (K PŘEDCHOZÍMU OBRÁZKU)

- ❑ 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. Koaktivátorový komplex vyplní prostor mezi VDRE a RNA polymerázou a dalšími proteiny v iniciačním komplexu, který se vytváří kolem TATA boxu nebo jiného elementu regulujícího transkripci.
- ❑ Transkripce vede k produkci mRNA, která se přepíše v příslušný protein.

Tab. 1 **Faktory saturace organismu vitaminem D**

Vnější faktory	Vnitřní faktory
<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="98 486 513 536"> Zeměpisná šířka<li data-bbox="98 554 455 604"> Roční období<li data-bbox="98 621 935 743"> Expozice slunečnímu záření (použití ochranných filtrů, smogová vrstva)<li data-bbox="98 761 301 811"> Výživa	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="1010 486 1402 536"> Kožní pigment<li data-bbox="1010 554 1155 604"> Věk<li data-bbox="1010 621 1818 671"> Malabsorpce (CF, IBD, celiakie, MA)<li data-bbox="1010 688 1518 738"> Aktivační schopnost<li data-bbox="1010 755 1595 805"> Transplacentární přenos<li data-bbox="1010 822 1624 872"> VDR – receptorová rovina<li data-bbox="1010 889 1644 939"> Postreceptorová odpověď

Tab. 2 Biochemické projevy různých fází nedostatku vitamínu D

	Plazma Ca ⁺⁺	Plazma PO ₄	ALP	PHT	25(OH)-D	1,25(OH) ₂ -D	RTG změny
Časné	N / ↓	N / ↓	↑	↑	↓	N	Osteopenie
Střední	N / ↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑	Rachitické změny +
Těžké	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	↑/ N / ↓	Rachitické změny +

(upraveno dle Kappy, et al. 2005)

Tab. 3 Klasifikace stavů vitamínu D v závislosti na koncentraci 25(OH) vitamínu D

Stav vitamínu D	Koncentrace 25(OH) vitamínu D v nmol/l
Těžký nedostatek	< 12,5
Nedostatek	< 37,5
Nedostatečnost	37,5–50,0
Dostatečnost	50–250
Nadbytek	> 250
Intoxikace	> 375

Tab. 4 Vitamín D v potravinách

Potravina 100 g	Vitamín D (IU)	Potravina 100 g	Vitamín D (IU)
Ryby		Mléko a mléčné výrobky	
Úhoř	1 600	Ementál	120
Sleď	920	Gouda	40
Šproty	520	Máslo	40
Losos	480	Šlehačka	40
Sardinka	400	Parmezán	24
Tuňák	240	Hermelín	12
Platýz	120	Tvaroh tučný	8
Makrela	120	Jogurt bílý 3,5%	2,4

KŘIVICE

- × Rickets is the softening and weakening of bones in children, usually because of an extreme and prolonged vitamin D deficiency.
- × Vitamin D promotes the absorption of calcium and phosphorus from the gastrointestinal tract. A deficiency of vitamin D makes it difficult to maintain proper calcium and phosphorus levels in bones, which can cause rickets.
- × If a vitamin D or calcium deficiency causes rickets, adding vitamin D or calcium to the diet generally corrects any resulting bone problems for your child. Rickets due to a genetic condition may require additional medications or other treatment. Some skeletal deformities caused by rickets may need corrective surgery.

KŘIVICE U DĚTÍ-ZUBY

- × **Opožděná tvorba** – zuby se začínají prořezávat až po prvním roce života. Mohou být menší než normální.
- × **Parodontitita**: její přítomnost ovlivní stav zubu, kosti, cementu i dásně. To oslabí ukotvení zubu do kosti, které nejsou v nepřítomnosti vitamínu D dostatečně mineralizovány. Souvislost mezi gingivitou a parodontitidou. Kalcitriol pomáhá limitovat zánětlivou reakci.

KŘIVICE-ZUBY

- × **Zubní kaz:** zvýšené riziko v důsledku nedostatečné mineralizace. Tooth loss
- × Kaz postihne sklovinu, dentin nebo cement.
- × Porucha mineralizace skeletu hlavy-gotické patro
- × **Osteomalacia** – zvýšené riziko rozvoje zubního kazu, gingivitidy a parodontitidy. Předčasná ztráta zubů.

OSTEOMALÁCIE-ZUBY

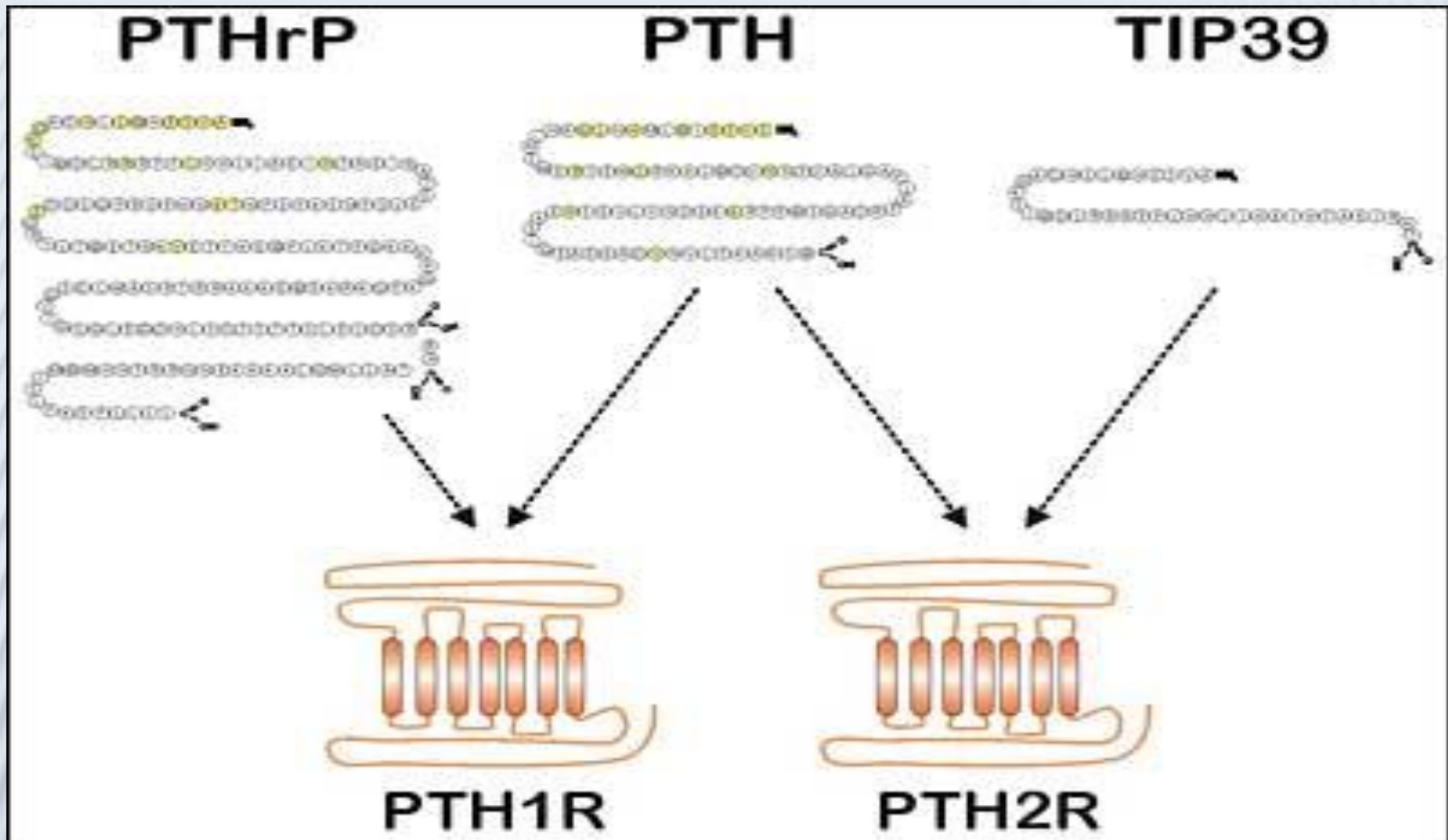
- × zvýšené riziko rozvoje zubního kazu, gingivitidy a parodontitidy. Předčasná ztráta zubů
- × Zvýšené riziko pulpitid v důsledku nedostatečné pevnosti kosti a netěsnosti spoje s parodontem- vyšší dohled nad těhotnými a kojícími

KALCITONIN

- × Hlavním zdrojem u savců jsou parafolikulární (C) buňky štítné žlázy. Dále jiné tkáně-plíce, GIT.
- × Peptid o 32 AK.
- × Alternativní sestřih genu pro kalcitonin 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 řídícím stimulem je extracelulární hladina ionizovaného kalcia.

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
 - × **Hyperkalcémie**
 - × **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

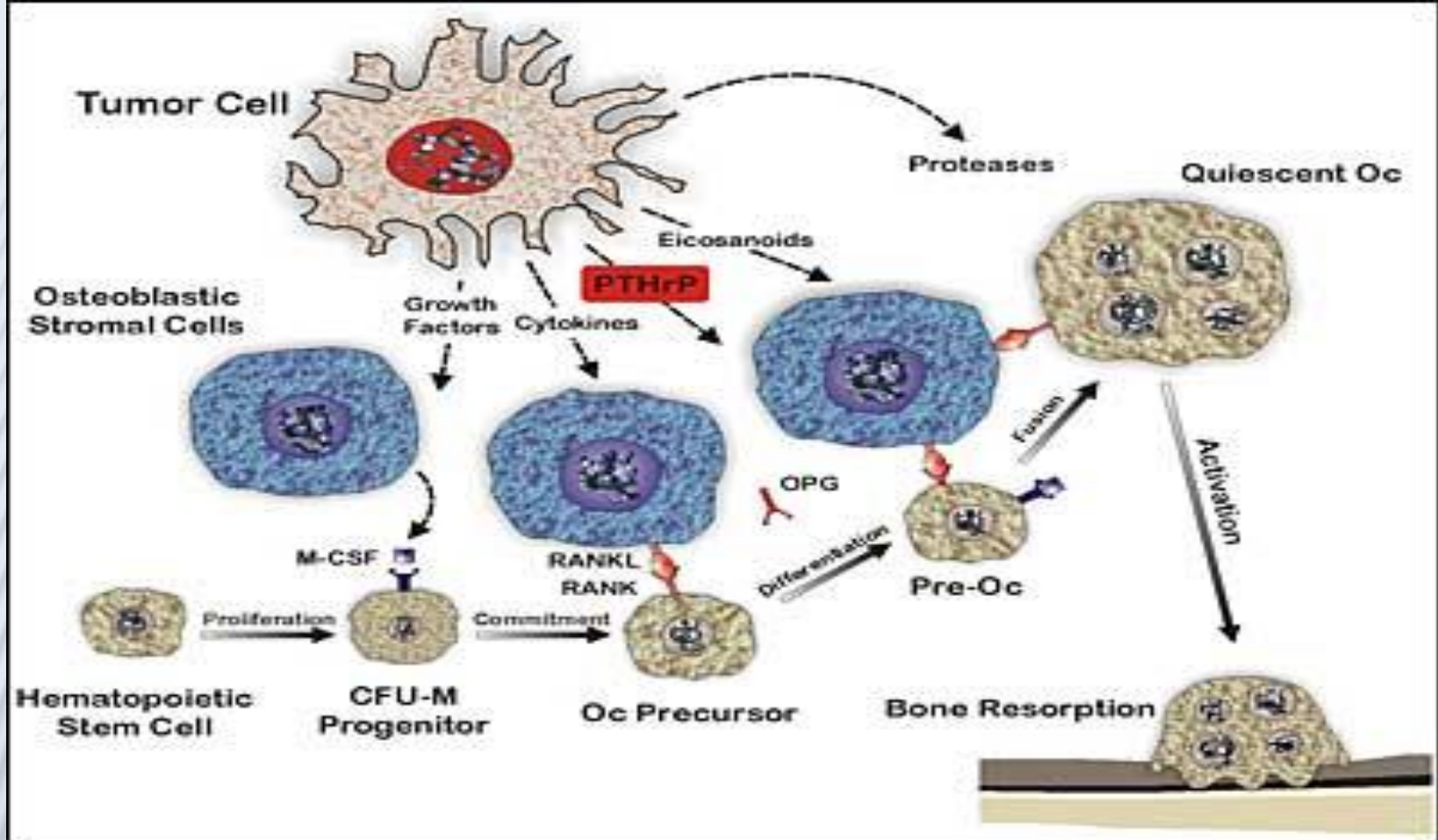
- ❑ Iontovou homeostázu
- ❑ Relaxaci hladkých svalů
- ❑ Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu.
- ❑ Normální kalciovou homeostázu ve fetálním období

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 neoplasmát 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.

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

Hyperkalcemické nemoci

A. Endokrinní nemoci asociované s hyperkalcémií

1. Endokrinní nemoci s nadprodukcí PTH

- Primární sporadický hyperparatyreoidismus
- Primární familiární hyperparatyreoidismus
 - MEN I („multiple endocrinal neoplasma“)
 - MEN IIA
 - „Familial hypocalciuric hypercalcemia“ (FHH)
 - „Neonatal severe hyperparathyroidism“ (NSHPT)
 - „Hyperparathyroidism - Jaw Tumor Syndrome“
 - Familiární izolovaný hyperparatyreoidismus

2. Endokrinní nemoci bez nadprodukce PTH

- Hypertyreóza
- Hypoadrenalismus
- 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 s jinými zvýšenými systémovými faktory

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

Hyperkalcemické nemoci

C. Zánětlivé nemoci způsobující hyperkalcémii

1. Granulomatózní nemoci
2. AIDS

D. Nemoci neznámé etiologie

1. Williamsův syndrom
2. Idiopatická infantilní hyperkalcémie

E. Léky indukované

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

ÚČINKY ALKALÓZY NA HOSPODAŘENÍ S IONTY

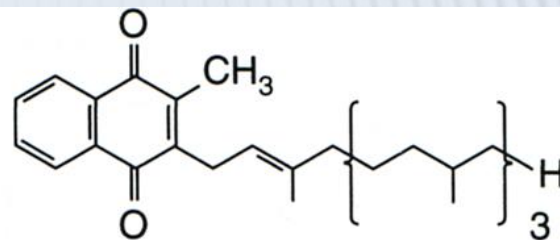
- × Alkalóza způsobuje disociaci H^+ iontů z proteinů.
- × Na obnažené negativní skupiny nasedají ionty Ca^{2+} . Dochází k akutnímu kritickému poklesu hladiny ionizovaného kalcia
- × Pokles ionizovaného kalcia se projevuje tetanií až křečemi, které mohou být smrtící.

Vitamin K

- × Označení "K" je odvozeno z německého slova "Koagulation", srážení krve.
- × Je nezbytný pro funkci proteinů podílejících se na srážení krve.
- × Nezbytný v procesu mineralizace kostí, buněčného růstu a metabolismu proteinů cévní stěny.

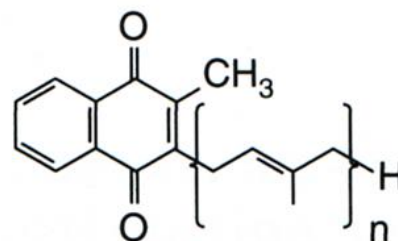
Vitamin K

- × Vitamin K₁ (fylochinon) – rostlinný původ.
- × Vitamin K₂ (menachinon) – produkován střevními bakteriemi.
- × K₁ a K₂ jsou v organismu využívány rozdílným způsobem
 - + K₁ - hlavně pro srážení krve a jeho hlavním orgánem působení jsou játra,
 - + K₂ – důležitý v nekoagulačních dějích, v buněčném růstu a v metabolismu buněk cévní stěny.
 - + Vitamin K₂ je transkripčním regulátorem genů specifických pro kost. Působí přes SXR (steroid and xenobiotic receptor) a tím podporuje expresi osteoblastických markerů. SXR funguje jako xenobiotický senzor, ale zřejmě i jako mediátor kostní homeostázy.



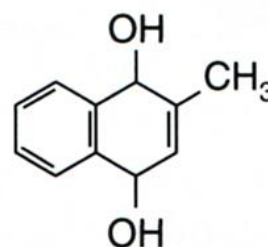
Fylochinon

Vitamin K₁

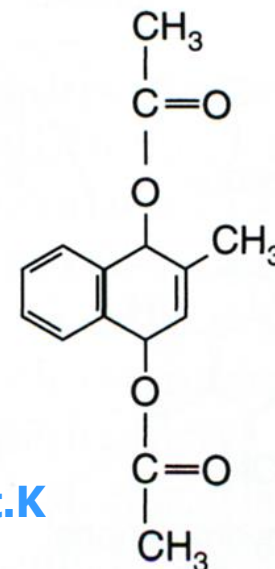


Menachinon

Vitamin K₂



Menadiol



Menadiondiacetát

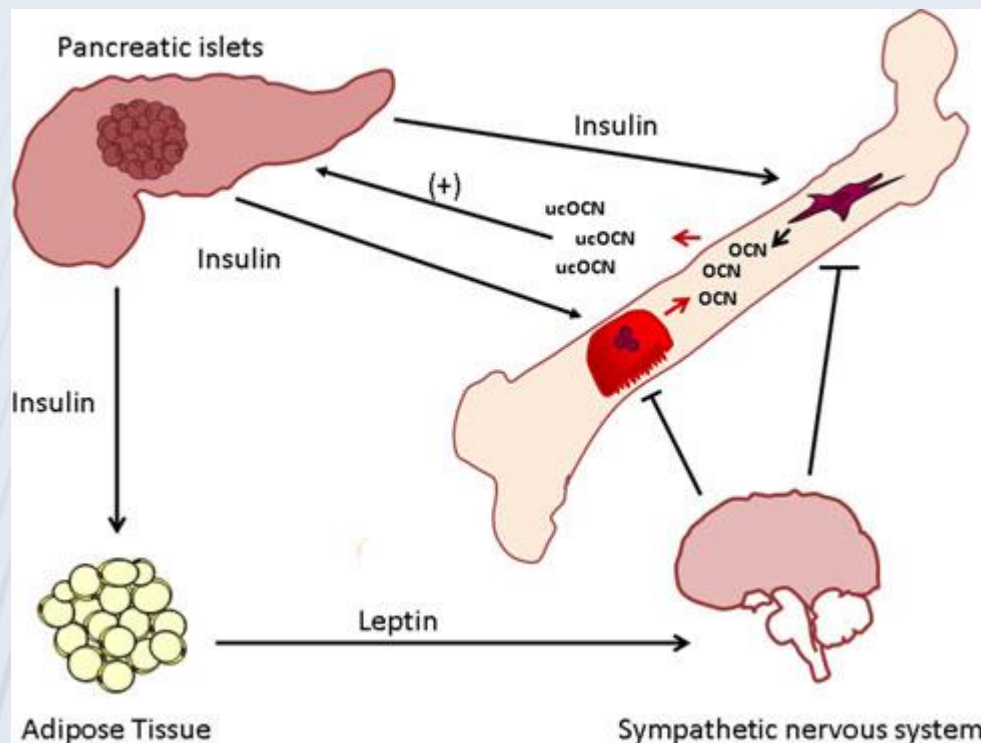
Syntetické deriváty Vit.K

Vitamin K - funkce

- × Kofaktor jaterní mikrosomální *karboxylázy* → mění glutamátové zbytky na γ -karboxyglutamát během syntézy vitamin K dependentních koagulačních faktorů, zejména protrombinu a koagulačních faktorů VII, IX a X.
- × Tato posttranslační modifikace umožňuje vázat pomocí Ca^{2+} iontů tyto koagulační faktory na fosfolipidy membrán destiček nebo endoteliálních buněk.
- × Formuje vazebné místo pro Ca^{2+} i u jiných proteinů – osteokalcin (kost).

Vitamin K a kosti

- Vitamin K₂ je podstatným kofaktorem pro γ -karboxylázu, enzym, který katalyzuje konverzi specifických reziduí kyseliny glutamové kyseliny na rezidua Gla.
- Vitamin K₂ je potřebný pro γ -karboxylaci proteinů kostní matrix obsahujících Gla, jako je **MGP (= matrix Gla protein) a osteokalcin**.
- Nekompletní γ -karboxylace osteokalcinu a MGP vede k při nedostatku vitamínu K osteoporóze a zvýšenému riziku fraktur.
- Vitamin K₂ stimuluje syntézu osteoblastických markerů a depozici kosti.
- Vitamin K₂ snižuje resorpci kosti inhibicí tvorby osteoklastů a jejich resorbční aktivity.
- Léčení vitamínem K₂ indukuje apoptózu osteoklastů, ale inhibuje apoptózu osteoblastů, což vede ke zvýšené tvorbě kosti.
- Vitamin K₂ podporuje expresi osteokalcinu (zvýšuje jeho mRNA), což je možno dále modulovat podáváním 1 α ,25-(OH)₂ vitamin D₃.



Glukokortikoidy obecně působí jako antagonisté inzulínu ...

Předpokládaná reciproká endokrinní regulace funkcí kosti a tukové tkáně:

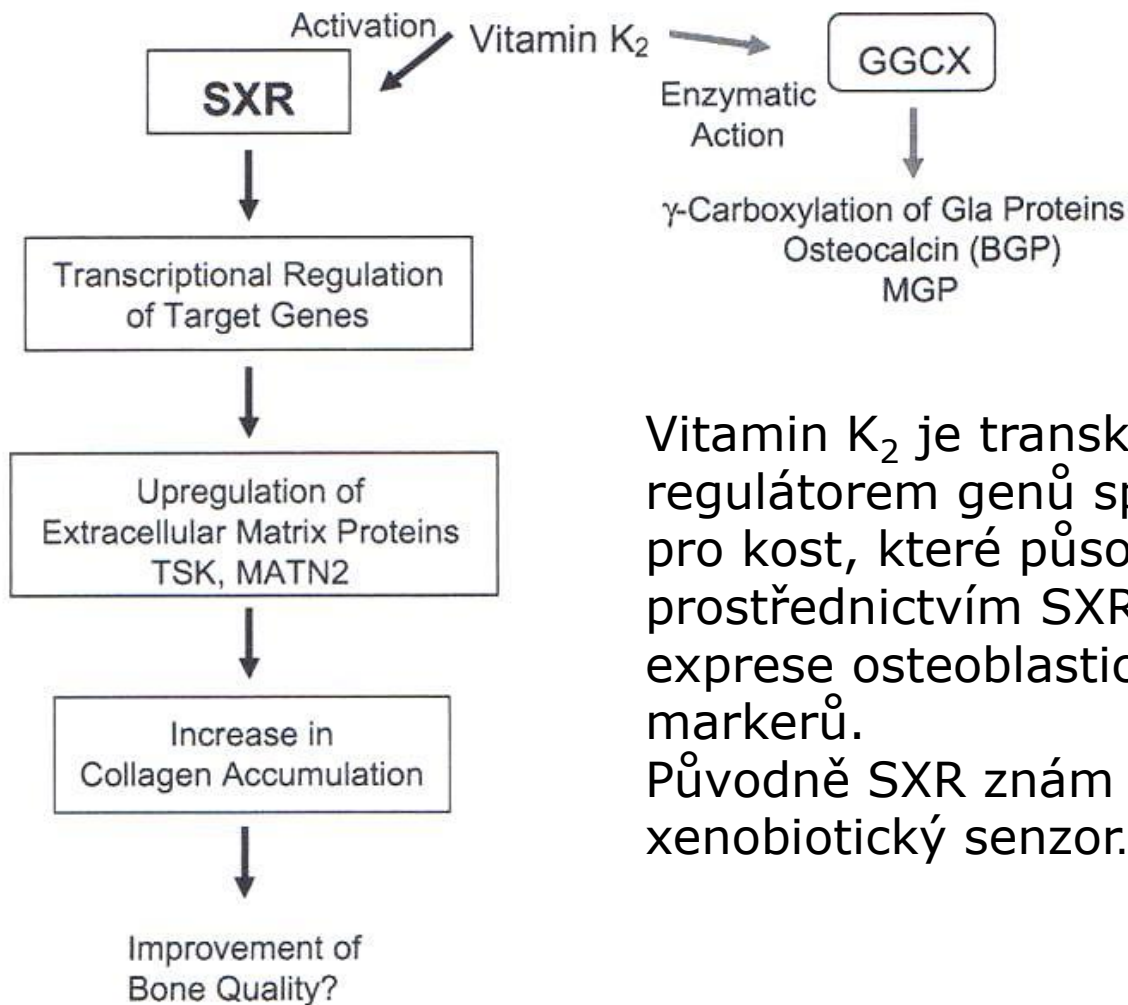
Karboxylovaný osteokalcin (OCN) je produkován osteoblasty a je následně vázán na hydroxyapatitový minerál vyzrálé kosti.

Během resorbce kosti řízené osteoklasty se uvolňuje do cirkulace nekarboxylovaný osteokalcin (ucOCN), odkud významně podporuje produkci inzulínu pankreatem.

Inzulín zvyšuje expresi OCN osteoblasty a zároveň podporuje jeho dekarboxylaci působenou osteoklasty. Inzulín má také pozitivní vliv na sekreci leptinu adipocyty, což vede k inhibici kostní produkce i resorbce hypotalamickým vlivem leptinu. Produkce ucOCN je tak snížena a dochází k modulaci orexigenních efektů ucOCN na produkci inzulínu pankreatem.

Vitamin K - nedostatek

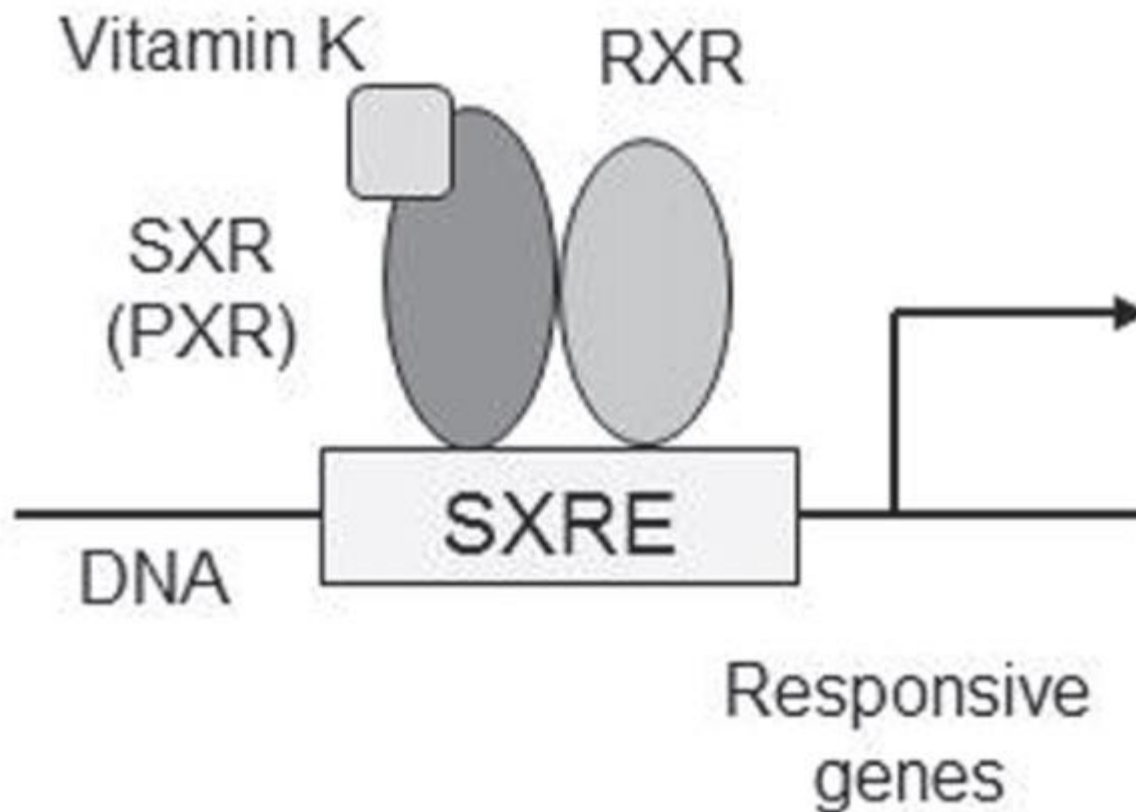
- × Nedostatek vzniká při poruše resorpce tuků ve střevech, jaterním selhání.
- × Poruchy srážlivosti krve – nebezpečí u kojenců, život ohrožující krvácení (hemoragie).
- × Řídnutí kostí – osteoporóza – špatná karboxylace osteokalcinu a snížená aktivita osteoblastů.
- × Za normálních okolností nedochází k nedostatku, je v potravě hojně zastoupen.



Vitamin K₂ je transkripčním regulátorem genů specifických pro kost, které působí prostřednictvím SXR zvýšení exprese osteoblastických markerů. Původně SXR znám jako xenobiotický senzor...

Fig. 3. SXR- and vitamin K₂-dependent regulatory mechanisms of bone metabolism in osteoblastic cells. SXR promotes collagen accumulation in osteoblastic cells by regulating the transcription of its target genes including those encode extracellular matrix proteins. Vitamin K₂ plays a role in the posttranslational modification of Gla proteins by functioning as a coenzyme of γ -glutamyl carboxylase (GGCCX) and also acts as a potent SXR ligand in bone metabolism

Vitamin K as a ligand of SXR/PXR



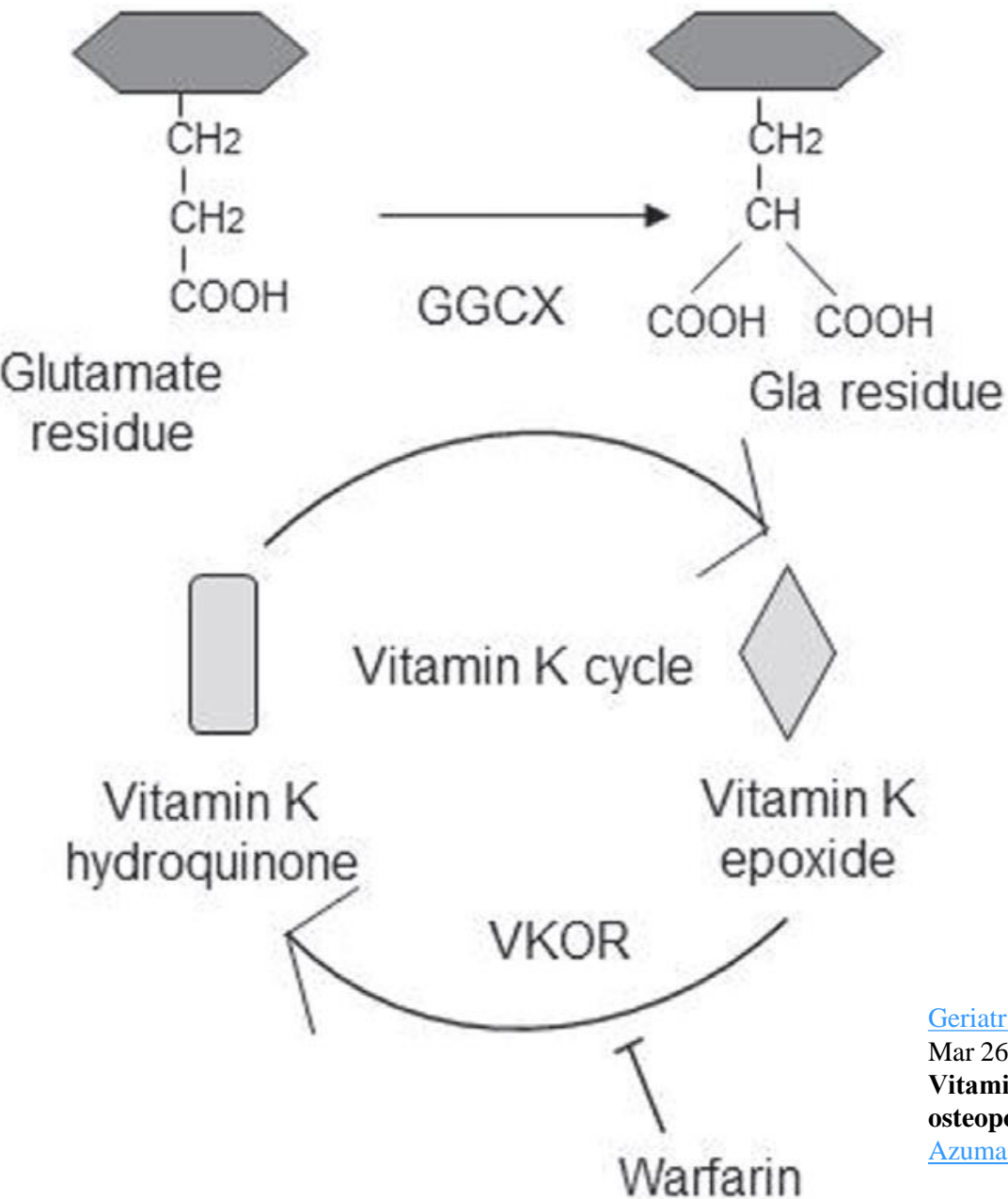
Vitamin K působí také jako ligand steroidního a xenobiotického receptoru (SXR). SXR tvoří heterodimer s receptorem pro 9-cis-retinoidy (RXR) a tento komplex se váže na SXR-responzivní elementy (SXRE) v promotorech cílových genů.

[Geriatr Gerontol Int.](#) 2014 Jan;14(1):1-7. doi: 10.1111/ggi.12060. Epub 2013 Mar 26.

Vitamin K: novel molecular mechanisms of action and its roles in osteoporosis.

[Azuma K¹](#), [Ouchi Y](#), [Inoue S](#).

Vitamin K as a co-factor of GGCX



Dva různé mechanismy působení vitamínu K. (a)

Vitamin K působí jako kofaktor gama-glutamyl karboxylázy (GGCX). GGCX katalyzuje konverzi glutamátových zbytků na GLA zbytky tím že přidává další karboxylovou skupinu na glutamát. Tato reakce vyžadují cyklickou dostupnost vitamínu K.

Pro recyklaci vitamínu K, který je oxidován během gama-karboxylace, je zapotřebí vitamin K epoxid reduktáza (VKOR). Do této reakce zasahuje warfarin inhibicí VKOR, což omezí recyklaci vitamínu K a tedy aktivity GGCX.

[Geriatr Gerontol Int.](#) 2014 Jan;14(1):1-7. doi: 10.1111/ggi.12060. Epub 2013 Mar 26.

Vitamin K: novel molecular mechanisms of action and its roles in osteoporosis.

[Azuma K¹](#), [Ouchi Y](#), [Inoue S](#).

SXR a mechanismus působení

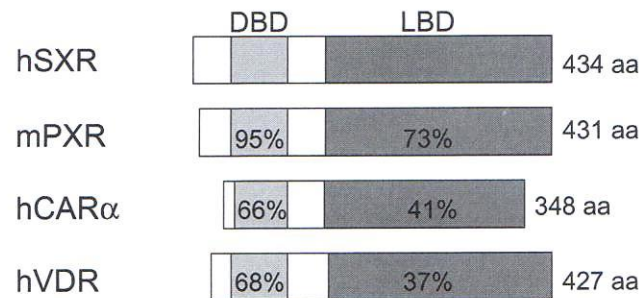


Fig. 1. Schematic comparisons among the nuclear receptor steroid and xenobiotic receptor (SXR) and its related receptors. All the receptors belong to nuclear receptor subfamily 1, group I (NR11), and form heterodimers with their common partner retinoid X receptor (RXR). The similarity between SXR and other receptors is expressed as percent amino acid identity [1]. *DBD*, DNA-binding domain; *LBD*, ligand-binding domain; *hSXR*, human SXR; *mPXR*, mouse pregnane X receptor; *hCAR α* , human constitutive androstane receptor- α ; *hVDR*, human vitamin D receptor

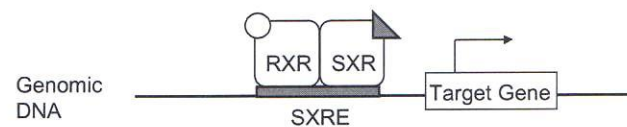


Fig. 2. Transcriptional regulatory mechanism of SXR. The ligand-activated SXR forms heterodimers with RXR and regulates the transcription of adjacent target genes by binding to SXR response elements (SXREs) in the genome

Klinické příznaky při hypokalcémii

Neuromuskulární postižení

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

Neurologické příznaky

- ✓ Extrapyramidální příznaky dané kalcifikací bazálních ganglií
- ✓ Kalcifikace kůry velkého mozku nebo mozečku
- ✓ Poruchy osobnosti
- ✓ Podrážděnost
- ✓ Snížení intelektuálních schopností
- ✓ Nespecifické změny na EEG
- ✓ Zvýšený intrakraniální tlak
- ✓ Parkinsonismus
- ✓ Choreoatetóza
- ✓ Dystonické 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

- × Proloužený interval QT
- × Kongestivní srdeční selhání
- × Kardiomyopatie

METABOLICKÉ CHOROBY KOSTI

- × Osteoporóza
- × Osteodystrofie
- × Osteomalácie

STAVY SPOJENÉ S HYPERPARATHYREOIDISMEM- OSTEODYSTROFIE – KOST JE KŘEHKÁ

- × *Primární hyperparathyreoidismus* je následkem onemocnění příštítných tělísek, nejčastěji adenomu.
- × Příznaky: chronická hyperkalcémie, nefrokalcinóza, **osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace.

STAVY SPOJENÉ S HYPERPARATHYREOIDISMEM- OSTEODYSTROFIE

- × *Sekundární hyperparathyreoidismus* – obvykle u chronického onemocnění ledvin s tendencí k rozvoji chronického ledvinného selhání v důsledku neschopnosti ledvin resorbovat kalcium- **renální osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace. .
- × Jiné příčiny-obvykle nutriční: deficit kalcia a fosfátů ve stravě, nadbytek fosfátů ve stravě.

STAVY SPOJENÉ S HYPOPARATHYREOIDISMEM

- × *Hypoparathyreoidismus* – vede k poklesu hladin kalcia a vzestupu fosfátů v krvi.
- × Příčiny: chirurgické odstranění příštítných tělísek, resp. thyreoidey.
- × Příznaky: tetanické křeče v důsledku poklesu hladiny ionizovaného kalcia v krvi

DEFICIT VITAMINU D – KOST JE/ BYLA MĚKKÁ (KŘIVICE) NEBO KŘEHKÁ (OSTEOMALÁCIE)

- × U dětí křivice-deformace dlouhých kostí v důsledků zvýšené měkkosti kostí.
- × U dospělých osteomalacie (zpomalená kostní remodelace-omezená reakce na mechanické stimuly).
- × *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 vitamínu D v kůži. Obvykle vyrovnáno kvalitní výživou.
- × **Toxicita vitamínu D:** ani excesivní expozice slunci nevede k nadměrné produkci vitamínu D. Je však možno se předávkovat suplementací.

Osteoporóza



Normal



Osteoporotic bone

© Steiner 2004

OSTEOPORÓZA – KOST JE KŘEHKÁ

- × Během menopauzy dochází k v důsledku poklesu estrogenů k akceleraci jak markerů destrukce, tak novotvorby kostí.
- × Deficit estrogenů narušuje novotvorbu během kostní remodelace reagující na mechanické zatížení, což vede v letech po menopauze k progresivní ztrátě denzity kostí.
- × Léčení estrogeny zvyšuje kostní masu i u 80letých žen.
- × Hladiny estrogenů udržujících kostní hmotu jsou nižší než hladiny pro udržení funkce klasických cílových orgánů pro estrogeny (prsní žláza a děloha. Tato vyšší senzitivita kostry na estrogeny zřejmě souvisí s věkem.
- × Estrogeny jsou kritické pro uzavírání epifyzálních štěrbin v pubertě u dívek i u hochů
- × Estrogeny regulují kostní obrat u žen i u mužů
- × Osteoporóza u starých mužů je více asociována s nízkými hladinami estrogenů než androgenů.

ZÁKLADNÍ PATOGENETICKÉ MECHANISMY KOSTNÍ FRAGILITY

Fragilita skeletu může být způsobena

1. neschopností produkovat kosti optimální masy a síly během růstu
2. zvýšenou kostní resorbci, která má za následek snížení kostní masy a porušení mikroarchitektury kosti
3. neadekvátní novotvornou odpovědí kosti na zvýšenou resorbci během kostní remodelace.

Kostní remodelace představuje u dospělé kosti hlavní aktivitu. Kostní remodelace neboli BMU (=bone multicellular units).

OSTEOPORÓZA INDUKOVANÁ KORTIKOIDY

- × Modifikují proliferativní a metabolické aktivity kostních buněk.
- × Inhibují osteoblastogenezi
- × Redukují životní poločas osteoblastů, což vede ke snížené novotvorbě kostí.

DĚKUJI VÁM ZA POZORNOST

