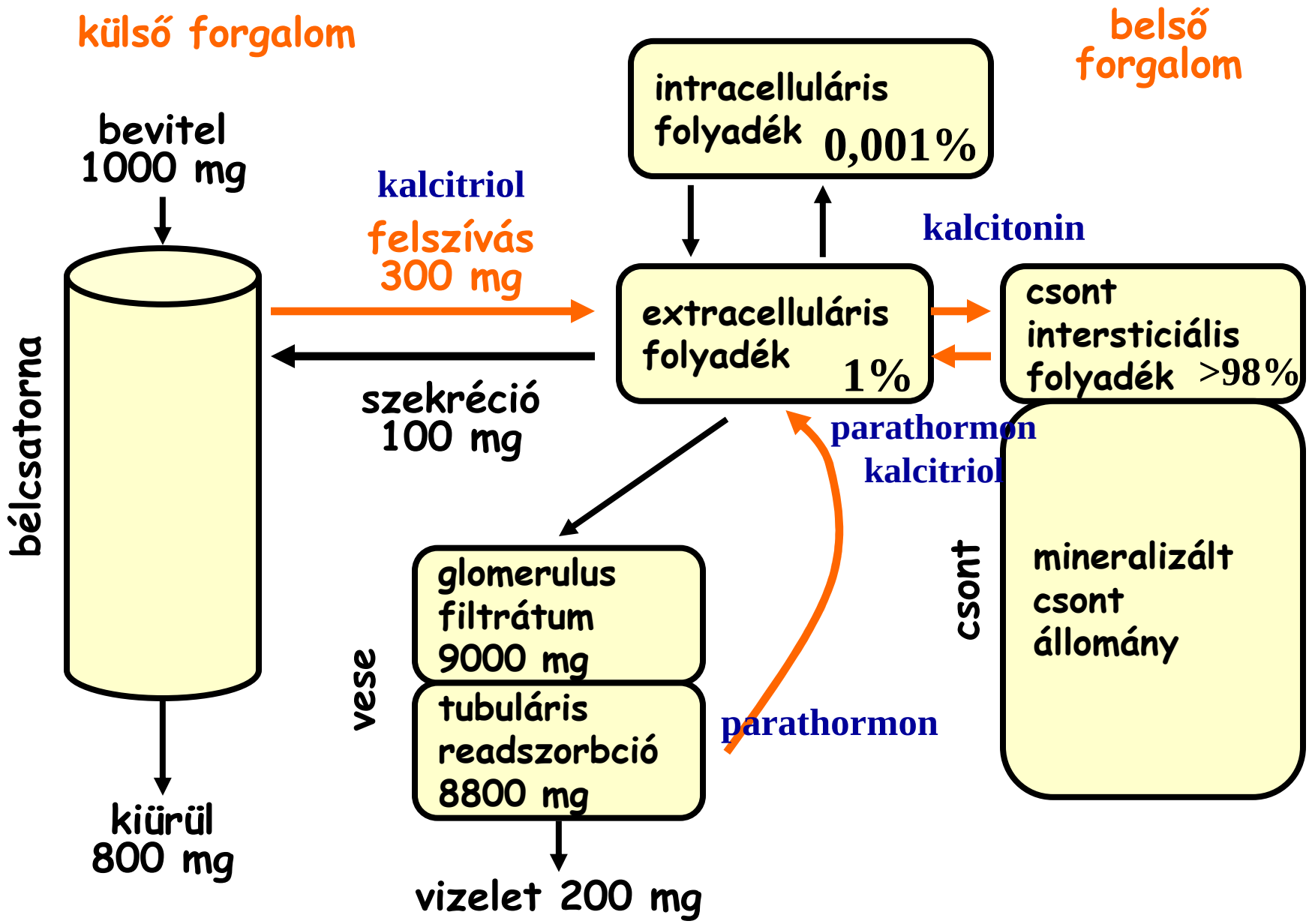
Kalcium anyagcsere

A kalcium szerepe

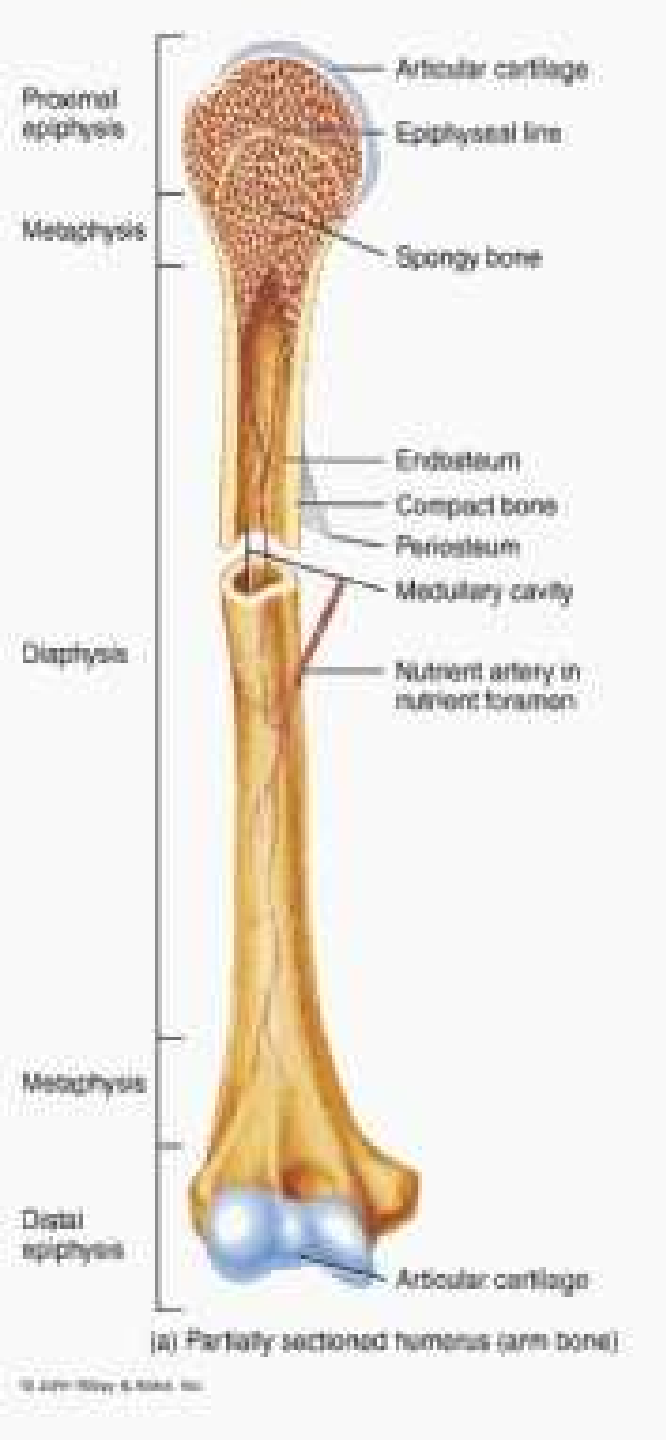
- a gerincesekben szerepe kettős:
  - szervetlen sók (főleg hidroxiapatit): a belső vázat felépítése
  - oldott állapotban az extracelluláris térben található
- igen pontosan szabályzott, a megfelelő Ca^{++}-szint sok életműködésben nélkülözhetetlen
  - feszültségfüggő Na^{+}-csatornák küszöbe: alacsony Ca^{++} esetén spontán görcsök, tetánia; magas Ca^{++} estén ingerlékenység csökken
  - alkalózis (pl. hiperventilláció miatt) –> fehérjék ionizáltabbak –> több Ca^{++} kötődik meg, kevesebb a szabad Ca^{++} –> ideg-, izomsejtek ingerlékenysége nő
  - exocitózis – szinapszis, mirigysejt
  - szív és simaizom akciós potenciál, kontrakció
  - véralvadás (mire károsodna, már halál!)
- a vér teljes Ca^{++} tartalmának kb. fele fehérjéhez (pl. Ca-kalmodulin) kötött, a diffúzibilis kis részben anionokkal kapcsolódik, így az ionizált szabad koncentráció: 1,1-1,2 mmól/l
- minden szabályozási lehetőség a plazma ionizált Ca-szintjének fenntartására irányul

A kalciumforgalom



A csontszövet

- a csont
  - vázat képez
  - lehetővé teszi a mozgást
  - védi az életfontos szerveket
  - helyt ad a vérképzésnek
  - Ca^{++} és PO_4^{3-} raktár
- alak szerint:
  - lapos és
  - csöves csont
- felépítés szerint:
  - trabekuláris
  - cortikális elemekben gazdag
- sejtes állomány: osteoclastok (RES elem) és osteoblastok
- sejtközötti állomány
  - szervetlen része hidroxiapatit,
  - szerves része kollagén és egyéb mátrixfehérjék

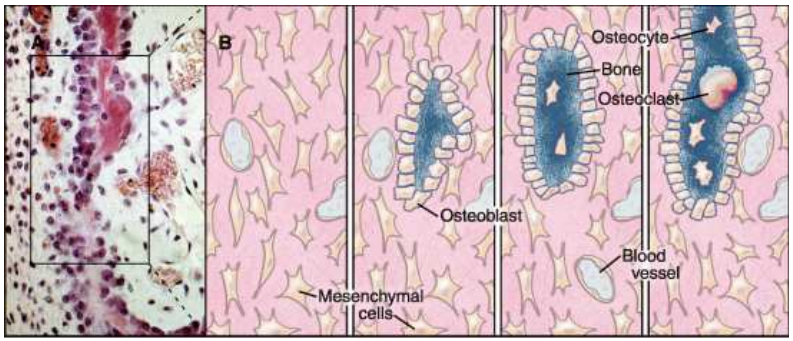


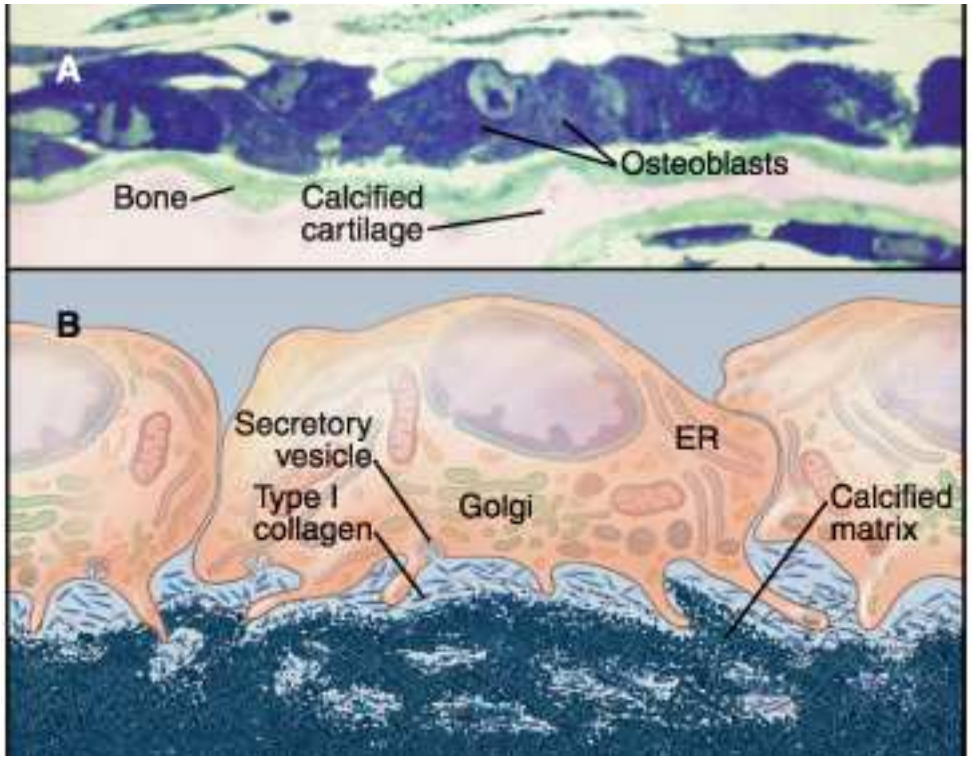
(a) Partially sectioned humerus (arm bone)

A csontszövet

- a szervezetben kb. 1 kg kalcium van, ebből 990 g a csontokban
- a csontokban folyamatos az átépülés, hiány esetén Ca^{++} pótlás
- átépülés szabályozása:
  - kalciotrop hormonok
    - parathormon
    - kalcitriol

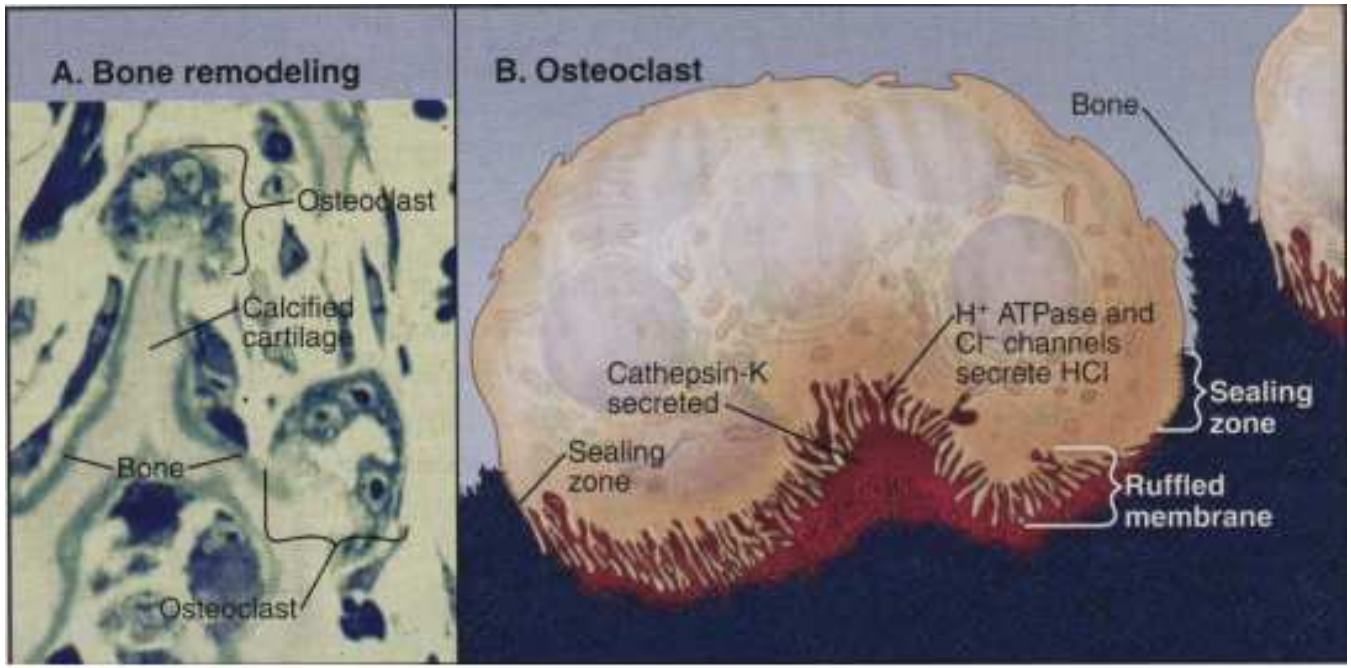
    } vérplazma Ca^{2+} szint emelés
    - kalcitonin ⟶ vérplazma Ca^{2+} szint csökkentés
  - androgének (oszteoblaszt; ösztrogének?) ⟶ csontbeépülés
  - glukokortikoidok ⟶ csontleépülés
- oszteoprogenitor – oszteoblaszt – mátrix szintézise (kollagén, stb. rostok) – oszteoid szövet
- csontvelői sztrómasejtekből származnak
- a mátrixba zárt sejtek oszteocitákká alakulnak, egymással nyúlványokon át érintkeznek (mechanikai behatások érzékelése)
- közvetítik az oszteoklaszt sejtek felé irányuló jelzéseket
- mátrix szintézist következően a rostokra hidroxiapatit válik ki – kalcifikáció, vagy mineralizáció





Az oszteoblaszt

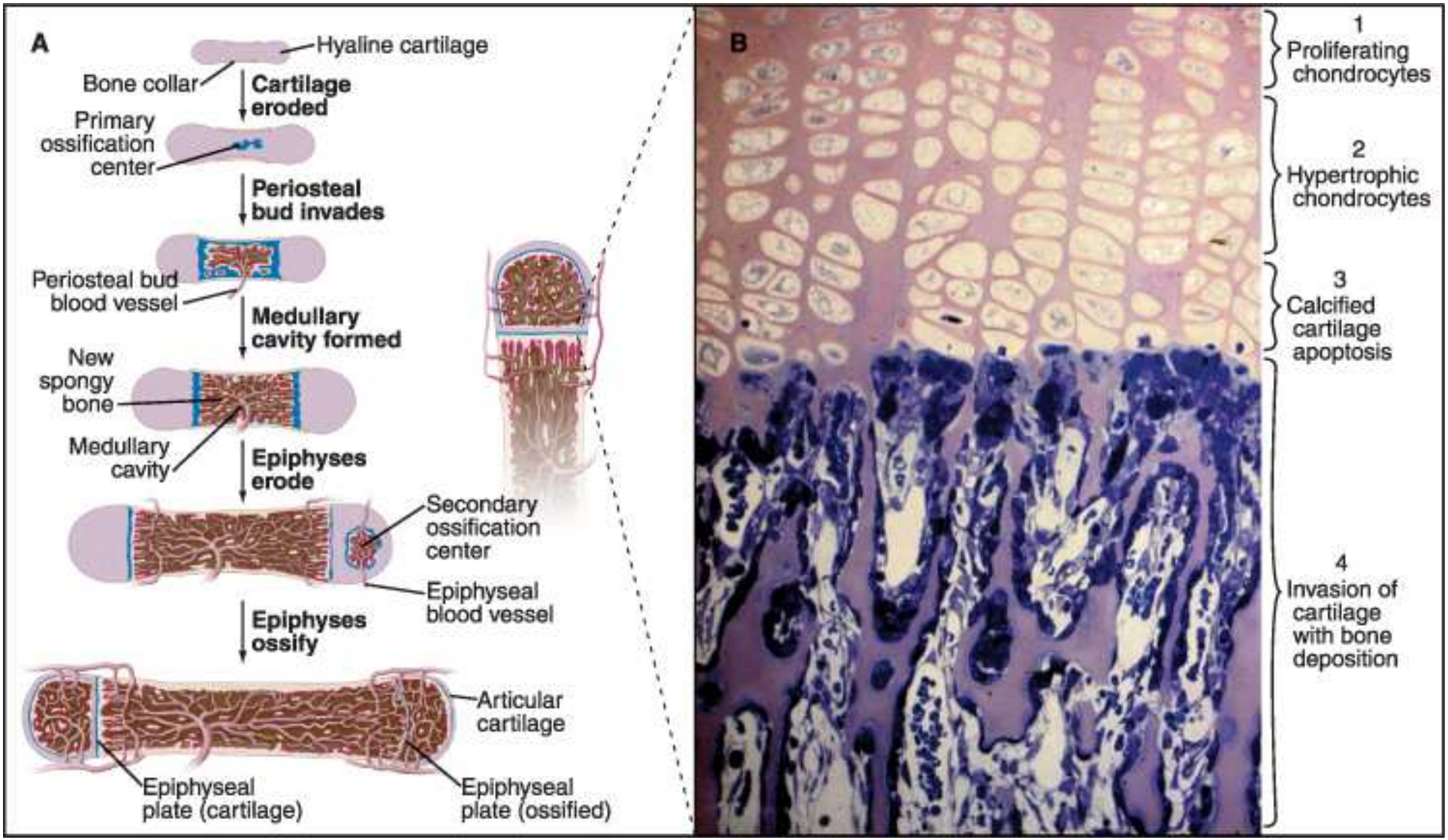
Az oszteoklaszt



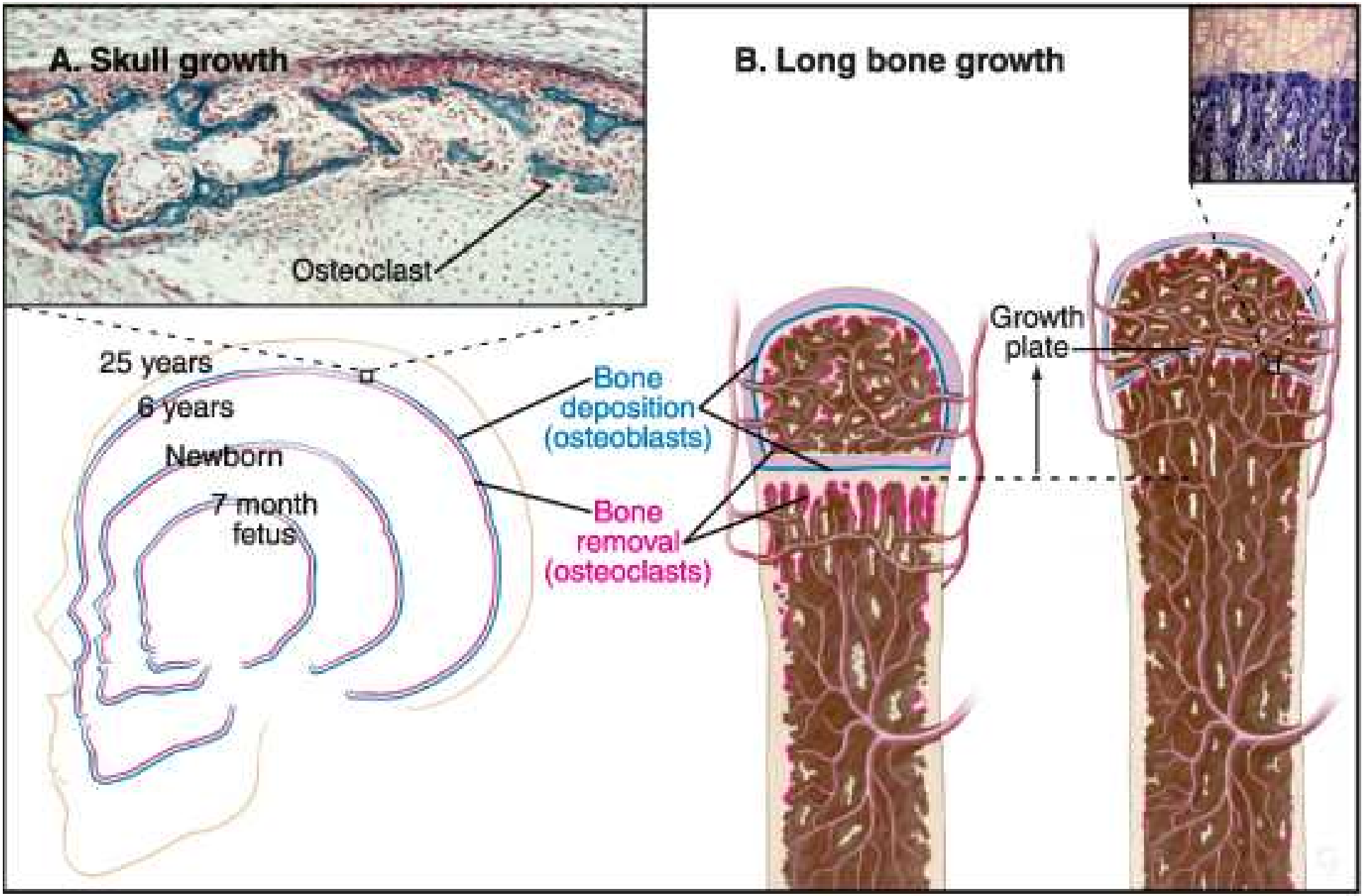
A csontszövet átépülése

- az oszteoklasztok nagy, sokmagvú makrofágok (hematopoetikus eredet)
  - csontok bontása, Ca^{++} felszabadítás pH csökkenésével:
  - H^+ és hidrolizáló enzimek szekréciója: hidroxiapatit és mátrix bontása
  - az oszteoblasztok parakrin faktorai és egyéb lokális hatások aktiválják (TNF, IL-1, stb.)
  - kalcitonin receptorok: közvetlen hatás, inaktiváció
  - ösztrogén: oszteoklaszt-képződés gátlása; ösztrogén-megvonás -> oszteoporózis (menopauza után)
- androgének serkentik a helyreállítást, glukokortikoidok gátolják
- átépülés „téglafal-modell" szerint (nem tudni, mi indítja be): oszteoklasztok parányi lyukakat vájnak (7-10 nap), oszteoblasztok mátrixt szintetizálnak, majd mineralizáció
- fiatalon 100%-os, később nem: oszteoporózis
- gyerekkori csontnövekedés: epifízis és metafízis közötti növekedési porc; epifízis felőli oldalon porcsejt-osztódás és differenciáció, majd elcsontosodás
- ha a porcsejtek osztódása leáll, megáll a hossznövekedés

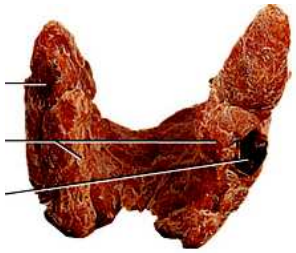
A csontszövet növekedése



A csontszövet átépülése



A parathormon (PTH)



- emberben a pajzsmirigyben lévő 4 darab 40 mg-os mellékpajzsmirigy termeli
  - pajzsmirigy irtás – halál: tetániás izomgörcsök az alacsony plazma Ca^{++} szint miatt
  - termelődik még PTHrP (PTH-related-peptid), itt is és sok más szövetben, ahonnan nem jut a vérbe – parakrin szerepe van csak
  - pre-pro-PTH (115) – pro-PTH (90) – PTH (84) szekretálódik
- a PTH nagy hányada még szekréció előtt lebomlik; szabályozás főleg a szekréció előtti lebontás szintjén
- termelését negatív visszacsatolással elsősorban a vér Ca^{2+} szintje szabályozza (gyors):
  - igen érzékeny, 1-1,3 mmól/l között reagál a változásokra, e felett és ez alatt nem
  - Ca^{2+} szintet G-fehérjével asszociált 7TM receptor érzékeli: alacsony Ca^{++} szint –> cAMP szintézis ↑–> PTH ürítés;
  - Ca^{2+} jelzés nélkül maximális PTH termelés – fiziológiás Ca^{2+} szint mellett gátolt aktivitás
- a plazma Ca^{2+} szint emelése másik (lassabb) eleme a kalcitriol

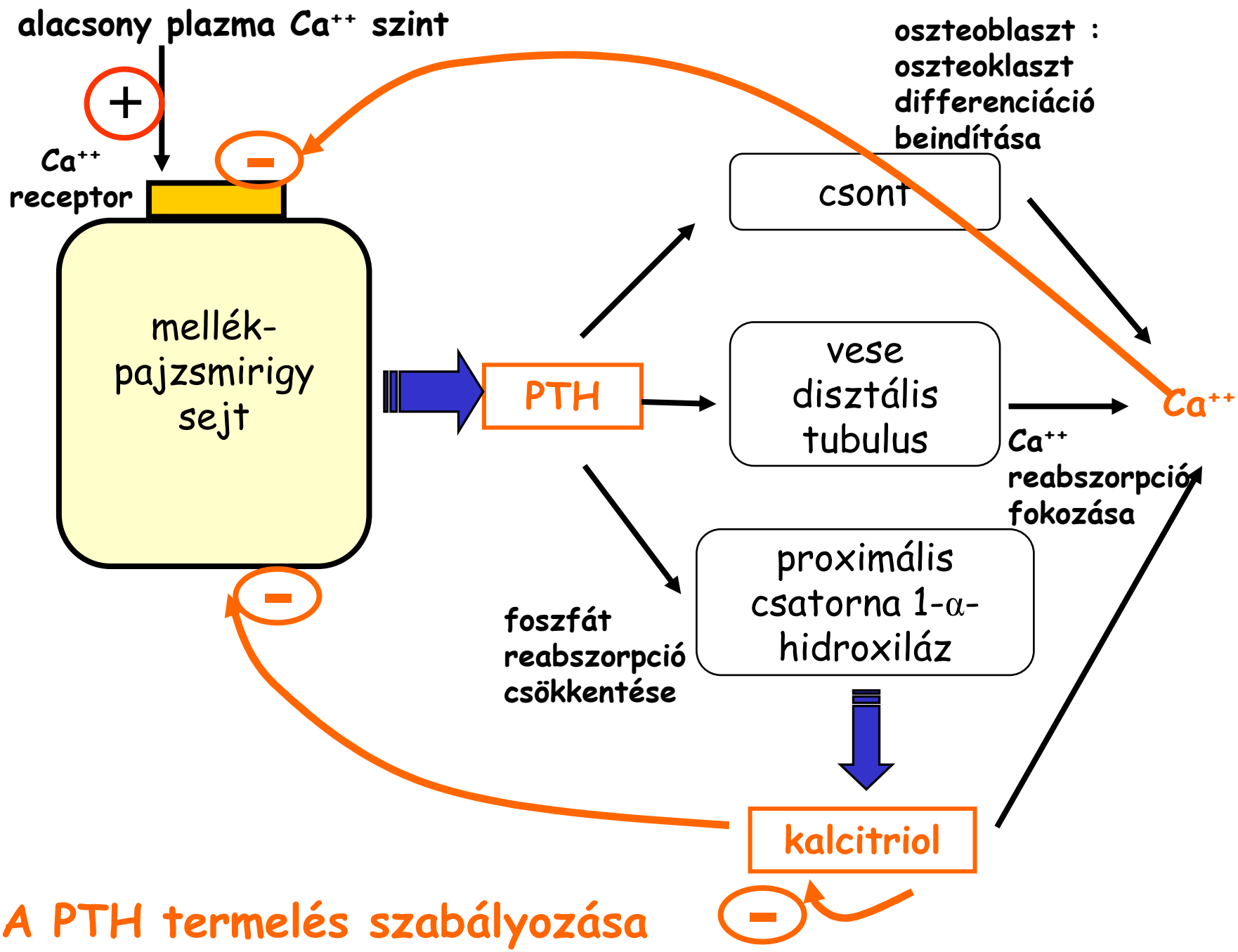
A parathormon hatásai

- alapvető hatás a vér Ca^{++} szintjének növekedése
- a hatások főként a vesén és a csontokban érvényesülnek: PTH receptor – G_s kapcsolt, cAMP ↑

  <u>vese</u>
  - proximális csatornákban a foszfát-visszaszívás csökken -> vérplazma ionizált Ca^{2+} szintje ↑
  - + a proximális vesetubulusokban serkentődik az 1-α-hidroxiláz aktivitása – kalcitriol termelés fokozása
  - a disztális csatornákban nő a Ca^{++} visszaszívás

  <u>csont</u>
  - az oszteociták nyúlványai barriert képeznek a kapillárisok és az intersticium között – nő a Ca^{++} permeabilitás (2-3 óra alatt)
  - oszteoklaszt aktiváció: közvetetten, oszteoblasztok parakrin módon (12 óra után) – oszteoklasztokon nincs receptor
  - az éretlen oszteoklasztok érettekké differenciálódnak

  <u>vékonybél</u>: közvetett hatás, kalcitriolképződés fokozása
- magas PTH szint (mellékpajzsmirigy-adenóma): csont lízis, hiperkalcémia
- krónikus hipokalcémia: mellékpajzsmirigy-hiperplázia, magas PTH-szint, tetánia (szekunder hiperparatireózis; D-vitamin hiánya, veseelégtelenség estén)



A PTH termelés szabályozása

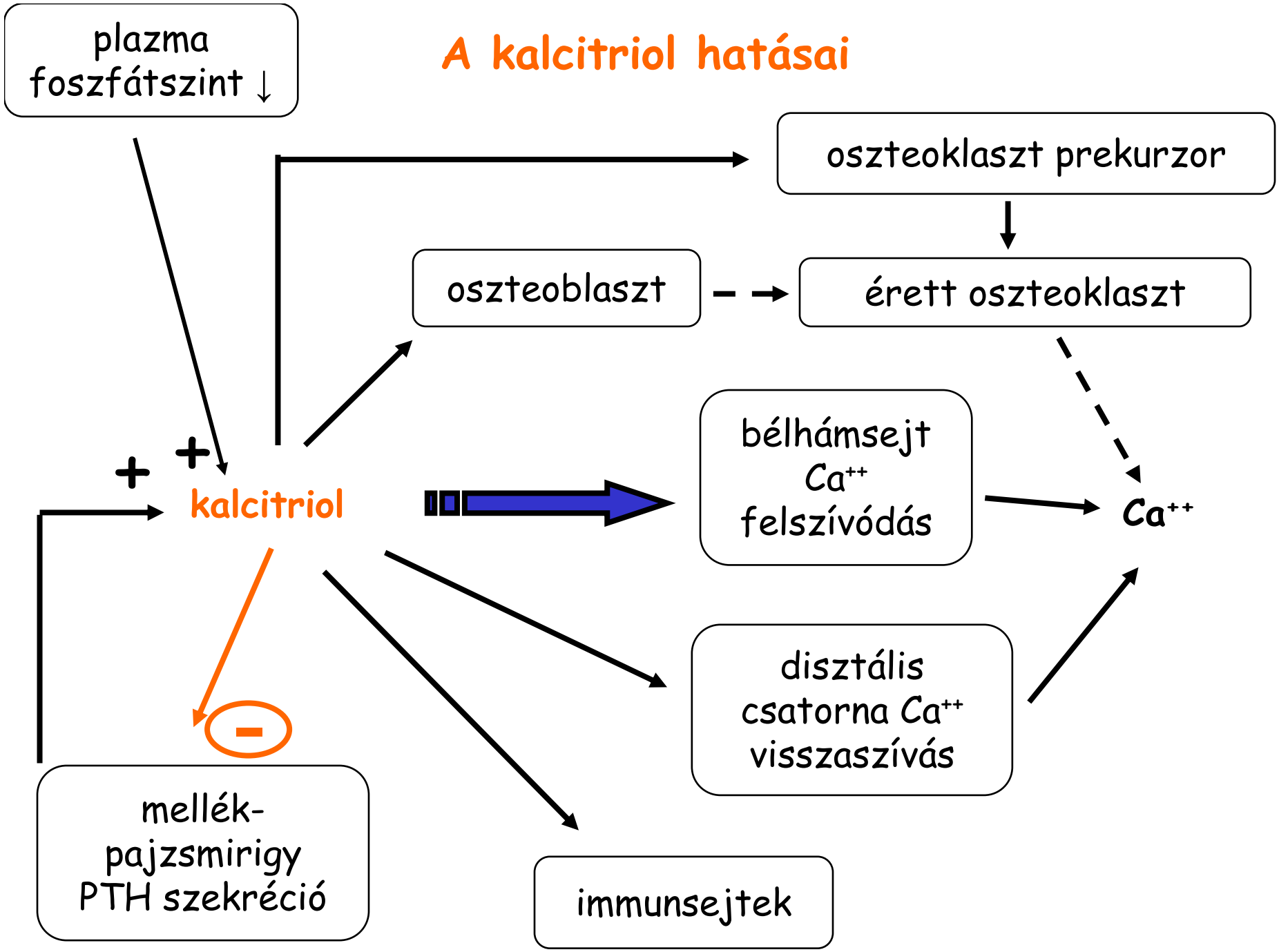
A kalcitriol

- a D-vitamin 2 formája ismert:
  - ergokalciferol, D_2 – táplálékkal jut be
  - kolekalciferol, D_3 – táplálékkal jut be (csukamájolaj), vagy a bőrben keletkezik UV (napfény) hatására 7-dehidrokoleszterinből, több lépésen keresztül (máj, majd vese)
- D-vitamin hiány: csak akkor, ha a táplálékkal nem jut be egyik sem és nincs napsütés sem
- a kalciferolok hatástalanok – máj<u></u>ban a D-vitamin mennyiségétől függően a kissé hatékony 25-OH-kalciferollá alakulnak – vitamin túladagolás!
- vesé<u></u>ben szabályozott lépésben újabb OH az 1. helyen – kalcitriol
- termelését fokozza (1-a hidroxiláz aktiválása):
  - parathormon
  - vérplazma foszfátszintjének csökkenése
- a szabályzásban 3 visszacsatolás, ezenkívül más hidroxilázok is átalakíthatják – inaktív formák

A kalcitriol hatásai

- főbb hatásai:
  - a vér Ca^{2+} szintjét növeli
    - elsősorban a bélből való visszaszívás serkentése
    + aktív transzport a disztális tubulusban (kevésbé fontos)
  - hat a csontra és egyéb szövetekre: csont-átépülés fokozása
    - a csontban a parathormonhoz hasonlóan receptor az oszteoblasztokon és az éretlen oszteoklasztokon van
    - hat a mátrix fehérjék szintézisére: oszteokalcin temelés
    - az oszteoblasztokból felszabaduló faktorokon át hat az oszteoklasztokra
    - serkenti az éretlen oszteoklasztok érését
  - gátolja a PTH és saját maga szekrécióját
  – módosítja az immunfunkciókat: limfocitákon és monocitákon van kalcitriol receptor
- hiánya: rachitis (angolkór) - elégtelen mineralizáció gyerekkorban és izomgyengeség
  - bélből elégtelen Ca^{++} visszaszívás: hipokalcémia

A kalcitriol hatásai



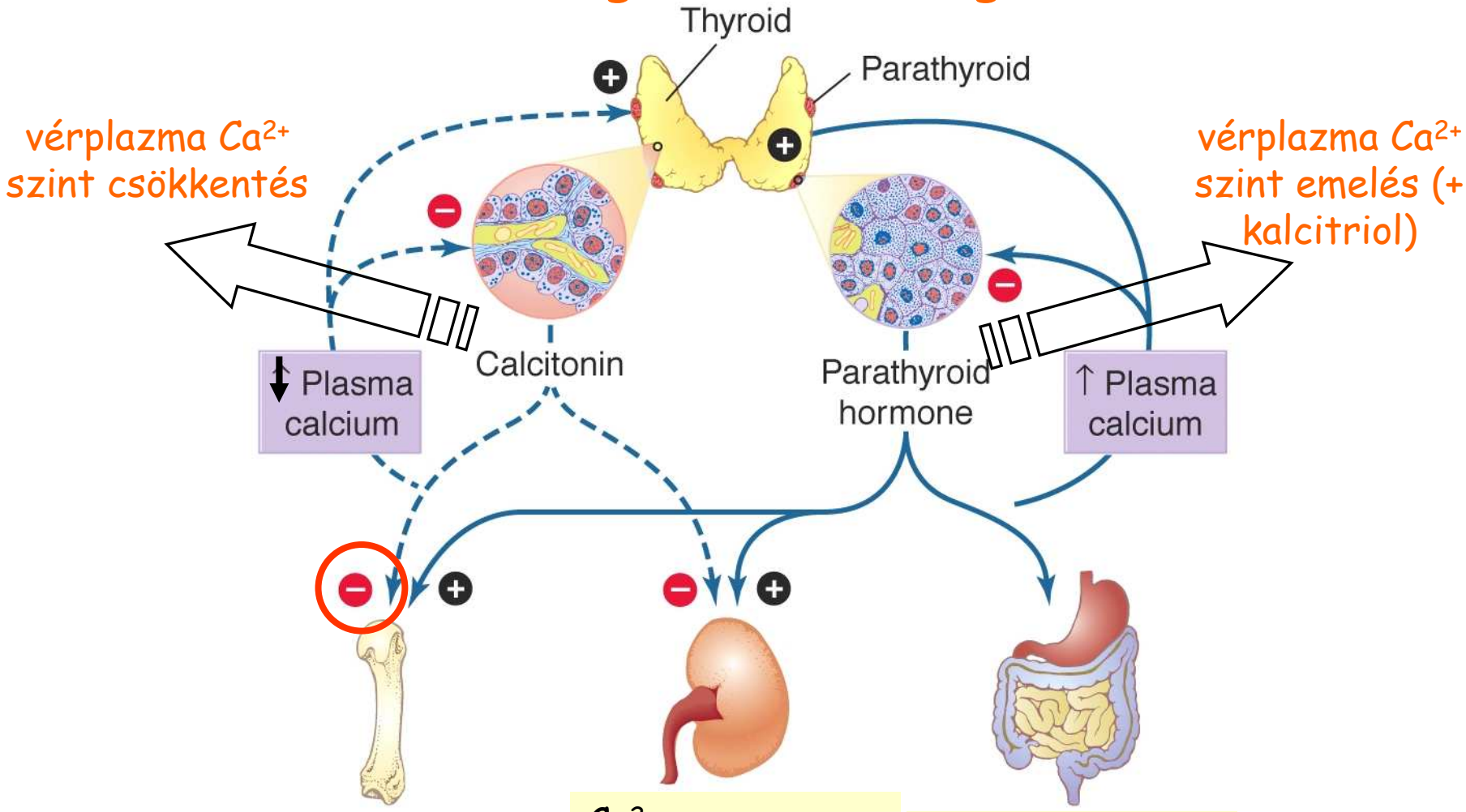
A kalcitonin

- génje különbözőképpen íródhat át:
  - pajzsmirigy diffúzan elhelyezkedő parafollikuláris (C) sejtjeiben kalcitonin prekurzor
  - idegsejtekben alternatív átírási móddal „calcitonin-gene-related-peptide", CGRP keletkezik, ami neurotranszmitter
- prekurzor (124) – kalcitonin (32)
- termelését közvetlenül a Ca^{++} szint szabályozza G-fehérjéhez kapcsolt receptoron át

Ca^{2+} szint növekedése a cAMP szintézist és a kalcitonin szekréciót fokozza ⇒ 7TM receptor, G-fehérje aktiváció –> cAMP növekedés, PKC aktiváció

- fő hatás: plazma Ca^{2+} szintjének csökkentése:
  - érett oszteoklasztok inaktiválódása – közvetlen hatás; csontlebontás gátlása
  - vesében a Ca-visszaszívás csökken és nő a kiválasztás (kisebb jelentőségű)
  - fiziológiásan a jelentősége kérdéses
- receptor downreguláció: magas kacitonin szint -> receptorszám csökken -> normális Ca^{++} szint megmarad

A kalciumforgalom (összefoglalás 1.)



Ca^{2+} mobilizáció a csontokból

Ca^{2+} visszaszívás a tubulusokban

PO_4^{3-} kiválasztás

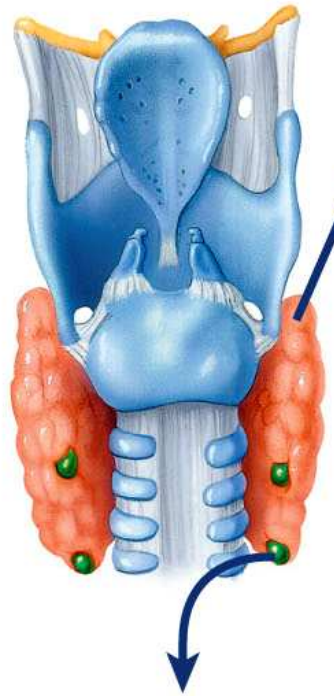
Ca^{2+} felszívás a bélből (kalcitriol irányítása)

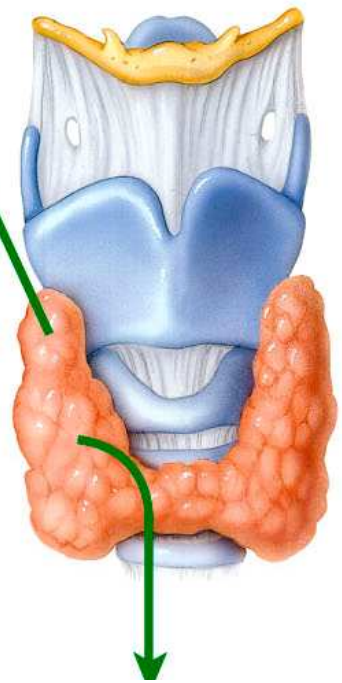
A kalciumforgalom (összefoglalás 2.)

1 vérplazma magas [Ca^{++}] fokozza a kalcitonin szekréciót a parafollikuláris sejtekből

3 vérplazma alacsony [Ca^{++}] fokozza a parathormon szekréciót a mellékpajzsmirigyből

H.





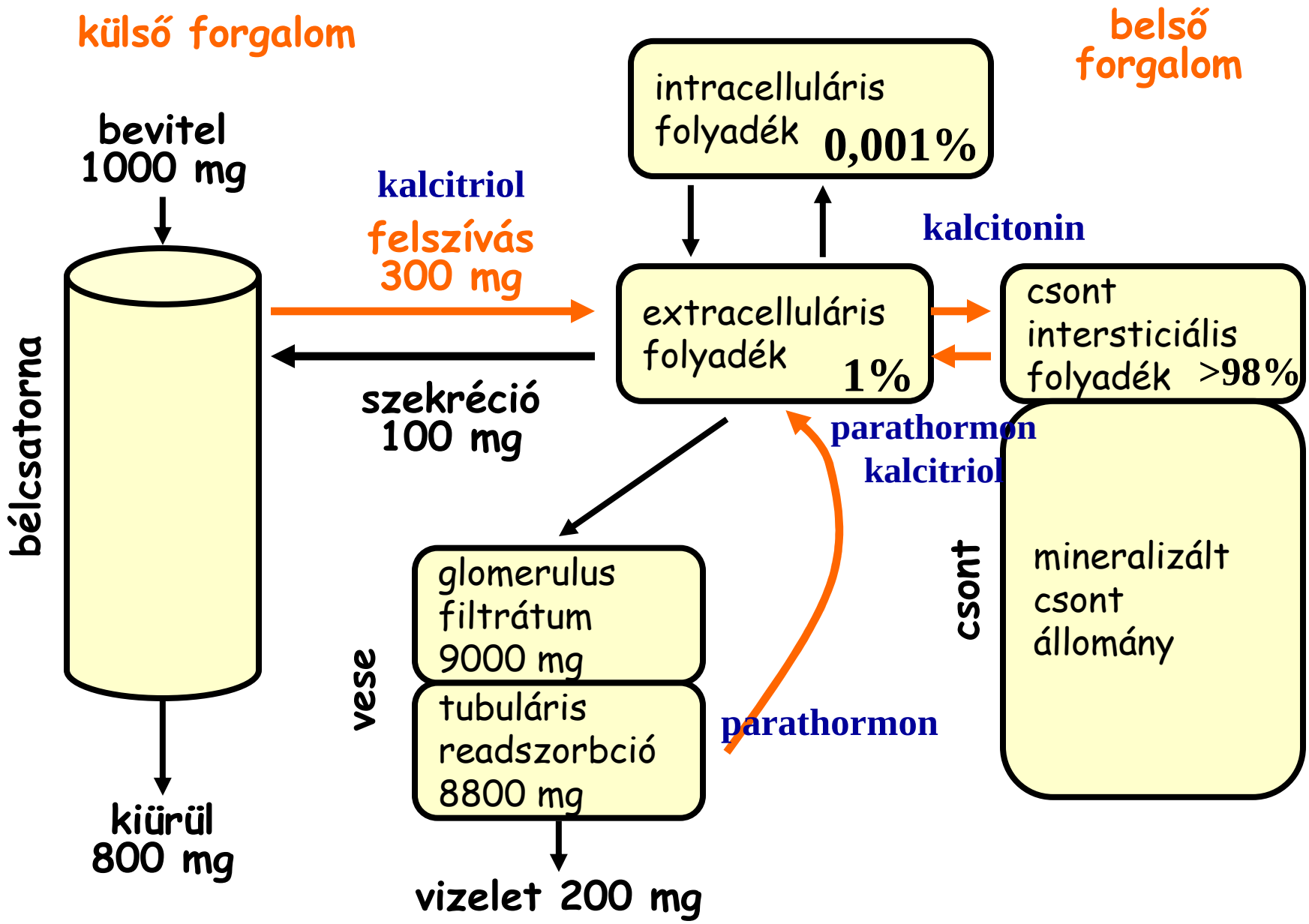
6 calcitriol fokozza a bélben a Ca^{++} visszaszívást, így növeli a vérplazma [Ca^{++}]-t

5 parathormon fokozza a vesében a calcitriol szintézist és szekréciót

4 parathormon fokozza a csont leépítését, csökkenti a Ca^{++} ürítést a vizeletben, így növeli a vérplazma [Ca^{++}]-t

2 kalcitonin gátolja az osteoclastokat, így csökkenti a vérplazma [Ca^{++}]-t

A kalciumforgalom (összefoglalás 3.)

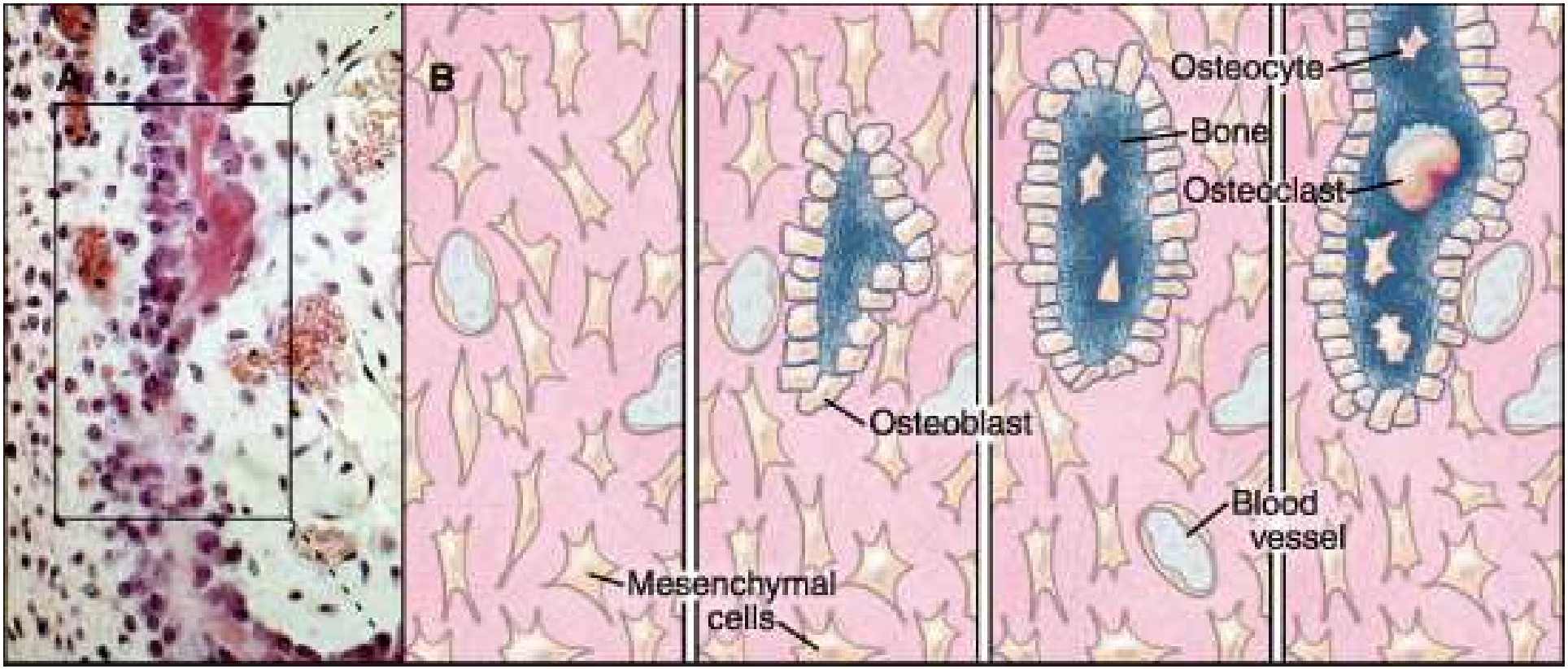
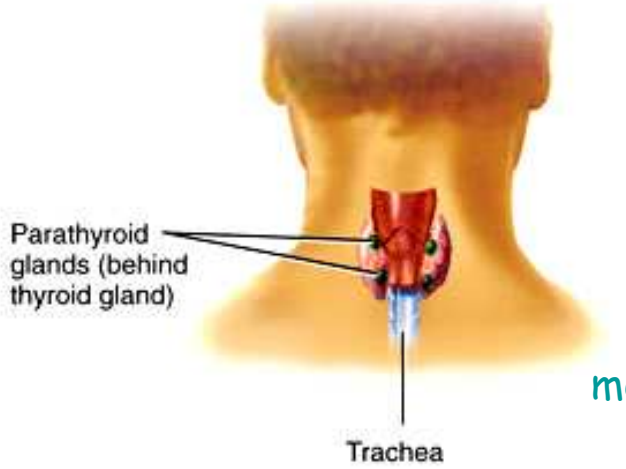
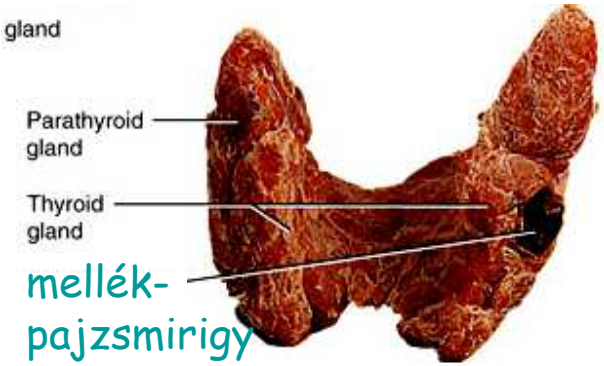
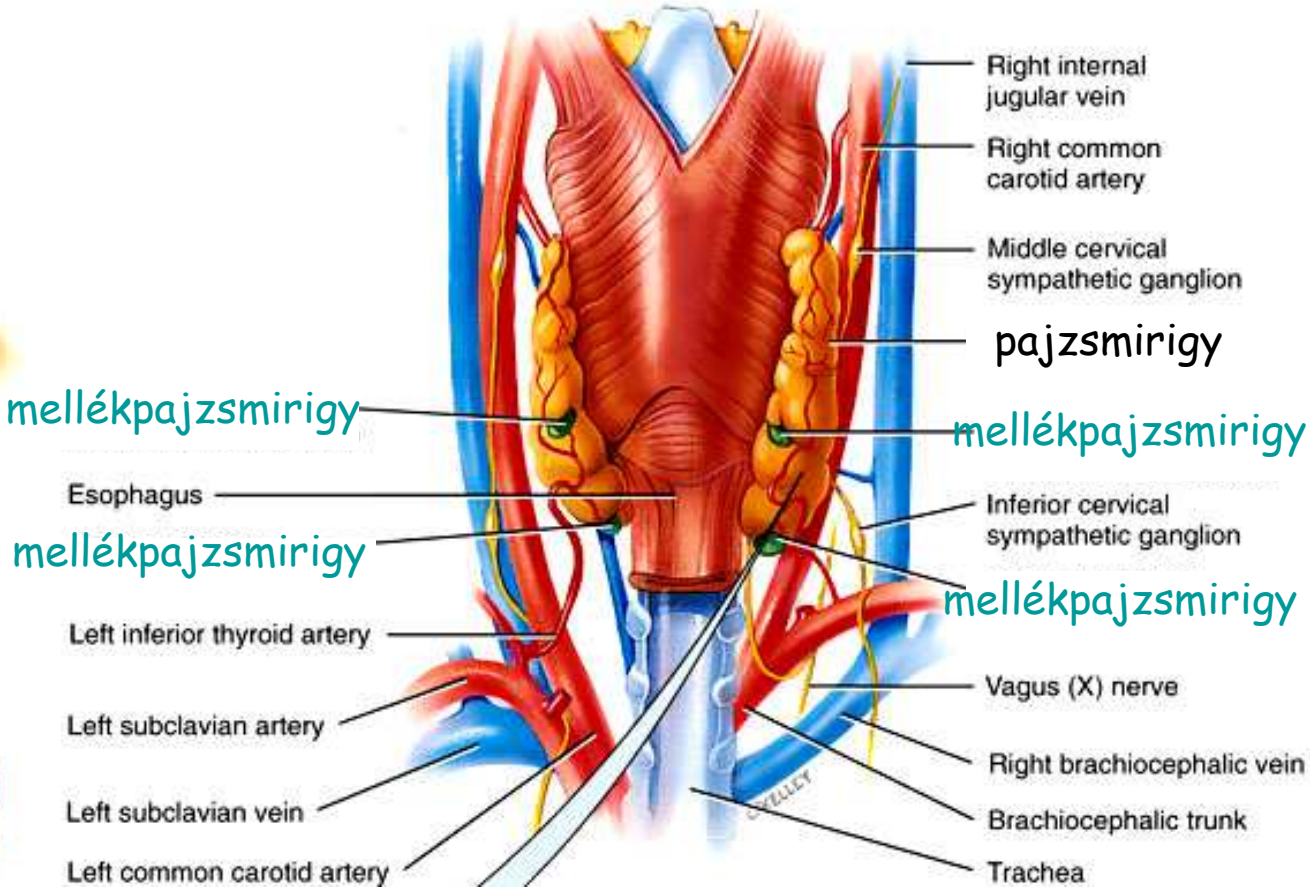


Osteoporosis gyógyítása

- a csontbontás gátlása:
  - hormonpótló kezelés: ösztradiol gátolja a csontbontást
  - kalcitonin *(Miacalcic)*
  - bifoszfonátok (P-C-P kötés):
    - gátolják az osteoclastok toborzását és működését,
    - a Ca-foszfát kristályokhoz tapadva megakadályozzák növekedésüket, aggregációjukat és oldódásukat
  - ipriflavon (flavonoid v. fitoösztrogén):
    - csontbontást gátolja, bár ösztrogén-hatása nincs (magyar fejlesztés)
  - kalcium + D vitamin: *(Osteogenon* + csontfehérjék*)*
- csontépítés fokozása:
  - fluorid:
    - a hidroxiapatit kristályokba beépülve gátolja azok lebontását
    - az osteoblastokat szaporodásra serkenti, aktivitásukat fokozza
    - túladagolásával a csontok torzak, vaskosak és törékenyek lesznek
  - anabolikus szteroidok: az osteoblastokon androgén receptorok vannak
  - parathormon: csak nagy mennyiségben adva növeli a csonttömeget (túl drága)

Ábrák

A csontszövet kialakulása



A mellékpajzsmirigy