

# Поремећаји метаболизма калцијума, фосфата и магнезијума

предавање  
доц. др Ивица Петровић

# Садржај предавања

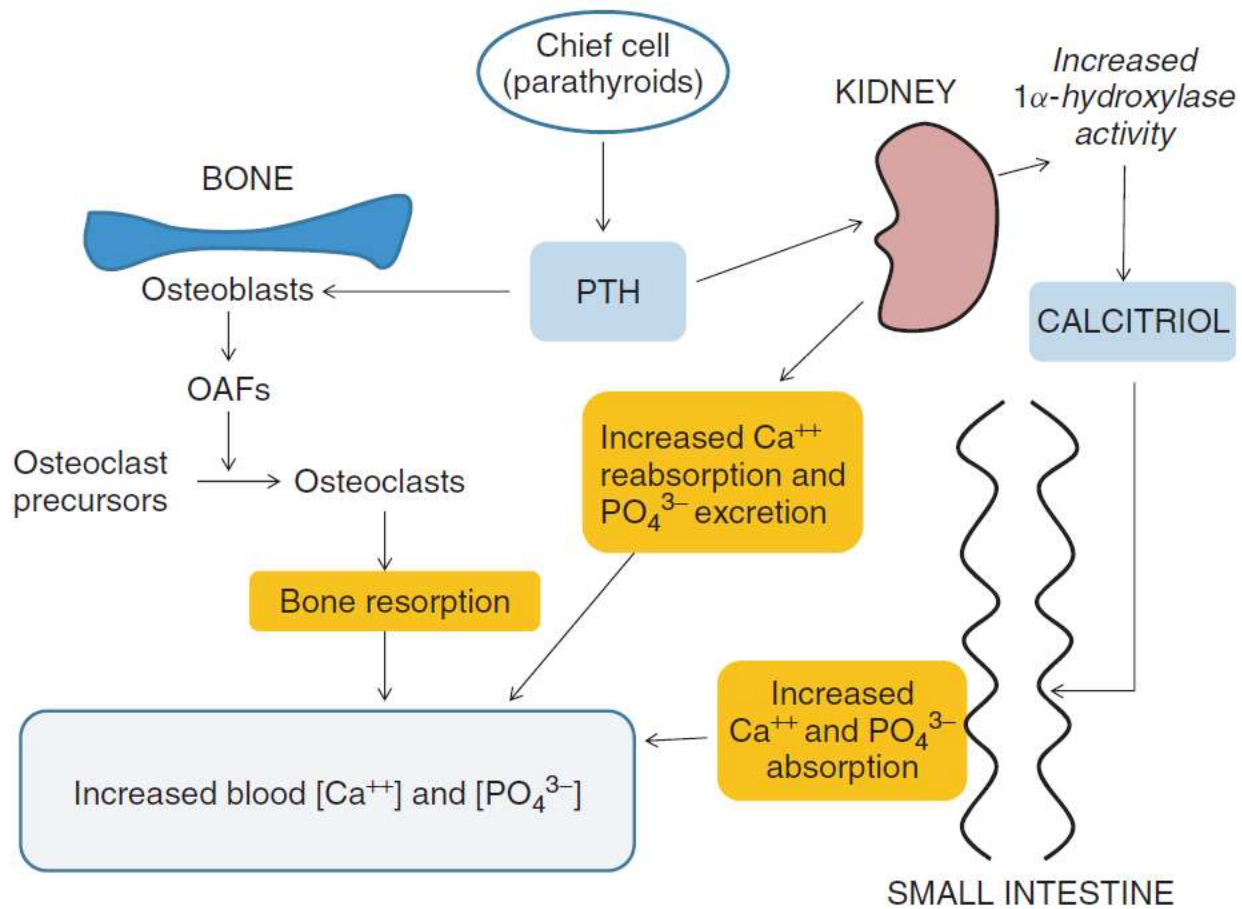
- поремећаји метаболизма калцијума
- поремећаји метаболизма фосфата
- поремећаји метаболизма магнезијума

# Калцијум, фосфор и магнезијум

- **главни двовалентни катјони** у организму
- **Са, Р и Mg:**
- уносе се у организам храном
- апсорбују у цревима
- подлежу филтрацији у гломерулима бубрега
- реапсорбују у реналним тубулима и
- излучују урином

# Ca, Mg и P

- 99% калцијума, 85% фосфора и 60% магнезијума се налази у **костима**
- остатак ових минерала се налази у **ћелијама**:  
Ca (1%), P (14%), Mg (40%-50%)
- мали, али важан део се налази у **екстраћелијској течности**
- **Екстраћелијски ниво Ca, P и Mg је регулисан деловањем витамина Д, паратиреоидног хормона и калцитонина**



# Паратиреоидни хормон

- паратиреоидне жлезде секретују паратиреоидни хормон (ПТХ)
- ПТХ је главни регулатор нивоа калцијума и фосфора у плазми

# Хистологија паратиреоидне жлезде

- 50/50 паренхимске ћелије,  
стромално масно ткиво
- **главне ћелије** – секретују ПТХ
- светле ћелије
- оксифилне ћелије

# Паратиреоидни хормон (ПТХ)

- ПТХ синтетишу главне ћелије паратиреоидних жлезда у форми прекурсорног молекула – **препропаратиреоидни хормон**
- у ћелијама се преводи у **пропаратиреоидни хормон**, а затим у облик хормона састављен од **84 аминокиселина**
- ПТХ се затим метаболише у јетри у **хормонски активну N-терминалну форму** и **инактивну C-терминалну форму**
- **ПТХ је главни хормон који одржава концентрацију  $\text{Ca}^{2+}$  у екстраћелијском простору**



# Регулација секреције ПТХ

- **низак** серумски  $[Ca^{+2}] \rightarrow$  повећана секреција ПТХ, мобилизација  $Ca^{+2}$  из костију
- **висок** серумски  $[Ca^{+2}] \rightarrow$  инхибирана секреција ПТХ,  $Ca^{+2}$  се депонује у костима

# Ефекат ПТХ на кости- процес који се одвија у два корака

- Први корак-брзи одговор (секундама) где  $\text{Ca}^{+2}$  из коштане течности прелази у екстраћелијски простор
- Други корак-спорији процес, ресорпција комплетно минерализоване кости из које се ослобађају се  $\text{Ca}^{+2}$  и фосфор

# ПТХ-ресорпција кости

- за дејство ПТХ на ресорпцију кости неопходно је да постоје нормални нивои:
  - витамина Д
  - магнезијума
- активација витамина Д у бубрезима је повећана у присуству ПТХ

# Паратиреоидни хормон (ПТХ)

1. ПТХ стимулише ресорпцију кости – мобилизација  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфата у екстраћелијски простор:
  - фосфати формирају комплексе са  $\text{Ca}^{2+}$  међутим овај ефекат ПТХ не би био довољан да самостално повећа концентрацију серумског  $\text{Ca}^{2+}$

# Паратиреоидни хормон (ПТХ)

2. ПТХ инхибира реналну реапсорпцију фосфата у проксималним тубулима и повећава екскрецију фосфата (фосфатурични ефекат):
  - фосфати мобилисани из кости се излучују урином, а ниво  $\text{Ca}^{2+}$  у серуму повећава
  - с-АМР створен као резултат дејства ПТХ на проксималне тубуле се екскретије урином (нефрогени с-АМР)

# Паратиреоидни хормон (ПТХ)

3. ПТХ повећава реналну реапсорпцију  $\text{Ca}^{2+}$  у дисталним тубулима, и тако повећава концентрацију  $\text{Ca}^{2+}$  у серуму
4. ПТХ повећава интестиналну апсорпцију  $\text{Ca}^{2+}$  индиректно, стимулишући продукцију 1,25 дихидроксихолекалциферола

ефекат ПТХ →

↑ серумски калцијум  
↓ серумски фосфати

# Регулација секреције ПТХ

- **снижење концентрације  $\text{Ca}^{2+}$  у серуму повећава секрецију ПТХ- негативна повратна спрега**
- **умерено снижење серумског  $\text{Mg}^{2+}$ : стимулише секрецију ПТХ**
- **изразито, дуготрајно снижење серумског  $\text{Mg}^{2+}$ : инхибира секрецију ПТХ, симптоми хипопаратиреоидизма**

# Хипопаратиреоидизам

- настаје као последица **снижене секреције ПТХ** коју прати **хипокалцемија**
- **хипопаратиреоидизам карактерише:**
  - ↓  $\text{Ca}^{2+}$  у серуму
  - ↑ фосфати у серуму
  - ↓ ПТХ
  - ↓ уринарна екскреција фосфата



# **Узроци настанка хипопаратиреоидизма**

- **Конгенитални хипопаратиреоидизам  
(DiGeorge синдром)**
- **Хируршке интервенције:  
тиреоидектомија**
- **Аутоимунски хипопаратиреоидизам**
- **Интоксикације тешким металима  
(Wilsonova болест)**

# Хипопаратиреоидизам

- **Акутни хипопаратиреоидизам**  
(последица ниског нивоа калцијума у плазми):
  - тетанија
  - мишићни грчеви
  - парестезије у рукама и ногама
  - карпопедални спазам
  - конвулзије

# Хипопаратиреоидизам

- Хронични хипопаратиреоидизам:
  - летаргија
  - анксиозност
  - поремећаји личности
  - замућење вида (катаракта)
  - екстрапирамидални знаци (слични Паркинсоновој болести)

# Хиперпаратиреоидизам

- **Примарни хиперпаратиреоидизам**
  - повећана секреција ПТХ-хиперплазија (15%), аденом паратиреоидне жлезде (85%)
- **Секундарни хиперпаратиреоидизам**
  - поремећаји хомеостазе минерала, компензаторно повећана функција паратиреоидне жлезде (хронична бубрежна инсуфицијенција, хронична малапсорпција калцијума)
- **Псеудохиперпаратиреоидизам**
  - Ту плућа и др

# Примарни хиперпаратиреоидизам

- најчешћи узрок је аденом паратиреоидне жлезде
- примарни хиперпаратиреоидизам карактерише:

↑ интактни ПТХ (iPTH)

↑  $\text{Ca}^{2+}$  у серуму

↓ фосфата у серуму

↑ уринарна екскреција фосфата (фосфатурични ефекат ПТХ)

↓ уринарна екскреција  $\text{Ca}^{2+}$  (због ↑  $\text{Ca}^{2+}$  реапсорпције)

↑ ресорпција кости

# Клиничке манифестације хиперпаратиреоидизма

- нефролитијаза (камен у бубрегу)
- дифузна деминерализација костију
- патолошке фрактуре костију
- цистичне промене на костима
- слабост мишића, мијалгија, артралгија
- асимптоматски хиперпаратиреоидизам
- ренална остео дистрофија

# Витамин Д

- Витамин Д има функције хормона
- стероидни хормон који има важну улогу у регулацији нивоа калцијума и фосфата у плазми, као и у минерализацији костију
- дефицијенција витамина Д код деце доводи до рахитиса, а у одраслих до остеомалације

# Метаболизам витамина Д

- Витамин Д се синтетише из 7-дехидрохолестерола који се налази у **кожи** под дејством УВ зрака или уноси **храном**
- Синтетисани витамин Д у кожи или унет храном је **провитамин**, биолошки неактиван
- Из циркулације доспео из коже или црева витамин Д се концентрише у **јетри**, где подлеже хидроксилацији и настаје **25-хидроксивитамин Д**, назван **КАЛЦИДИОЛ**



# Метаболизам витамина Д

- Калцидиол се транспортује до бубрега где се трансформише у активну форму (дејством ензима  $1\alpha$ -хидроксилазе)

1,25-дихидроксихолекациферол или  
**КАЛЦИТРИОЛ**

- Стимулуси за повећану активност  $1\alpha$ -хидроксилазе:
  - $\downarrow$   $\text{Ca}^{2+}$  у плазми
  - $\downarrow$  фосфата у плазми
  - $\uparrow$  нивоа PTH (секундарно због  $\downarrow$   $\text{Ca}^{2+}$  у плазми)
  - $\downarrow$  ниво 1,25-(OH) $_2$ D $_3$  (негативна повратна спрега)

# Дејства витамина Д

1,25-дихидроксихолекалциферол:

1.повећава интестиналну апсорпцију  $\text{Ca}^{2+}$

2.повећава интестиналну апсорпцију фосфата

3.повећава реналну реапсорпцију  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфата

4.повећава ресорпцију костију, мобилише  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфате из постојећих 'старих' костију у циљу минерализације 'нове' кости.

Сумарни ефекат →

↑ серумски калцијум  
↑ серумски фосфати

# Калцијум

- уноси се у организам преко дигестивног тракта
- апсорпција у цревима под дејством витамина Д
- складишти се у костима
- излучује преко бубрега

# Калцијум

- **99% у костима** којима даје чврстину и Стабилност скелетног система, и представља извор којим се одржава ниво екстрацелуларног калцијума
- 1% интраћелијски калцијум
- 0.1% до 0.2% калцијум у екстраћелијским течностима (2.1-2.6 mmol/L)

# Калцијум у костима

- већина калцијума у организму је у облику минерала:  
хидроксиапатита  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  у костима

# Екстраћелијски облици калцијума

1. 40% везан за протеине (албумин)
2. 10% у комплексима са анјонима (цитрат, фосфат, сулфат)-**нејонизовани калцијум**
3. 50% у јонизованој форми- **јонизовани или слободни калцијум** који може да напусти крвне судове и да учествује у ћелијским процесима

# Функције јонизованог калцијума

- Ензимске реакције
- Мембрански потенцијал неурона
- Контракција скелетних, срчаног и глатких мишића
- Ослобађање хормона, неуротрансмитера
- Есенцијалан за коагулацију крви
- Нормална функција срца и крвних судова

# Размена калцијума у организму

- највећи извор калцијума су **млеко и млечни производи**
- 30-50% калцијума се апсорбује у **танком цреву**
- остали део унетог калцијума се елиминише **фецесом**
- у **бубрезима** се 60%-65% калцијума филтрираног у гломерулима **пасивно реапсорбује у проксималним тубулима** заједно са реапсорпцијом  $\text{NaCl}$



# Механизми одржавања хомеостазе $\text{Ca}^{2+}$

- **позитивни биланс  $\text{Ca}^{2+}$** 
  - деца у фази раста, када је интестинална апсорпција  $\text{Ca}^{2+}$  већа од уринарне екскреције
  - $\text{Ca}^{2+}$  се депонује у костима које расту
- **негативни биланс  $\text{Ca}^{2+}$** 
  - у току трудноће и лактације када је интестинална апсорпција  $\text{Ca}^{2+}$  мања од уринарне екскреције
  - $\text{Ca}^{2+}$  се мобилише из костију мајке

# Ниво калцијума у плазми регулишу:

- паратиреоидни хормон (ПТХ)
- витамин Д
- калцитонин

# Калцитонин

- секретују парафоликуларне ћелије тиреоидне жлезде
- секреција калцитонина је стимулисана када постоји повишен серумски  $\text{Ca}^{2+}$ , хиперкалциемија
- основно дејство калцитонина је смањивање нивоа калцијума у серуму
- калцитонин инхибира ресорпцију костију (остеокласте)
- смањује апсорпцију калцијума и фосфора из ГИ тракта
- инхибира реасорпцију калцијума у бубрежним тубулима

# Механизми одржавања хомеостазе $\text{Ca}^{2+}$

- Серумски ниво  $\text{Ca}^{2+}$  одређује:
  - интестинална апсорпција
  - ренална екскреција
  - ремоделиовање кости (коштана ресорпција/стварање кости)
- Свака наведена компонента је регулисана дејством хормона
- Одржавање концентрације  $\text{Ca}^{2+}$  - у физиолошким условима интестинална апсорпција мора бити у балансу са уринарном екскрецијом

# Фактори који регулишу ремоделовање кости:

- Фактори који **подстичу ресорпцију кости**, делују подстицајно на функцију остеокласта:
  - паратиреоидни хормон (ПТХ),
  - витамин Д,
  - цитокини,
  - остеопротегерински лиганд (РАНК-лиганд)
- Фактори који **спречавају ресорпцију кости**, делују инхибиторно на функцију остеокласта:
  - калцитонин,
  - естроген,
  - остеопротегерин (ОПГ)

# Хипокалциемија- ниво у серуму < 2.1 mmol/L

## 1. Снижена мобилизација Са из костију

- хипопаратиреоидизам
- псеудохипопаратиреоидизам
- хипомагнезјемија хронична

## 2. Смањен унос или апсорпција Са

- малапсорпција
- дефицијенција витамина Д
- болести јетре или болести бубрега (поремећај хидроксилације вит Д)

## 3. Повећана уринарна екскреција

- бубрежна инсуфицијенција и хиперфосфатемија

## 4. Повећано везивање за протеине

- повећан рН, повећане слободне масне киселине

## 5. Повећана секвестрација у ткивима

- акутни панкреатитис

# Манифестације хипокалциемије

- парестезије у рукама и ногама
- грчеви скелетних мишића
- грчеви у абдомену
- тетанија (спазми мишића лица, руку и стопала)
- карпопедални спазам
- ларингеални спазам

Повећање  
НМР

- хипотензија
- срчана инсуфицијенција
- вентрикуларне аритмије

На КВС

- остеомалација
- болови у костима, деформитети, фрактуре

- **Акутна хипокалциемија-**  
ургентно стање, интравенска примена  
калцијум глуконата или калцијум  
хлорида **када је присутна тетанија**
- **Хронична хипокалциемија-**  
терапија оралном применом калцијума,  
суплементи калцијума, витамин Д



# Хиперкалциемија- ниво у серуму > 2.53 mmol/L

## УЗРОЦИ

1. **Повећана интестинална апсорпција**
  - прекомерни унос витамина Д
  - прекомерни унос калцијума
2. **Повећана ресорпција кости**
  - хиперпаратиреоидизам (повишен ПТХ)
  - малигнитети (остеолитичке метастазе)
3. **Снижена уринарна екскреција**
  - тиазидни диуретици
  - терапија литијумом

## МАНИФЕСТАЦИЈЕ

- Полиурија
- Полидипсија
- Бубрежна инсуфицијенција
- Бубрежни каменци
- Анорексија
- Наузеја, повраћање
- Летаргија
- Слабост мишића
- Остеопенија
- Остеопороза
- Хипертензија
- Атриовентрикуларни блок

# Фосфор

- 85% фосфора се налази у костима
- Остатак у оквиру **органичких једињења** као што су **нуклеинске киселине, АТП, коензими**
- **ниво фосфора** у серуму регулисан радом **бубрега**
- серумски нивои калцијума и фосфора су **реципрочно регулисани** (ради спречавања таложења калцијум фосфатних кристала у мека ткива)
- многе од манифестација хиперфосфатемије **одражавају и дешавају се у стањима хипокалциемије**

# Хипофосфатемија- ниво у серуму $< 0.9 \text{ mmol/L}$

## УЗРОЦИ:

### **1. Смањена интестинална апсорпција**

- дефицијенција активног облика витамина Д
- антациди
- дијареја, болести ГИ тракта, малигне болести ГИ тракта
- хронични алкохолизам

### **2. Повећана ренална екскреција**

- примарни хиперпаратиреоидизам
- хиповитаминоза Д
- дијабетесна кетоацидоза
- хиперкалцемија

### **3. Прерасподела фосфата између појединих телесних простора**

- респираторна алкалоза
- инфузије гликозе/инсулина
- експанзије ћелија

# 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 АТП из АДП, смањена оксидативна  
фосфорилација у митохондријама, смањен морфолошко-  
функцијски интегритет ткива

## 3. Поремећена минерализација коштаног система

– остеомалација или рахитис

# Клиничке последице хипофосфатемије

- **Срце**
  - Брадикардија, блок у спровођењу импулса, кардиомиопатија
- **Хематопоеетски систем**
  - Хемолитичка анемија
  - Дисфункција тромбоцита, хеморагијски синдром
  - Дисфункције леукоцита, склоност инфекцијама
- **Неуромишићни систем**
  - Парестезије
  - Мишићна слабост
  - Тремор
  - Атаксија
  - Конфузија, конвулзије, кома
- **Коштани систем**
  - Укоченост зглобова
  - Бол у костима
  - Остеомалација

# Хиперфосфатемија- ниво у серуму > 1.6 mmol/L

## УЗРОЦИ

1. Повећан унос фосфата у екстрацелуларну течност
  - Лаксативи који садрже фосфор
  - Интравенско давање фосфата
2. Интраћелијска-екстраћелијска измена
  - Масивна траума
  - Топлотни удар
  - Рабдомиолиза, краш синдром
  - Ацидоза
3. Смањена ренална екскреција фосфата
  - Бубрежна инсуфицијенција
  - Хипопаратиреоидизам

## МАНИФЕСТАЦИЈЕ

- Парестезије
- Тетанија
- Хипотензија
- Срчане аритмије
- Знаци хипокалцемије

# Магнезијум

- 50%-60% магнезијума у организму се налази у костима
- остатак предоминантно у ћелијама и ткивима
- 1% магнезијума се налази у крви
- регулише гликемију, одржава нормалан крвни притисак
- регулише активност ензима
- Утиче на секрецију ПТХ
- стварање АТП и транспорт калцијума
- излучује се мокраћом

# Извори магнезијума

- зелено поврће, спанаћ
- легуми
- ораси и семенке
- непрерађене житарице



# Хипомагнезијемија- ниво у серуму < 0.65 mmol/L

## УЗРОЦИ

### 1. Поремећаји исхране и апсорпције

- Алкохолизам
- Малнутриција
- Малапсорпција
- Повраћање, дијареја

### 2. Повећана ренална екскреција

- Диуретици
- Дијабетична кетоацидоза

### 3. Ендокрино метаболички поремећаји

## МАНИФЕСТАЦИЈЕ

### •Неуромускуларне манифестације (хипокалцемија)

- Промена понашања
- Нистагмус
- Тетанија

### •Кардиоваскуларне манифестације

- Тахикардија
- Хипертензија
- Вентрикуларне екстрасистоле
- Хиперкоагулабилност крви
- Хипокалијемија

# Хипермагнезиемија- ниво у серуму > 1.05 mmol/L

## УЗРОЦИ

### 1. Повећано оптерећење магнезијумом

- Интравенски препарати магнезијума
- Антациди који садрже магнезијум
- Масивна оштећења ћелија

### 2. Смањено излучивање магнезијума

- Акутна и хронична бубрежна инсуфицијенција

## МАНИФЕСТАЦИЈЕ

- Блокада преноса импулса и смањена неуромишићна ексцитабилност
- Неуромускуларне манифестације
  - Летаргија, хипорефлексија
  - Парализа респираторних мишића
  - Конфузија, кома
- Кардиоваскуларне манифестације
  - Хипотензија
  - Срчане аритмије
  - Срчани застој