**Metabolismus kalcia a fosforu**

**Vápník**

- Kalcium je uloženo v 99% v kostní hmotě a 1% představuje extracelulární iont (50% volná ionizovaná forma - nejaktivnější, 10% vázáno na fosfát, citrát, laktát, sulfát a 40% je vázáno na bílkoviny, z toho 80% na albumin a 20% na globuliny). Sérová hladina vápníku je 2.2-2.6 mmol/l.

- Při hypalbuminémii je celkové kalcium snížené, ale hodnota ionizovaného kalcia je v normě. Nutno tedy korigovat na hladinu albuminu (10 g/l změna o 0.20 mmol/l), nebo přímo měřit ionizované kalcium, které je ale ovlivněno ABR - při alkalóze klesá (váže se více na bílkovinu, např. tetanie u hyperventilace), při acidóze stoupá (uvolňuje se z vazby na bílkovinu).

- Zdroj v potravě - mléčné výrobky, mléko, vejce a tvrdá voda.

**Význam**

- Anorganická složka kostí a zubů.

- Regulace uvolňování transmiterů v synapsích - presynaptická membrána obsahuje napěťově řízené kalciové kanály, po depolarizaci membrány akčním potenciálem se kanály otevřou a dle koncentračního gradientu difundují kalciové ionty do cytoplazmy, počet uvolněných vezikul s neurotransmitery je přímo úměrný počtu otevřených kalciových kanálů. Dále na postsynaptické membráně jsou receptory pro neurotransmitery spřaženy s iontovým kanálem (Ca2+ hraje roli), s G-proteinem či s enzymy.

- Činnost kosterního svalstva - tenké filamentum aktin má po stranách molekuly tropomyosinu (za klidových podmínek kryje aktivní místa na aktinu) a troponinu. Troponin má 3 podjednotky - C, který váže intracelulární kalcium (uvolňovaný po navázání neurotransmiteru na receptor - viz výše), T - spojuje troponin a tropomyosin a nakonec I - mění polohu tropomyosinu a tím se odkryje vazebné místo pro tlusté filamentum - myosin.

- Hladkého svalstva - aktivuje kontraci vazbou na kalmodulin.

- Srdeční činnost - spontánní diastolická depolarizace, AP.

- Koagulace.

- Regulace enzymů a hormonů.

- Buněčná signalizace aj.

**Regulace - ledviny, kosti (osteoblasty a osteoklasty), střevo**

**Vitamin D**

- Příjem z potravy prekurzorů - ergokalciferol - D2 (rostlinný) a cholekaciferol D3 (živočišný, hlavně ryby - losos, sardinky, tuňák, zdroj vitaminu D z potravy 20%, účinnější vitamin D3). Endogenním zdrojem je 7-dehydrocholesterol, který je v kůži pomocí UV světla přeměněn na cholekalciferol D3 (zdroj vitaminu D touto cestou 80%, ovlivňuje - více melatoninu, klesá produkce, oblečení, suchá kůže - méně dehydrocholesterolu, oblečení aj.). Vitamíny D2 a D3 (ergokalciferol a cholekalciferol) jsou posléze v těle hydroxylovány - v játrech na kalcidiol (stály, dlouhý poločas rozpadu, tedy nejlepší ukazatel saturace vitaminu D v těle) a ten později v ledvinách kalcitriol. Hlavními regulačními mechanismy hydroxylace je hladina PTH, kalcia a fosforu.

**Funkce**

- Udržování fosfátové a kalciové rovnováhy - účinkem na střevo, ledviny a kost a je regulován produkcí parathormonu. Ve střevě se podílí na aktivním transportu kalcia a fosforu, v ledvinách se podílí na zpětné resorpci kalcia a fosforu. V kosti aktivuje osteoblasty (ty nadále syntéza osteoidy a posléze jeho mineralizace) a ty nadále inaktivují osteoklasty.

- Hlavní rolí vitaminu D v metabolismu kostí je udržovat v cirkulaci supersaturovaný stav vápníku a fosforu a jejich poměr. To umožňuje pasivní mineralizaci kostní matrice. Deficit vitaminu D se pak projeví poruchou mineralizace – rachitidou u rostoucího organismu, respektive osteomalacií u dospělých. Menší stupeň deficitu vitaminu D způsobí „pouze“ snížené vstřebávání kalcia s následným poklesem koncentrace vápníku v cirkulaci (především ionizovaného) a s následným vzestupem koncentrace parathormonu – sekundární hyperapatyreózou. Zvýšená koncentrace parathormonu v cirkulaci vystupňuje (mimo jiné) aktivitu hydroxylázy s následným vzestupem aktivní formy vitaminu D a – pokud je to možné – korekcí původního stavu. PTH ovšem aktivuje i osteoklasty a následně vystupňovanou kostní resorpcí, dále změna poměru Ca2+/fosfátů (zvýšení kalcémie a snížený fosfatémie), což má za následek ztížení mineralizace osteoidu.

- Snižuje riziko aterosklerózy, riziko kalcifikace cévní stěny a endoteliálních dysfunkcí. Inhibuje pohlcování cholesterolu makrofágy cévní stěny s následnou tvorbou pěnových buněk, snižuje proliferaci buněk hladké svaloviny cév. Stimuluje antioxidační aktivitu a brání peroxidaci lipidů a v důsledku toho snižuje cévní kalcifikaci.

- Deficit vitaminu D přispívá k rychlejšímu rozvoji komplikací diabetu.

- Nedostatek vitaminu D bývá spojován s deficitem imunity.

**Diagnostika**

- Posouzení fyziologické potřeby bývá u vitaminu D obvykle hledána vazba mezi jeho hladinou v krevní plazmě a zvýšenou produkcí parathormonu a za fyziologickou hodnotu bývá označována taková hodnota, jejíž další zvyšování již nevede k poklesu PTH. Podobné vazby mezi hladinou vitaminu D a vstřebáváním vápníku ve střevě.

- Vstřebávání kalcia ze střeva či potlačení nadměrné sekrece PTH mají ,,zlomovou linii,, kolem 50-80 nmol/l, proto jsou obecně považovány hladiny 25-OH-D (kalcidiolu) vyšší než 75 nmol/l za dostatečne. Koncentrace mezi **50-75 nmol/l jsou nedostatečné**, koncentrace mezi **25-50 nmol/mol je deficit vitamínu D** a koncentrace **pod 25 nmol/l** je považován jako **těžký deficit.**

- Vitamin D3 se lépe vstřebává a má lepší farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti než vitamin D2. Optimální dávkování 1/týden (1000 IU/den či 10 000 IU 1x týdně, pro srovnání sluneční svit je dávka 10 000 UI/den). Nebezpečí hyperkalcémie se objevuje při vysokých dávkách (dle literatury 600 nmol/l), kontroly kalcémie a kalciurie při terapii aktivními již hydroxylovanými formami.

**Parathormon**

- Hormon příštítných tělísek, reguluje hladinu kalcia a fosfátů.

- Hypokalcémie stimuluje sekreci a hyperkalcémie inhibuje. Sekrece PTH je dále inhibičně ovlivněna kalcitriolem (viz výše).

- **Ledviny** - zvyšuje se zpětná resorbce vápníku a naopak se snižuje zpětná resorpce fosfátů.

- **Kosti** - vazba receptorů na osteoblasty způsobí uvolnění kalcia a dále osteoblasty aktivují osteoklasty.

- **Střevo** - PTH aktivuje hydroxylázu, která hydroxyluje v ledvinách kalcidiol na aktivní kalcitriol.

**Primární hyperparatyreóza**

- Autonomní hypersekrece PTH - hyperkalcémie, hypofosfatémie a zvýšené hladiny PTH.

- Většinou adenom, v naprosté většině jednoho příštítného tělíska.

- Kostní manifestace - osteitis fibrosa cystica (subperiostální kostní resorbce, ,,sůl a pepř,,), osteoporóza a další příznaky viz hyperkalcémie.

**Sekundární hyperparatyreóza**

- Zvýšená sekrece PTH v důsledku hypokalcémie, dochází postupně k hyperplázii příštítných tělísek, ale sekrece je stále pod kontrolou fyziologických regulačních mechanismů.

**Terciární hyperparatyreóza**

- Při déletrvající sekundární hyperparatyreóze dochází k autonomní sekreci PTH v hyperplastických příštítných tělískách, dochází posléze k hyperkalcémii.

**Hypoparatyreóza**

- Nedostatečná sekrece PTH, vede k hypokalcémii a hyperfosfatémii (více viz níže).

- Tranzitorní - po odstranění adenomu příštítného tělíska, komplikace tyreoidektomie, autoimunitní polyglandulaŕní syndrom.

**Kalcitonin**

- Tvořen parafolikulárními C-buňkami štítné žlázy, jeho koncentrace stoupá při hyperkalcémii.

- **Kost** - inhibice osteoklastů, ukládání kalcia do kostí.

- **Ledvina** - inhibuje zpětnou resorbci kalcia v ledvinách.

S metabolismem vápníku je úzce spojen metabolismus fosfátů- hyperfosfatémie kalcium snižuje tvořením kalciumfosfátu (následně tvoří různé kalcifikace, ukládání do měkkých tkání) a hypofosfatémie způsobuje hyperkalcémii uvolňováním kalcia z kostí.

**Fosfor**

- V těle zdravého člověka o hmotnosti 70 kg je přibližně 700 g fosforu, z toho přibližně 80 % je v kostech a zubech, kde se fosfor vyskytuje nejčastěji ve formě hydroxyapatitových krystalů, 9% v příčně pruhovaných svalech, 10,9 % ve vnitřních orgánech a pouze 0,1 % je součástí extracelulární tekutiny.

- Fosfát jak organický, tak anorganický. Organický je obvykle navázán na lipidy, proteiny nebo sacharidy. Anorganický fosfát je stanovován při biochemických vyšetřeních krve (nalačno 0.9 - 1.3 mmol/l). 85 % anorganického fosfátu se volně vyskytuje ve formě iontů HPO4 2−, H2PO4 − , PO4 3− (fosfát-hydrogenfosfát-dihydrogenfosfát).

- **Absorpce anorganického fosfátu** probíhá v tenkém střevě - prostou difuzí, nebo aktivním transportem. Aktivní transport je aktivován kalcitriolem a nízkým obsahem fosforu ve střevě. (absorpce odpovídá příjmu fosforu stravou).

- **Vylučování ledvinami** - v proximálním tubulu zpětná resorbce pomocí Na-P kotransportéru. Ke zvýšení počtu transportéru dojde jako reakce na nízký příjem fosforu ve stravě působením vitaminu D (nízký obsah fosforu, aktivace vitaminu D a zvýšení aktivního transportu ve střevě a zvýšení zpětné resorbce v ledvinách). Naopak se jejich počet sníží v případě stravy bohaté na fosfor nebo jako reakce na parathormon (zvýšení fosfaturie).

- Důsledkem dlouhodobého vysokého příjmu fosforu je hypokalcémie - vznikají kalcium-fosfátové soli (tělo je nemůže utilizovat) a nízká hladina vápníku aktivuje PHT a následně osteoklasty (po coca-cole osteoporóza).

**Funkce:**

- Součástí ATB, buněčných membrán - fosfolipidy, nukleových kyselin, cAMP, slouží v řadě signálních drah (např. 2,3-difosfoglycerát v erytrocytech zvyšující uvolňování kyslíku), při srážení krve, fosfátové anionty hrají důležitou roli v udržení acidobazické rovnováha.

**Patologie kalcia a fosforu**

**Hypofosfatémie**

**1) Fosfaturie nad 3.2 mmol/den.**

* Sérová koncentrace kalcia zvýšená: primární hyperparatyreóza.
* Sérová koncentrace kalcia normální či snížená: diuretika, tubulární dysfunkce

**2) Fosfaturie do 3.2 mmol/den.**

* Nedostatečný příjem fosforu či snížená resorpce: farmaka snižující resorpci fosforu (antacida), malabsorpční syndrom, nedostatek kalcitriolu.
* Změna distribuce - refeeding syndrome (po navození anabolismu u pacientů, kteří byli delší dobu v katabolismu), chronický alkoholismus a při náhlé abstinenci, rychlý růst tumoru.

**Klinický obraz:**

- Svalová slabost, porucha artikulace, snížená hybnost žvýkacích svalů, encefalopatie až křeče.

**Terapie:**

- Suplementace natrium-fosfát nebo kalium-fosfát 5-10 mg/kg i.v. během 6ti hodin.

**Hyperfosfatémie**

**Etiologie**

- **Chronické selhání ledvin** - hyperfosfatémie a hypokalcémie

- **Hypoparatyreóza** - hyperfosfatémie a hypokalcémie, nízké hodnoty PHT.

- **Hypervitaminóza D** - hyperfosfatémie a hyperkalcémie

- **Rozpad buněk** - syndrom nádorového rozpadu, rabdomyolýza, crush syndrom.

**Diagnostika** - fosfatémie v séru, kalcémie a renální parametry, PTH.

**Klinický obraz** - zvýšený anorganický fosfor vede k hypokalcémii a vést k sekundární hyperparatyreóze.

**Terapie**:

- Při akutní hyperfosfatémie - hydratace (20 ml/kg i.v. jako bolus, cíl je hyperhydratace), současně furosemid 1 mg/kg i.v. (snažíme se udržet diurézu 3-5 ml/kg/hod), v dietě snížení příjmu proteinů a ev. HD.

- Dietní opatření - vyhýbat se potravinám průmyslově zpracovaných (obsahují k. fosforečnou, fosforečnany, polyfosforečnany)

- HD

- Farmakologicky - fosfátové vazače - znemožňuje vstřebávání ze střeva - uhličitan vápenatý, octan vápenatý (snižují i hladinu PTH, bohžel ale i snižují kalcémii), polymerové fosfatové vazače - Sevelamer, vazače obsahující železo - citrát železitý (vhodný u pacientů s anémií).

**Hyperkalcémie**

- Koncentrace sérového kalcia nad 2.6 mmol/l (viz výše korekce na ABR a koncentraci albuminu - pseudohyper - a pseudohypokalcémie).

**Klinický obraz:**

- Bezprostřední ohrožení na životě - poruchy vědomí a závažné arytmie.

- Muskuloskeletální symptomy - artralgie, myalgie, svalová slabost.

- GIT - zácpa, anorexie, vředová choroba gastroduodenální, akutní pankreatitidy.

- Renální - nefrolitiáza (kalcium-oxalátové konkrementy, vzácněji kalcium-fosfátové), polyurie, recidivující močové infekty.

- Neuropsychiatrické - letargie, deprese, změny chování.

- Zkrácení QT-intervalu.

**Etiologie**

- 90% případů primární hyperparatyreóza a kalcémie u maligních chorob, vzácněji dále granulomatózní onemocnění jako sarkoidóza (produkuje vitamin D), intoxikace vitaminem D, imobilita, tyreotoxikóza (většinou mírná hyperkalcémie), léky - thiazidy, lithium, teofylin toxické dávce.

**Diagnostika**

- Odběr Ca, P, ALP, nebo sběr moči na kalciurii.

- PTH - na horní hranici normy, či zvýšený - svědčí pri hyperparatyreózu, další diagnostika je pomocí zobrazovacích metod - UZ, scintigrafie, MRI. Vzácně dalšími příčinami může být terciární hyperparatyreóza.

- Normální či nízké hodnoty PTH - nejpravděpodobněji malignita, podmíněna nádory produkující PTHrp (PTH related peptide), nebo metastatickým postižením skeletu a vyjímečně nádory produkující vitamin D (např. lymfom). Nejčastěji karcinom plic, prsu, ledvin a myelom. Hyperkalcémie zjištěná u maligního procesu má špatnou prognózu - svědčí o pokročilém stádium.

**Terapie**

- Léčí se základní onemocnění a korigují se faktory, které mohou kalcémii zhoršovat (například thiazidová diuretika). Léčba se zahajuje při kalcémii nad 3.2 mmol/l.

- Dostatečná hydratace - 3-6 l/den.

- Furosemid 20-40 mg á 6-8 hodin.

- Bisfosfonáty - skupina léků snižující kostní resorbci (vazbou na krystaly hydroxyapatitu) - parenterálně - např. zoledronát, perorální formy (hlavně léčba osteoporózy).

- Kalcitonin s.c., i.v., intranasálně - rychlý ale krátkodobý účinek a tachyfylaxe.

- Při předpokladu zvýšené tvorby vitaminu D - GK.

- Kalcimimetika p.o. dlouhodobě - cinacalcet (Mimpara) - váží se na receptor příštítných tělísek a tím klesá sekrece PTH),, u pacientů např. s neoperabilním karcinomem příštitných tělísek, CKD.

- HD

**Hypokalcémie**

- Kalcémie pod 2.1 mmol/l, závisí na koncentraci albuminu v séru. Opět korekce na albumin, či měření ionizovaného kalcia a ABR.

**Klinický obraz:**

- Bezprostřední ohrožení - laryngospasmus, generalizované křeče.

- Zvýšena nervosvalová dráždivost - v lehčích formách parestezie rukou a nohou, tuhnutí svalů kolem úst. Mezi závažnější příznaky patří svalové křeče, laryngospasmus, fokální nebo generalizované křeče. Na EKG prodloužený QT. Tetanie není typická u CKD - současně acidóza a tedy zvýšení ionizovaného kalcia.

**Diagnostika**

- Laboratoř: Ca, P, Mg, PTH, vitamin D (albumin, ABR).

**1) Nízké PTH:**

* Hypoparatyreóza - operace štítné žlázy nebo příštítných tělísek, ozařování v oblasti krku, ageneze příštítných tělísek, autoimunitní procesy.
* Další příčina hypokalcémie s hypo-PTH je hypomagnezémie.

**2) Zvýšené hodnoty PTH:**

* Renální insuficience.
* Deficit vitaminu D.

**3) Další příčiny**

* Akutní rabdomyolýza (v důsledku hyperfosfatémie).
* Akutní pankreatitida.
* Opakované krevní převody (vliv citrátu).
* Syndrom hladových kostí po odejmutí příštítných tělísek.

**Terapie**

- Akutní fáze (kalcium pod 1.9 mmol/l, prodloužené QT) - 10-20 ml 10% calcium gluconicum, při současné hypomagnezémii podáváme 10-20 ml 10% MgSO4.

- U chronických forem a ne nezávažných forem - perorální podávání kalcia a vitaminu D, u renální insuficience se musí podávat aktivní forma vitaminu D.