

Fiziologija kostiju, homeostaza kalcijuma i magnezijuma

Fiziološka uloga kalcijuma

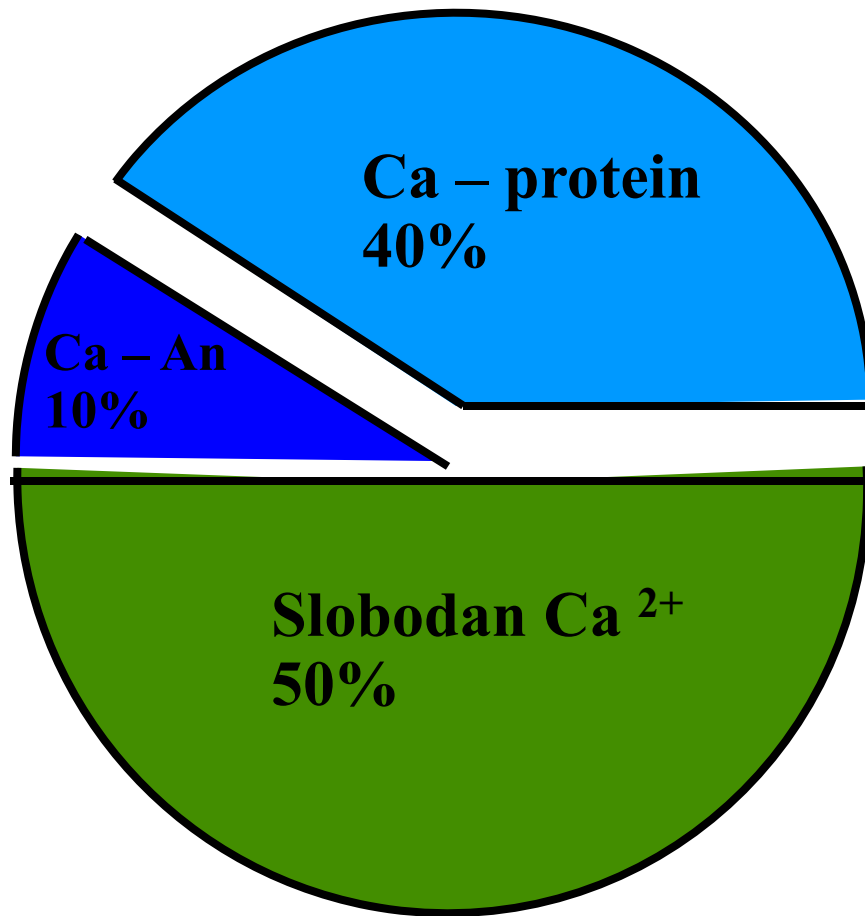
Kalcijum ima **vitalno važnu** ulogu u organizmu, neophodan je za:

- egzocitozu
- kontrakciju mišića
- normalnu ekscitabilnost neurona
- koagulaciju krvi
- izgradnju i održavanje kosti i zuba
- enzimsku aktivnost

Kalcijum u ECT-u

- **Koncentracija Ca^{2+} u plazmi: 2.2 – 2.4 mmol/L**
- **Tri definisane frakcije Ca^{2+} u serumu:**
 - **Jonizovan Ca^{2+} = 50%**
 - **Ca^{2+} vezan za proteine plazme = 40%**
 - 90% za albumine
 - Ostatak za globuline
 - **Ca^{2+} vezan za druga jedinjenja = 10%**
 - Citrati i fosfati

Frakcije kalcijuma u plazmi



Ukupna koncentracija Ca²⁺ u plazmi je oko 2.4 mmol/L, a slobodnog oko 1.25 mmol/L

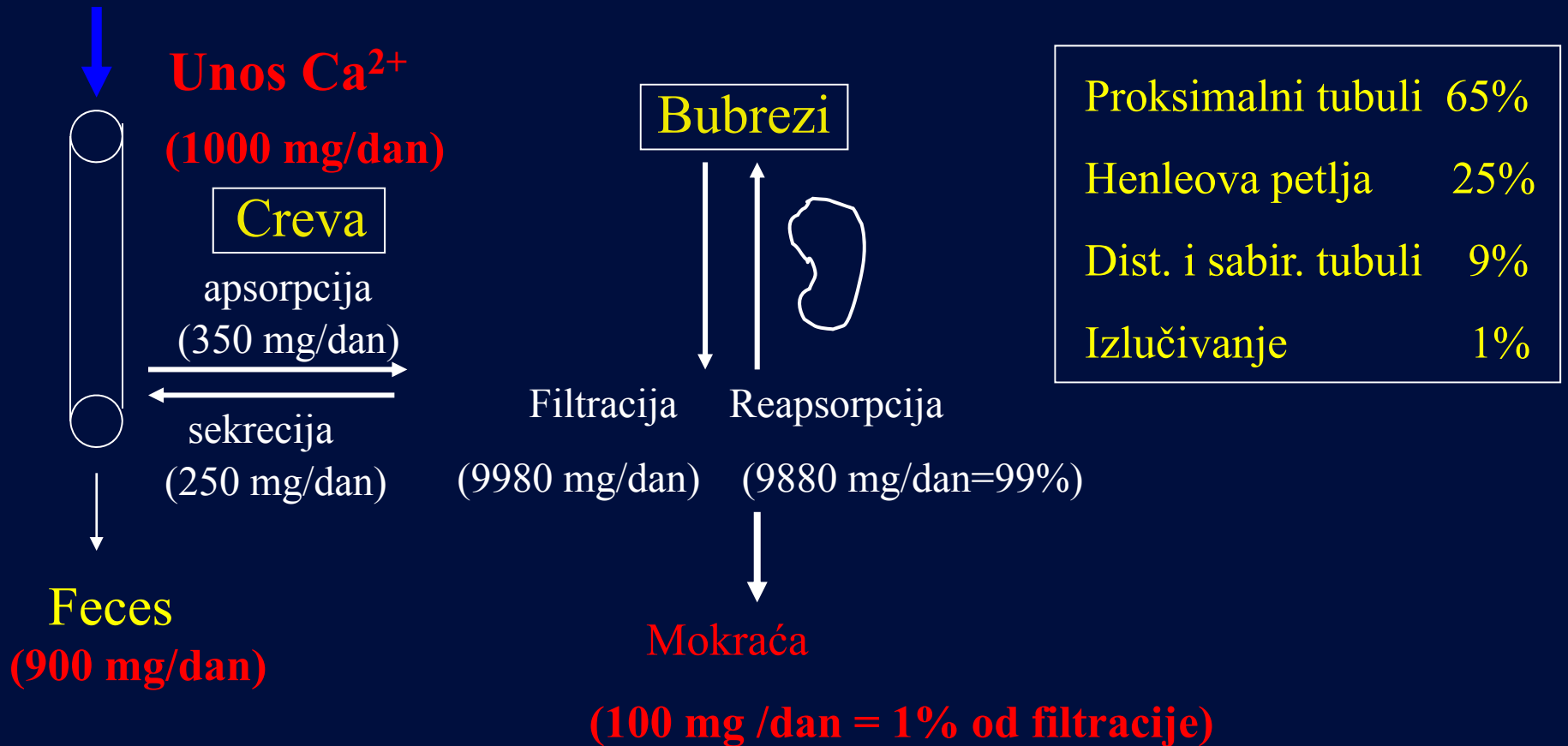
Kontrola koncentracije kalcijuma

- **Prva linija odbrane:**
 - puferska uloga izmenjivog kalcijuma u kostima
 - mitohondrije mnogih tkiva (jetra i creva)
- **Druga linija odbrane:**

Hormonska kontrola

- **PTH** **Počinje u toku puferovanja,**
- **Vitamin D** **(nakon 3 – 5 min)**
- **Kalcitonin**

Unos i izlučivanje kalcijuma



Uloga fosfata

- **Uloga PO_4 :**
 - puferovanje (intraćelijska acido-bazna ravnoteža)
 - sastavni deo biomakromolekula (nukleinske kiseline, fosfolipidi)
 - regulacija aktivnosti enzima (fosforilacija/defosforilacija)

- **Fosfor u krvnoj plazmi:**
 - uglavnom u obliku ORTOFOSFATA:
 - 80% HPO_4^{2-}
 - 20% H_2PO_4^-
 - filtrira se u glomerulima, difunduje kroz membranu

Neorganski fosfat u ECT-u

- **Koncentracija u plazmi:**
 - HPO_4^{2-} : 1.05 mmol/L
 - koncentracija H_2PO_4^- : 0.26 mmol/L
 - ukupni neorganski fosfat: 1.3 mmol/L
- **87% fosfata je difuzibilno**
 - Fosfat vezan za druga jedinjenja = 35%
 - Jonizovan fosfata = 52%
- **Fosfat vezan za proteine plazme = 13% (85-90% u kostima)**

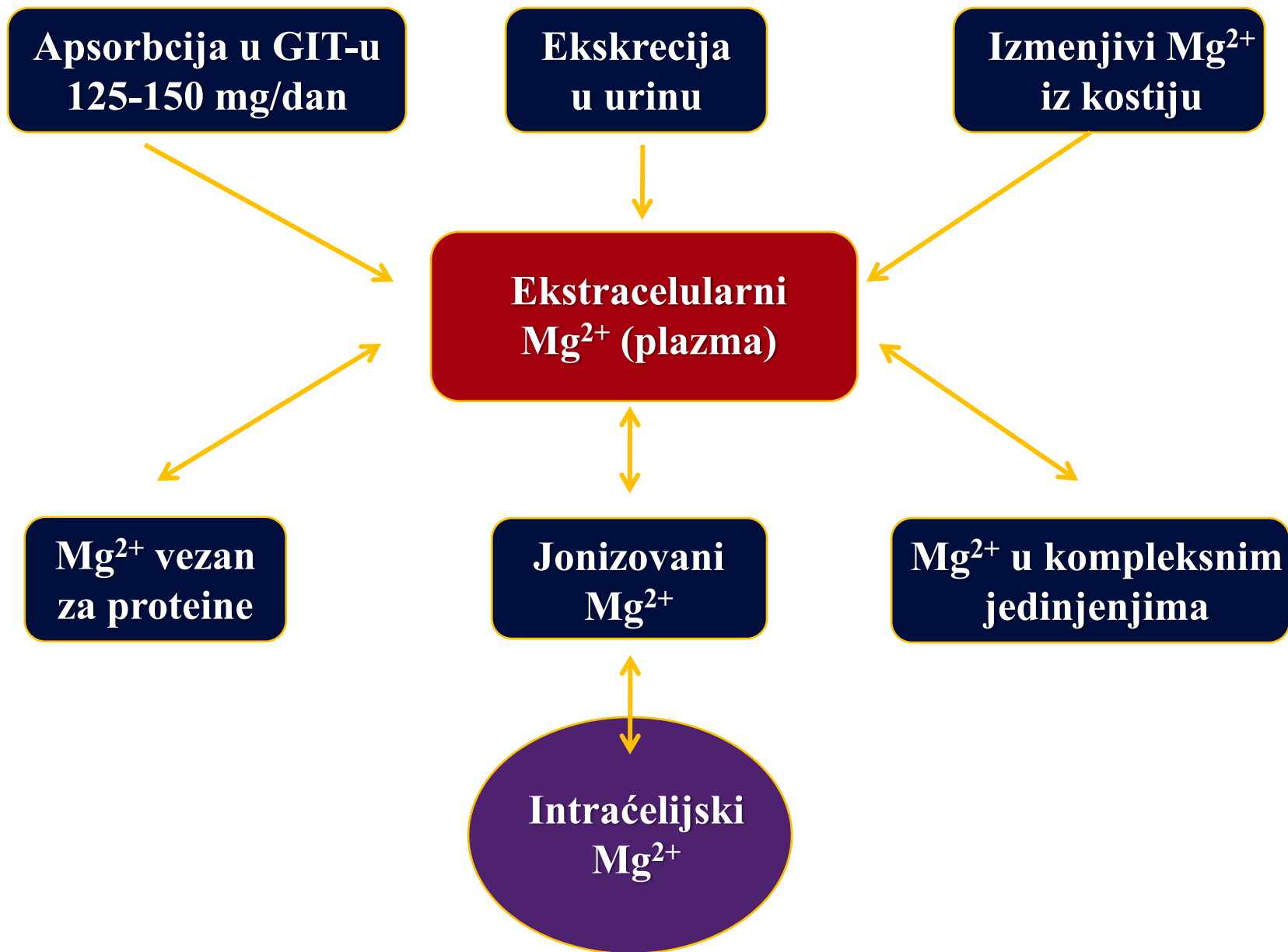
Uloga magnezijuma

- Kofaktor mnogih enzima (ATP zavisni) i Na/K pumpe
- Neophodan za neuromišićnu aktivnost, sinaptičku transmisiju i funkciju miokarda
- Sekretija paratireoidnog hormona zavisi od Mg^{2+}
- Nivo u plazmi zavisi od funkcije bubrega
 - Nedostatak Mg^{2+} kod čestog mokrenja (šećerna bolest)
 - Intoksikacija Mg^{2+} kod smanjenja bubrežne funkcije (bubrežna insuficijencija)

Distribucija magnezijuma

- **Distribucija magnezijuma u organizmu:**
 - 54% u kostima u obliku soli magnezijuma
 - 45% Mg^{2+} u ICT - u (drugi po redu intracelularni jon)
 - 1% Mg^{2+} u ECT - u (0.8 – 1.0 mmol/L)

Distribucija magnezijuma u organizmu



Paratireoidni hormon

- Sekrecija u paratireoidnij žlezdi – glavne ćelije
- Peptidni hormon

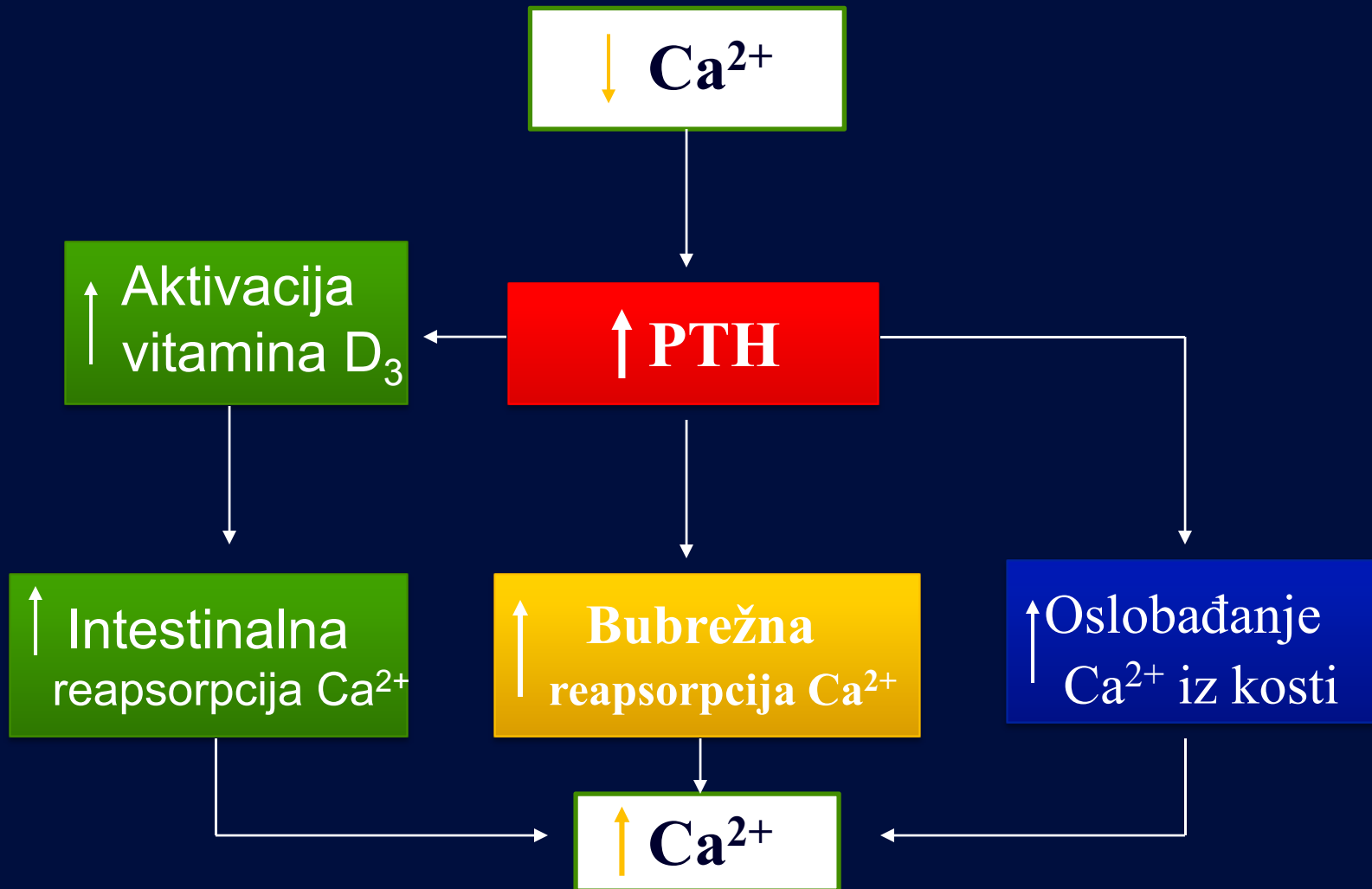
- Glavne ćelije – receptor za Ca^{2+}
- Nivo Ca^{2+} u plazmi
 - Hipokalcemija oslobađanje PTH
 - Hiperkalcemija inhibira oslobađanje PTH

Paratireoidni hormon - dejstvo

↑Ca²⁺ u plazmi:

- **Kosti (trenutna kontrola kalcemije)**
 - **Apsorpcijom kalcijuma i fosfata iz kosti (demineralizacija):**
 - 1. Brza faza apsorpcije kosti – osteoliza**
 - 2. Spora faza apsorpcije kosti (aktivacija osteoklastnog sistema)**
 - ✓ Aktivacija postojećih osteoklasta
 - ✓ Stvaranje novih osteoklasta
- **Bubrezi**
 - **Povećana bubrežna reapsorpcija kalcijuma (distalni delovi nefrona)**
 - **Smanjenjem reapsorpcije fosfata (proksimalni tubuli) – povećava ekskreciju**
 - **Stimulacija 25(OH)D-1alpha-hydroxylase**
- **GIT**
 - **Povećava apsorpciju Ca²⁺ u crevima (indirektno - aktivacija vitamina D3)**

SNIŽENA KONCENTRACIJA Ca^{2+} U PLAZMI



Put biosinteze 1,25 – (OH)₂ D₃

- **Unos:**
 - hranom kao holekalciferol (vit D₃)
 - sintetski ergokalciferol (vit D₂)
- **Sinteza u organizmu**
 - Vitamin D₃ - endogenim putem iz holesterola u koži se stvara 7-dihidro-olestrola pod uticajem UV zraka.
- **Aktivacija**
 - U jetri se Vitamin D₃ konvertuje u 25-hidroksiholekalciferol.
 - U bubrezima se 25 - hidroksiholekalciferol konvertuje u 1,25 - dihidroksiholekalciferol pod uticajem paratireoidnog hormona.

Vitamin D₃ - Dejstvo

↑Ca²⁺ u plazmi:

○ **Kosti**

- Vitamin D ima ulogu i u izgradnji i u razgradnji kosti:
 - ✓ u manjim količinama vitamin D dovodi do kalcifikacije kosti
 - ✓ velike količine vitamina D dovode do apsorpcije kosti

○ **Bubrezi**

- Smanjuje ekskreciju kalcijuma i fosfata

○ **GIT**

- Pospešuje apsorpciji kalcijuma i fosfata u digestivnom traktu i znojnim žlezdama.
- Spoj receptor-1,25 dihidroholekalciferol uzrokuje transkripciju gena koji kodiraju informaciju za sintezu transportnih proteina

Efekti Vit D₃ na crevni epitel

Kalcijum
vezujući
protein (CaBP)

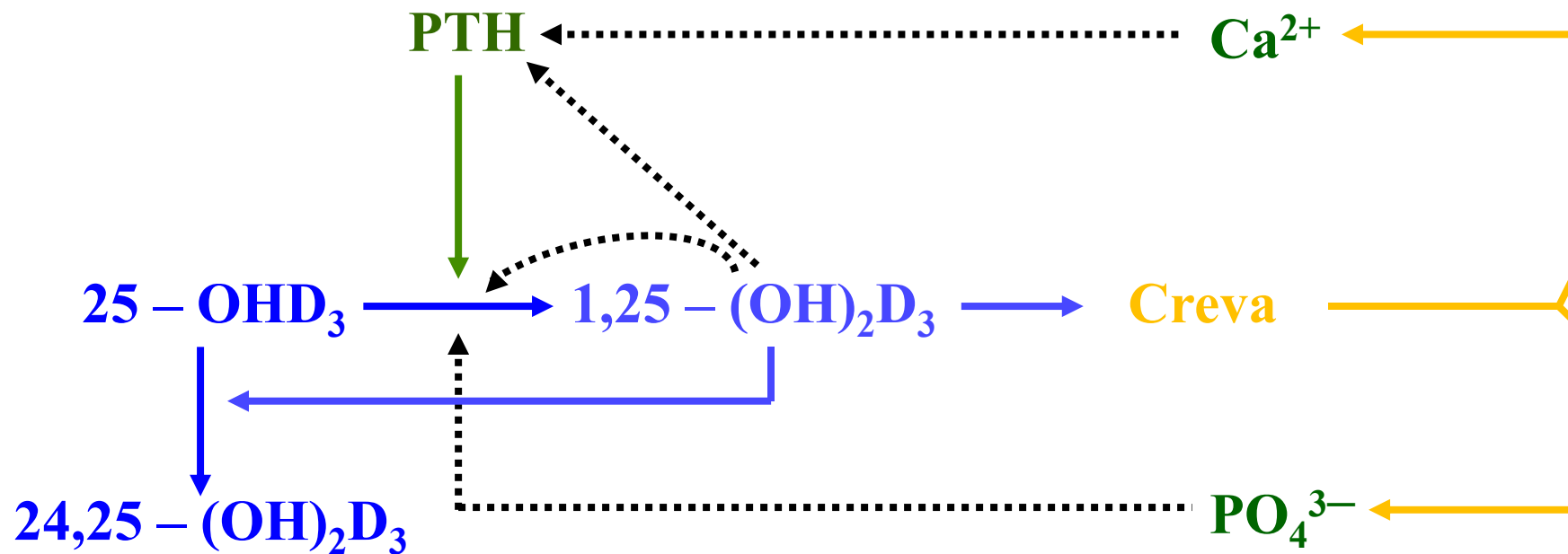
Kalcijumom
stimulisana
ATP-aza

Alkalna
fosfataza

Apsorbcija kalcijuma u crevima

↑ Koncentracija jona Ca²⁺ u plazmi

Povratna sprega u stvaranju 1,25 – dihidroksiholekalciferola iz 25-hidroksiholekalciferola u bubrezima



Pune linije označavaju stimulaciju a isprekidane linije inhibiciju

Kalcitonin

- **Parafolikularne – C ćelije tireoidne žlezde**
- **Peptid – 32 aminokiseline**
- **Antagonist PTH - smanjuje koncentraciju kalcijuma u plazmi**
- **Stimulus za sekreciju – hiperkalcemija**

Kalcitonin - Dejstvo

- **Kosti**

- Smanjena aktivnost osteoklasta
- Smanjeno stvaranje novih osteoklasta
- Smanjuje osteolitno dejstvo osteocitne membrane

↓ **Ca²⁺ u plazmi:**

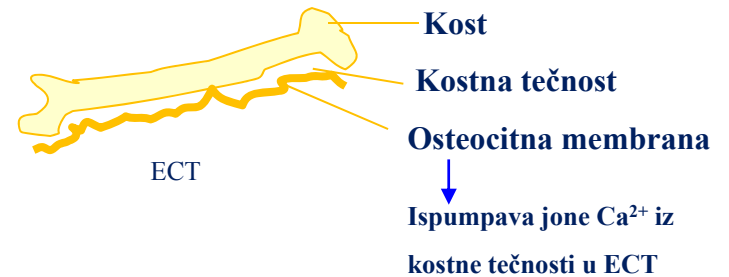
- **Bubrezi**

- Smanjuje reapsorpciju – povečava ekskreciju kalcijuma

Kod **odraslih** ima slab uticaj na koncentraciju kalcijuma u plazmi (uticaj je prolazan i relativno kratkotrajan) iz dva razloga:

1. svako početno smanjenje koncentracije kalcijuma izaziva veliko povećanje lučenja PTH koji potpuno nadvlada uticaj kalcitonina
2. kod odrasle osobe dnevni promet kalcijuma je mali

Kod **dece** je uticaj kalcitonina mnogo izrazitiji, kosti se brzo remodeluju, promet kalcijuma mnogo veći – dnevne potrebe su oko 5 g.



Osteociti imaju receptore za PTH , koji aktivira pumpu za kalcijum (povećava propustljivost osteocitne membrane za kalcijum)

Kosti – pufer za kalcijum

Sastav kostiju

- **Kompaktna (kortikalan) kost – spoljašnji sloj (75%)**
- **Medularna (trabekularna, spongizna) kost– unutrašnji suđerasti sloj (25%) u čijim šupljinama je smeštena koštana srž**
- **Osnovna strukturna jedinica zrele kompaktne kosti**
- **Osteon = Osteociti organizovani u koncentričnim lamelama oko centralnog kanala koji sadrži krvne sudove**

Matriks kostiju

- **Organski matriks (30%):**
 - kolagenih vlakana (90 – 95%)
 - osnovne supstance:
 - ekstracelularna tečnost
 - proteoglikani (hondroitin-sulfat i hijaluronska kiselina)
 - **Neorganski deo kosti (70%):**
 - amorfna so – CaHPO_4 (mobilni spoj Ca i HPO_4)
 - najznačajnija kristalna so je hidroksiapatit – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ i fluoroapatita
-
- **Kolagena vlakna - otpornost kosti na istezanje**
 - **Kalcijumove soli - otpornost kosti na pritisak**
 - **Osteoid – mineralizovan matriks kosti sastavljen od proteoglikani, glikoproteini i kolagena; koji kasnije kalcifikuje**

Sastav kostiju - ćelije

- Osteoblasti – ćelije koje stvaraju kost
- Osteociti – zrele ćelije
- Osteoprogenitorske ćelije
- Osteoklasti – velike ćelije koje razgrađuju i resorbuju kost

1. OSTEOLBLASTI

- Ćelije koje stvaraju kost sekretujući komponente matriksa (osteogeneza)
- Diferentuju u osteocite, koje okružuje kalcifikovana kost.

2. OSTEOCITI

- Nalaze se u lakunama, između lamela
- Povezani međusobno (gap junctions)
- Ne mogu da se dele
- Pomažu u obnavljanju oštećene kosti

3. OSTEOPROGENITORSKE ĆELIJE

- **Stem ćelije prekursor osteoblasta**
- **Smeštene u unutrašnjem, celularnom sloju periosta**

4. OSTEOKLASTI

- **Velike, multinuklearne ćelije**
- **Razgradnja matriksa i oslobađanje kalcijuma (osteoliza)**
- **Nastaju iz stem ćelija koje stvaraju i makrofage**

REMODELOVANJE KOSTI - homeostaza

- **Stvaranje kostiju (osteociti i -blasti) i resorpcije (osteoklasti) moraju biti u ravnoteži**
- **Remodelovanje kostiju – kontinuirani ciklusi resorpcije i stvaranja novog koštanog tkiva**
- **Frekvencija ciklusa varira**
- **Jedinica za remodelovanje**

Remodelovanje kostiju - faze

- **Početak – linijske ćelije postaju aktivne**
- **Grupisanje osteoklasta**
- **Resorpcija**
- **Grupisanje osteoblasta**
- **Formiranje osteoida**
- **Mineralizacija**

Hipokalcemija i hiperkalcemija

Organi	Hipokalcemija	Hiperkalcemija
Paratireoidna žlezda	↑ sekreciju PTH	↓ sekreciju PTH
Bubrezi	↓ GFR → ↓ filtraciju Ca^{2+} ↑ Ca^{++} reapsorpciju ↑ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	↑ GFR → ↑ filtraciju Ca^{2+} ↓ Ca^{++} reapsorpciju ↓ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
GIT	↑ Ca^{2+} apsorpciju	↓ Ca^{2+} apsorpciju
Kosti	↑ reapsorpciju kosti	↓ reapsorpciju kosti

Teze za seminar

- 1. Fiziološke uloge kalcijuma**
- 2. Paratireoidni hormon:**
 - 1. Funkcionalna anatomija paratitreoidne žlezde**
 - 2. Fiziološki efekti paratireoidnog hormona**
 - 3. Regulacija sekrecije paratireoidnog hormona**
- 3. Vitamin D (hormon D)**
 - 1. Sinteza i aktivacija vitamina D**
 - 2. Mehanizam delovanja vitamina D**
 - 3. Fiziološki efekti vitamina D**
- 4. Kalcitonin**
 - 1. Sinteza kalcitonina**
 - 2. Mehanizam delovanja kalcitonina**
 - 3. Fiziološki efekti kalcitonina**
- 5. Kostí – pufer za kalcijum**
- 6. Remodelovanje kostiju**