

ПОРЕМЕЋАЈИ МЕТАБОЛИЗМА КАЛЦИЈУМА, ФОСФАТА И МАГНЕЗИЈУМА

Доц. др Илија Јефтић



Калцијум

- у телу одрасле особе има око 1200г калцијума
- највећи део налази се у **костима** (99%) у облику **хидроксиапатита**
- нормална концентрација калцијума у плазми је **од 2,14 до 2,53 mmol/l**
- калцијум се у плазми налази у два облика:
 - слободни или јонизовани облик **1,13-1,30 mmol/l**
 - нејонизовани облик
 - везан за неорганске анјоне, цитрате, бикарбонате, фосфате...
 - везан за протеине

Једино је јонизовани, слободни калцијум биолошки активан.

Калцијум

На количину укупног калцијума у плазми утичу:

- концентрација протеина
- концентрација слободних масних киселина
- концентрација анјона
- рН крви

Калцијум

Концентрација протеина:

- укупна количина калцијума **смањена** је у **хипопротеинемијама**, а **повећана** у **хиперпротеинемијама**
- концентрација биолошки активног јонизованог калцијума је непромењена

Калцијум

Концентрација слободних масних киселина:

- повећана концентрација слободних масних киселина (акутни панкреатитис, дијабетесна кетоацидоза, сепса), узрокује повећано везивање јонизованог калцијума за протеине серума
- резултат је **хипокалциемија**

Калцијум

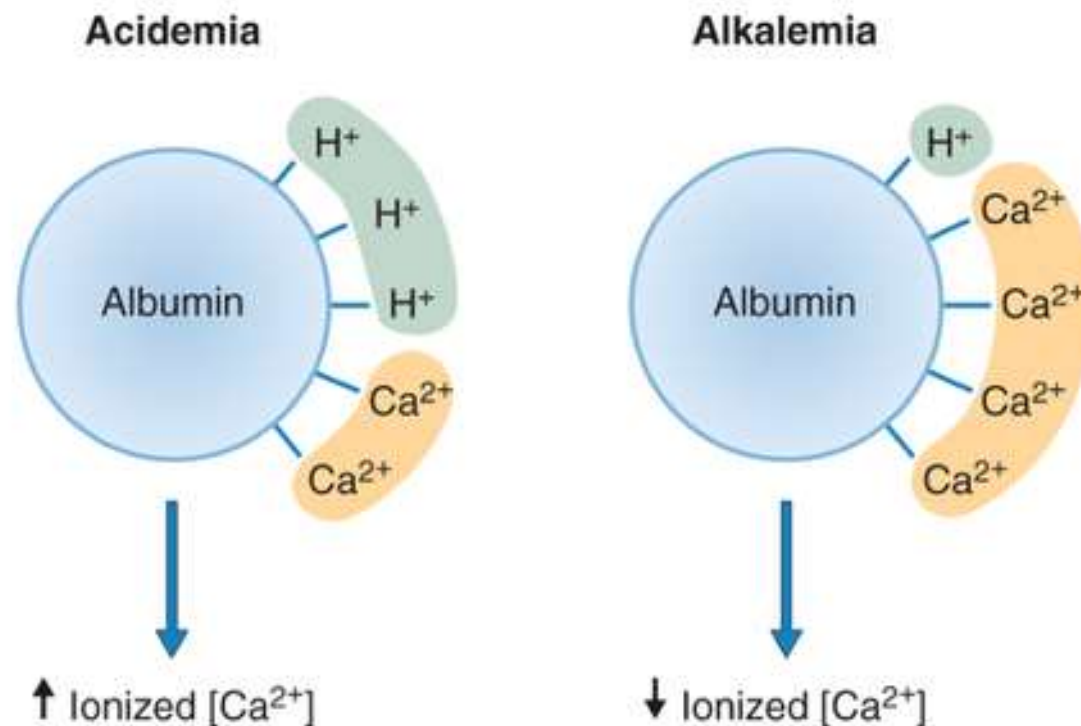
Концентрација анјона:

- инфузија цитрата (антикоагуланс), фосфата и бикарбоната не мења укупну количину или концентрацију калцијума али **смањује количину јонизованог калцијума**

Калцијум

pH крви:

- алкалоза **смањује** концентрацију јонизованог калцијума
- ацидоза **повећава** концентрацију јонизованог калцијума
- постоји стална конкуренција између јона водоника и јона калцијума за везна места на протеинима



Улоге калцијума у организму

- формирање костију и зуба
- неуромишићна ексцитабилност
- мишићна контракција
- срчани ритам
- коагулација крви
- секреција хормона
- ослобађање неуротрансмитера
- кофактор у ензимима
- интрацелуларни секундарни гласник



Фосфати

- укупна количина фосфата у телу износи од 15 до 20 mmol/l
- највише се налази у **костима** (хидроксиапатит)
- интрацелуларни фосфати (креатин фосфат, АТР, нуклеинске киселине и фосфопротеини)
- екстрацелуларни фосфати (фосфолипиди, фосфатни естри и неорганска једињења фосфата)
- нормална концентрација фосфора у серуму износи **од 0,9 до 1,6 mmol/l**

Улога фосфата

- изградња костију и зуба
- производња високо енергетских једињења
- синтеза RNA и DNA
- синтеза коензима
- синтеза фосфопротеина и фосфолипида
- активација ензима процесом фосфорилације
- одржавање ацидо базне равнотеже
- транспорт кисеоника у ткива (2,3 DPG)

Контрола метаболизма калцијума и фосфата

Метаболизам калцијума и фосфата уско је повезан са

- метаболизмом **коштаног система**
- функцијом **бубрега** и
- функцијом **гастроинтестиналног тракта**

Контрола метаболизма калцијума и фосфата

Неурохуморална регулација:

- паратиреоидни хормон (паратхормон)
- активан облик витамина D (калцитриол)
- калцитонин

Контрола метаболизма калцијума и фосфата

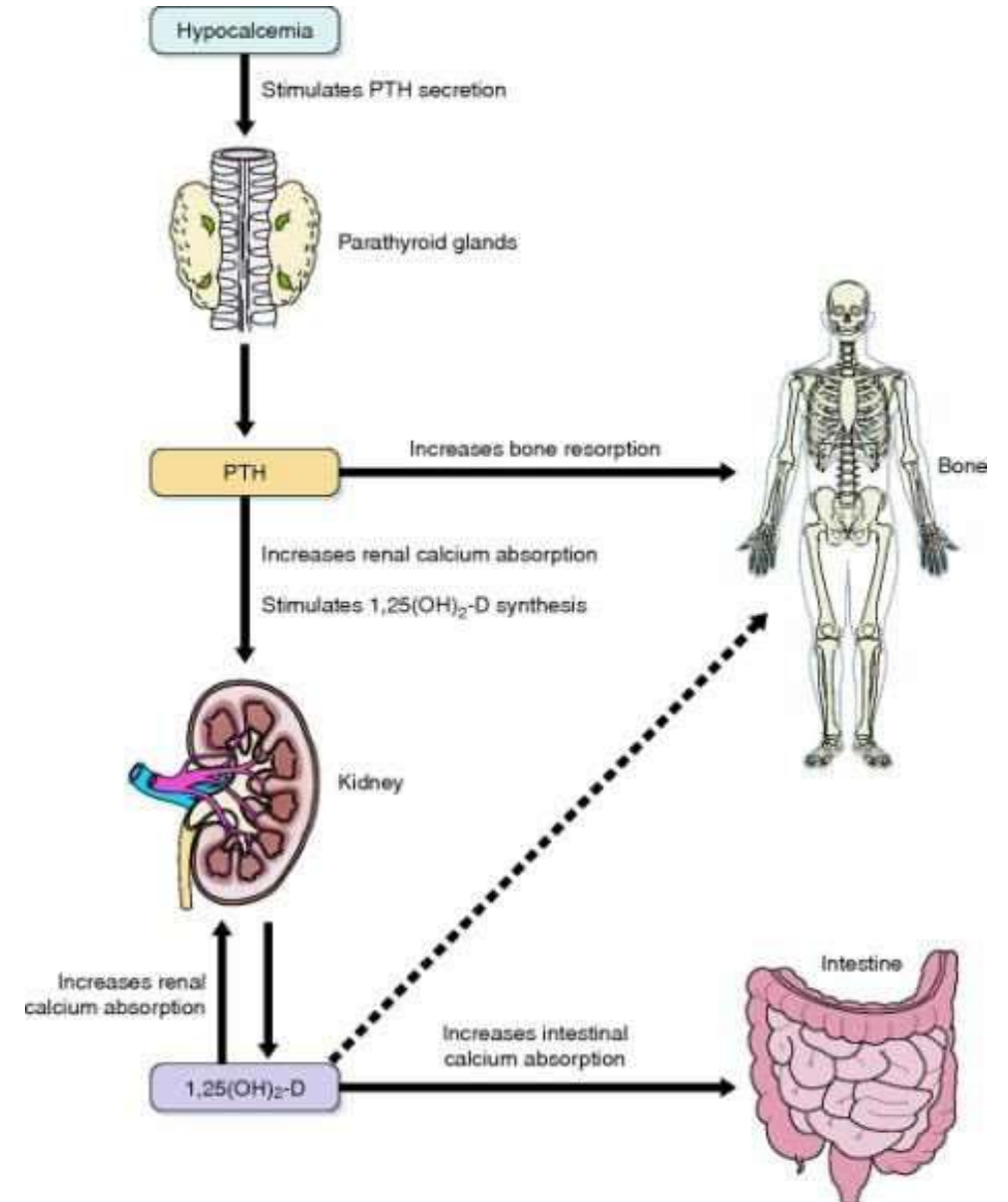
Концентрација калцијума и фосфата у серуму одржава се у веома малом распону, а **производ њихове концентрације је константан:**

$$[\text{Ca}] \times [\text{HPO}_4] = \text{const.}$$

- ниво калцијума регулисан је контролом апсорпције калцијума из гастроинтестиналног тракта и контролом прерасподеле калцијума између коштаног система и екстрацелуларне течности
- ниво фосфата у серуму углавном је регулисан контролом екскреције фосфата преко бубрега

Паратхормон

- синтетишу и луче паратиреоидне жлезде као одговор на **смањену концентрацију** јонизованог калцијума
- паратхормон остварује **директне ефекте** у коштаном систему и бубрезима, а **индиректне** стимулишући синтезу активног облика витамина D
- витамин D повећава апсорпцију калцијума у гастроинтестиналном тракту



Регулација секреције паратхормона

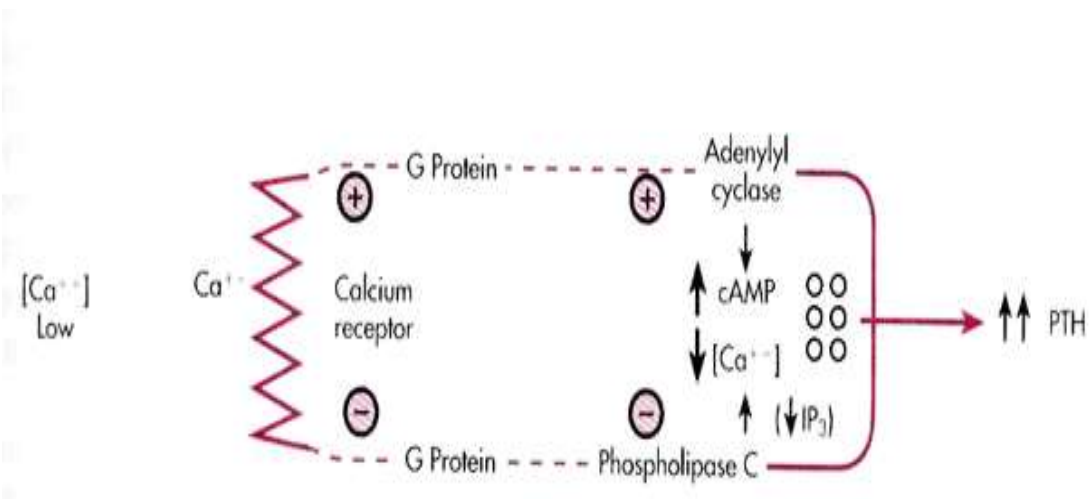
Рецептори за калцијум на мембрани паратиреоидних ћелија детектују промене концентрације калцијума у екстрацелуларној течности.

Рецептори су G-протеин везани рецептори:

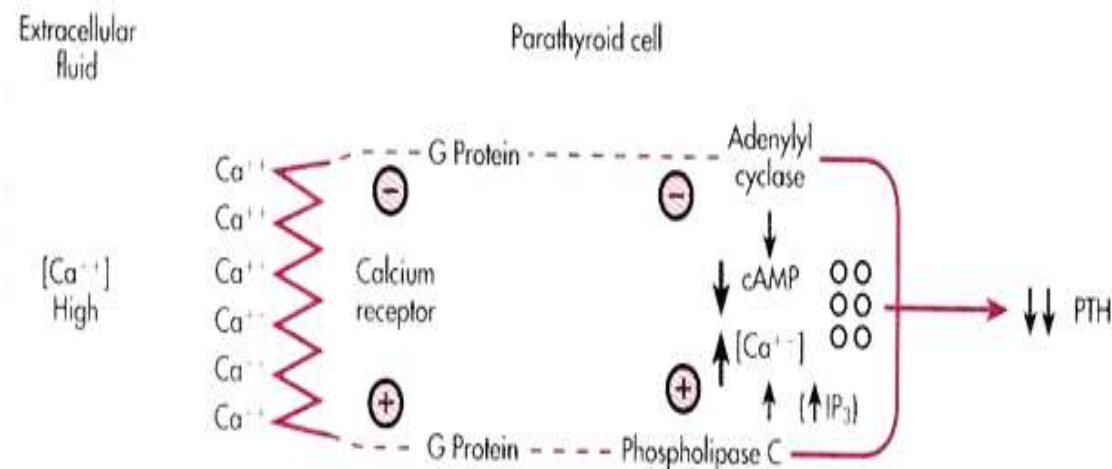
- аденилат циклаза (сАМР)
- фосфолипаза С (инозитол фосфат)
- смањена концентрација Ca^{2+} :
- повећава се сАМР, смањује IP3 и секретује се РТН.

Регулација секреције паратхормона

хипокалциемија
(\uparrow cAMP \downarrow IP₃):
повећано ослобађање PTH



хиперкалциемија
(\downarrow cAMP \uparrow IP₃):
смањено ослобађање PTH

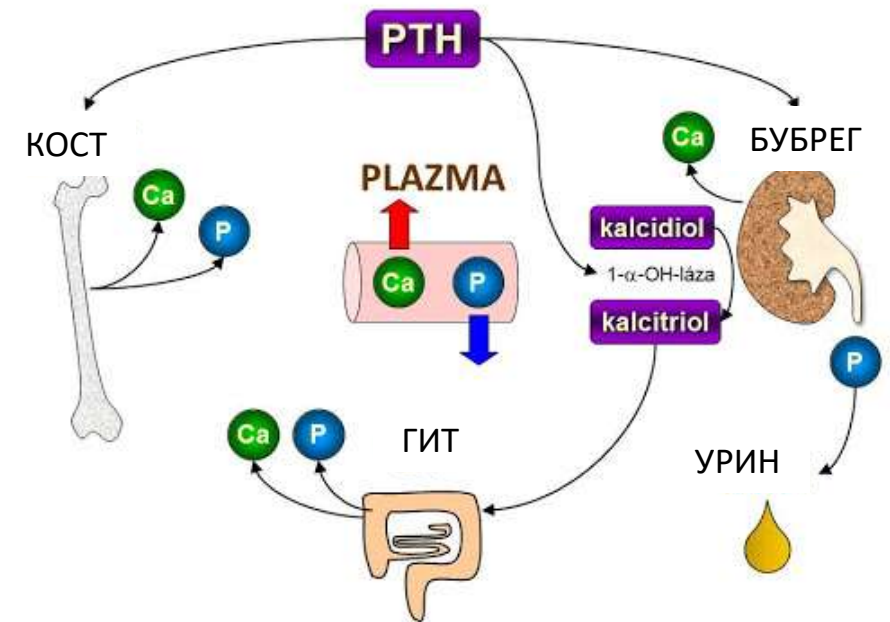


Механизм дејства паратхормона на кости

PTH **повећава разградњу костију** (ослобађање калцијума и фосфата):

- доводи до ослобађања цитокина из остеобласта што стимулише активност остеокласта
- стимулиша стем ћелије у костима да сазревају у остеокласте

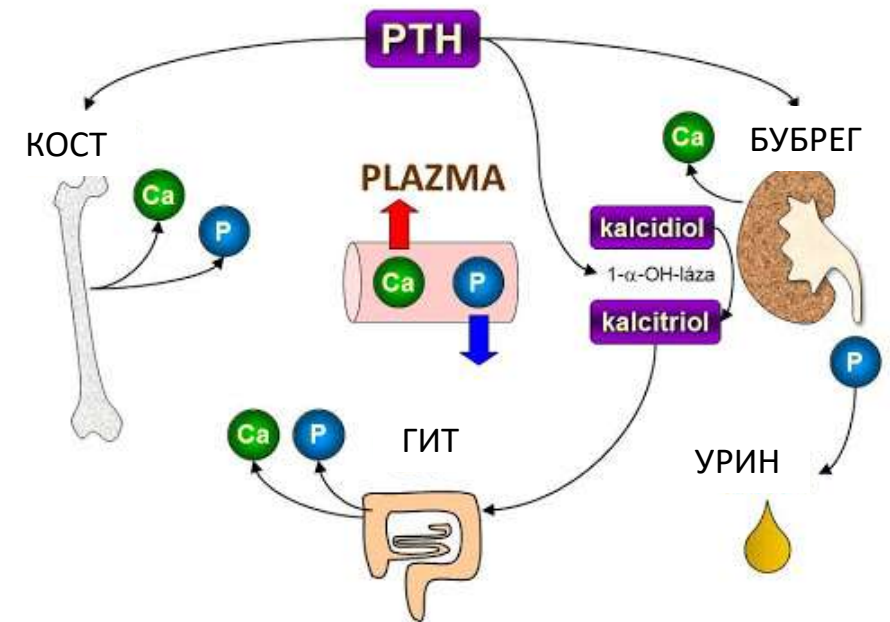
НЕТО РЕЗУЛТАТ: повећано ослобађање калцијума и фосфата из костију



Дејство PTH на кости зависи од присуства витамина D

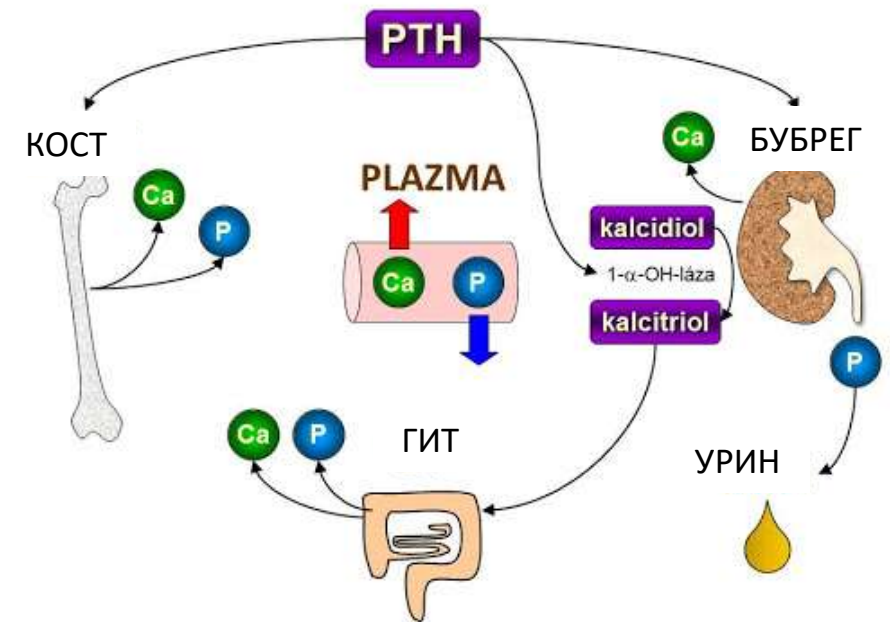
Механизам дејства паратхормона на бубреге

- повећава реапсорпцију калцијума у бубрезима (смањује екскрецију).
- повећава екскрецију фосфата, а смањује екскрецију јона водоника
- PTH повећава производњу активног облика витамина D₃ у бубрезима (апсорпција калцијума и фосфата у цревима)



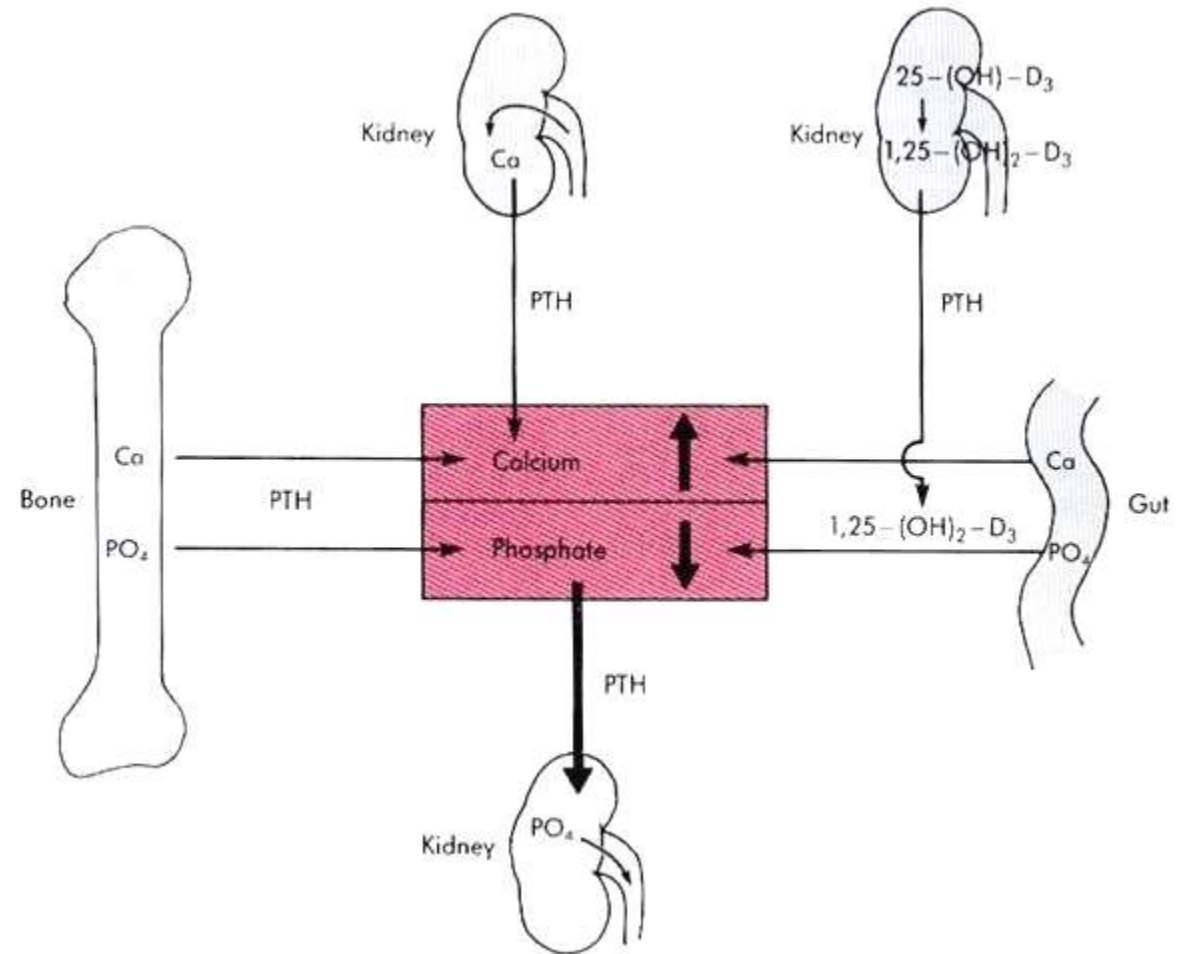
Механизм дејства паратхормона на црева

- стимулишући синтезу активног облика витамина D
- витамин D стимулише апсорпцију калцијума и фосфата у цревима



Резултат дејства паратиреоидног хормона

1. повећање концентрације калцијума у крви
2. смањење концентрације фосфата у крви



Витамин D

- припада групи **липосолубилних витамина**
- има **стероидну структуру** и везује се за једарне рецепторе попут хормона
- витамин D није ни класичан “витамин” јер се може произвести *de novo*.
- витамин D има својства **хормона** јер делује на удаљене циљне ћелије и доводи до одговора после везивања за високоафинитетне рецепторе
- витамин D није класични хормон јер се не производи и секретује из ендокриних жлезда.

Витамин D

Два су извора витамина D:

1. производи се у **кожи** под дејством УВ зрака
2. уноси се путем **хране**

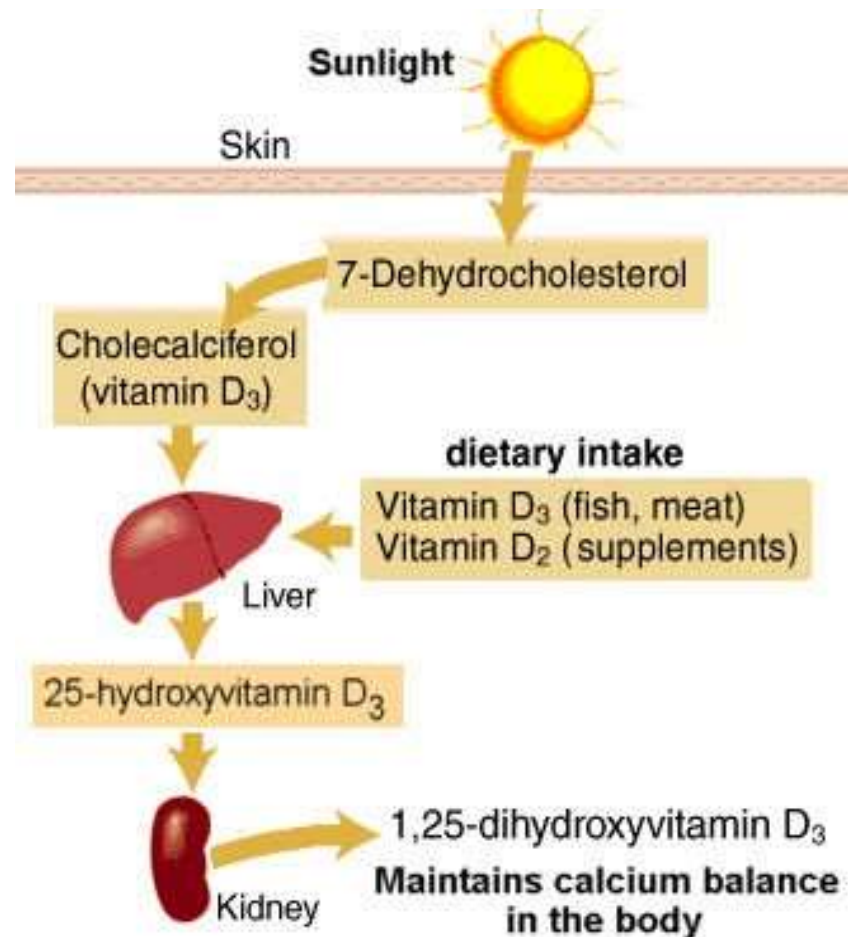
Два облика:

- **ергокалциферол (витамин D2)** - ствара се од ергостерола у биљкама, има га у суплементима
- **холекалциферол (витамин D3)** - налази се у месу, рибљем уљу и ствара се у кожи под дејством УВ зрачења

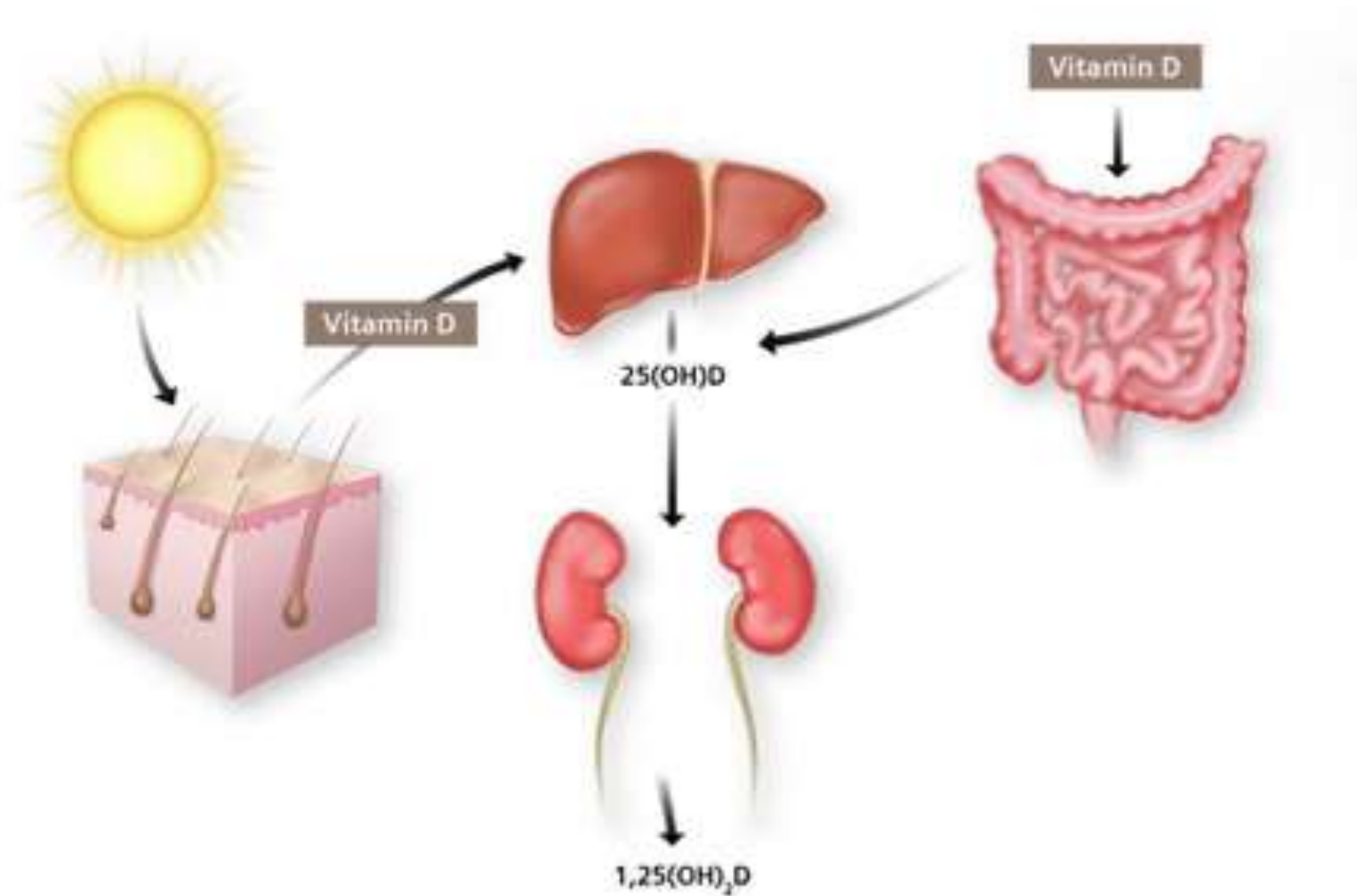
Ергокалциферол и холекалциферол - **провитамини D**

Витамин D

- витамин D је неактиван, и захтева модификацију у **активни метаболит** $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}$.
- прва хидроксилација је у **јетри** и настаје $25-(\text{OH})\text{-D}$.
- $25-(\text{OH})\text{-D}$ се транспортује у **бубреге** где подлеже другој хидроксилацији и настаје: **$1,25-(\text{OH})_2\text{-D}$ (калцитриол) - активни облик витамина D.**



Витамин D



Механизам дејства витамина D на црева

- главни механизам дејства 1,25-(OH)₂-D је **повећање апсорпције калцијума и фосфата из црева**
- у епителу црева повећава синтезу транспортних протеина за калцијум → повећава апсорпцију калцијума

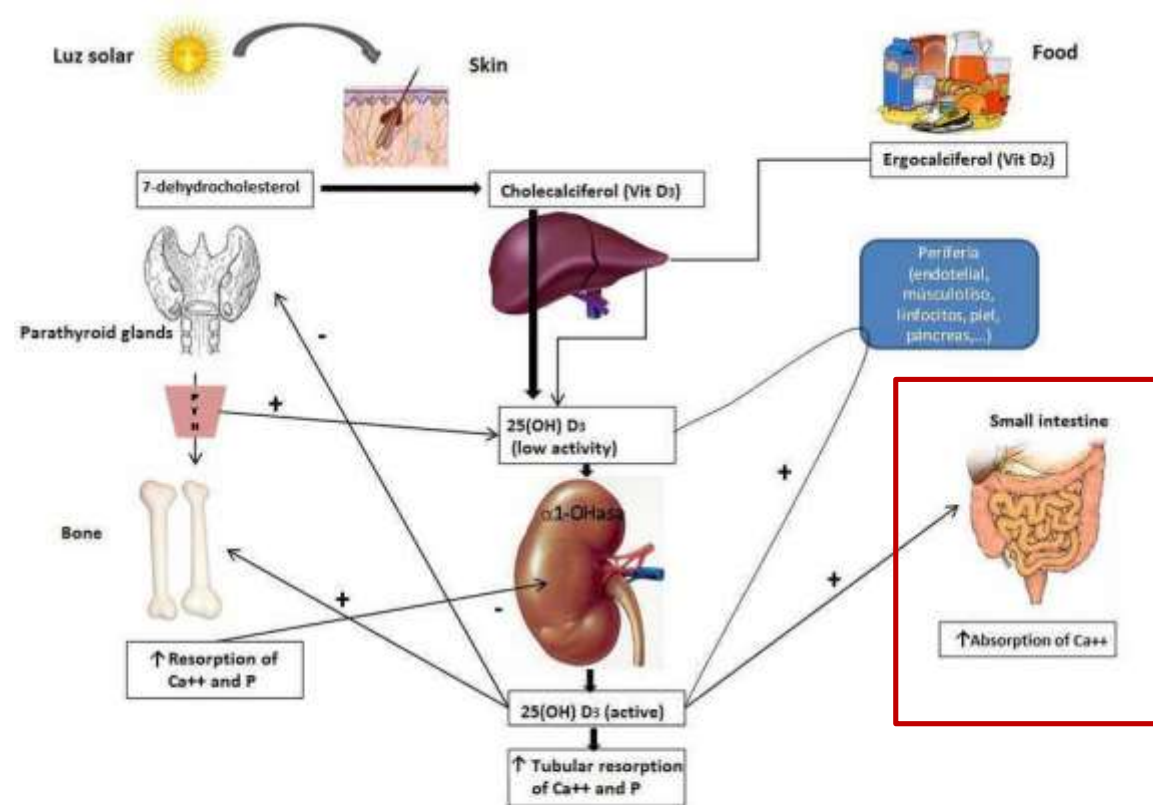


Figure 1: Metabolic route of vitamin D

Механизам дејства витамина D на кости

- остеобласти (али не остеокласти) имају рецепторе за витамин D
- 1,25-(ОН)₂-D стимулише активни транспорт калцијума из остеобласта у екстрацелуларну течност (**ресорпција калцијума и фосфора из костију**).
- учествује у минерализацији костију
- спречава деминерализацију преко инхибиторног ефекта на синтезу паратхормона

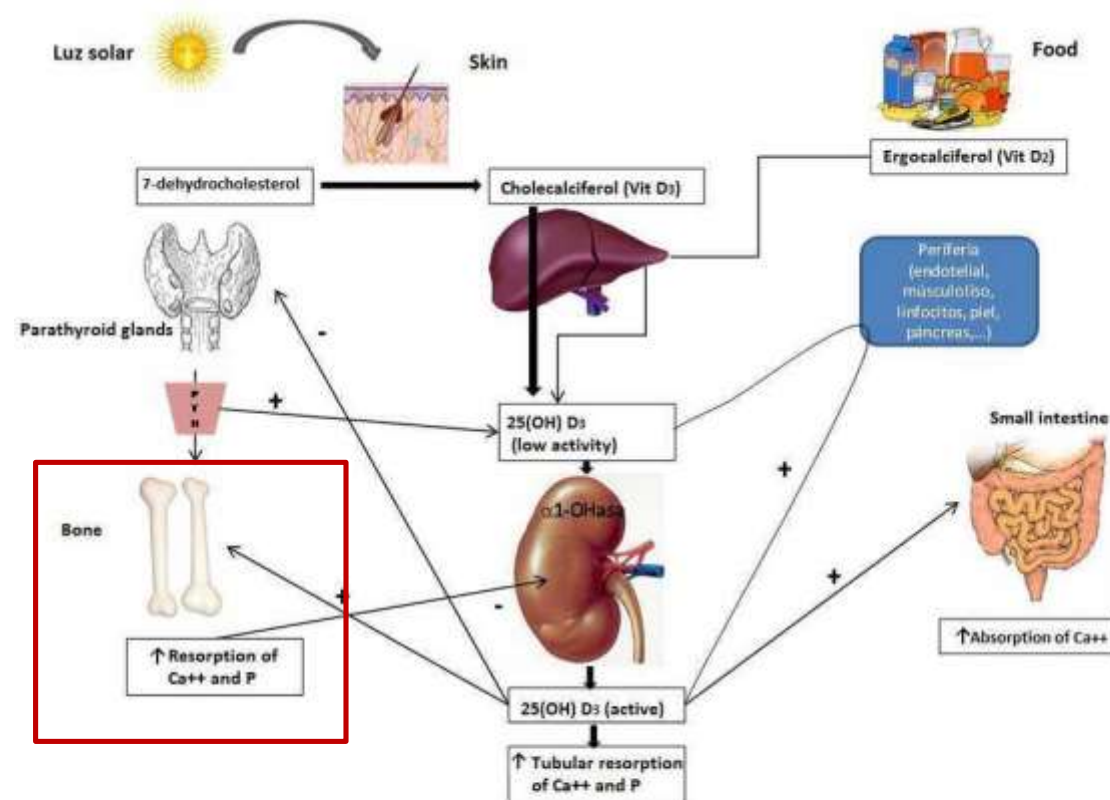


Figure 1: Metabolic route of vitamin D

Механизам дејства витамина D на бубреге

- реапсорпција калцијума и фосфата у бубрезима (смањено излучивање)

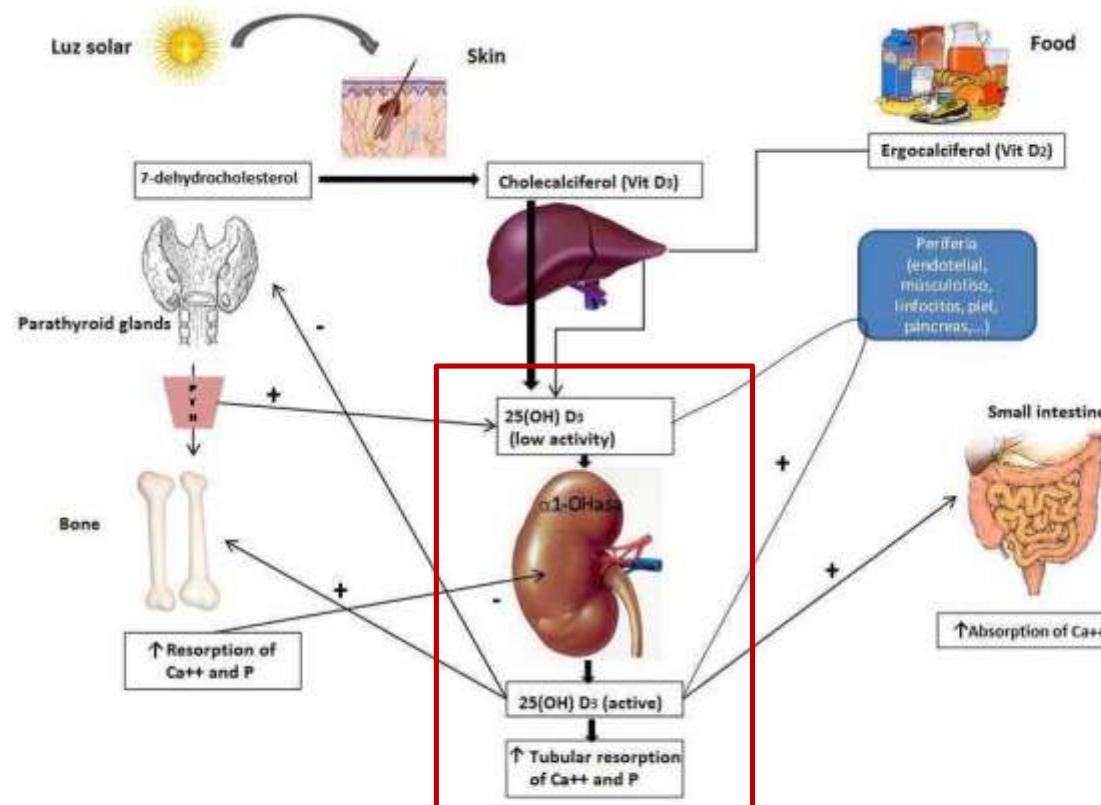


Figure 1: Metabolic route of vitamin D

Резултат дејства витамина D

- апсорпција калцијума и фосфата из црева
- ресорпција калцијума и фосфата из костију
- реапсорпција калцијума и фосфата у бубрезима (смањено излучивање)

Крајњи резултат дејства витамина D:

- калцијум ↑
- фосфати ↑

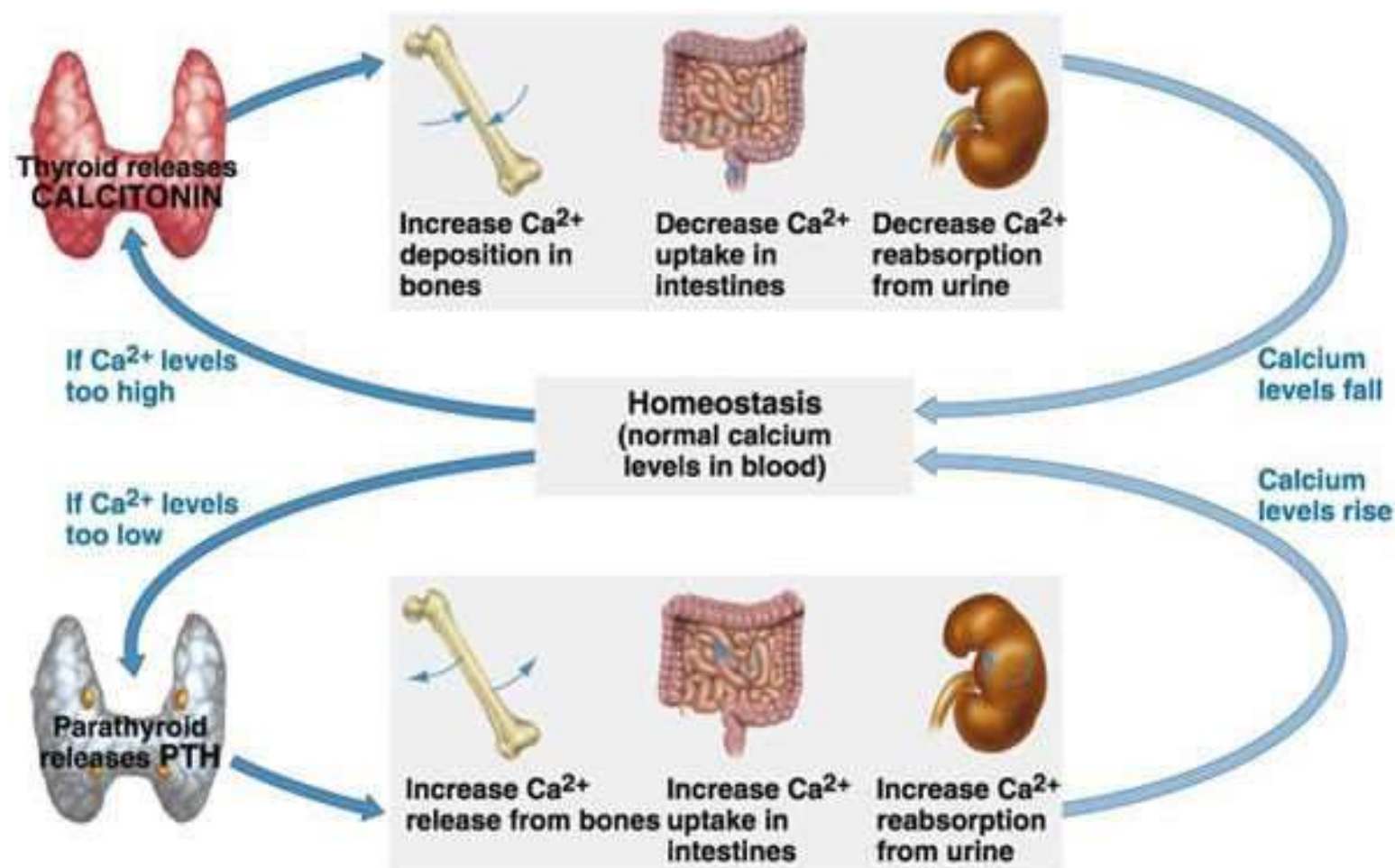
Калцитонин

- секретује се из парафоликуларних ћелија штитасте жлезде
- најизраженији утицај на повећано лучење калцитонина има хиперкалциемија, а на смањење лучења хипокалциемија
- основни метаболички ефекат калцитонина састоји се у смањивању нивоа калцијума у серуму

Механизам дејства калцитонина

- главно место дејства калцитонина су **кости**
- инхибицијом реапсорпције коштаног ткива од стране остеокласта **калцитонин смањује ниво калцијума у серуму** (супротан ефекат у односу на паратхормон и витамин D)
- калцитонин: смањује апсорпцију калцијума у цревима

Калцитонин и паратхормон



Резиме: регулација калцијума

- **PTH (најважнији): Ca^{2+} ↑**

- повећава ресорпцију костију
- повећава реапсорпцију у бубрезима
- повећава апсорпцију у цревима (преко витамина D)

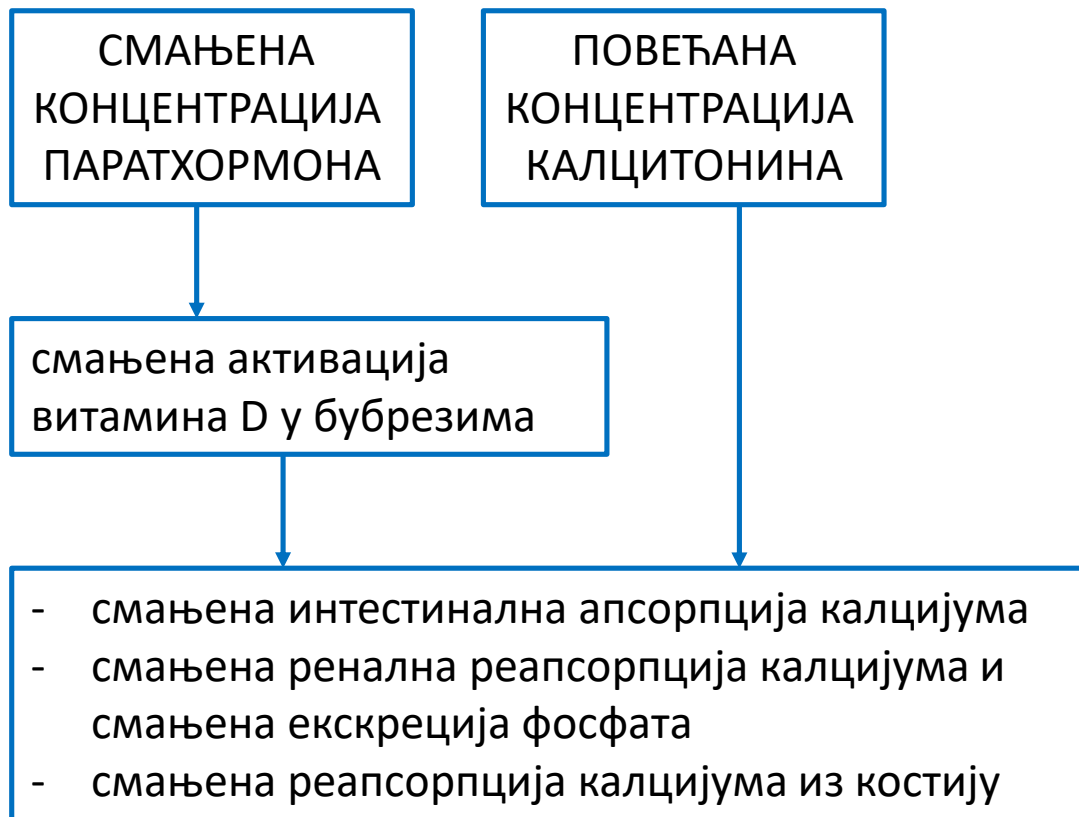
- **Витамин D: Ca^{2+} ↑**

- повећава апсорпцију у цревима
- повећава реналну реапсорпцију
- повећава ресорпцију костију

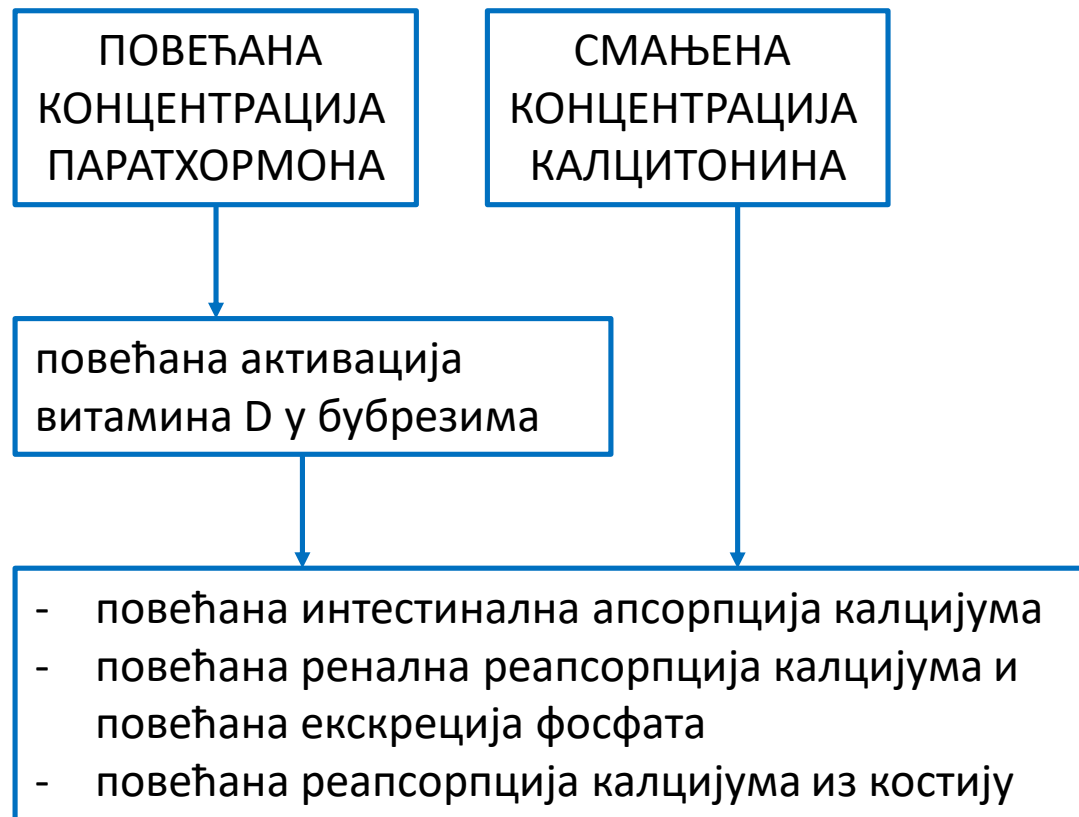
- **Калцитонин (пролазно): Ca^{2+} ↓**

- повећава одлагање калцијума у кости
- смањује апсорпцију у цревима
- смањује реапсорпцију калцијума у бубрезима

ХИПЕРКАЛЦИЕМИЈА



ХИПОКАЛЦИЕМИЈА



Поремећаји метаболизма калцијума

Поремећаји ниво калцијума у серуму:

- хипокалциемија
- хиперкалциемија

Поремећаји излучивања калцијума урином:

- хиперкалциурија
- хипокалциурија

Хипокалциемија

Хипокалциемија је стање у коме је концентрација

- укупног калцијума у серуму **мања од 2,14 mmol/l** или
- концентрација јонизованог калцијума **мања од 1,13 mmol/l**

Истовремено је реципрочно повећана концентрација фосфата у крви

$$[\text{Ca}] \times [\text{HPO}_4] = \text{const.}$$

Етиологија хипокалциемије

1. Смањен унос или апсорпција калцијума

- малапсорпција (неадекватна исхрана са мало калцијума или вишком фосфора у исхрани)
- смањена активност витамина D
 - недостатак холекалциферола
 - недостатак 25-хидрокси-холекалциферола
 - недостатак 1,25-дихидрокси-холекалциферола
- болести бубрега
 - смањена синтеза активног облика витамина D и последично смањена апсорпција калцијума из ГИТ

Етиологија хипокалциемије

2. Смањена мобилизација калцијума из костију (дисфункције сигнала паратхормона)

- дисфункција паратиреоидних жлезда
 - примарни хипопаратиреоидизам (урођени или стечени)
- дисфункција циљних ткива
 - псеудохипопаратиреоидизам
- електролитни дисбаланс
 - хипомагнезијемија

Етиологија хипокалциемије

3. Повећана уринарна екскреција

- бубрежна инсуфицијенција
 - задржавање фосфата што за последицу има смањење нивоа калцијума
 - смањена реапсорпција калцијума у тубулима
- хиперфосфатемија

Етиологија хипокалциемије

4. Повећано везивање за протеине

- повећан pH
 - алкалоза смањује концентрацију јонизованог калцијума
 - постоји стална компетиција између јона водоника и јона калцијума за везна места на протеинима
- повећане слободне масне киселине (акутни панкреатитис, дијабетесна кетоацидоза, сепса):
 - узрокује повећано везивање јонизованог калцијума за протеине серума
- хиперпротеинемија, хиперлипидемија

Етиологија хипокалциемије

5. Повећана секвестрација (депоновање) калцијума у ткивима

- повећано депоновање калцијума у меким ткивима
 - код акутног панкреатитиса ослобођене липазе проузрокују стварање великих количина слободних масних киселина, које везују калцијум и таложе се у ткивима, брзо смањујући ниво калцијума у серуму
- повећано депоновање калцијума у костима
 - остеобласне метастазе малигних тумора
 - хиперфосфатемија
 - медуларни карцином штитасте жлезде
 - одстрањење аденома паратиреоидне жлезде у примарном хиперпаратиреоидизму

Патофизиолошке последице хипокалцемије

- хипокалциемија смањује праг акционог потенцијала и приближава га мировном мембранском потенцијалу и тако **повећава неуромишићну раздражљивост**
- фактори који утичу на испољавање хипокалциемије

Фактор	Појачан ефекат	Смањен ефекат
рН крви	алкалоза	ацидоза
ниво калијума	хиперкалиемија	хипокалиемија

Клиничке манифестације хипокалциемије

- парестезије у рукама и ногама
- грчеви скелетних мишића
- тетанија (спазми мишића лица, руку и стопала)
- карпопедални спазам
- ларингеални спазам
- грчеви у абдомену
- хипотензија
- срчана инсуфицијенција
- вентрикуларне аритмије
- остеомалација
- болови у костима, деформитети, фрактуре

Хиперкалциемија

Хиперкалциемија је стање у којем је концентрација:

- укупног калцијума у серуму **већа од 2,53 mmol/l** или
- концентрација јонизованог калцијума **већа од 1,3 mmol/l**

Истовремено је реципрочно смањена концентрација фосфата у крви

$$[\text{Ca}] \times [\text{HPO}_4] = \text{const.}$$

Етиологија хиперкалциемије

1. Повећана интестинална апсорпција

- хиперпаратиреоидизам (аденом, аденокарцином, хиперплазија)
- грануломатозне болести
- прекомерни унос калцијума (млечно-алкални синдром)
- хипервитаминоза D
- хипофосфатемија

Етиологија хиперкалциемије

2. Повећана ресорпција кости

- хиперпаратиреоидизам (↑ PTH)
- малигнитети (остеолитичке метастазе, паранеопластични синдроми, примарни тумори костију и малигне болести крви...)
- дуготрајна имобилизација екстремитета (секундарна остеопороза услед нормалне реапсорпције али смањеног стварања костију)

Етиологија хиперкалциемије

3. Ендокрина обољења

- хипертиреозидизам
- хипертиреоза

...стања у којима постоје комбиновани поремећаји:

- појачана апсорпција калцијума из гастроинтестиналног тракта
- појачано ослобађање калцијума из коштаног система

Патофизиолошке последице хиперкалциемије

- **смањена неуромишићна раздражљивост** – повећава се праг за настанак акционог потенцијала и неуромишићне мембране постају неосетљиве на деполаризацију
- **појачана контрактилност глатких мишићних ћелија крвних судова** – проузрокована директним дејством хиперкалциемије на мишићне ћелије крвних судова

Клиничке последице хиперкалциемије

- **нервни систем**: хипертензивна енцефалопатија и исхемија
- **мишићи**: заморљивост скелетне мускулатуре
- **срце**: аритмије, артеријска хипертензија
- **гастроинтестинални тракт**: анорексија, мучнина, повраћање; хиперкалциемија стимулише ослобађање гастрина, због чега настаје хиперсекреција желудачног сока
- **телесне течности и бубрежна функција**: смањена способност концентрације урина доводи до натриурезе и полиурије; дехидратација
- **калцификација меких ткива**

Поремећаји излучивања калцијума урином

Хиперкалциурија (повећано излучивање калцијума) може се развити посредством трију механизма:

- повећана апсорпција калцијума у гастроинтестиналном тракту (повећан унос калцијума, хипервитаминоза D, саркоидоза) – **АПСОРПЦИЈСКА ХИПЕРКАЛЦИУРИЈА**
- повећаном реапсорпцијом калцијума из коштаног система (примарни хиперпаратиреоидизам, лечење хиперкалциемије) – **РЕАПСОРПЦИЈСКА КАЛЦИУРИЈА**
- повећаном филтрацијом или смањеном реапсорпцијом калцијума у бубрезима (примена вазодилататора, дисфункција проксималних тубула индукована интоксикацијом тешким металима) – **РЕНАЛНА ХИПЕРКЛАЦИУРИЈА**

Хипокалциурија (смањена екскреција калцијума) – хронична примена тиазидних диуретика, који повећавају апсорпцију калцијума у дисталним тубулима, проузрокује трајну хипокалциурију.

Поремећаји метаболизма фосфата

- хипофосфатемија
- хиперфосфатемија

Хипофосфатемија

Хипофосфатемија је стање у коме је серумска концентрација неорганских фосфата **мања од 0,9 mmol/l**

Истовремено реципрочно је повећан ниво калцијума у крви

$$[\text{Ca}] \times [\text{HPO}_4] = \text{const.}$$

Етиологија хипофосфатемије

1. Смањена апсорпција фосфата у гастроинтестиналном тракту
2. Повећана ренална екскреција фосфата
3. Прерасподела фосфата између појединих телесних простора

Етиологија хипофосфатемије

1. Смањена апсорпција фосфата у гастроинтестиналном тракту

- малапсорпција
- дефицит активног облика витамина D
- хронични алкохолизам
- гладовање
- инфилтративне болести дигестивног система
- повећан губитак: повраћање, дијареја, примена антацида са магнезијумом или алуминијумом

Етиологија хипофосфатемије

2. Повећана ренална екскреција фосфата

- примарни хиперпаратироидизам
- хиповитаминозе D
- болести бубрега
- примене неких лекова

Етиологија хипофосфатемије

3. Прерасподела фосфата између појединих телесних простора

- до преласка фосфата из екстрацелуларног простора у интрацелуларни простор долази током:
 - респираторне алкалозе
 - инфузије инсулина или
 - гликозе (повлачи фосфате у ћелију)
 - експанзије ћелија
 - лечења ацидозе

Патофизиолошке последице хипофосфатемије

1. Смањен капацитет оксидативног транспорта у еритроцитима

- смањен 2,3-DPG, смањено отпуштање кисеоника у ткива, **хипоксија**

2. Поремећен енергетски метаболизам

- смањена синтеза АТР из АДР, смањена оксидативна фосфорилација у митохондријама, смањено снабдевање ћелија енергијом

3. Поремећена минерализација коштаног система

- **остеомалација** или **рахитис**

Хиперфосфатемија

Хиперфосфатемија је стање које карактерише повећана концентрација неорганских фосфата у серуму (**већа од 1,6 mmol/l**)

Истовремено је реципрочно смањена концентрација калцијума у крви

$$[\text{Ca}] \times [\text{HPO}_4] = \text{const.}$$

Хиперфосфатемија

Хиперфосфатемија може настати услед:

- повећаног прилива фосфата у екстрацелуларну течност (**егзогено оптерећење**)
- прелазак фосфата из интрацелуларног у екстрацелуларни простор (**ендогено оптерећење**)
- смањене реналне екскреције фосфата

Етиологија хиперфосфатемије

1. Повећан унос и апсорпција (егзогено оптерећење)

- парентерални или пероорални унос фосфата
 - уношење велике количине млека
 - примена лекова и лаксатива на бази фосфата
 - инфузија фосфата
 - трансфузија старе крви

Етиологија хиперфосфатемије

2. Прелазак фосфата из интрацелуларног у екстрацелуларни простор током масивне деструкције ћелија (ендогено оптерећење):

- терапија цитостатицима
- краш синдром
- хемолиза
- леукемије

Етиологија хиперфосфатемије

3. Смањена ренална екскреција фосфата

- смањена гломерулска филтрација (акутна и хронична бубрежна инсуфицијенција)
- хипопаратиреоидизам или
- псеудохипопаратиреоидизму (због повећане реапсорпције у тубулима бубрега)

Патофизиолошке последице хиперфосфатемије

- **настанак реципрочне хипокалциемије** - многе од манифестација хиперфосфатемије одражавају **хипокалциемију** (парестезије, тетанија, хипотензија, срчане аритмије)
- **таложeње соли фосфата** у мека ткива

Магнезијум

- највећа количина локализована је у интрацелуларном простору (око 99%): кости (60%), мишићи (35%), ЦНС, бубрези и јетра.
- само 1% укупне количине магнезијума налази се у екстрацелуларном простору
- у серуму је нормална концентрација магнезијума од 0,65 до 1,05 mmol/l (66% у јонизованом облику)

Улоге магнезијума

Основне улоге магнезијума су:

- **метаболичка улога** (метаболизам угљених хидрата, протеина и нуклеинских киселина)
- **улога у одржавању неуромишићне раздражљивости** (утицај магнезијума на проводљивост нерава, активацију калцијумових канала, утицај на јонске пумпе и контракцију мишића)
- **кофактор** је у бројним ензимским реакцијама

Калцијум и магнезијум на целуларном нивоу често испољавају синергистичке ефекте.

Контрола метаболизма магнeзијума

Количина магнeзијума регулише се:

- контролом апсорпције магнeзијума из гастроинтестиналног тракта (витамин D повећава апсорпцију магнeзијума у танком цреву) и
- контролом екскреције магнeзијума преко бубрега (нејасна неуроендокрина регулација)
- ослобађањем магнeзијума из костију (када се смањи концентрација магнeзијума у крви)

Хипомагнезијемија

Стање у којем је серумска концентрација магнезијума **мања од 0,65 mmol/l**

Етиологија хипомагнезијемије

1. Поремећаји исхране и апсорпције
2. Повећана ренална екскреција магнезијума
3. Ендокрино-метаболички поремећаји

Етиологија хипомагнезијемије

1. Поремећаји исхране и апсорпције

- малнутриција и малапсорпција
- повраћање, дијареја
- назогастрична сукција
- панкреасна инсуфицијенција са стеаторејом

Етиологија хипомагнезијемије

2. Повећана ренална екскреција магнезијума

- хиперкалцемија и хиперкалциурија
- алдостеронизам
- осмотска диуреза

Етиологија хипомагнезијемије

3. Ендокрино-метаболички поремећаји

- **хиперпаратиреоидизам** – узрокује хиперкалциемију и последичну хипомагнезијемију
- **синдром „гладних костију”** – због депоновања калцијума, магнезијума и фосфата у скелетни систем
- **хипофосфатемија** повећава уринарну екскрецију магнезијума

Патофизиолошке последице хипомагнезиемије

- **индукција хипокалциемије** – која се манифестује **појачаном неуромишићном раздражљивошћу**
 - смањујући секрецију паратхормона
 - смањујући ефекте паратхормона на циљним ткивима
 - индукујући резистенцију ткива на ефекте витамина D
- **смањена активност натријум-калијумске АТР-азе** – калијум прелази у екстрацелуларни простор, а интрацелуларно се акумулира натријум
- **енергетски дефицит у ћелијама** – дефицит синтезе и коришћења АТР-а

Хипермагнезијемија

Стање у којем је серумска концентрација магнезијума **већа од 1,05 mmol/l**

Етиологија хипермагнезијемије

1. Повећано оптерећење магнезијумом

- интравенски препарати магнезијума; антациди који садрже магнезијум – **егзогено оптерећење**
- масивна оштећења ћелија (краш синдром) – **ендогено оптерећење**

2. Смањено излучивање магнезијума

- акутна и хронична бубрежна инсуфицијенција
- при примени диуретика који повећавају реапсорпцију магнезијума

Патофизиолошке последице хипермагнезије

- блокада преноса импулса кроз неуромишићну спојницу
- смањена неуромишићна ексцитабилност

Клиничке последице хипермагнезије:

- слабост мишића и хипорефлексија
- парализа скелетних мишића
- наузеја и повраћање
- артеријска хипотензија
- брадикардија
- срчани застој

ХВАЛА НА ПАЖЊИ

