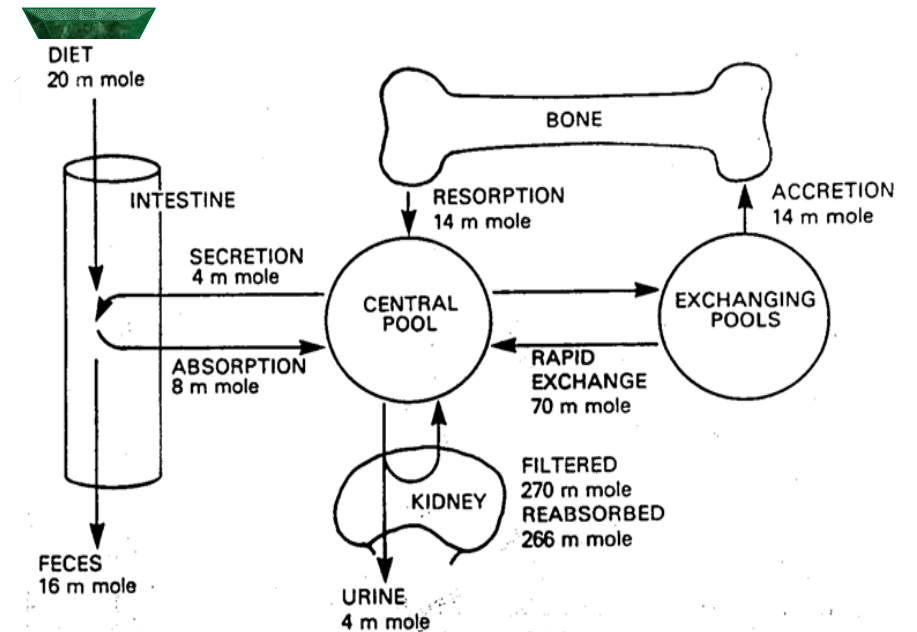
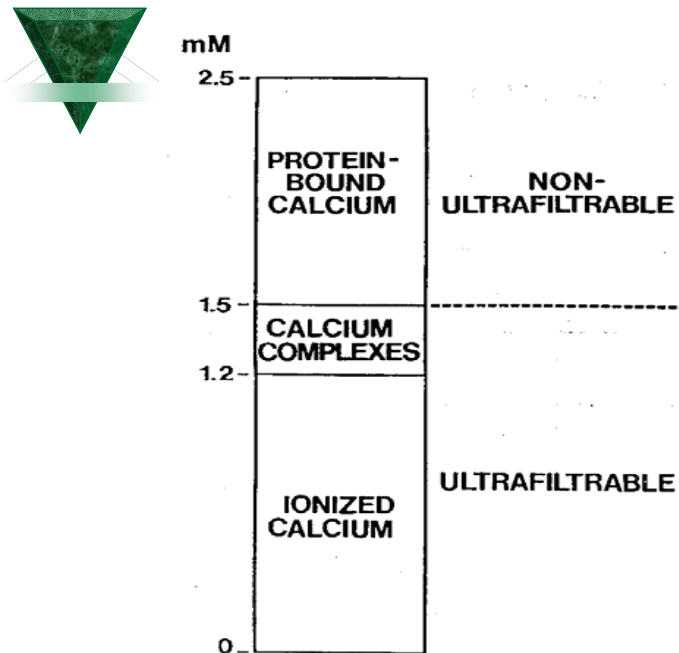


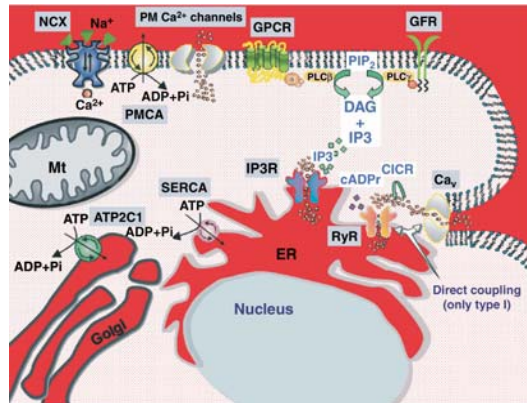


Metabolismus, poruchy homeostázy
19. 3. 2008

Homeostáza Ca

- Intracelulární
- Extracelulární



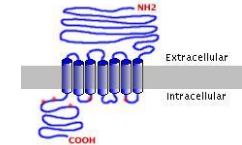


Scheme of an idealized mammalian cell with the localization of the main players of Ca²⁺ homeostasis. PM Ca²⁺ channels, generic plasma membrane Ca²⁺ channels (voltage-, ligand- or second messenger-operated); GPCR, G protein-coupled receptor; PLC, phospholipase C; PIP₂, phosphatidylinositol 4,5 biphosphate; 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 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.



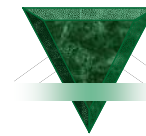
Funkční souvislosti senzoru pro kalcium

- ✓ 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 receptors* a je v hlavních buňkách parathyreoidey vázán na různé systémy druhých posílů.
- ✓ Transdukce signálu kalcia v ECT pomocí CaSR vede ke změnám sekrece PTH.



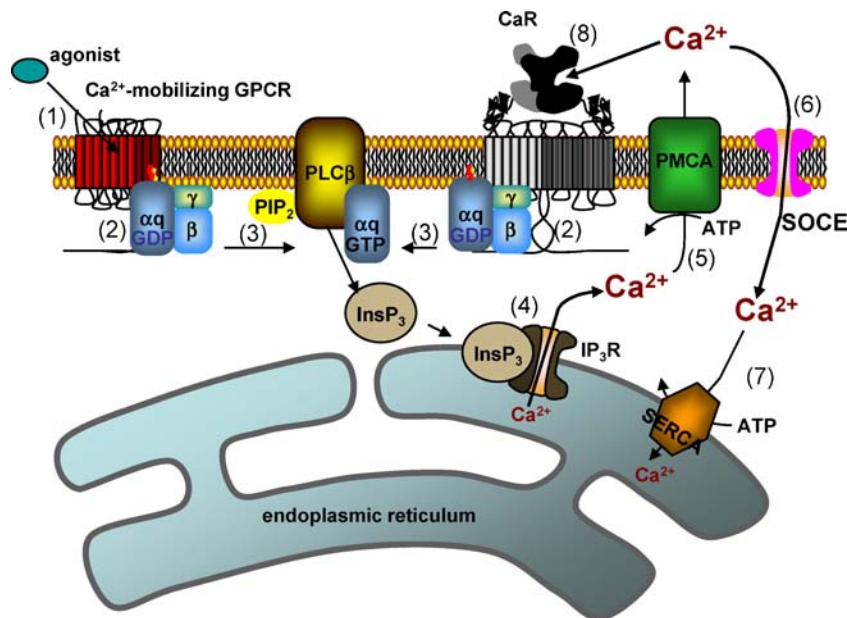
Funkční souvislosti senzoru pro kalcium

- 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*.



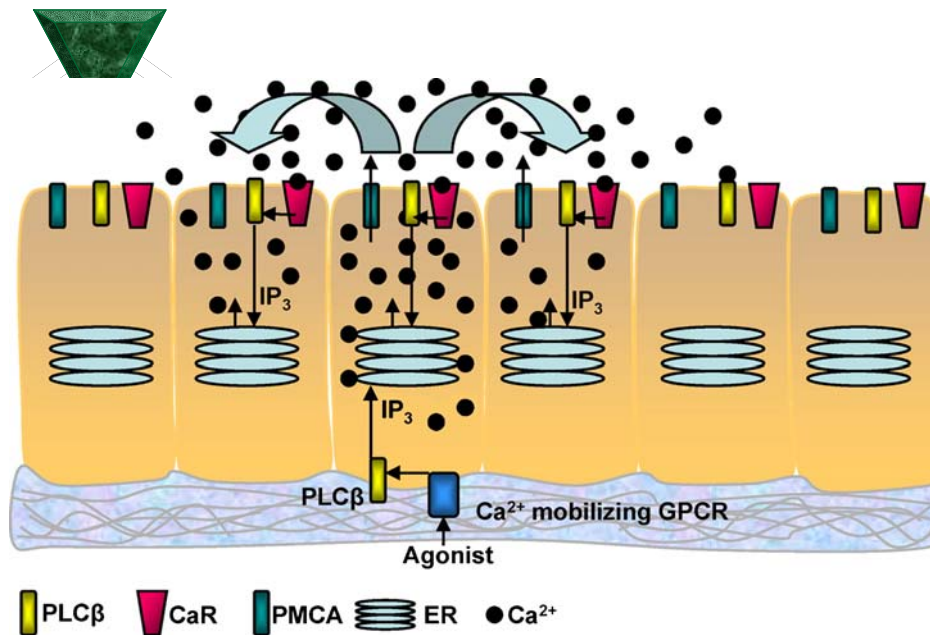
Aktivace kalciového senzoru má dva hlavní signálně transdukční efekty:

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



Molekulární hráči autokrinně parakrinní integrace signalizace ovlivňované kalcíem

- ✓ Agonista aktivuje Ca²⁺-mobilizující GPCR (1), co vede k aktivaci heterotrimerického G proteinu G_q (2), a aktivaci fosfolipázy C_β (PLC_β) (3) a tvorbě inositol 1,4,5-trisfosfátu (InsP₃) (4), lokalizovaný na endoplasmatickém retikulu. To vede k uvolnění Ca²⁺ do cytosolu.
- ✓ Většina tohoto kalcia je pumpována z buňky pomocí Ca²⁺ ATP-ázy lokalizované na buněčné membráně (PMCA) (5). Restituce obsahu Ca²⁺ v ER se děje via store-operated Ca²⁺ entry channels (SOCE) (6) a pomocí sarkoplasmatické Ca²⁺ ATPase (SERCA) (7).
- ✓ Pokud aktivovaná buňka exprimuje také calcium sensing receptor (CaR), je možno předpokládat potenciální této reakce, protože PMCA pumpuje Ca²⁺ ven z buňky do omezeného difuzního prostoru s následným zvýšením [Ca²⁺], což vede k aktivaci CaR (8).



Potenciální mechanismy pro CaR řízenou integraci signalizace pomocí Ca²⁺

- ✓ Pokud je buňka nebo malá skupina buněk v multicelulární síti aktivována agonistou pro Ca²⁺ mobilizující GPCR, Ca²⁺ se zvyšuje a je pumpováno ven z buňky prostřednictvím PMCA.
- ✓ Místní nárůst [Ca²⁺]_i v omezeném difuzním prostoru obklopujícím buňku potencuje aktivitu agonistou aktivované buňky (autokrinní aktivace) a aktivuje také CaR na okolních buňkách (parakrinní aktivace).
- ✓ CaR aktivace zvyšuje Ca²⁺, což vede k efluxu Ca²⁺ via PMCA do sousedních buněk a k propagaci signální odpovědi na Ca²⁺ do okolních buněk. V tomto případě je CaR poblíž PMCA, což bylo pozorováno u epitelálních buněk.

Alterovaná buněčná homeostáza kalcia a příklady

Bazální [Ca ²⁺] _i	Odpověď [Ca ²⁺] _i na stimulaci	Příklad	Typ
Postupně stoupající	=/↓	MI, buněčná smrt indukovaná toxinem, akutní pankreatitida	Acutní
Zvýšené, stabilní	↑	Hypertenze	Chronický
	↓	Idiopatické srdeční selhání	Chronický
Normální stabilní	↑	Alzheimerova nemoc	Chronický
	↓	Chronické zánětlivé nemoci (M. Crohn, RA)	Chronický

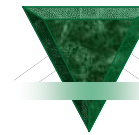
Distribuce kalcia, fosforu a hořčíku

	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)

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

Dieta

Kalcium v potravě
 Mléko a mléčné výrobky
 Dietní doplňky
 Jiné potraviny
 Jiné dietní faktory regulující absorpci kalcia
 Laktóza

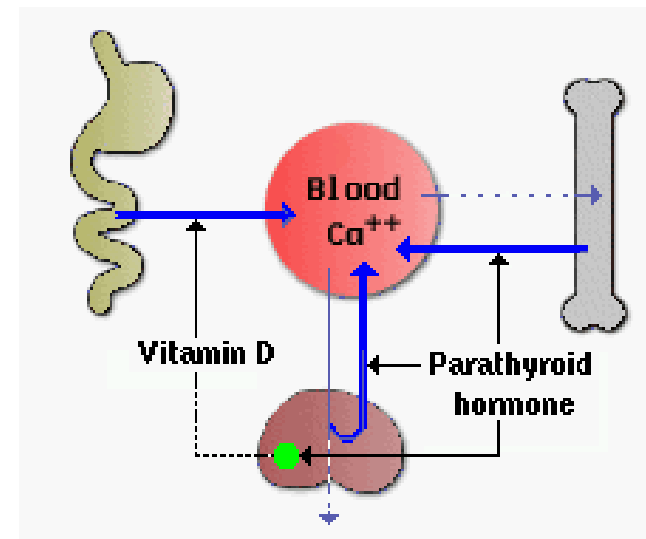
Absorbce kalcia (0,4-1,5 g/100 ml)	Mechanismy absorbce kalcia v GIT
Primárně v duodenu 15-20% absorbce Adaptativní změny nízký obsah kalcia v potravě růst (+150 mg/100 ml) těhotenství (+100 mg/ 100 ml) laktace (+300 mg/100 ml) Exkrece stolicí	Závislé na vitaminu D Duodenum > jejunum > ileum Aktivní transport přes buňky Proteiny vážící kalcium (tzv. kalbindiny) Membránové struktury regulující kalcium iontové výměníky Pasivní difúze

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

Hormonální systémy kontrolující hladinu kalcia v krvi

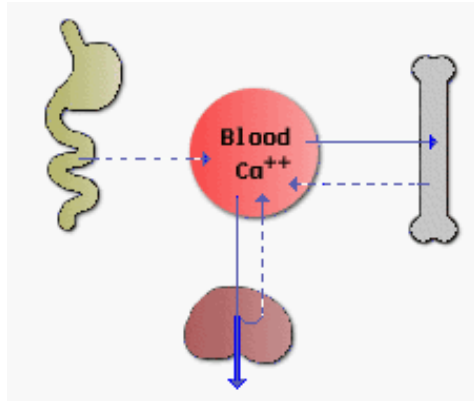
- ✓ Parathormon (PTH) zvyšuje hladinu kalcia v krvi 3 hlavními způsoby:
- ✓ Stimuluje produkci biologicky aktivní formy vitaminu D ledvinami.
- ✓ Podporuje mobilizaci kalcia a fosfátů z kosti. K zachování kalcium fosfátového součinu podporuje vylučování fosfátů ledvinami (fosfaturický efekt).
- ✓ Maximalizuje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

Snížená hladina kalcia v krvi - regulace

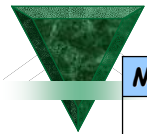
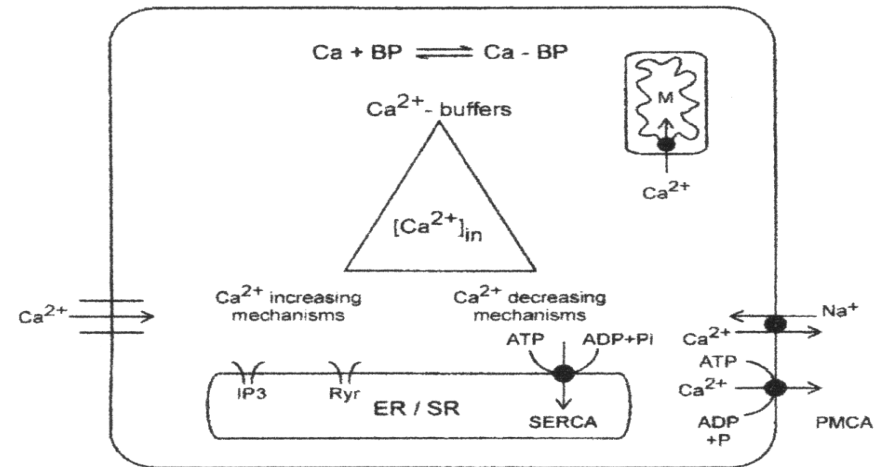




Zvýšená hladina kalcia v krvi- regulace



Intracelulární homeostáza kalcia



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

- Hyperthyroidism
- Hypoadrenalism
- Jansenův syndrom



Hyperkalcemické nemoci

B. Malignancy-Associated Hypercalcemia (MAH)

1. MAH se zvýšeným PTHrP

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

2. MAH se jinými zvýšenými systémovými faktory

- MAH se zvýšeným 1,25(OH)₂D₃
- MAH se zvýšenými cytokiny
- Ektopický hyperparathyroidism
- Mnohonásobný myelom



Hyperkalcemické nemoci

C. Zánětlivé nemoci způsobující hyperkalcémii

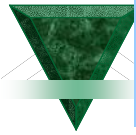
1. Granulomatózní nemoci
2. AIDS

D. Nemoci neznámé etiologie

1. Williams Syndrome
2. Idiopathic Infantile Hypercalcemia

E. Léky indukované

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



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



Účinky alkalózy na hospodaření s ionty

- ✓ Alkalóza způsobuje disociaci H⁺ iontů z proteinů.
- ✓ Na obnažené negativní skupiny nasedají ionty Ca²⁺. Dochází k akutnímu kritickému poklesu hladiny ionizovaného kalcia
- ✓ Pokles ionizovaného kalcia se projevuje tetanií až křečemi, které mohou být smrtící.



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



Regulation 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 kalcem v ECT a sekrecí PTH je řízen podle inverzní sigmoidální křivky charakterizované maximální sekreční rychlostí při nízkém kalcium 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.



Regulation 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 proximální tubulu, kde se reabsorbuje 65% filtrovaného kalcia v rámci celkového objemu transportu solutů, jako je Na⁺ a voda.
- ❑ PTH se váže na svůj receptor, **PTH/PTHrP receptor typu I (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 k 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 reabsorpci NaCl a stimuluje také paracelulární reabsorpci 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 Na^{+}/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)D₃-1alfa 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 reabsorpci Na^{+} a HCO_3^{-} v proximálním tubulu inhibicí
 - ✓ Na^{+}/H^{+} výměníku apikálního typu 3,
 - ✓ Na^{+}/K^{+} -ATPázy na bazolaterální membráně
 - ✓ Na^{+}/Pi^{-} kotransportu na apikální straně proximální tubulární buňky.



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.
- ✓ **Mnohjaderné osteoklasty** vznikají z hemotogenních prekurzorů (monocyty/makrofágové linie) a prolifерují a diferencují se v monojaderné prekurzory, nebo fúzí a tvoří mnohjaderné 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).

Regulation produkce a působení humorálních mediátorů na homeostázu kalcia

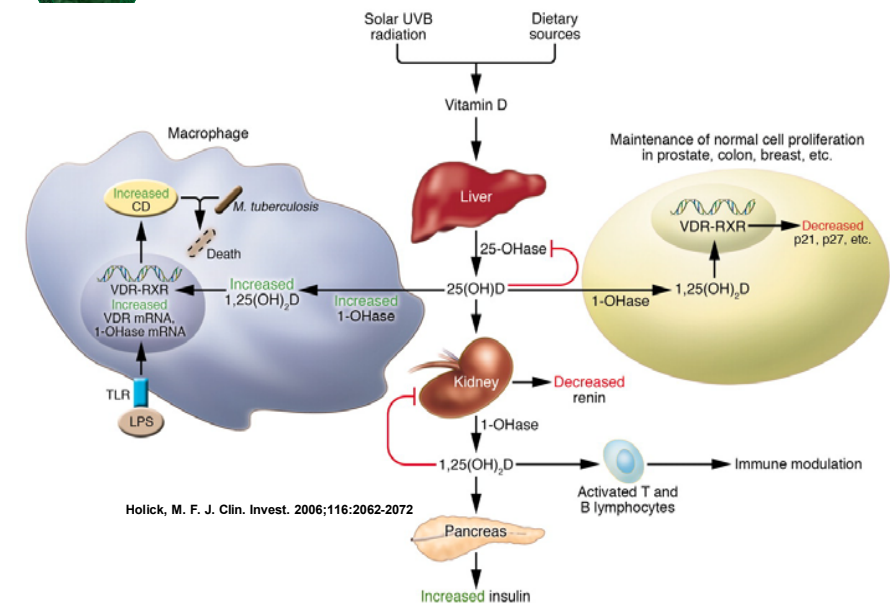
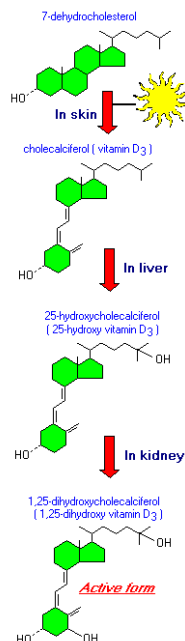
Dalším mocným regulátorem hladin kalcia v ECT je 1,25(OH)₂D₃, který

- 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



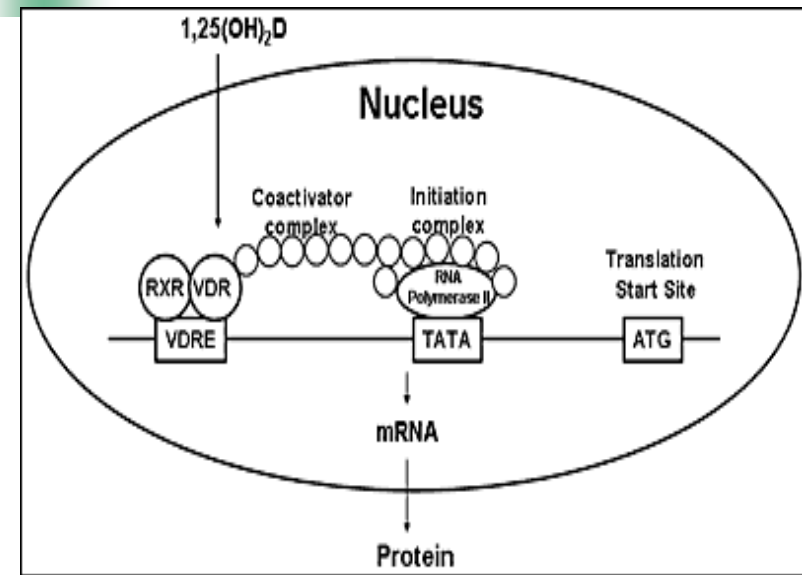


Vitamin D receptor jako nukleární faktor

Receptor dimer	Activator
	9-cis RA
	(ATRA, 9-cis RA)
	peroxisome proliferators
	T ₃
	VD ₃



Mechanismus účinku vitaminu D na DNA



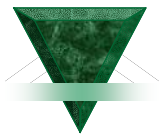
Genová transkripce iniciovaná 1,25(OH)₂D (k předchozímu obrázku)

- ❑ 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.



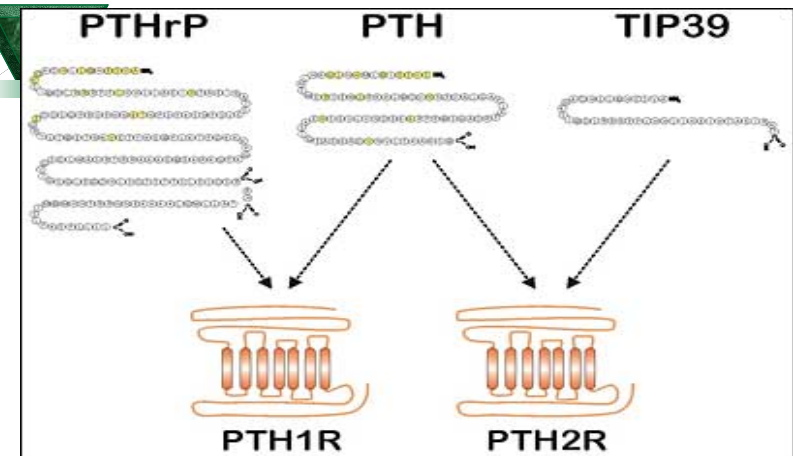
Kalcitonin

- ✔ 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 av cirkulaci.
- ✔ Receptor pro kalcitonin opět členem rodiny 7-transmembranových G protein-coupled receptorů
- ✔ **Nejdůležitějším řídicím stimulem je extracelulární hladina ionizovaného kalcia.**

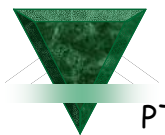


Parathyroid Hormone Relation Peptide (PTHrP)

- ✓ 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 and TIP39 jsou zřejmě členy jedné genetické rodiny. Jejich receptory PTH1R a PTH2R jsou 7 transmembránovými G protein-coupled receptory.



Účinky PTHrP

PTHrP působí na

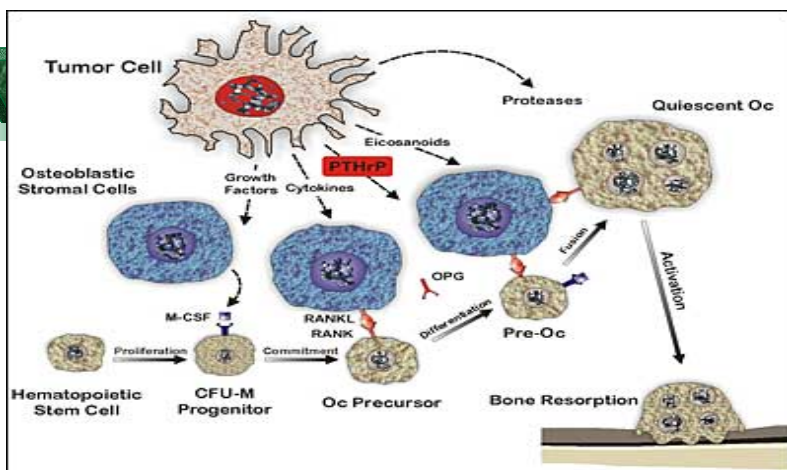
- Iontovou homeostázu
 - Relaxaci hladkých svalů
 - Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu.
 - Normální kalciovou homeostázu ve fetálním období
- Většina fyziologických efektů se děje způsobem parakrinním/autokrinním.

V dospělosti je homeostáza Ca a P pod vlivem PTH, zatímco hladiny PTHrP jsou u zdravých dospělých velmi nízké až nedetekovatelné. To se mění při vzniku *neoplasmat* konstitutivně produkujících PTHrP, kdy PTHrP napodobuje účinky PTH na kost a ledviny a rozvíjející se hypercalcémie 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 mnohояaderných osteoklastů, které jsou schopny resorbovat mineralizovanou kost.

Stavy spojené s hyperparathyreoidismem-osteodystrofií

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

Stavy spojené s hyperparathyreoidismem-osteodystrofií

- ✓ *Sekundární hyperparathyreoidismus* - obvykle u chronického onemocnění ledvin s tendencí k rozvoji chronického ledvinného selhání v důsledku neschopnosti ledvin resorbovat kalcium- **renální osteodystrofií** 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

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



Deficit vitaminu D

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



Osteoporóza



Normal



Osteoporotic bone



Osteoporóza

- ✓ 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 obrát u žen i u mužů
- ✓ Osteoporóza u starých mužů je více asociována s nízkými hladinami estrogenů než androgenů.



Základní patogenetické mechanismy osteoporózy

- ✓ Fragilita skeletu může být způsobena
- ✓ (a) neschopností produkovat kostru optimální masy a síly během růstu
- ✓ (b) zvýšenou kostní resorbci, která má za následek snížení kostní masy a porušení mikroarchitektury kosti
- ✓ (c) 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.