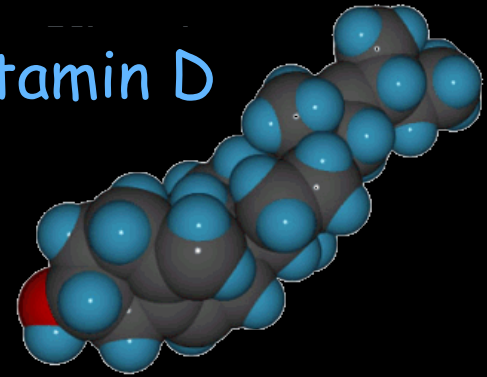
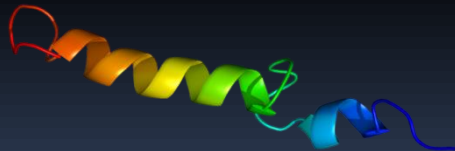


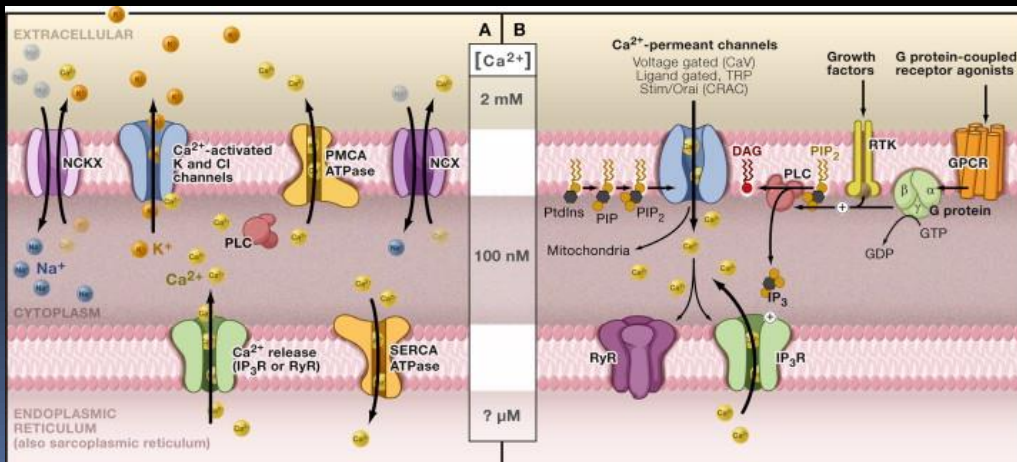
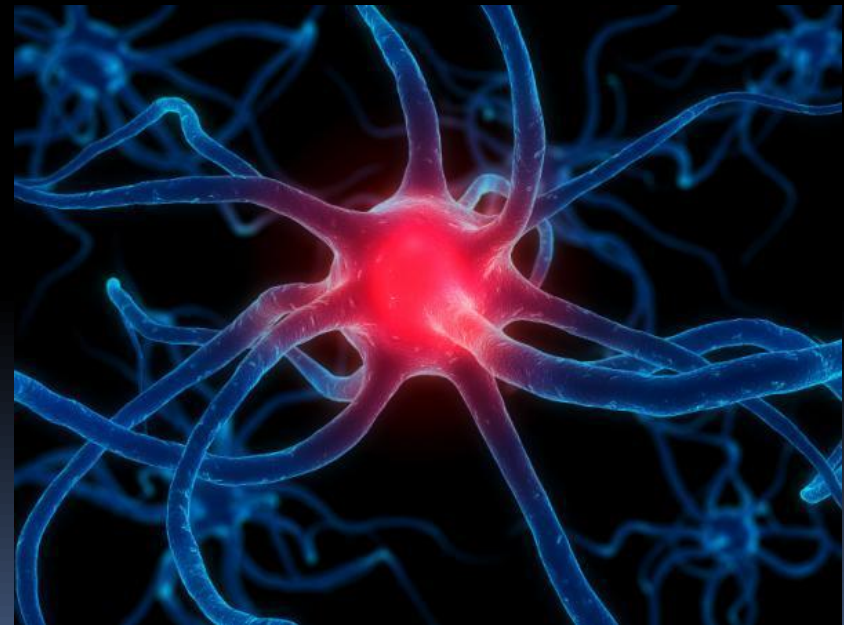
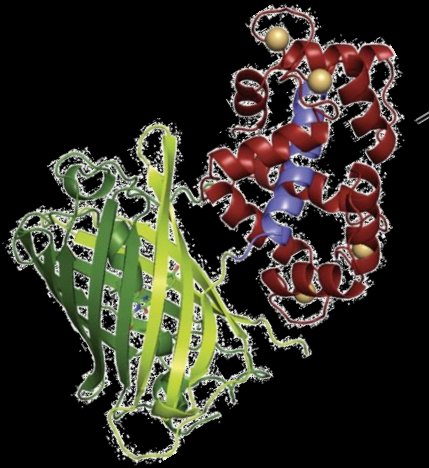
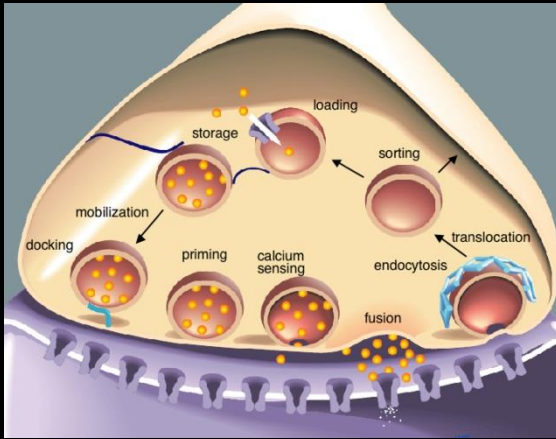
Hormonska regulacija homeostaze kalcijuma i fosfata

Vitamin D



PTH





Promet kalcijuma

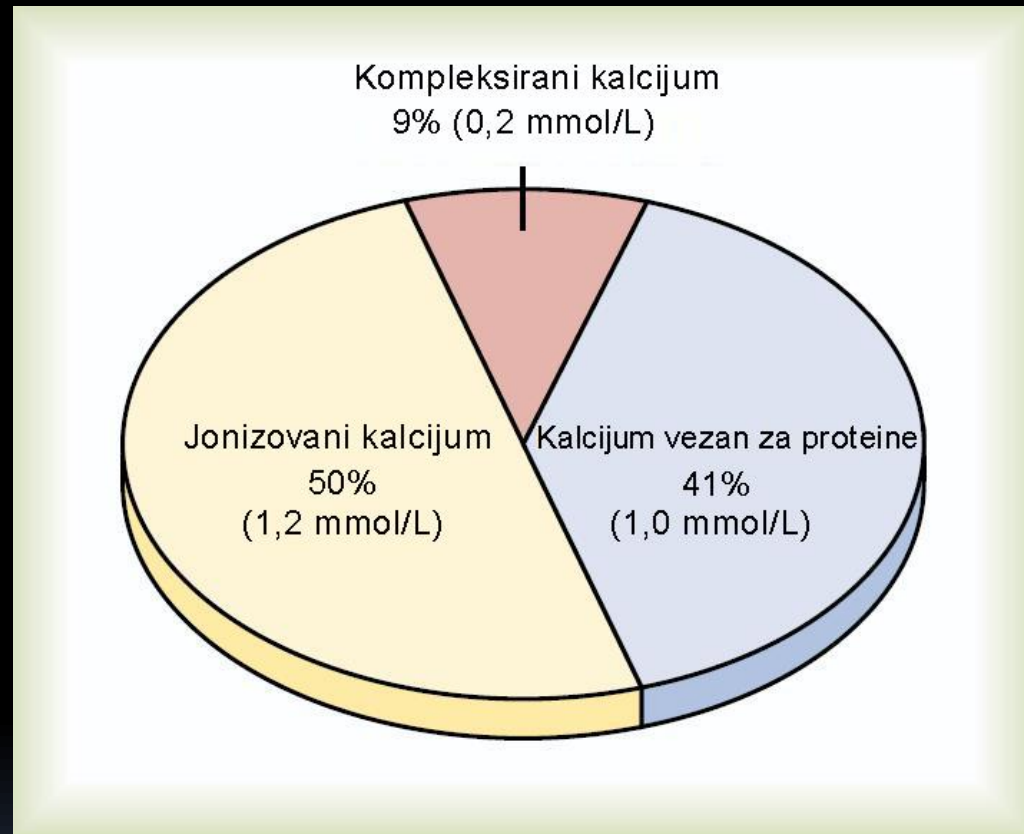
100 nM

1 μ M

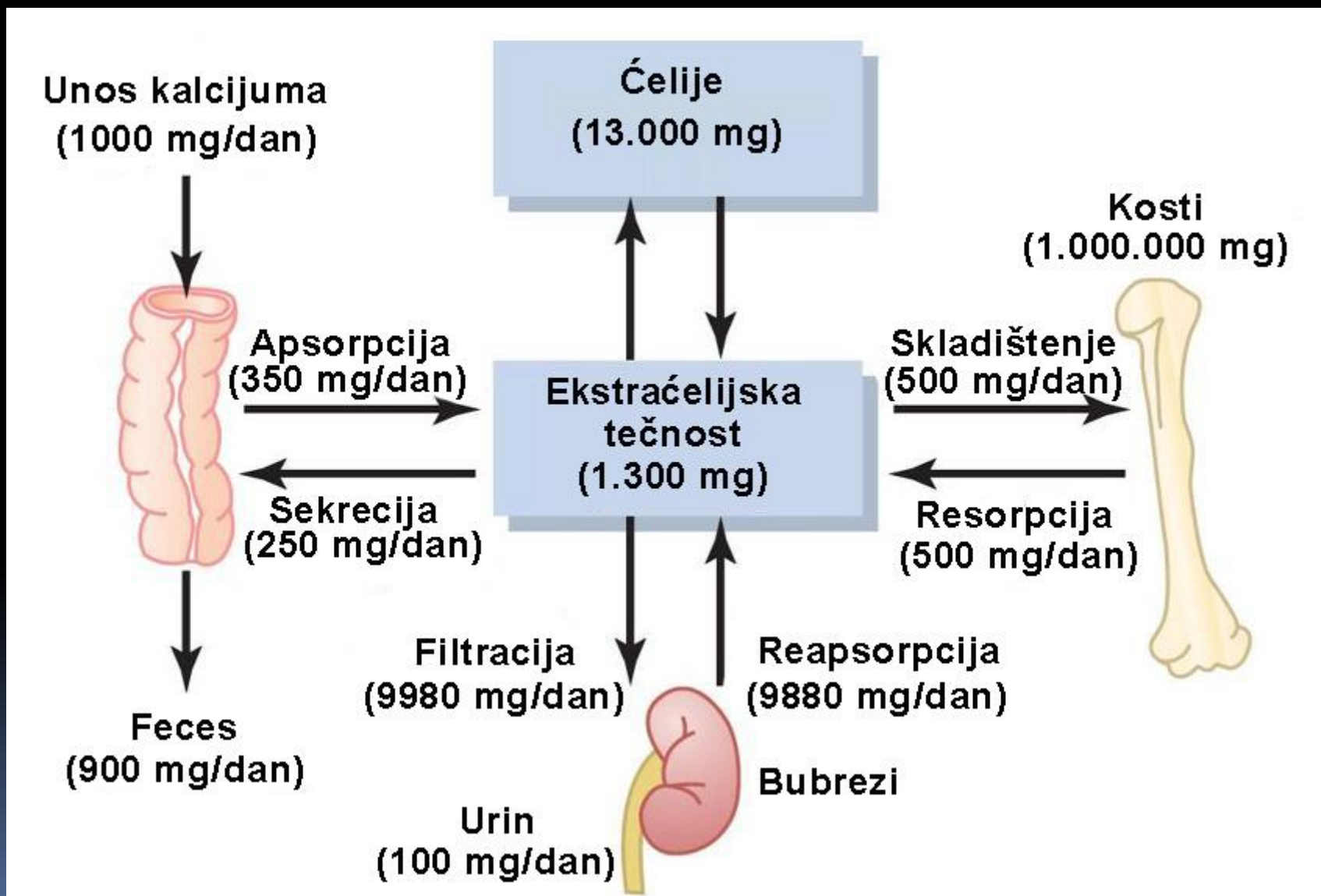
1 mM

10x

10.000x

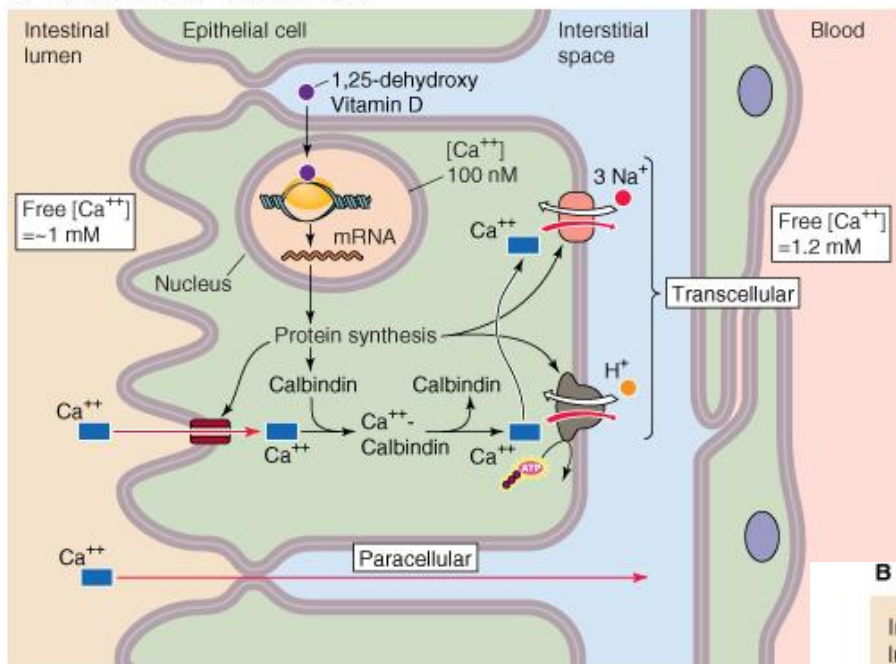


Promet kalcijuma između organskih sistema



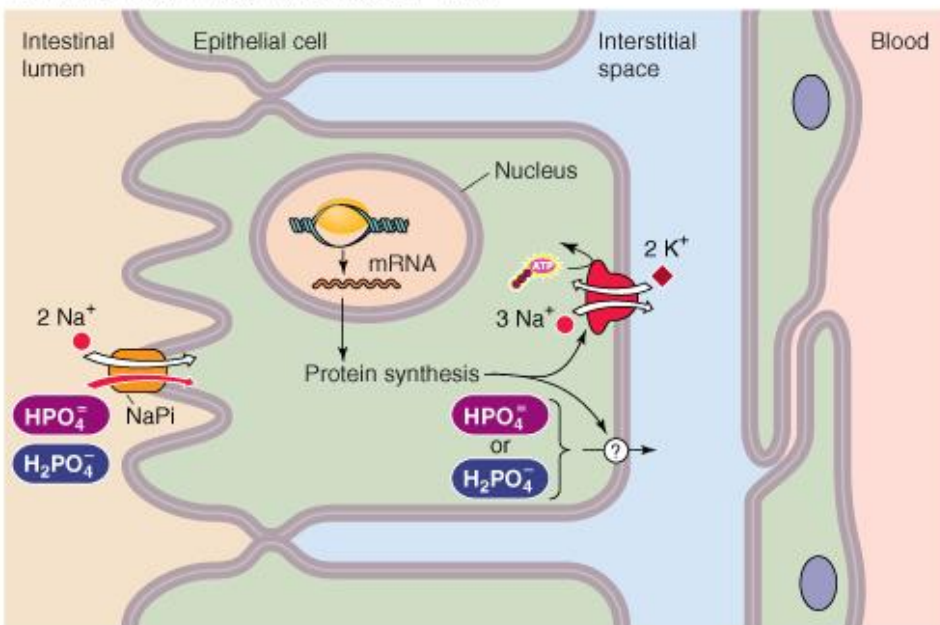
Transport Ca^{2+} i PO_4^{3-} u digestivnom traktu

A INTESTINAL Ca^{++} ABSORPTION



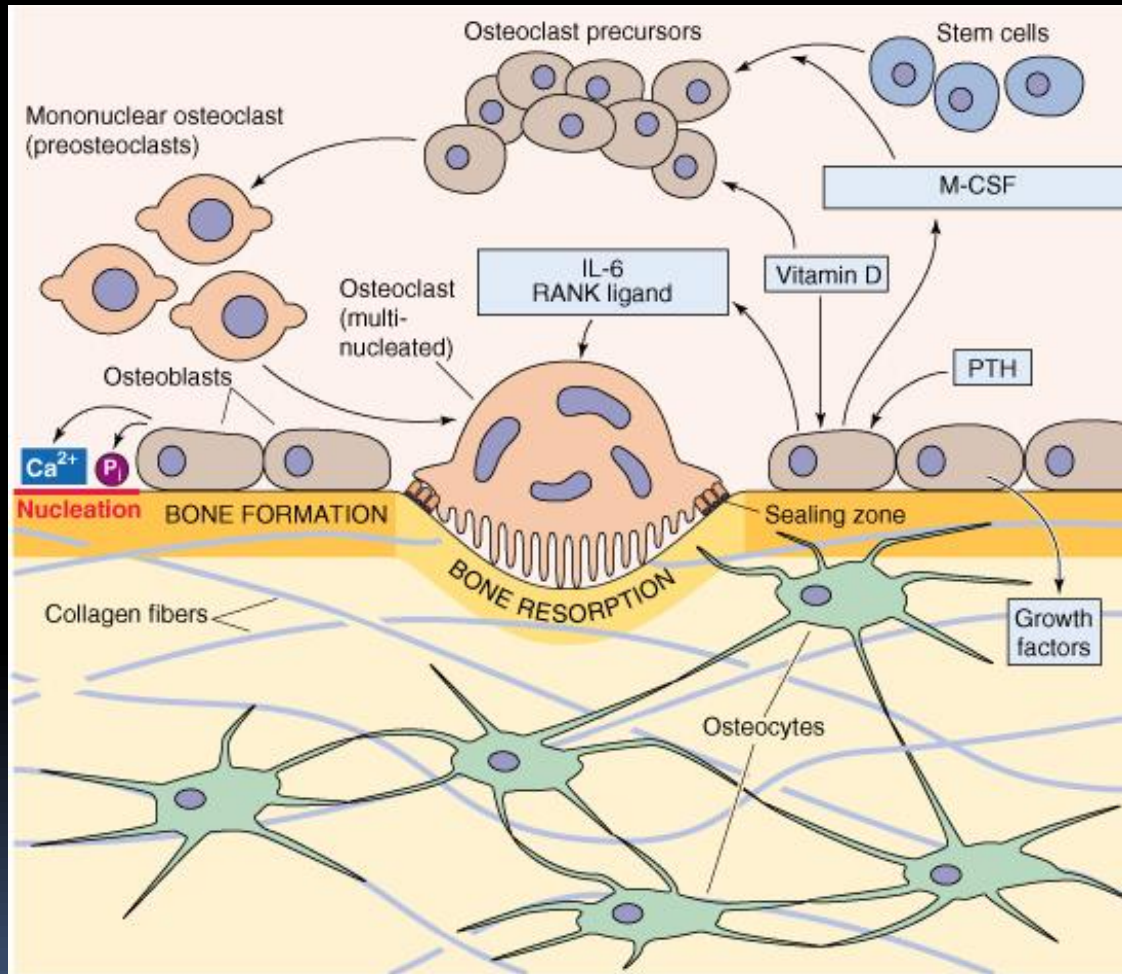
© Elsevier Ltd. Boron & Boulpaep: Medical Physiology, Updated Edition www.studentconsult.com

B INTESTINAL PHOSPHATE ABSORPTION



© Elsevier Ltd. Boron & Boulpaep: Medical Physiology, Updated Edition www.studentconsult.com

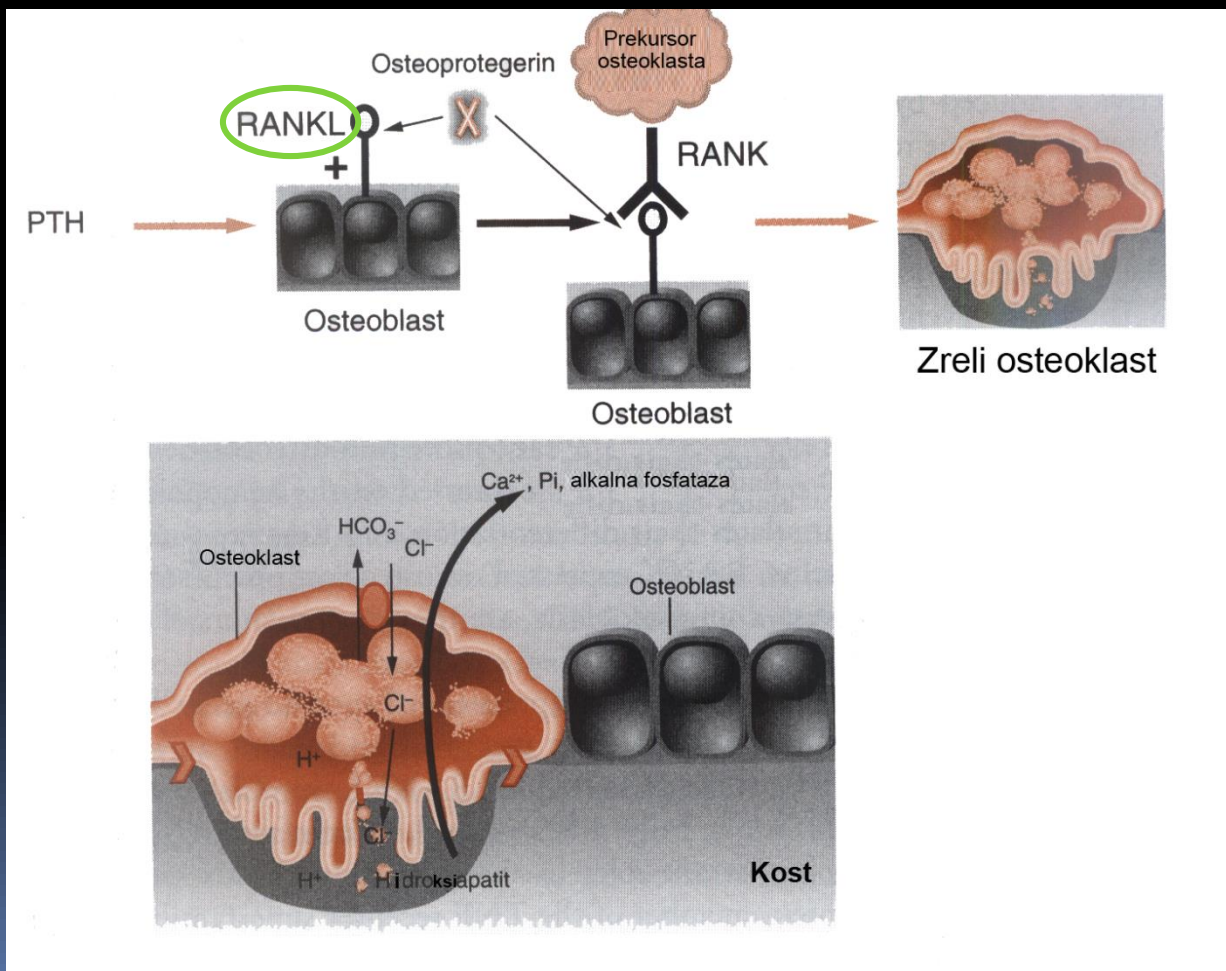
Transport Ca^{2+} i PO_4^{3-} u kostima



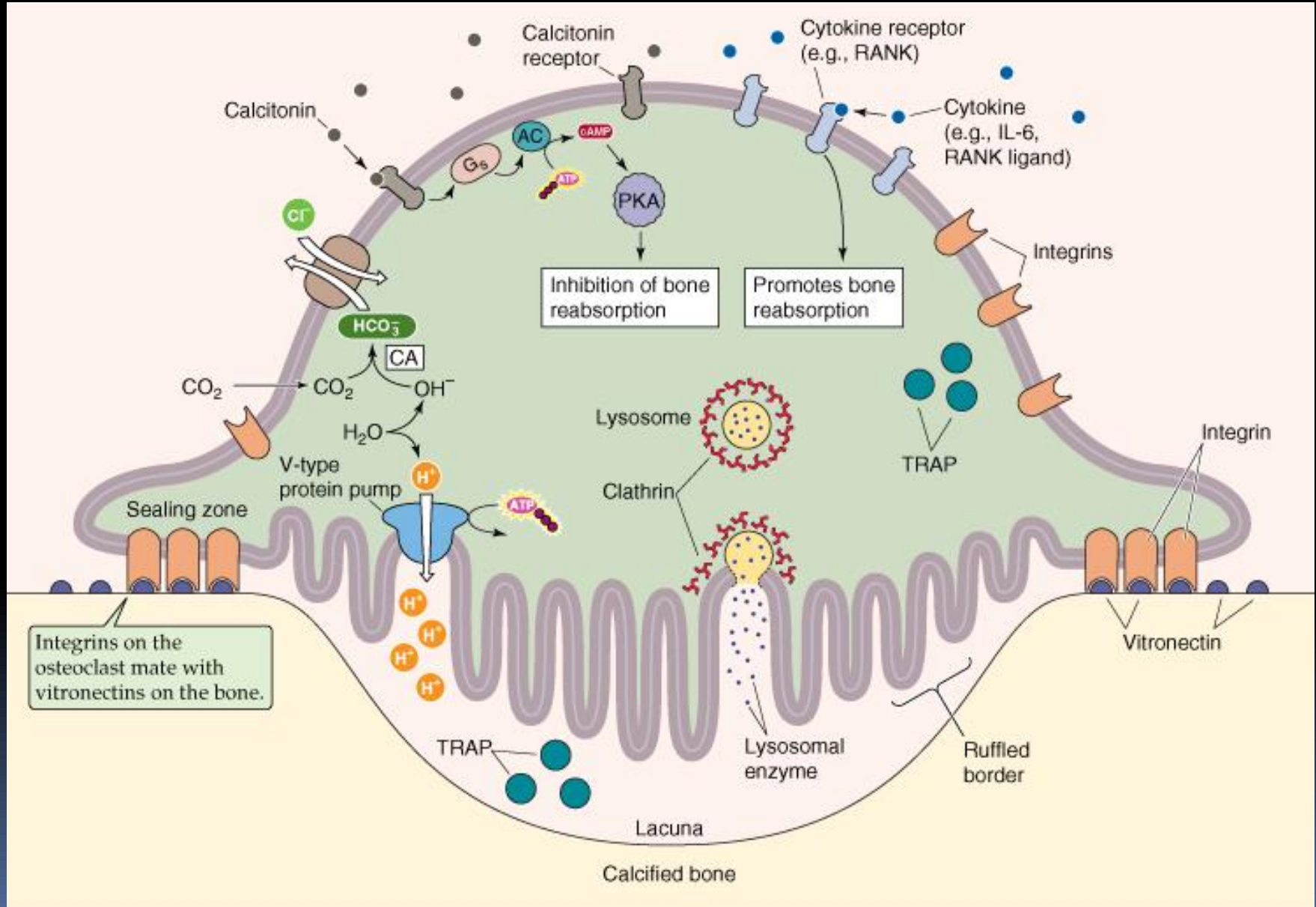
Aktivacija i sazrevanje osteoklasta

RANKL - receptor activator of nuclear factor- κ B ligand;

(ODF - faktor diferencijacije osteoklasta; ligand za osteoprotegerin)

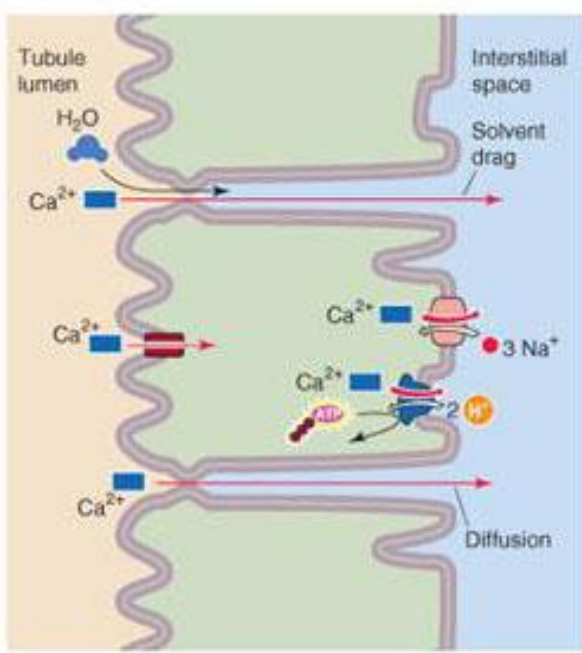


Mobilizacija Ca^{2+} i PO_4^{3-} iz kosti



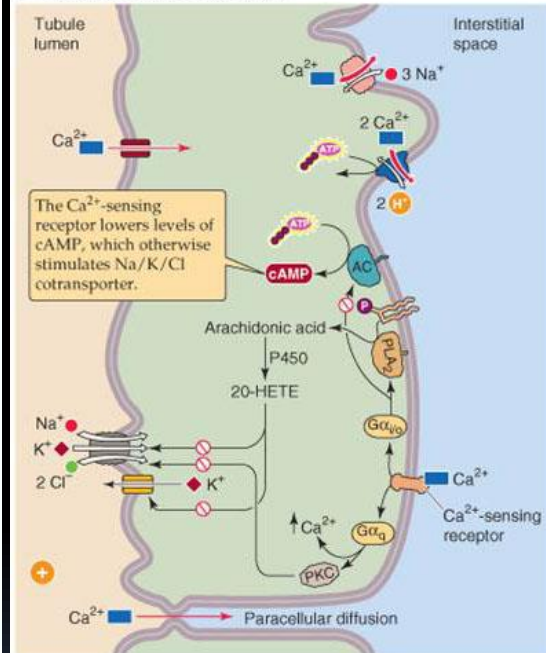
Transport Ca^{2+} u bubrežima

B PROXIMAL TUBULE



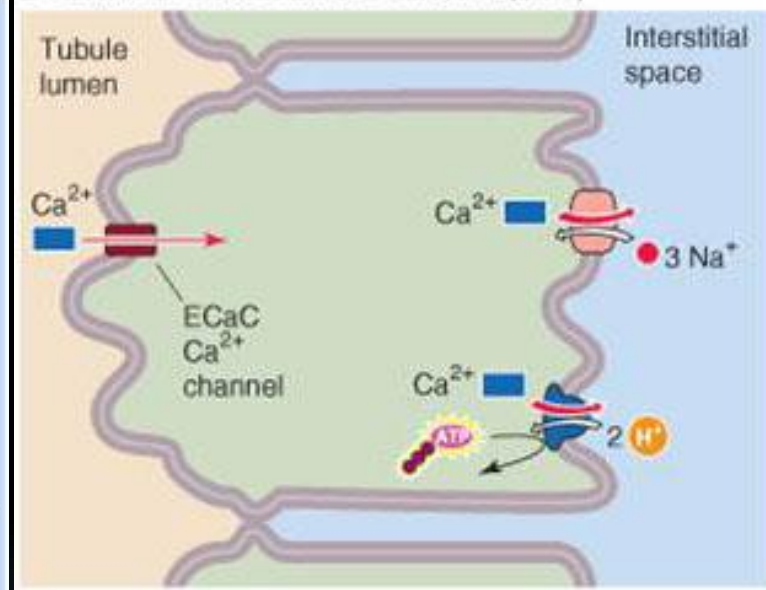
65%

C THICK ASCENDING LIMB (TAL)



25%

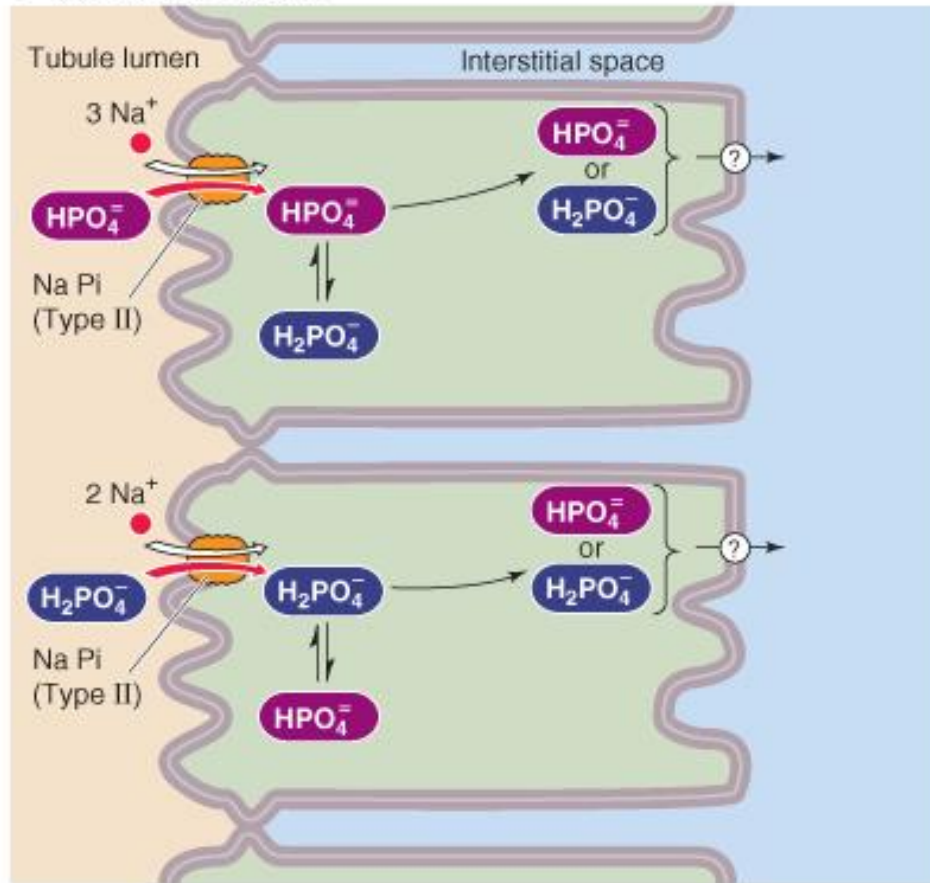
D DISTAL CONVOLUTED TUBULE (DCT)



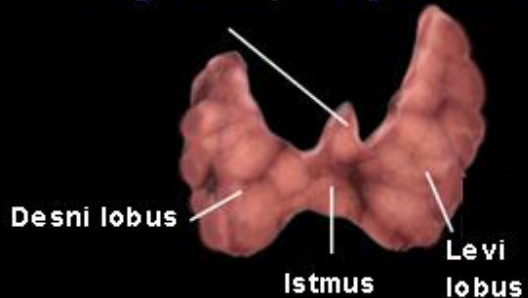
8%

Transport PO_4^{3-} u bubreziima

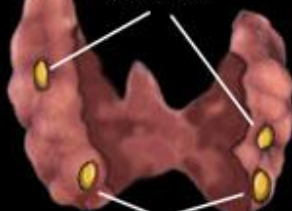
B PROXIMAL TUBULE



Pogled sa prednje strane



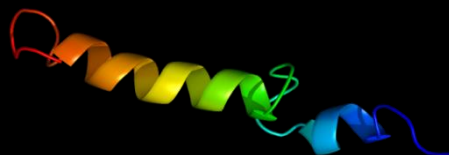
Gornje paratiroidne žlezde



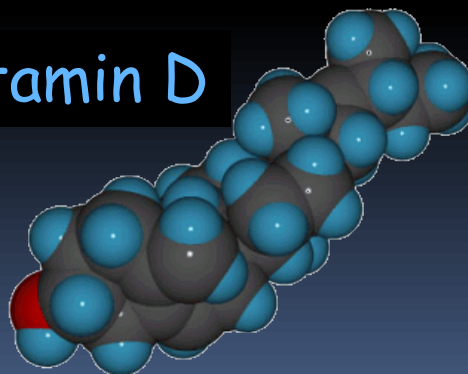
Pogled sa zadnje strane

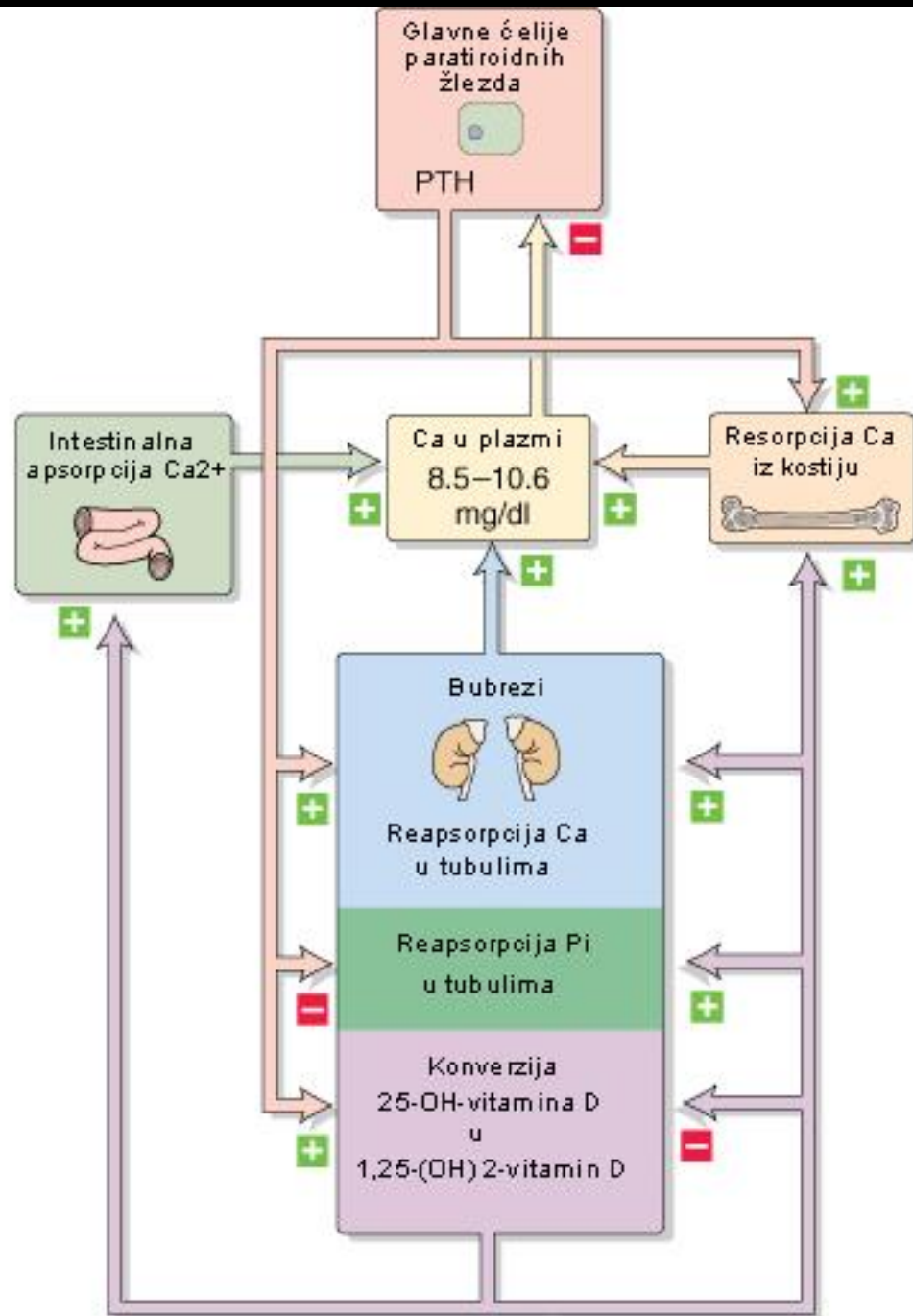


PTH

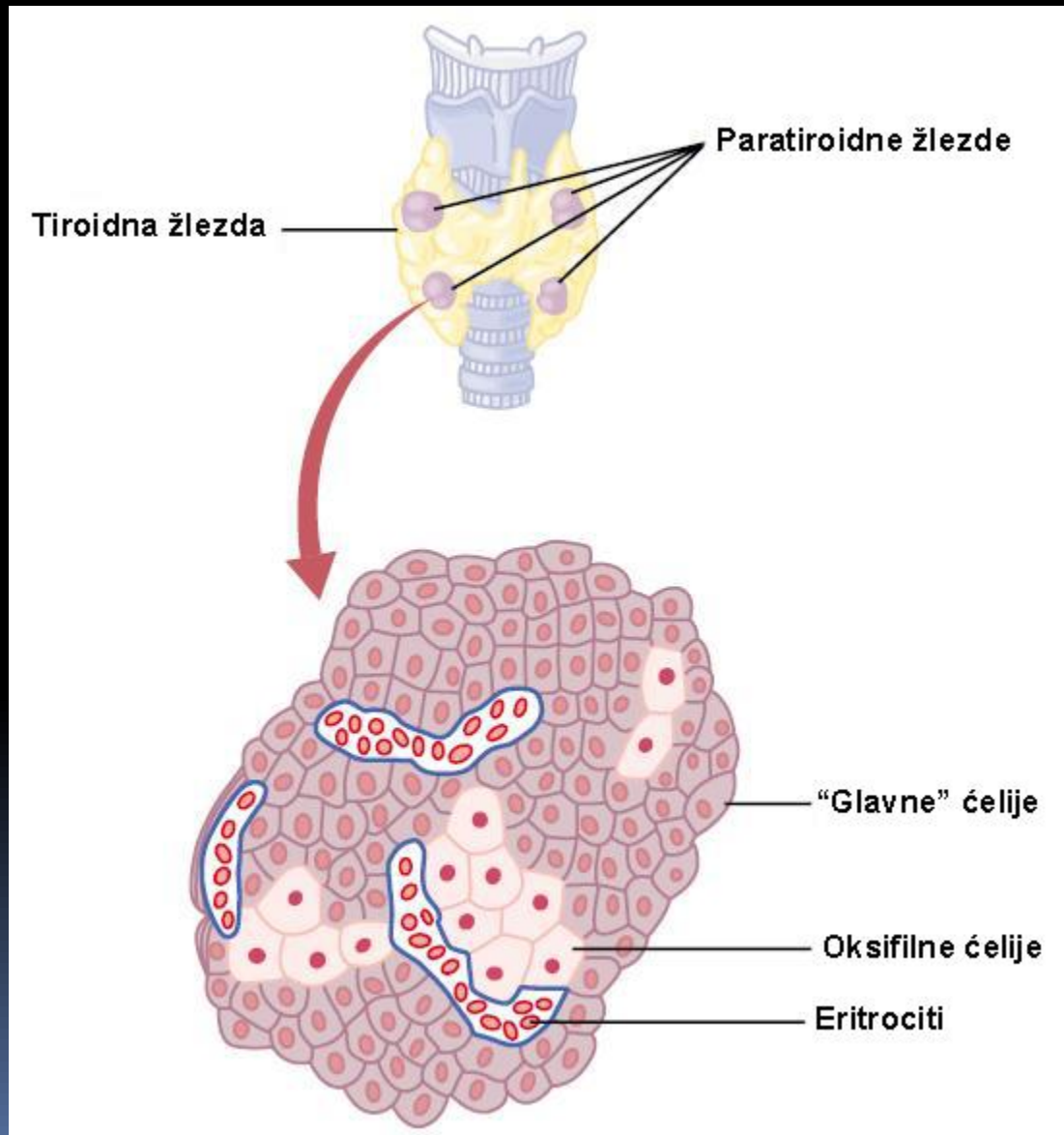


Vitamin D

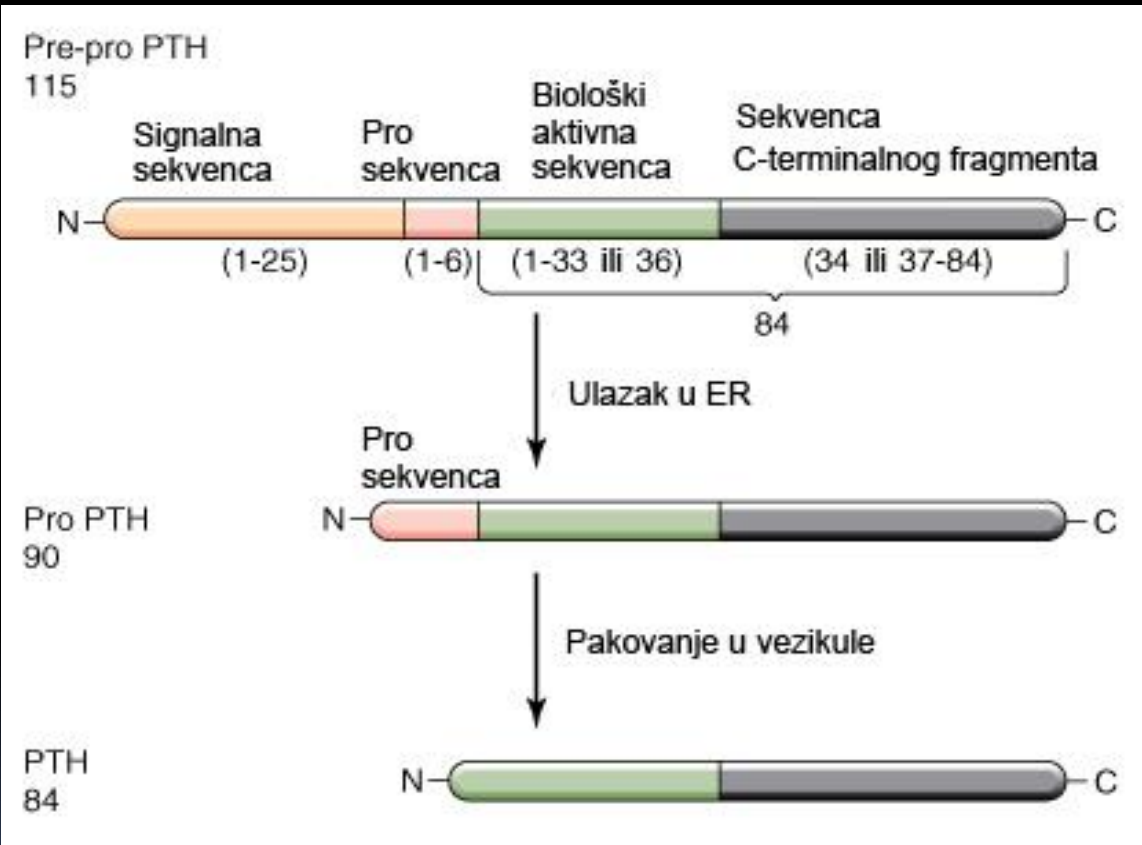




Morfološke odlike paratiroidnih žlezda



Sinteza i transport PTH



70% kontinualno

30% u 6-7 pulseva/sat

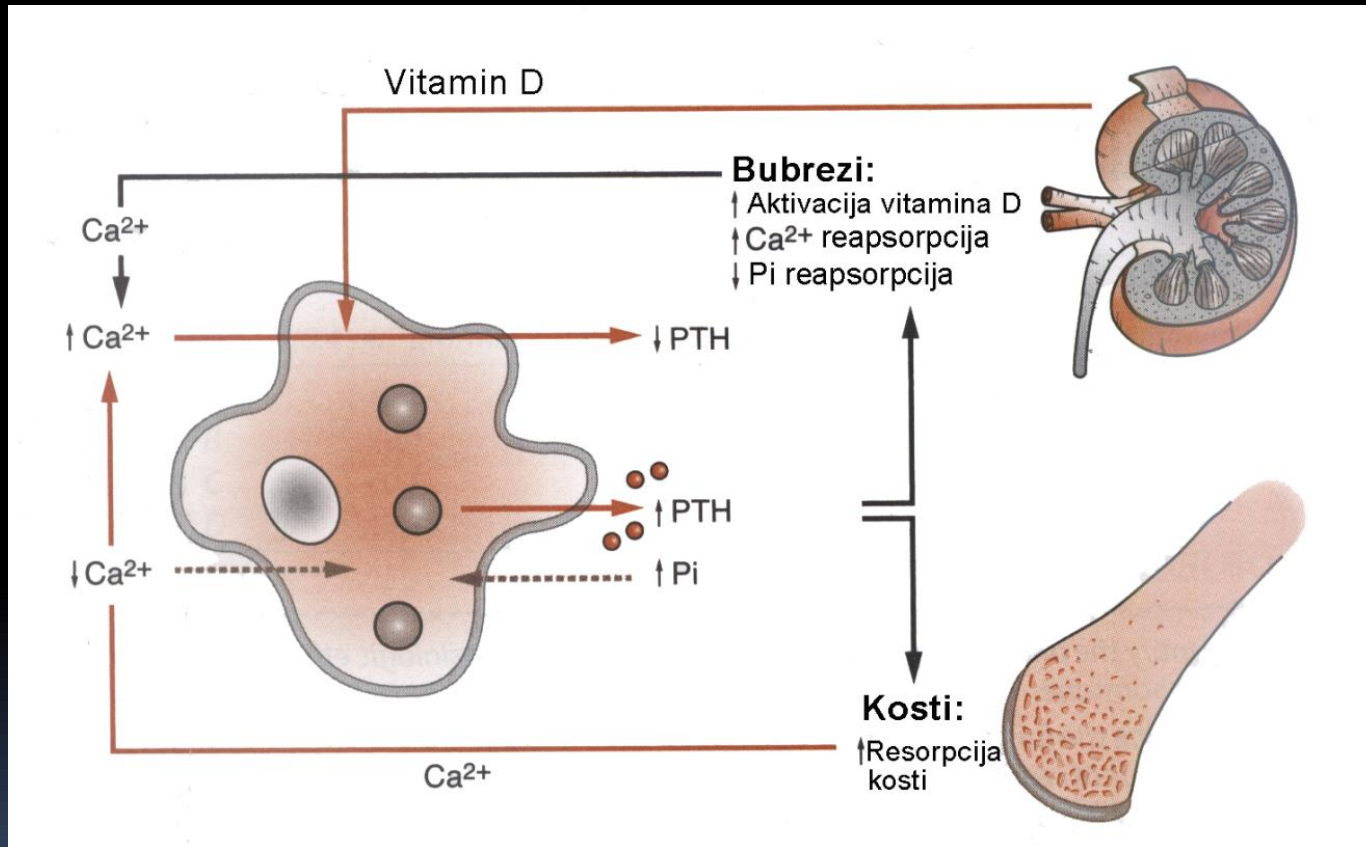
10% intaktni PTH

10% amino terminalni fragmenti

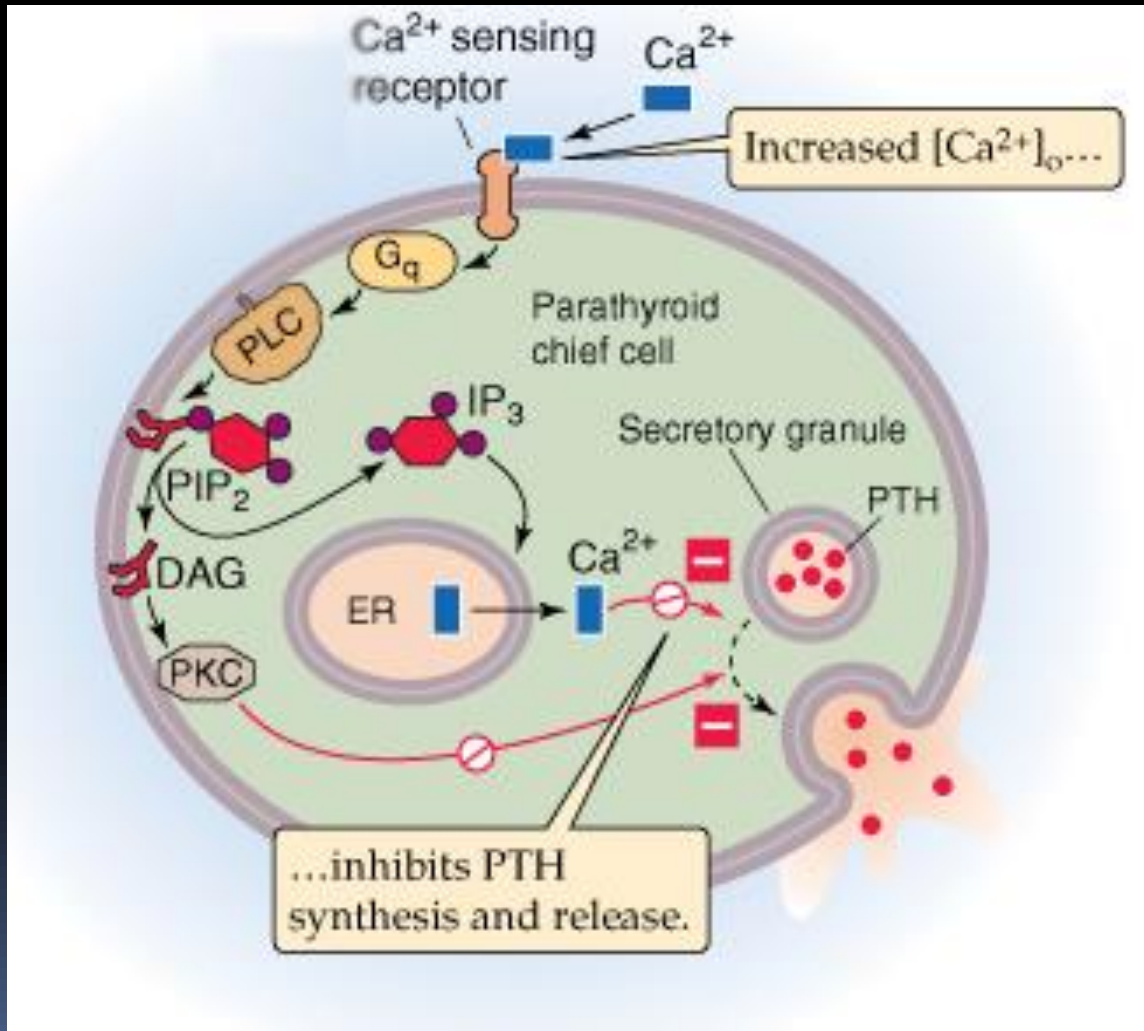
(1-33/36 AK), 4-20 min

80% karboksi terminalni fragmenti (34/38-84 AK)

Regulacija oslobađanja PTH - negativna povratna sprega



Regulacija oslobađanja PTH - molekularni mehanizmi



Pozitivno:

hipokalcemija
hiperfosfatemija
kateholamini (βAR)
blaga hipomagnezemija

Negativno:

hiperkalcemija
vitamin D
teška hipomagnezemija

Fiziološki efekti - bubrezi

PTHr1

Osteoblasti, bubrezi

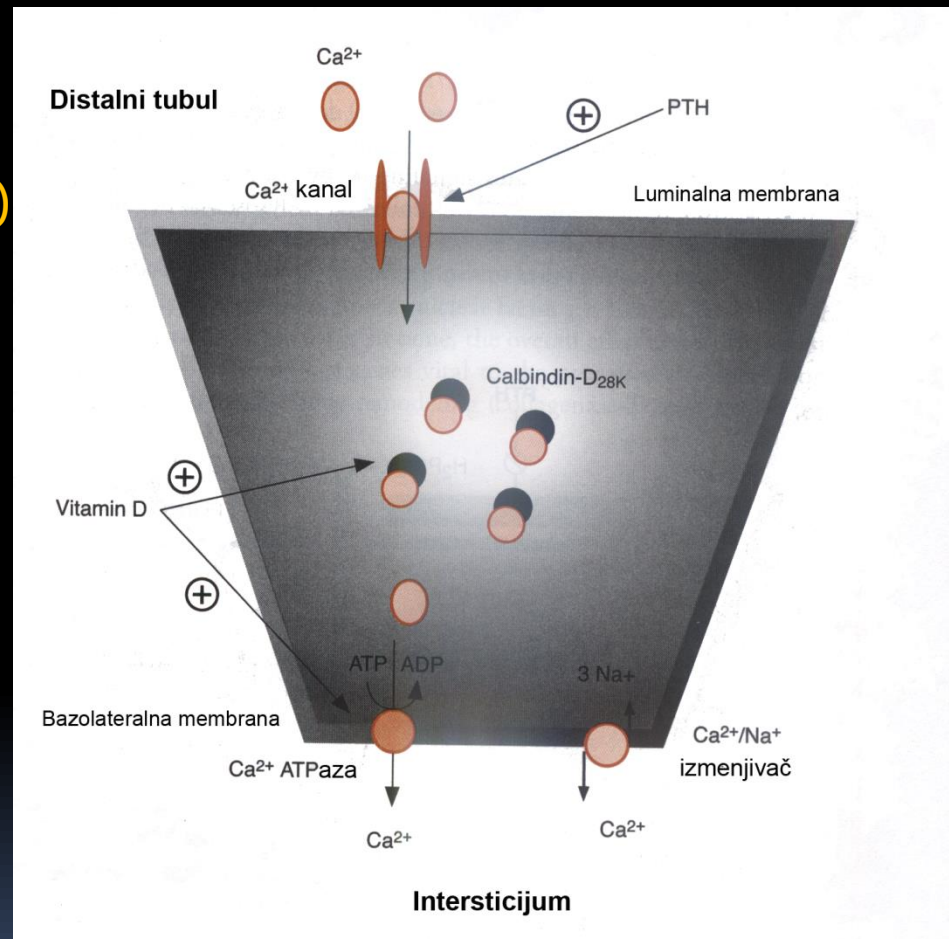
Vezuje PTH i PTHrP (PTH-related protein)

Spregnut sa proteinom G (α_s)

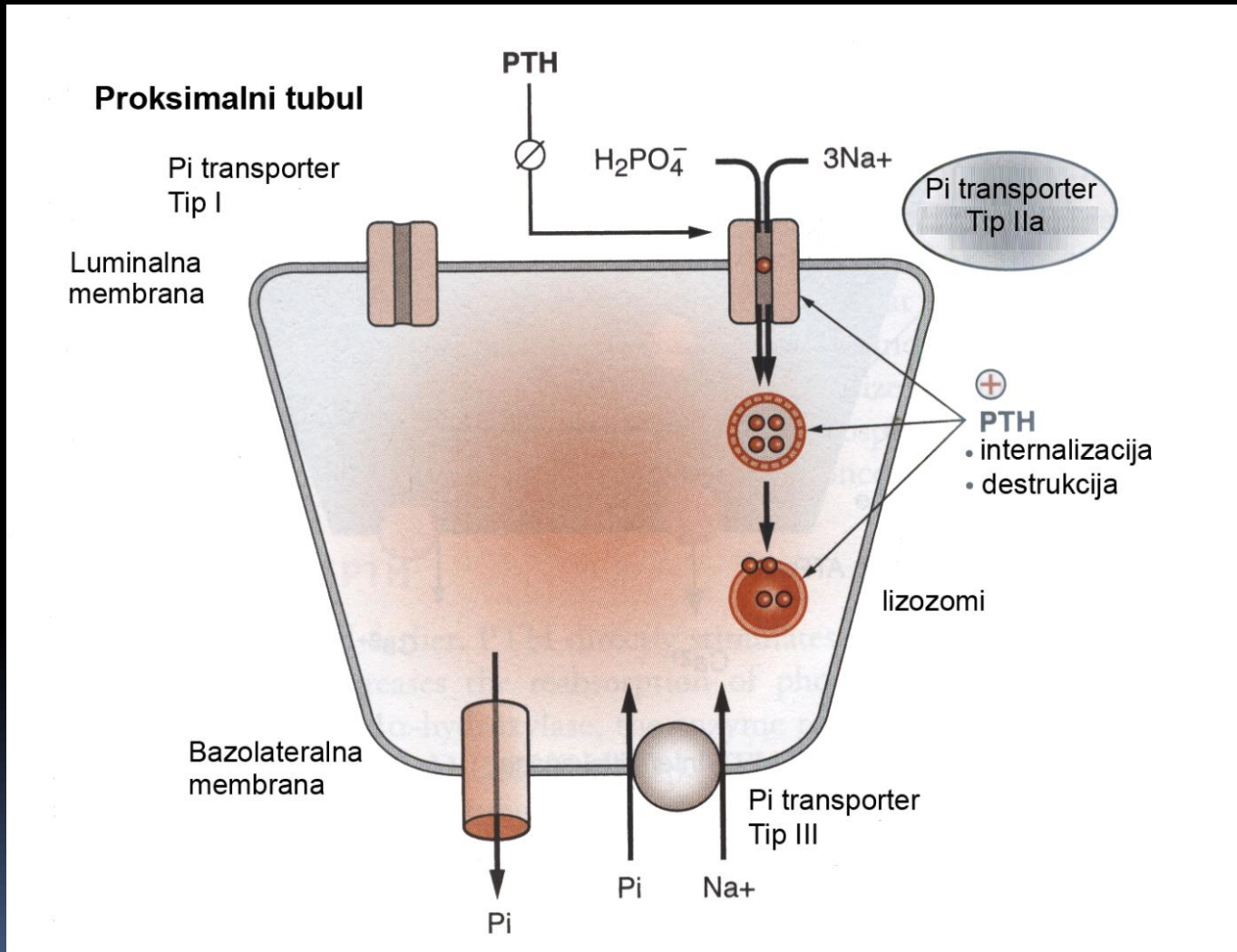
PTHr2

PTHr3

- Stimuliše reapsorpciju Ca^{2+}
- Smanjuje reapsorpciju fosfata
- Stimuliše aktivnost 1α -hidroksilaze



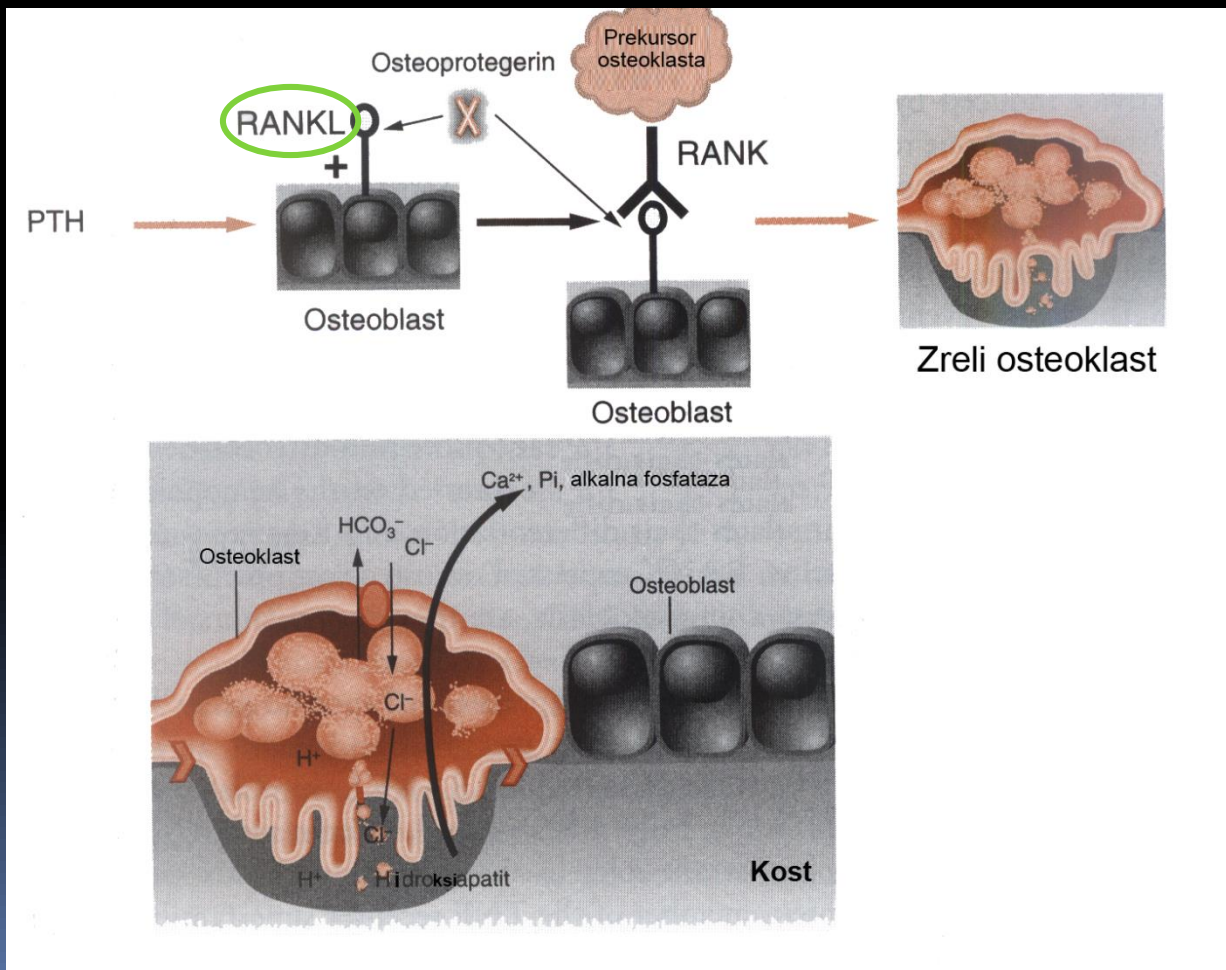
Fiziološki efekti - bubrezi



Fiziološki efekti - kosti

RANKL - receptor activator of nuclear factor- κ B ligand;

(ODF - faktor diferencijacije osteoklasta; ligand za osteoprotegerin)



Poremećena produkcija PTH

Primarni hiperparatiroidizam

hiperplazija paratiroidnih žlezda, adenomi ili karcinomi

hiperkalcemija, hiperkalciurija, urolitijaza

Sekundarni hiperparatiroidizam

smanjenje vitamina D usled zatajenja bubrega

Hipoparatiroidizam

hirurško odstranjivanje žlezda, neoplazije,...

hipokalcemični tetanus

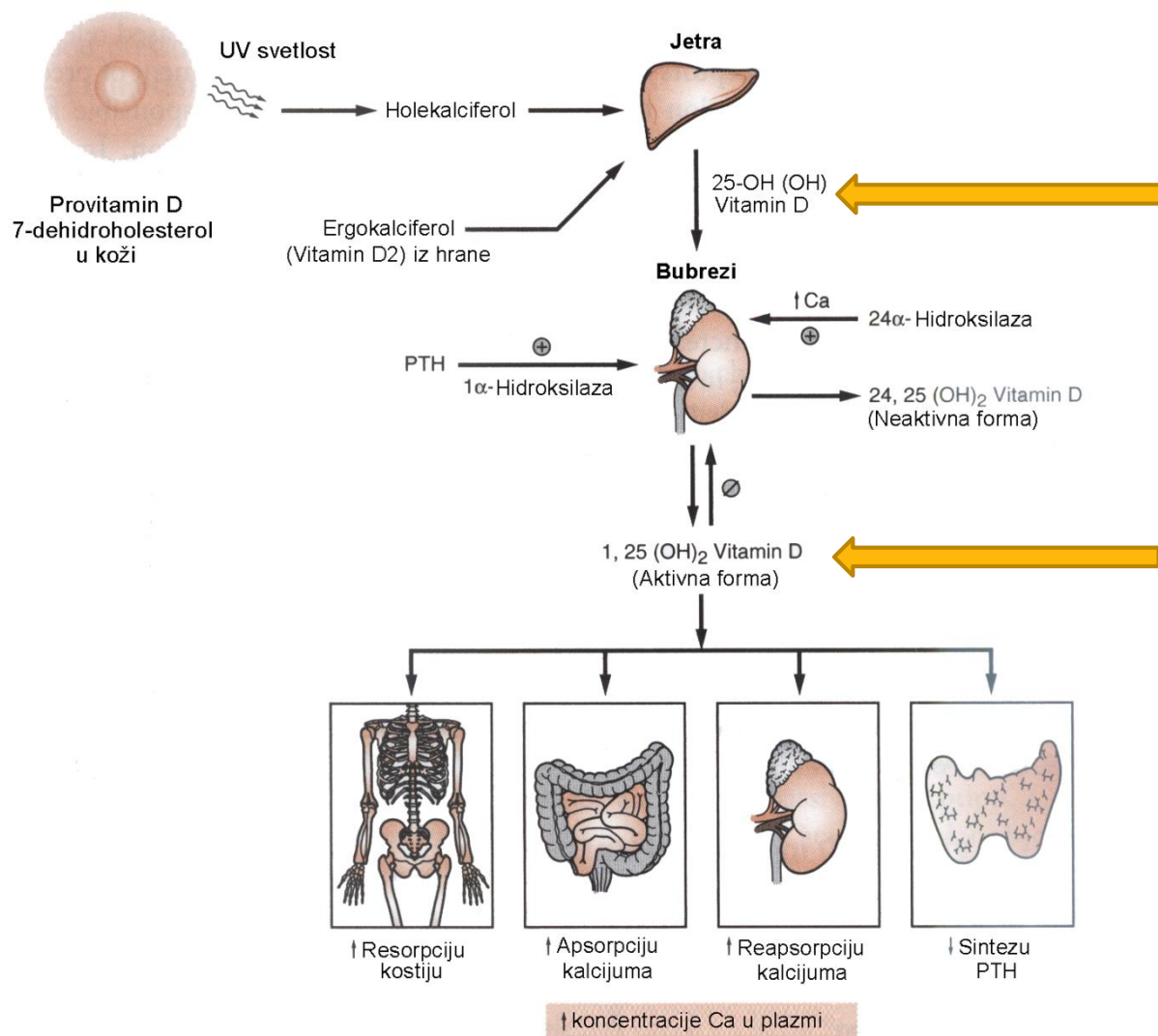
Pseudohipoparatiroidizam

tip I - opšta rezistencija na PTH, TSH, LH i FSH

tip II - bubrežna rezistencija na PTH



Uloga vitamina D u homeostazi kalcijuma



15-60 ng/mL; 15 dana

20-60 pg/mL

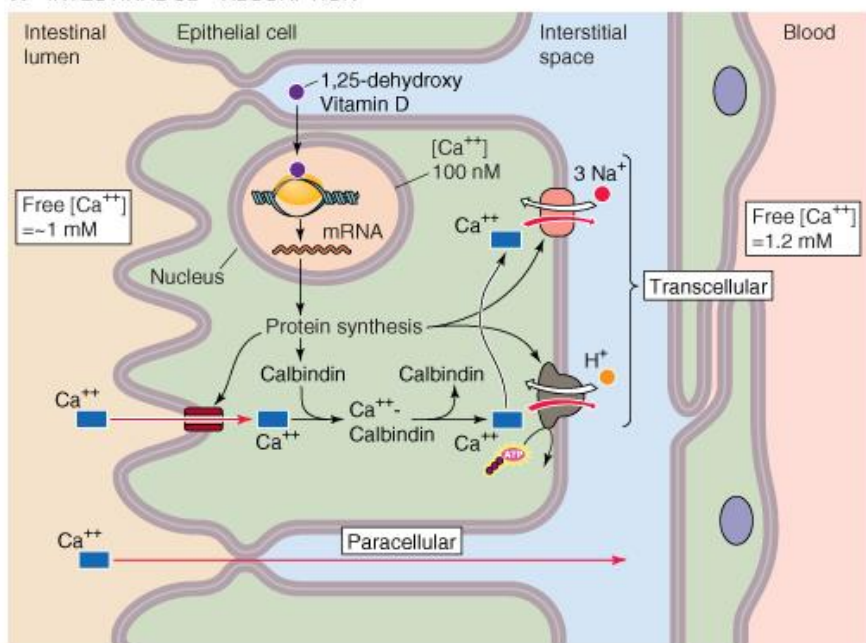
Citoplazmatski receptor.

GI trakt, kosti, bubrezi, paratiroidne žlezde.

Genomski i negenomski efekti.

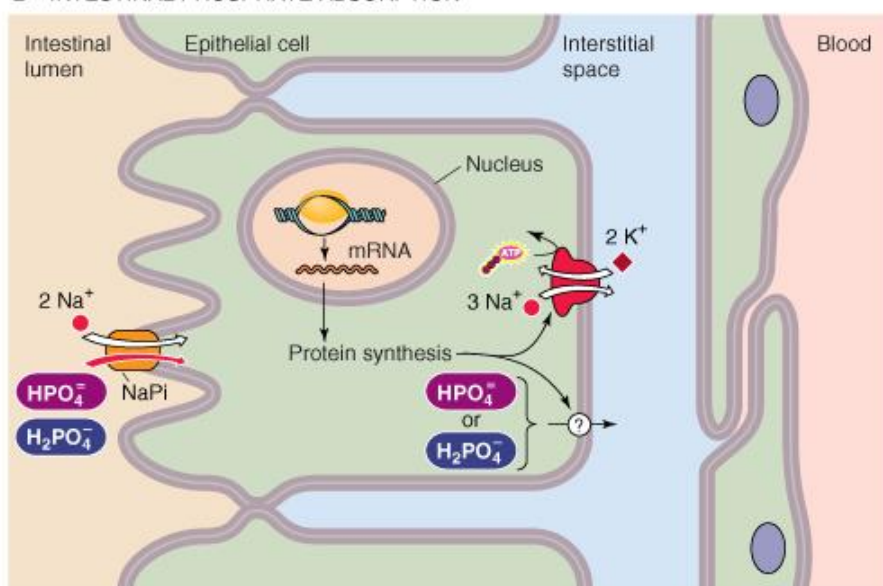
Efekti kalcitriola na apsorpciju kalcijuma i fosfata u enterocitima

A INTESTINAL Ca^{++} ABSORPTION



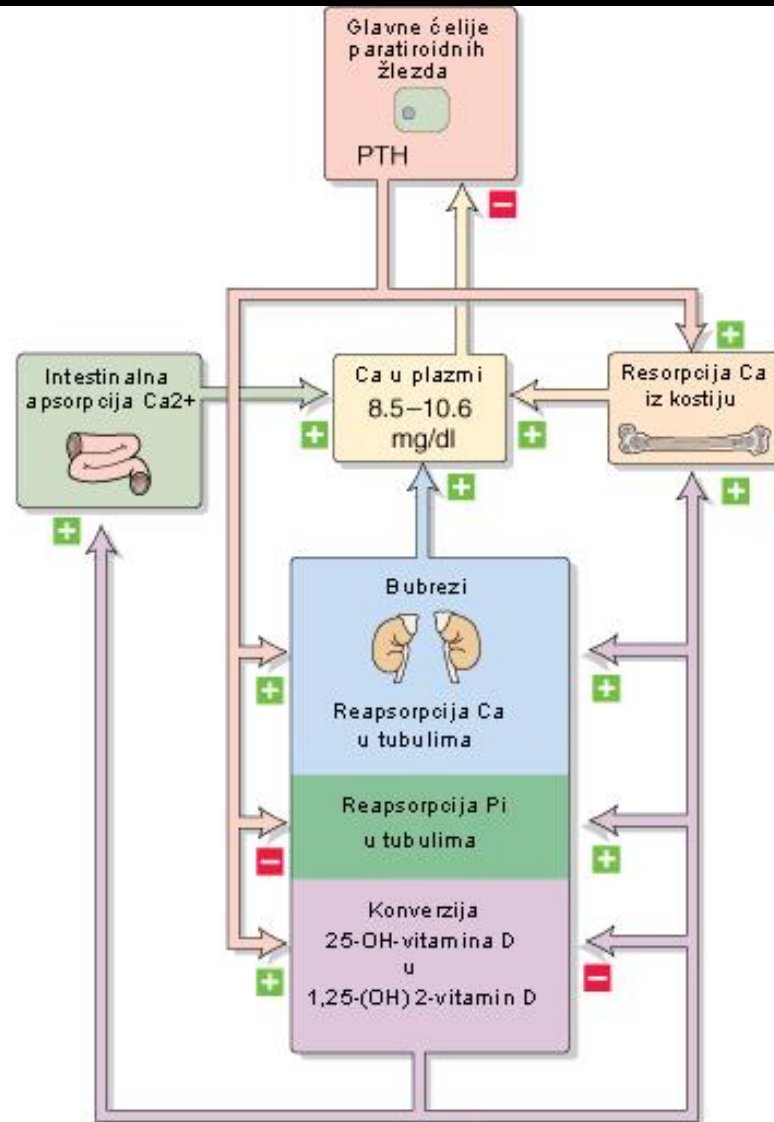
© Elsevier Ltd. Boron & Boulpaep: Medical Physiology, Updated Edition www.studentconsult.com

B INTESTINAL PHOSPHATE ABSORPTION



© Elsevier Ltd. Boron & Boulpaep: Medical Physiology, Updated Edition www.studentconsult.com

Efekti kalcitriola na promet kalcijuma i fosfata kostima i bubrezima



Poremećeni nivoi vitamina D

Prekomerna količina:

- kalcinoze (kalcifikacija mekih tkiva)
- taloženje kalcijuma i fosfata u bubrezima
- povećanje koncentracije Ca^{2+} u plazmi (srčane aritmije)

Nedostatak:

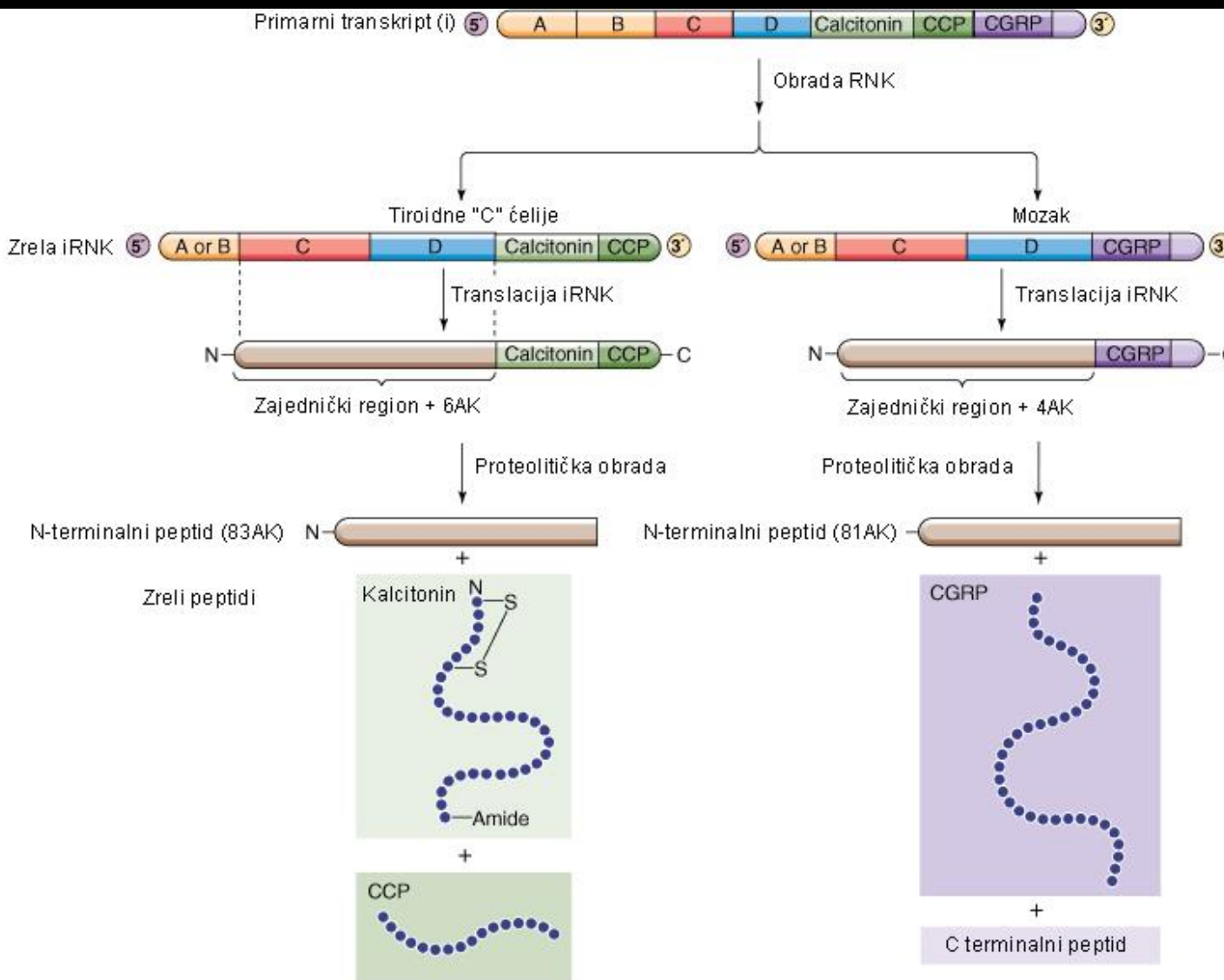
- deformiteti kostiju kod dece (rahitis) i odraslih (osteomalacija)
- hipokalcemija

Sinteza i oslobađanje kalcitonina

$Ca^{2+} > 9\text{mg/dL}$

Poluživot 5 min

Oslobađanje
stimuliše i
gastrin



Uloga kalcitonina na homeostazu Ca^{2+}

- ✓ smanjuje resorpciju kostiju - smanjenje $[\text{Ca}^{2+}]$ i [fosfata]
 - smanjenje diferencijacije i aktivnosti osteoklasta
- ✓ povećava urinarnu ekskreciju Ca^{2+}
- ✓ membranski receptori spregnuti sa proteinima G
- ✓ Prekomerna, kao ni smanjena koncentracija ovog hormona u cirkulaciji ne uzrokuje poremećaje homeostaze Ca^{2+} .
- ✓ Često se koristi kao terapijsko sredstvo u tretiranju hiperkalcemije koja se javlja kao posledica malignih tumora, ili za prevenciju gubitka kostne mase.

Dodatni regulatori metabolizma kostiju i Ca^{2+}

Regulator	Delovanje
PTH	Povećanje resorpcije kosti i koncentracije Ca^{2+} u plazmi
Vitamin D	Povećanje intestinalne apsorpcije Ca^{2+} , resorpcije kosti i koncentracije Ca^{2+} u plazmi
Kalcitonin	Smanjenje resorpcije kosti i koncentracije Ca^{2+} u plazmi
Polni steroidi (androgeni i estrogeni)	Povećanje aktivnosti 1 α -hidroksilaze Povećanje sinteze osteoprotegerina Sprečavanje gubitka kostne mase
Hormon rasta i insulinu sličan faktor rasta	Stimulacija sinteze i rasta kostiju
Tiroidni hormoni	Povećanje prometa kostne mase
Prolaktin	Povećanje reapsorpcije Ca^{2+} u bubrežima, kao i aktivnosti 1 α -hidroksilaze
Glukokortikoidi	Povećanje stope resorpcije kosti, smanjenje sinteze kostiju
Inflamatornicitokini	Povećanje resorpcije kostiju

Hormonska regulacija metabolizma kostiju

Detinjstvo i pubertet

- ✓ prirast se smanjuje kod devojčica nakon prve menstruacije
- ✓ kod dečaka se nastavlja do 17 godine
- ✓ nastanak novih kostiju, remodelovanje, mehanički uticaj
- ✓ maksimum kostne mase oba pola dostižu između 17. i 23. god.
- ✓ ove vrednosti se održavaju do pete dekade života, nakon čega opadaju prosečno za 1% godišnje
- ✓ polni hormoni su važni za ispoljavanje polnog dimorfizma na nivou skeleta

Trudnoća i laktacija

- ✓ mobilizacija Ca^{2+} iz skeleta povećava se u trudnoći i ostaje povišena i tokom prvih meseci laktacije
- ✓ intestinalna apsorpcija Ca^{2+} se povećava
- ✓ bubrežna ekskrecija ovog jona se smanjuje

Vitamin D!

Menopauza/andropauza

- ✓ povećanje kompleksiranog Ca^{2+} i alkalne fosfataze u plazmi, hidroksprolina i Ca^{2+} u urinu, smanjenje apsorpcije Ca^{2+} u GIT
- ✓ estrogenska terapija, bisfosfonati, kalcitonin, PTH, selektivni modulatori receptora za estrogene (raloksifen), analozi vitamina D, fizička aktivnost