

### 3 Význam vápnika, fosfátu a horčíka v organizme, mineralizácia kostného tkaniva

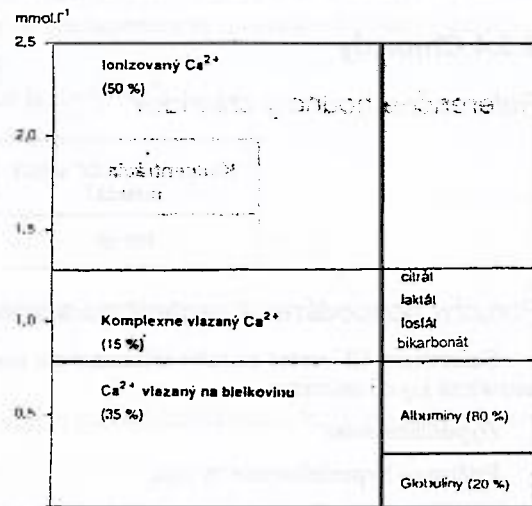
#### 3.1 Vápnik – funkcie a vstrebávanie

Vápnik sa v ľudskom organizme vyskytuje v najväčšom množstve z minerálnych látok (1000 až 1200 g v tele dospelého človeka). Až 99 % vápnika sa viaže v kostiach, kde je základnou zložkou apatitu, ktorá zabezpečuje pevnosť kosti a súčasne je rezervou vápnika v organizme.

Malé množstvo vápnika (4 až 7 g) sa nachádza v telových tekutinách, pričom biologicky účinnou je jeho ionizovaná forma (obr. 32). Dôležitá pre zrážanie krvi, udržiavanie normálnej dráždivosti srdca, svalov a nervov a selektívnej priepustnosti membrán. Pokles plazmatickej koncentrácie ionizovanej frakcie vápnika v plazme môže vyvolať respiračná a metabolická alkalóza.

Vstrebávanie  $Ca^{2+}$  z gastrointestinálneho traktu do krvi zvyšuje kyslé pH prostredia v tráviacej rúre, diéta bohatá na bielkoviny a vitamín D: resorpciu naopak znižuje alkalické pH prostredia v tráviacej rúre, vysoký obsah fosfátov, prítomnosť voľných karboxylových kyselín v potrave (vznik nerozpustných vápenatých mydiel).

Normálny prísun vápnika (0,8 g denne) treba zvýšiť v období rastu a dospievania, v gravidite a počas laktácie na 0,8 až 1,2 g denne. Deti do prvého roka potrebujú 0,35 až 0,5 g vápnika na deň.



Obr. 32. Zastúpenie jednotlivých foriem vápnika v sére

#### Hodnotenie a poruchy koncentrácie vápnika v sére

Fyziologické hodnoty vápnika v sére a moči

Sérum mmol.l <sup>-1</sup>	Moč mmol/24 h
2,25 – 2,75	1,4–8

Koncentrácia vápnika v sére je výsledkom rovnováhy procesov v čreve (príjem a výdaj) v obličkách (glomerulárna filtrácia a spätná tubulárna resorpcia) a v kostiach (výstavba a odbúranie) a preto môžu poruchy v hociktorom z týchto systémov zapríčiniť zmenu fyziologickej hodnoty vápnika v krvi.

#### Poruchy hospodárenia organizmu s vápnikom

##### Hypokalcémia

Pokles plazmatickej koncentrácie vápnika môže nastať pri:

- nedostatočnom vstrebávaní vápnika z čreva
- nedostatku vitamínu D
- hypoparatyroidizmu
- poruchách obličiek, pri ktorých sa zvyšuje vylučovanie vápnika močom

##### Hyperkalcémia

Zvýšenie plazmatickej koncentrácie vápnika môže zapríčiniť:

- hyperparatyroidizmus
- predávkovanie vitamínu D alebo látok podobných vitamínu D
- kostné nádory
- mobilizácia vápnika z kostí
- väčšie zlomeniny, znehybnenie celého tela alebo jeho častí

Pri väčšine porúch so zvýšenou koncentráciou vápnika v krvi sa vápnik vo zvýšenej miere vylučuje močom, pri nízkych koncentráciách vápnika v krvi zisťujeme hypokalcémiu.

### 3.2. Fosfát – funkcie

Zásoba fosforu v organizme je asi 600 g, z čoho 80 % tvorí (spolu s kalciom) anorganickú časť kostí a zubov. Ďalších 10 % fosforu je v sére, kde sa viaže:

- anorganicky – ako hydrofosforečnan ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) a dihydrofosforečnan ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ )
- organicky – napr. vo fosfolipidoch alebo fosfoproteínoch.

Zvyšok fosforu sa nachádza v rôznych fosforečných esteroch a makroergických zlúčeninách vo vnútri bunky.

Fosforečnany v sére a v tkanivách sa zúčastňujú na udržiavaní acidobázickej rovnováhy. Organické fosfátové estery sú dôležité v intermediárnom metabolizme cukrov, tukov, nukleových kyselín. Makroergické fosfátové zlúčeniny (ATP, kreatínfosfát, GTP a iné) sú zdrojom energie pre biologické a endergonické pochody.

Pretože distribúcia fosforu a vápnika v potravinách je podobná, dostatočný príjem  $\text{Ca}^{2+}$  je spojený s dostatočným prísunom fosforu. Ich vstrebávanie z čreva je optimálne pri pomere Ca:P = 1:1 a za prítomnosti vitamínu D.

#### Hodnotenie a poruchy hodnôt fosfátov v sére dospelých

Referenčné hodnoty fosfátov

Sérum mmol.l <sup>-1</sup>	Moč mmol/24 h
0,7 – 1,4	závislé od prívodu

#### Poruchy hospodárenia organizmu s fosfátmi

Zvýšené hodnoty fosfátu v sére sa vyskytujú pri stavoch spojených so zníženým vylučovaním moču, pri vyplavovaní fosfátu z kostí, pri zníženej funkcii prítutných žliaz a rozsiahlych zlomeninách kostí.

##### *Hypofosfatémia*

Hypofosfatémia sa zisťuje pri

- a) nedostatku vitamínu D
- b) porušenej resorpcii fosfátov z tráviacej rúry
- c) zvýšenej funkcii prítutných žliaz

##### *Hyperfosfatúria*

Hyperfosfatúria býva vyvolaná týmito poruchami:

- a) zvýšený metabolizmus organických fosfátových zlúčenín (ťažká telesná práca, strava bohatá na bielkoviny, horúčky)
- b) zvýšená funkcia prítutných žliaz

##### *Hypofosfatúria*

Najčastejšími príčinami hypofosfatúrie sú:

- a) poruchy obličiek spojené so znížením glomerulárnej filtrácie
- b) znížená funkcia prítutných žliaz

### 3.3. Význam horčíka

V organizme dospelého človeka sa nachádza asi 20 g horčíka. Z toho sa 70 % (spolu s vápnikom a fosfátom) viaže v kostiach a zuboch, 1 % sa nachádza v extracelulárnej tekutine. Zvyšok horčíka je uložený intracelulárne (v bunkách je jeho množstvo 10-krát vyššie ako v ECT), čo súvisí s jeho funkciou aktivátora mnohých enzýmov, napr. enzýmov metabolizmu cukrov, tvorby energie a ďalších. Ďalej má horčík dôležitú funkciu pri zabezpečovaní neuromuskulárnej dráždivosti.

Horčík sa resorbuje najmä v tenkom čreve a jeho resorpcia je závislá od resorpcie vápnika. Zdá sa, že tak v čreve, ako aj v obličkovom tubule transport vápnika a horčíka sprostredkujú rovnaké mechanizmy.

#### Poruchy hospodárenia organizmu s horčíkom

Referenčné hodnoty horčíka

Sérum mmol.l <sup>-1</sup>	Moč mmol/24 h
0,7 – 0,95	do 6,8

### Hypermagneziémia

Hypermagneziémia býva vyvolaná týmito poruchami

- a) akútne štádium zlyhania obličiek
- b) redistribúcia: uvoľnenie iónov horčíka z buniek pri nekrotických a ischemických procesoch, pri úrazoch a operáciách, pri predávkovaní vitamínom D (aj hyperkalcémia). Pozor na zvýšenie  $Mg^{2+}$  pri hemolýze analyzovanej krvi (uvoľnenie z erytrocytov)!

### Hypomagneziémia

Príčinami hypomagneziémie bývajú:

- a) nedostatočný príjem: pri podvýžive, malabsorpčný syndróm
- b) zvýšené straty obličkami: chronické poškodenie (nedostatočná spätná tubulárna resorpcia)
- c) zvýšené straty Mg z tráviacej rúry: vracanie, odsávanie, drenáž
- d) hyperaldosteronizmus, ktorý vyvoláva zvýšené vylučovanie  $Mg^{2+}$  (aj  $K^+$ ) a zvýšenú resorpciu  $Na^+$ .

## 3.4 Kostné tkanivo – mineralizácia

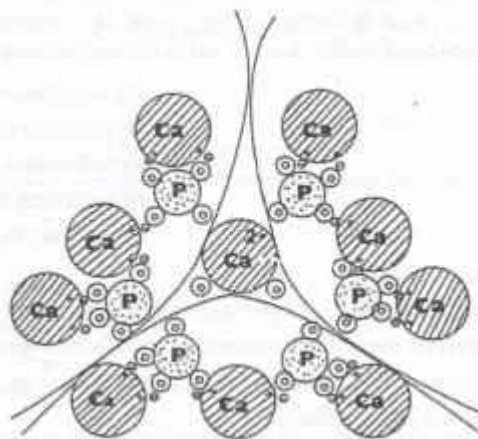
Na tvorbe kostí sa zúčastňujú na seba nadväzujúce dva hlavné mechanizmy.

Z biochemického hľadiska je dôležitá v prvej fáze tvorba kolagénu, ktorý tvorí organický základ pre mineralizačné procesy. Kolagén sa tvorí v osteoblastoch a uvoľňuje sa do medzibunkového priestoru. V druhej fáze mineralizácie vzniká amorfný kalciumfosfát, ktorý postupne tvorí kryštalickú formu hydroxyapatitu. Pre jeho vznik je dôležitá aktivita osteoblastov. V nich tvorená alkalická fosfatáza umožňuje odštepovaním fosfátu z organických fosfoesterov zvýšiť lokálne koncentráciu anorganického fosfátu. V prítomnosti vápnika takto vznikajú predpoklady na vznik hydroxyapatitu, ktorý sa viaže na štruktúry kolagénu.

Tvorbu kryštalickej formy hydroxyapatitu (obr. 33) inhibuje anorganický pyrofosfát, ktorý zabraňuje precipitácii kalciumfosfátu z roztokov a premenie amorfného kalciumfosfátu na hydroxyapatit. Aj v regulácii týchto procesov je dôležitá aktivita alkalického fosfatázy, ktorá pravdepodobne má aj pyrofosfatázovú aktivitu. Štiepením pyrofosfátu takto umožňuje mineralizáciu.

Aktivita alkalického fosfatázy v sére je ukazovateľom činnosti osteoblastov. Aktivita kostného izoenzýmu v sére sa preto v období rastu a v situáciách spojených s prestavbou kostí zvyšuje.

Procesy odbúravania kostí sú sprostredkované činnosťou osteoklastov. V molekulových mechanizmoch osteolýzy sa uplatňuje posun pH do kyslej oblasti, vyvolaný zvýšenou tvorbou kyseliny citrónovej a kyseliny mliečnej. Aj to umožňuje pôsobenie kyseliny fosfatázy, ktorá spoločne s aktivitou kolagenázy sa uplatňuje pri procesoch deštrukcie kostného tkaniva.



Obr. 33. Štruktúra hydroxyapatitu

## 3.5 Regulácia množstva vápnika a fosfátu v organizme

Procesy mineralizácie a demineralizácie sú regulované a závislé od dvoch hlavných mechanizmov. Prvým je metabolizmus vápnika a fosfátu, pričom rozhodujúcu úlohu má ich koncentrácia v extracelulárnej tekutine. Vitamíny, najmä vitamín D a hormóny, paratyreín (parathormón) a kalcitonín okrem priameho účinku na metabolizmus kostí, ovplyvňujú procesy mineralizácie aj reguláciou plazmatickej koncentrácie vápnika a fosfátu.

Druhá regulačná úroveň sa uplatňuje ovplyvnením aktivity a množstva osteoblastov a osteoklastov. Na tejto úrovni pôsobí hlavne paratyreín.

Z hľadiska regulácie hladiny kalcia a fosfátov je dôležité si uvedomiť, že organizmus má snahu zachovať konštantný súčin koncentrácie Ca a P v plazme.

Na regulácii hladiny fosfátov a kalcia v krvi sa zúčastňuje najmä hormón prištítnych žliaz – paratyreín – polypeptid, ktorý sa skladá z 84 aminokyselín. Tvorba a vylučovanie tohto hormónu závisí od koncentrácie vápnika

v krvi. Znížená koncentrácia vápnika stimuluje uvoľňovanie paratyrínu do krvi, zvýšená koncentrácia vápnika potlačí jeho tvorbu.

Paratyрін zvyšuje plazmatickú koncentráciu vápnika týmito mechanizmami:

a) Ovpľyvnúje vstrebávanie vápnika z čreva. Zvýšené vstrebávanie vápnika a fosfátov z čreva zabezpečuje paratyрін nepriamo stimuláciou tvorby metabolicky aktívneho vitamínu D<sub>3</sub> (1,25-dihydroxycholecalciferolu) v obličkách. Aktívna forma vitamínu D zvyšuje syntézu bielkovín, zodpovedných za transport kalcia a fosfátu v čreve a v kostiach (pozri Vitamíny, obr. 22).

b) Ovpľyvnúje metabolizmus kostí. Zvyšuje činnosť osteoklastov a vyvoláva demineralizáciu kostného tkaniva, čo má za následok zvýšené vyplavovanie Ca<sup>2+</sup> a fosfátov z kostí do krvi. V mechanizme tohto procesu sa predpokladá, že zvýšená tvorba kyseliny citrónovej a mliečnej účinkom paratyrínu je príčinou zvýšenej rozpustnosti kostí v kyslom prostredí. Toto pH súčasne umožňuje aktiváciu kyslých fosfatáz osteoklastov, ktoré rozrušujú kostné tkanivo. Zvýšená resorpcia kostí vyvolaná paratyřínom znamená vyplavenie väčšieho množstva fosfátu (spolu s kalcium) do krvi. Aby sa zachoval konštantný súčin koncentrácie týchto dvoch iónov, musí sa prebytočný fosfát vylúčiť, čo zabezpečí paratyрін prostredníctvom ovpľyvnenia činnosti obličiek.

c) Ovpľyvnúje činnosť obličiek, kde zvyšuje spätnú tubulárnu resorpciu vápnika z primárneho moču do krvi, čím klesá vylučovanie vápnika močom. Paratyрін súčasne zvyšuje vylučovanie fosfátov močom, potlačením ich spätnej tubulárnej resorpcie.

### 3.6 Využitie stanovenia fosfomonoesteráz a kyseliny citrónovej

#### 3.6.1 Fosfomonoesterázy

Fosfomonoesterázy majú dôležitú úlohu pri mineralizácii kostí a regulácii koncentrácie vápnika a fosfátu v sére. Okrem tejto funkcie majú dôležité funkcie aj v iných orgánoch, kde je najmä aktivita fosfatáz pôsobiacich v neutrálnej a alkalickej oblasti spojená s transportnými procesmi látok cez membrány a aktivita kyslej fosfatázy, lokalizovaná v lyzozómoch, súvisí s hydrolytickým štiepením látok v bunkách obsahujúcich fosfomonoesterázovú väzbu.

Fosfatázy sú stredne špecifické enzýmy zo skupiny hydroláz, ktoré odštepujú kyselinu fosforečnú z rôznych organických fosfátových esterov, napr. nukleotidov, fosfolipidov, cukorných fosfátov a pod. Podľa optimálneho pH, pri ktorom fosfatázy štiepia fosfátové estery, delíme tieto na: 1. alkalické (pH optimum 7 až 10), 2. kyslé (pH optimum 4,5–6). Kyslé a alkalické fosfatázy patria k nefunkčným enzýmom plazmy, ktorých aktivita v sére stúpa:

- a) ak sa tvoria v nadbytku následkom patologickej funkcie orgánov, v ktorých tieto enzýmy vznikajú
- b) ak nemôžu byť dostatočne vylúčené z organizmu
- c) pri väčšom rozpade alebo priepustnosti buniek tkanív bohatých na tieto enzýmy.

##### 3.6.1.1 Alkalické fosfatázy

Fyziologické hodnoty aktivity alkalickej fosfatázy v sére (nkat.l<sup>-1</sup>)

Deti:	0,7 – 5,8
Dospelí	0,7 – 3
V gravidite	0,7 – 5

#### *Stavy spojené so zvýšením aktivity alkalickej fosfatázy v sére*

Hodnoty alkalickej fosfatázy v sére stúpajú pri zvýšenej činnosti prítušných žliaz, keď sa následkom zmien metabolizmu kostí zvýši činnosť osteoblastov, ďalej pri metastázach do kostí a kostnom sarkóme. Aktivita alkalických fosfatáz v sére sa zvyšuje aj v období rastu, keď je zvýšený fosfátový metabolizmus. V gravidite je dôležitým zdrojom alkalických fosfatáz placenta. Alkalické fosfatázy sa tvoria najmä v osteoblastoch, v pečeni a v bunkách lymfatického systému, odkiaľ sa uvoľňujú do krvi. Z nej sa vychytávajú v pečeni a odtiaľ sa žľou dostávajú do tráviacej rúry. Preto aktivita alkalických fosfatáz stúpa pri obštrukcii žľočových ciest. Aj poškodenie pečeneových buniek môže zapríčiniť zvýšenú aktivitu alkalických fosfatáz v sére.

#### *Znížená aktivita alkalických fosfatáz v sére*

Aktivita alkalických fosfatáz v sére sa znižuje pri týchto stavoch:

a) hypofosfatazémii – vrodenej chybe, pri ktorej sa v tkanivách netvorí alkalická fosfatáza, v dôsledku čoho klesá koncentrácia anorganického fosfátu v sére

- b) zníženej funkcie prištítnych žliaz
- c) nedostatku vitamínu C
- d) spomalenom raste detí

Alkalická fosfatáza má izoenzýmy, ktoré pochádzajú z kostí, pečene, čreva a placenty. Stanovením aktivity jednotlivých izoenzýmov alkalických fosfatáz zvýšime diagnostickú hodnotu tohto biochemického ukazovateľa.

### 3.6.1.2 Kyslá fosfatáza

Aktivitu kyslej fosfatázy (pH optimum 5,5) v sére za fyziologických podmienok v podstate určuje kyslá fosfatáza prostaty, erytrocytov, trombocytov a kostí.

Izoenzým kyslej fosfatázy, pochádzajúci z prostaty je tartarát-labilný, čo sa využíva na rozlíšenie pôvodu tohto izoenzýmu.

#### Referenčné hodnoty v sére

Celková kyslá fosfatáza:	80 – 250 nka.l <sup>-1</sup>
Prostatická kyslá fosfatáza:	do 70 nkat.l <sup>-1</sup>

### Poruchy aktivity kyslej fosfatázy v sére

Aktivita kyslej fosfatázy stúpa najmä pri:

- a) karcinóme prostaty (s metastázami)
- b) akútnom rozpade krvných elementov
- c) zvýšenej funkcie prištítnych žliaz
- d) metastázach nádorov do kostí

Za vzostup frakcie inhibovateľnej vínanom (tartarátom) zodpovedá najmä izoenzým z prostaty. Izoenzým inhibovateľný formaldehydom zodpovedá kyslej fosfatáze erytrocytov.

### 3.6.2 Kyselina citrónová, funkcia a poruchy

Kyselina citrónová je trikarboxylová kyselina, ktorá má úlohu pri tvorbe a mineralizácii kostného tkaniva:

a) v osteoblastoch pre správnu funkciu treba jej koncentráciu udržiavať na vhodnej hladine, lebo nadbytok kyseliny citrónovej znižuje rozpustnosť vápnika. Vyvážovaním vápnika sa takto kyselina citrónová podieľa na regulácii koncentrácie voľného Ca<sup>2+</sup>, a tým na regulácii mineralizácie kostného tkaniva.

b) v osteoklastoch, kde nastáva osteolýza pri posunutí pH do kyslej oblasti zvýšenou tvorbou kyseliny citrónovej a mliečnej.

Kyselina citrónová má dôležitú úlohu v metabolických pochodoch organizmu:

- a) ako medziprodukt reakcií citrátového cyklu
- b) ako alosterický regulačný efektor enzýmov v metabolizme cukrov a tukov. Citrát inhibuje fosfofruktokinázu a aktivuje izocitráthydrogenázu a acetylkoenzým A-karboxylázu
- c) ako transportná forma acetylkoenzýmu A z mitochondriového do extramitochondriového priestoru. Acetyl-CoA tvorený v mitochondriách nemôže prechádzať mitochondriovou membránou do cytoplazmy, kde sa využíva na syntézu mastných kyselín (po jeho predchádzajúcej karboxylácii na malonyl-CoA).

### Posudzovanie hodnôt kyseliny citrónovej v krvi a v moči

Koncentrácia kyseliny citrónovej v krvi a vylučovanie močom stúpa pri zvýšenej produkcii parathormónu, pri zlomeninách kostí (dekalifikácia) a pri hypervitaminóze D.

Znížené hodnoty kyseliny citrónovej sú pri rachitíde (nedostatok vitamínu D) a hypoparatyreóze.