

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.

**ONEMOCNĚNÍ ZPŮSOBENÁ
PORUCHAMI KALCIOFOSFÁTOVÉHO
METABOLISMU**

maxdorfjessenius

1 METABOLISMUS KALCIA

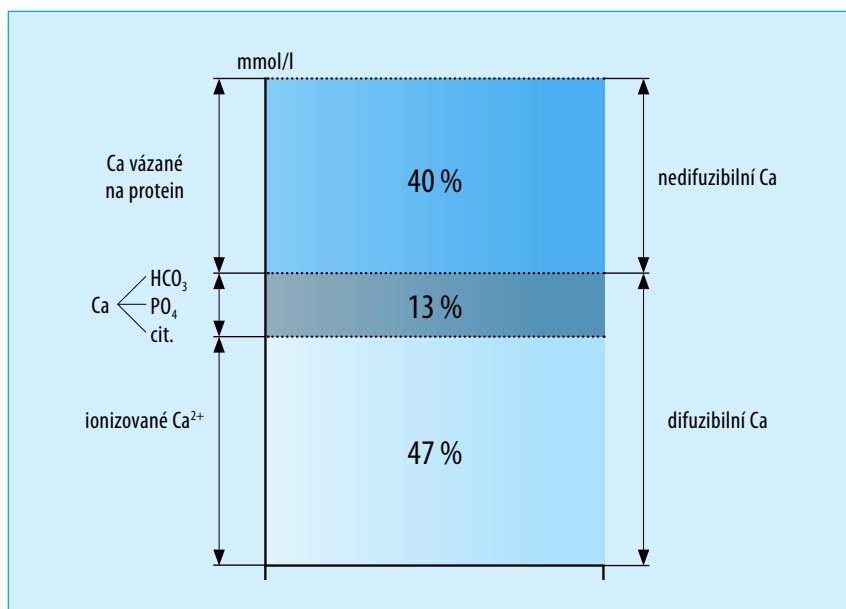
Kalcium je jeden z nejvýznamnějších kationtů lidského organismu. Jde o pátý nejčastěji se vyskytující prvek v lidském těle. Je vitálně důležitý pro aktivitu tkání, ale jeho nadměrná intracelulární koncentrace vede ke smrti buňky. Adekvátní množství kalcia v jeho ionizované formě je nutné pro normální funkci všech buněk. Nezbytnost udržování extracelulární koncentrace kalcia na stálé úrovni vyplývá z vitální úlohy iontů kalcia pro neuromuskulární dráždivost, funkci kardiovaskulárního aparátu, elektrofyziologii hladkého svalstva, adhezi destiček, krevní koagulaci, funkci buněčných membrán, jejich pasivní permeabilitu a stabilitu membránových struktur, z jeho účasti na četných enzymových reakcích a na regulaci sekrece bílkovinných hormonů (tab. 1.1).

Důležitá úloha kalcia při nervovém přenosu a při kontrakci srdečního a kosterního svalu je známa již od doby klasických studií Ringera v 19. století. Veliké množství kalcia se nachází v podpůrných tkáních. Kalcium vstupuje do řady buněčných a molekulárních procesů. Změny jeho koncentrace v buňkách regulují enzymatické aktivity v tak důležitých buněčných dějích, jako je svalová kontrakce, sekrece a dělení buněk.

Ionty kalcia mají významnou roli ve vnitrobuněčné signalizaci, slouží jako sekundární posel při zahajování a regulování velkého množství elektrických a biochemických jevů v buňkách. Kalciové ionty se podílejí na kontrole genové exprese, jsou vitálně důležité pro kontrakci všech typů svalů, působí jako nitro-buněčný regulátor metabolismu buňky. Kalcium se váže na fosfolipidy a jiné

■ **Tabulka 1.1** Fyziologická úloha kalcia

- | |
|-----------------------------------------|
| • Účast v řadě intracelulárních procesů |
| • Svalový stah |
| • Nervové impulzy |
| • Aktivace enzymů |
| • Uvolnění hormonů |
| • Krevní koagulace |
| • Buněčná membránová propustnost |
| • Strukturální role v kostech a zubech |



Obr. 1.1 Frakce sérového kalcia

membránové složky, a také na cytoskelet buněk, a tím pomáhá udržovat tvar buněk. Kalcium působí jako regulátor při transportu jiných iontů přes iontové kanály, jako např. kalcium dependentní kaliové a chloridové kanály.

Asi 1,3 kg kalcia (zhruba 2 % tělesné hmotnosti) má normální 75kg člověk. Přibližně 99 % kalcia je pak v kostech a zubech obsaženo v krystalcích hydroxyapatitu $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$, 1 % v buňkách měkkých tkání a 0,1 % v extracelulární tekutině. Malé množství kalcia v kostech, přibližně 1 %, je kalcium rychle směnitelné s extracelulární tekutinou a přispívá k rychlé regulaci koncentrace kalcia v extracelulární tekutině. Jde o rychlý přestup kalcia v řádu minut z povrchu kosti do oběhu za součinnosti osteocytů a tapetových buněk (lining cells). Během puberty dojde téměř k zdvojnásobení zásob kalcia v kostech. Koncem druhé dekády je většina kalcia v kostech zabudována, i když u mužů během třetí dekády může ještě dojít k malému navýšení (William 1992).

Zásobování různých druhů tkání kalciovými ionty je zajištěno jen tehdy, udržuje-li se homeostáza kalcia také na systémové úrovni, to znamená v celém těle. Koncentrace celkového sérového kalcia se pohybuje mezi 2,15 a 2,75 mmol/l, fyziologický význam má ale pouze jeho ionizovaná část. Průměrná hodnota ionizovaného kalcia je 1,15–1,27 mmol/l. Je to kolem 50 % celkového kalcia v séru a ostatních extracelulárních tekutinách. Zbytek je vázán na albumin (40–45 %) nebo komplexován s anionty, jako je fosfát, bikarbonát nebo citrát (asi 5–10 %) – obr. 1.1.

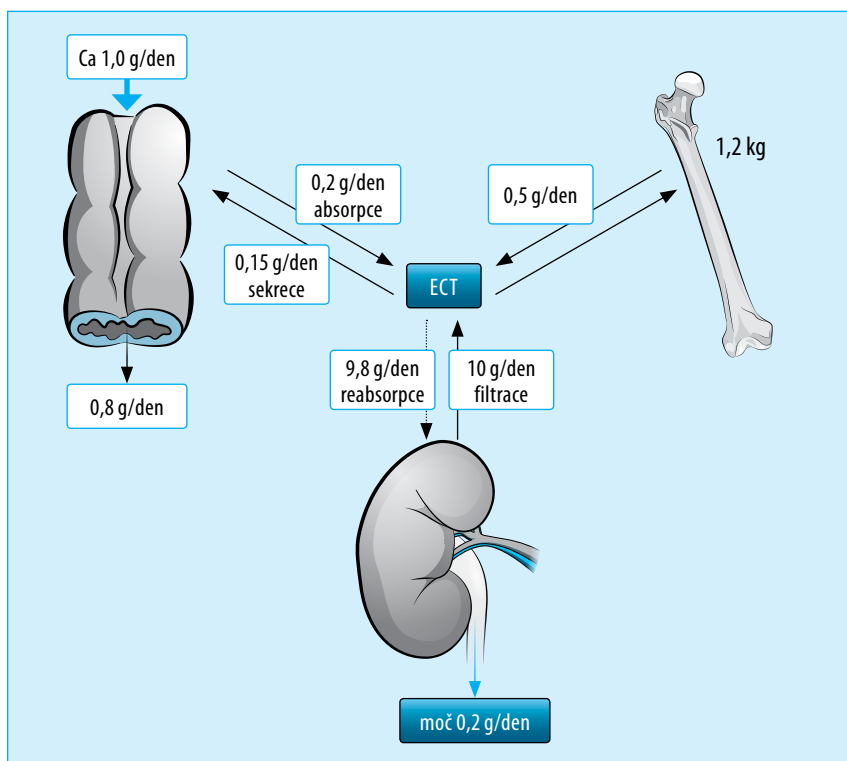
Blokátory kalciového kanálu jsou heterogenní skupinou látek blokujících průnik ionizovaného kalcia do buněk hladkého svalstva cév a myokardu. Platí pro ně, že mění kinetiku otevírání a zavírání kalciových kanálů (především typu L) buněčných membrán. Tento mechanismus vede k dilataci v systémovém i koronárním řečišti a k poklesu periferní cévní rezistence s následným poklesem krevního tlaku. Dochází k snížení intracelulárního kalcia vedoucímu ke snížení svalové kontrakce. V srdci pokles kalcia, které je k dispozici pro každou kontrakci, vede ke snížení srdeční kontraktility. V tepnách pokles kalcia vede k menší kontrakci hladké svaloviny tepen a ke zvýšení arteriálního průměru, jev se nazývá vazodilatace. Vazodilatace snižuje celkový periferní odpor, zatímco pokles srdeční kontraktility snižuje srdeční výdej (blokátory kalciových kanálů nefungují na hladkou svalovinu žil). Vzhledem k tomu, že krevní tlak je dán srdečním výdejem a periferním odporem, krevní tlak klesá. Blokátory kalciových kanálů jsou zvláště účinné při periferní rezistenci větších tepen, jedné z nejčastějších příčin zvýšeného systolického krevního tlaku u starších pacientů (Garland 2011).

1.1 SYSTÉMOVÁ HOMEOSTÁZA KALCIA

V mimobuněčné tekutině (krev, mezibuněčný prostor) je 1,2 g kalciových iontů jednak ve formě nedifuzibilní, vázané na proteiny, a jednak v ionizované formě. 40–45 % kalcia je vázáno na bílkoviny, 50 % je ionizováno a 5–10 % tvoří komplex s kyselinami. Při poklesu albuminemie je nutné kalcemii korigovat. Normální hodnoty kalcia v séru jsou 2,25–2,65, u ionizovaného kalcia pak 1,15–1,27 mmol/l. Při stanovení kalcemie je nutné dodržovat anaerobní odběr, zabránit venostáze a co nejdříve měřit (Jabor 2008). V kostech dospělého člověka je fixováno 1300 g (33 mol) kalcia. Pro stálý obsah kalcia v krvi je důležité vstřebávání kalcia ze střeva, jeho vylučování močí, potem, výkaly a ukládání v kostech nebo mobilizace kalcia z kostí (obr. 1.2).

Přesuny kalcia a fosfátu mezi jednotlivými oddíly extracelulární a intracelulární tekutiny jsou regulovány především třemi hormony, a to PTH, kalcitoninem (CT) a aktivním metabolitem vitamínu D kalcitriolem.

Změny ionizovaného kalcia aktivují krátkodobé (minuty a hodiny) a dlouhodobé (dny až týdny) homeostatické odpovědi. Snížení kalcia vede k rychlému uvolnění PTH z hlavních buněk příštítných tělísek, které je následovně během 15–30 minut zvýšením produkce PTH pomocí snížení intracelulární degradace PTH. Během hodin pak dojde k zvýšení hladiny mRNA pro preproparathormon (PreProPTH), jež je výsledkem zvýšení genové transkripce. PTH se váže na povrchové receptory ledvinných buněk a zvyšuje reabsorpci kalcia a inhibuje reabsorpci fosfátu během minut. V kosti PTH působí pravděpodobně přes osteoblasty na osteoklasty a během 1–2 hodin zvyšuje kostní resorpci. Zároveň PTH zvyšuje přeměnu vitamínu D na aktivní metabolit kalcitriol, zvyšující resorpci



Obr. 1.2 Přehled výměny kalcia v organismu

kalcia střevem. Dlouhotrvající hypokalcemie proto vede k hyperplazii příštítných tělísek. Návrat kalcemie k normě přímo inhibuje syntézu a sekreci PTH, aktivní metabolit vitamínu D kalcitriol má silný inhibiční účinek na expresi PTH genu, ale také na proliferaci buněk příštítných tělísek a sekreci PTH.

Na druhé straně hyperkalcemie snižuje sekreci PTH, vede k potlačení exprese PTH genu, snižuje se ledvinná reabsorpce a mobilizace kalcia z kosti a absorpce kalcia střevem přes sníženou aktivaci vitamínu D na aktivní metabolit. Uvolňuje se kalcitonin, účinkující na osteoklasty (obr. 1.3).

PTH je nejmocnější a také hlavní regulátor koncentrace extracelulárního kalcia. Zvyšuje koncentraci iontů kalcia v extracelulární tekutině přímým účinkem na kost, ledvinu a nepřímým účinkem na střevo. Zvýšení koncentrace kalcia v extracelulární tekutině má negativní vliv na příštítná tělíska, potlačuje jejich sekreci. Pro působení PTH na střevo a kost je nutná přítomnost vitamínu D. Vitamin D má vliv především na resorpci kalcia střevem a mineralizaci kosti. V játrech je aktivován na aktivní metabolit kalcidiol a ten pak v ledvině na kalcitriol. Aktivace vitamínu D na metabolity je dána sníženou hladinou kalcia,

1.4 VYLUČOVÁNÍ KALCIA LEDVINAMI

Za fyziologických podmínek je bilance kalcia vyrovnaná a je umožněna souhrou střevní absorpce a vylučování kalcia ledvinami. Vylučování kalcia je ovlivňováno příjmem minerálů, koncentrací kalcia a fosforu v séru a působením PTH a vitamínu D. Kalcium se z těla ztrácí močí, stolicí a v malém množství i potem. Ledviny hrají klíčovou roli v udržování minerálové homeostázy, zejména homeostázy kalcia, a PTH hraje hlavní roli ve stimulaci jak kalciové reabsorpce (proximální tubulus), tak i vylučování (distální nefron). Vylučování kalcia závisí na filtrované náloži kalcia a několika dalších faktorech, jako je hladina PTH, vylučování natria, sérová koncentrace kalcia a magnesia, příjem kalcia a jeho absorpce, a konečně na acidobazické rovnováze (Kurokawa 1994). Denně je v glomerulech filtrováno 225 mmol kalcia (asi 8 g) a 98 % je za fyziologických podmínek reabsorbováno v tubulech. Při tubulární reabsorpci kalcia se uplatňují tyto činitele: CaSR, TRPV kanály, chloridové kanály, kaliové kanály, Na-K-2Cl-kotransportér, claudiny, protonové pumpy, výměníky aniontů a pH tělesných tekutin.

Z organismu se kalcium vylučuje především močí. Membránou glomerulu prochází do tubulární tekutiny jen ionizované kalcium a kalcium vázané v komplexech s anionty. U zdravých jedinců se 65 % profiltrovaného množství zpětně vstřebává v proximálním tubulu pasivní paracelulární cestou. Epitel proximálního tubulu je lehce prostupný a kalcium je reabsorbováno paralelně s natriem a vodou paracelulárně. Až 20 % kalcia se vstřebává v tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky paracelulární cestou při pozitivním elektrickém napětí generovaném v lumen Na-K-2Cl pumpou kalcium senzitivního receptoru (CaSR); 15 % se pak vstřebává v distálním tubulu. V tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky reabsorpce kalcia probíhá hlavně pasivně paracelulárně, ačkoliv se zde může objevit i aktivní transcelulární transport. Účinný paracelulární transport kalcia a magnesia vyžaduje přítomnost bílkoviny paracellin-1. Mutace genu pro paracellin-1 je příčinou vzácného syndromu nadměrného vylučování kalcia a magnesia (Simon 1999). Do moči odchází 2 % profiltrovaného množství (Suki 1996). V proximálním stočeném kanálku je kalciová reabsorpce těsně spojena s reabsorpcí natria, kalcium je reabsorbováno s vodou stejně jako natrium, přibližně ve stejné koncentraci, jakou má ve filtrovaném podílu. Proximální tubulus se vyznačuje vysokým stupněm permeability pro kalcium. Většina kalcia reabsorbovaného proximálním kanálkem je reabsorbována pasivně (paracelulárně). Jen malé množství se vstřebává transcelulárně, ale mechanismus reabsorpce není objasněn. Domníváme se, že kalcium vstupuje do buněk kalciovými kanály a je z buněk vypuzováno pomocí kalcio-natriové výměny nebo kalciovou pumpou. Tubulární reabsorpce vody a kalcia je v proximálním kanálku inhibována velkým obsahem solí, cAMP, glukózou, inzulinem, acetazolamidem, acidózou a deplecí fosfátů. Distální tubulus reabsorbuje 15 % filtrovaného kalcia

2.2 PŘÍČINY HYPERKALCEMIE

1. Hyperkalcemie se zvýšeným PTH

- ~ primární hyperparatyreóza (adenom, hyperplazie)
- ~ MEN 1 a 2
- ~ léčba lithiem
- ~ familiární hypokalcicurická hyperkalcemie

2. Hyperkalcemie způsobená nádory

- ~ solidní tumory s metastázami (PTHrP)
- ~ solidní tumory bez metastáz (cytokiny)
- ~ hematologické malignity (cytokiny)

3. Vitaminem D způsobené hyperkalcemie

- ~ intoxikace vitamínem D
- ~ granulomatózní onemocnění (kalcitriol)

4. Hyperkalcemie s vyšším kostním metabolismem

- ~ hypertyreóza
- ~ imobilizace
- ~ thiazidy
- ~ intoxikace vitamínem A

5. Hyperkalcemie způsobená renálním onemocněním

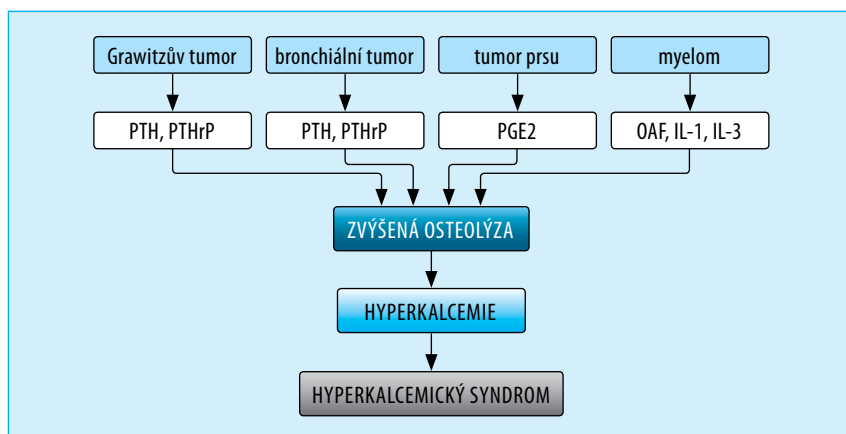
- ~ sekundární hyperparatyreóza

2.2.1 Hyperkalcemie spojená s maligním onemocněním

Přibližně jedna třetina až jedna polovina všech tumorů metastazuje do kostí. Kosti jsou třetí nejvýznamnější lokalitou pro metastazování po játrech a plicích. Jsou však tumory, které mají kost jako predilekční místo metastázy: jde především o tumory prsu, prostaty, štítné žlázy, ledvin, plic, rekta, močového měchýře a hrdla děložního.

Hyperkalcemie působená nádory se vyskytuje až u 30 % nemocných s nádorovým onemocněním. V anglosaské literatuře se uvádí pod názvem, který ji plně vysvětluje, jako „local osteolytic hypercalcemia“. Je obvykle důsledkem zvýšené kostní resorpce u nemocných s kostními metastázami (obr. 2.1).

Tři hlavní mechanismy vedoucí k hyperkalcemii jsou PTHrP (parathormonu podobný peptid), lokální faktory a kalcitriol. Tumory, jež působí hyperkalcemii, jsou karcinom prsu (20–40 %), karcinom plic (5–15 %), plasmocytom (více než 30 %) a lymfom (2 %). Většina nemocných s hyperkalcemií způsobenou nádorem má pokročilé onemocnění s velmi špatnou prognózou (Stewart 2005). Hyperkalcemie spojená s nádory může být klasifikována do čtyř skupin. Za **prvé** jde o **lokální osteolytická ložiska** s vystupňovanou osteolýzou vedoucí k hyperkalcemii. Faktory, které vedou k hyperkalcemii, jsou interleukiny 1 a 6 (IL-1, IL-6), TNF, prostaglandin E2 (PGE2) a RANKL. Jde o plasmocytom, karcinom prsu a lymfomy. Osteoklasty maligního onemocnění jsou stimulovány stejnými faktory,



Obr. 2.1 Nejčastější příčiny maligní hyperkalcemie

jaké se účastní normální kostní resorpce (Goltzmann 2001). Některé tumory jsou schopny produkovat přímo RANKL (myelom, karcinom prostaty nebo leukemie s T buňkami). Rozeznáváme dva typy metastazování: osteolytické a osteoplastické metastázy. Osteolytické jsou mnohem častější a jsou také častěji spojovány s hyperkalcemií. Tumorózní buňky metastazují do kosti po uvolnění z primárního tumoru. Jednou uvolněné buňky z primárního tumoru jsou pasážovány cirkulací do kostní dřevě, kde migrují širokými sinusoidami do endostálního povrchu kostního. Buňky pak produkují mediátory, které aktivují osteoklasty (Mundy 1991).

Pozorujeme nahromadění osteoklastů v sídle metastatických ložisek v kosti. Připojení zhoubné buňky na cílovou kostní strukturu je kritickým momentem pro nidaci. K tomu je používáno zvláštních molekul buněčné adheze (CAM – cell adhesion molecules), které jsou schopny ovlivňovat invazivitu a proliferaci tumoru. Zhoubné buňky mají schopnost ovlivňovat produkci CAM buněk. V biochemii nacházíme normální hladinu sérového fosfátu, snížené hladiny iPTH a kalcitriolu a zvýšení kostních markerů osteoklastické resorpce.

2.2.2 Humorální hyperkalcemie u maligních onemocnění

Za druhé jde o **humorální hyperkalcemii**, jež je nejčastější hyperkalcemií u nádorů a je způsobena produkcí PTHrP. Tumory, jež způsobují humorální hyperkalcemii, jsou skvamózní karcinomy, karcinomy prsu, ledvin, močového měchýře a některé lymfomy. PTHrP je schopen vyvolat hyperkalcemii, nacházíme hypofosfatemii, ale pozor: nízkou hladinu kalcitriolu. Nemocní s humorální hyperkalcemií mají větší hyperkalciurii než nemocní s PHPT. Důkaz, že jde o hyperkalcemii humorálního typu, je založen na tom, že nemocní nemají metastázy, hyperkalcemie je reverzibilní s odstraněním tumoru a biopsie z kosti

ukazují výraznou osteoklastickou aktivitu bez invaze tumoru do dřene. Je nyní jasné, že většina případů humorální hyperkalcemie je způsobena zvýšenou produkcí PTHrP, který působí hyperkalcemií. PTHrP má ale rovněž schopnost vyvolat zvýšené vstřebávání kalcia ledvinami. Tento účinek na vstřebávání kalcia v distálním tubulu je ovšem podstatně slabší než u PTH. Proto také nemocní s primární hyperparatyreózou mají menší hyperkalciurii než nemocní s humorální hyperkalcemií při malignitě. Nemocní s humorální hyperkalcemií mají hladinu kalcitriolu nízkou, stejně tak i hladinu imunoreaktivního PTH. Ukazatele kostní resorpce (hydroxyprolin, D-PYD a PYD) jsou zvýšeny, zatímco ukazatele kostní novotvorby (ALP, B-ALP, osteokalcin) sníženy (Nakayama 1996). Pacienti mají suprimovanou hladinu iPTH a zvýšenou hladinu PTHrP. Hyperkalcemie objevující se u nádoru je nepříznivým prognostickým znamením a léčba spočívá v odstranění tumoru nebo příčiny hyperkalcemie (Roodman 2003).

Některé lymfomy obsahují 1α -hydroxylázu a produkují aktivní formu vitamínu D – kalcitriol, který zvyšuje resorpci kalcia střevem. Jde o nesmírně vzácnou příčinu hyperkalcemie, popsanou asi u 30 nemocných s lymfomem. Cirkulující hodnoty kalcitriolu v plasmě byly výrazně zvýšené. Jde patrně o neregulovatelnou konverzi kalcidiolu na kalcitriol. Sérové hladiny PTH byly sníženy.

Hyperkalcemie se vyskytuje u 40 % pacientů s T buněčnou leukemií nebo lymfomem a u 8,5 % pacientů s B-non-Hodgkinovým lymfomem (B-NHL). Příčinou je tzv. humorální hyperkalcemie u malignit (HHM), způsobená nadprodukcí buď PTHrP, nebo kalcitriolu [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$].

Konečně může jít o **ektopickou produkci PTH**, což je opět velice vzácná příčina hyperkalcemie. Ve zjištěných případech šlo o oviskový karcinom bronchogenní, karcinom ovaria a thymom. Hladiny PTH po odstranění tumoru poklesly. Ačkoliv z klinického pohledu k tomu dochází velice zřídka, je zde u některých tumorů možnost ektopické produkce PTH.

Léčba tumorů včetně metastáz patří onkologům. V poslední době se do přední léčby metastáz do kosti dostaly bisfosfonáty. U myelomu kontinuální podávání klodronátu snižuje riziko fraktur. Bisfosfonáty neobsahující dusík působí na úrovni inaktivní ATP a užívají se především k léčení nádorových metastáz. K nim patří klodronát (Bonafos amp. 300 mg, cps. 400 mg, Lodronát amp. 300 mg, cps. 400 mg), podáváme v dávce 300 mg i.v. 4–6 dní po sobě. Je možné ale použít i bisfosfonáty obsahující dusík, jako je pamidronát (Pamitor) – podáváme i.v. 60 až 90 mg během 4 hodin jednorázově u nemocných s hyperkalcemií v rozmezí 3,0 až 3,4 mmol/l se sledováním poklesu kalcemie. U nemocných s kalcemií nad 3,5 mmol/l je možné použít dávku až 90 mg i.v. Tato dávka oddálí další metastázy karcinomu prsu (Hortobagyi 1996). **Zoledronát (Zometa)** se používá v infuzi v dávce 4 nebo 8 mg podle tíže hyperkalcemie. Je možné rovněž podávat antagonisty RANKL; denosumab (Prolia) je jedním z nejučinnějších antiresorpčních přípravků. Způsobuje rychlý a významný pokles osteoresorpce. K léčbě metastáz solidních tumorů je k dispozici denosumab 120 mg **Xgeva Amgen 120 mg v 1 ml**, podává se jednou za 4 týdny s.c.

V klinické praxi je nejčastější příčinou HP odstranění příštítných tělísek při operaci štítné žlázy (**získaná HP**). Jde o jejich náhodné odstranění při operaci štítné žlázy nebo během agresivní operace příštítných tělísek u PHPT. Symptomy HP se většinou dostaví během 24–48 hodin. Jako **tranzitorní HP** se označuje HP po úspěšném odstranění adenomu příštítného tělíska (hungry bone, sleeping parathyroid glands).

Autozomální dominantní hypokalcemie (ADH) je způsobena aktivační mutací kalcium senzitivního receptoru. Tato mutace vede k nepřiměřenému potlačení sekrece PTH při subnormálních hodnotách kalcemie. ADH zůstává často nepoznána pro mírnou hypokalcemii. V biochemii je výskyt hyperkalciurie, hypokalcemie, hyperfosfatemie a hypomagnesemie a tato je zhoršena při pokusu léčit hypokalcemii kalcielem nebo vitamínem D. Pak se může vyskytovat dokonce nefrokalcinóza. **Nemocní s ADH mají hladinu PTH na dolní hranici normálních hodnot. Hypoparatyreóza má nedetekovatelný PTH, pseudohypoparatyreóza pak vysoký PTH.** Asymptomatické nemocné se nedoporučuje léčit, u symptomatických stačí ulevit od klinických symptomů a není třeba dosahovat normokalcemie. Při léčbě vitamínem D a kalcielem se doporučuje podávat hydrochlorothiazid k podpoření resorpce kalcia tubuly ledvin (Leinhardt 2000). Do této skupiny se řadí také Bartterův syndrom V. Bartterův syndrom je heterogenní skupina autozomálních hereditárních poruch elektrolytové homeostázy. Patří sem hypokalemická alkalóza, ztráta minerálů ledvinami, hypotenze, hyperreninový hyperaldosteronismus, hyperkalciurie a nefrokalcinóza. Máme 6 typů tohoto syndromu a typ V, způsobený inaktivační mutací CaSR, má hypokalemickou alkalózu, hyperreninismus, hyperaldosteronismus a k tomu hypokalcemii.

Destrukce příštítných tělísek se může vyskytovat také jako součást autoimunitního polyglandulárního syndromu.

Velice zajímavou příčinou hypokalcemie je **pseudohypoparatyreóza**, což je skupina poruch charakterizovaná biochemickým obrazem hypoparatyreózy (hypokalcemie, hyperfosfatemie) a zvýšené sekrece PTH s poškozenou odpovědí cílových orgánů na PTH (viz kap. 16 Hypoparatyreóza).

Hemochromatóza a zvýšené vychytávání mědi jsou rovněž možné etiologické faktory neúčinnosti aktivity příštítných tělísek, přeplněných železem nebo mědí. Hemochromatóza: u nemocných s thalassemia major, u nichž jsou časté transfuze, se může vyskytovat infiltrace příštítných tělísek železem (Gertner 1979). Byly rovněž popsány případy infiltrace příštítných tělísek mědí u Wilsonovy choroby (Carpenter 1983).

3.1.1 Onemocnění tenkého střeva jako příčina hypokalcemie

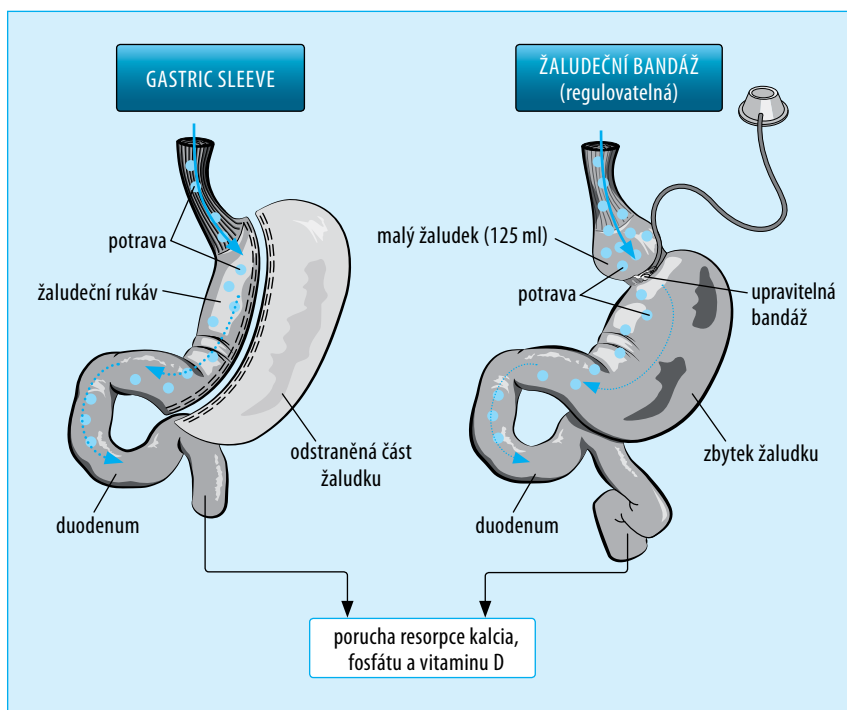
Zažívací trakt je hlavní cestou resorpce kalcia a vitamínu D. U normálních lidí tvoří zdroj vitamínu D jednak strava, jednak kůže. Protože zažívací trakt je hlavním místem resorpce kalcia a vitamínu D, není překvapivé, že jeho poruchy jsou příčinou hypokalcemie. U řady onemocnění zažívacího, hepatobiliárního

a pankreatického systému je porušena resorpce vitamínu D a jeho metabolitů a také resorpce kalcia.

Onemocnění tenkého střeva nebo chirurgický zásah v oblasti tenkého střeva a žaludku vedou k hypokalcemii, a to kvůli malabsorpci vitamínu D a malabsorpci kalcia. Jde o celiakální sprue, Crohnovu nemoc a pankreatickou insuficienci. Navzdory normálnímu příjmu vitamínu D u těchto nemocných vzniká hypokalcemie a stav může dojít až do osteomalacie. Jak kalcidiol, tak i calcitriol procházejí enterohepatální cirkulací a ztráty vitamínu D mohou vést k deficitu vitamínu D. Resekce žaludku typu Billroth II po určité době vede k hypokalcemii a hypofosfatemii a během několika let se vyvine i kostní onemocnění. Snížená hladina kalcidiolu je známkou deplece vitamínu D.

V proximální části tenkého střeva (duodenum, jejunum) se odehrává maximum resorpce (lipidů, sacharidů, aminokyselin, kalcia a železa). Resorpce vitamínu D ve střevě je dvoustupňový proces, jehož prvou částí je rychlá adice vitamínu D na mukózu a druhou pomalý přenos do lymfatických cév. První, rychlý stupeň vyžaduje přítomnost žlučových kyselin, druhý, pomalý, se váže na formování chylomikronů. Resorpce se odehrává v proximálním tenkém střevě, kde se resorbuje nejvíce tuků. Při jednorázové dávce vitamínu D se ho za normálních okolností resorbuje 80 %. Malé množství kalcidiolu se vyloučí do střeva žlučí a opět se resorbuje střevem. Hypokalcemie se objevuje zvláště často u onemocnění, při nichž je porušena enterohepatální cirkulace vitamínu D. Biologicky aktivní metabolity vitamínu D jsou normálně secernovány do žluče. Stav, který brání proniknutí metabolitů do střeva nebo jejich resorpci ze střeva (chronická steatorea, glutenová enteropatie a velké operace na distálním jejunu a ileu), vedou k hypokalcemii. U těchto stavů nejenže se neresorbuje exogenní vitamín D, ale sníží se i tělesné zásoby vitamínu D a jeho metabolitů, jež mají původ v biosyntéze v kůži. Při onemocnění střeva chorobami, jako jsou celiakální sprue, resekce tenkého střeva (syndrom krátkého střeva), píštěle, morbus Crohn a střevní bypassy, je porušena resorpce jak vitamínu D, tak i kalcia. Složitá je nyní otázka léčby obezity bariatrickou chirurgií a jejích následků v oblasti kalciofosfátového metabolismu (DE 2005). Operace typu ROUX-En-Y Gastric bypass je nyní nahrazována operací typu „sleeve“ nebo žaludeční bandáží (obr. 3.1). U operace sleeve je vyloučeno až 80 % fundu žaludku, kde je produkováno kolem 90 % grelinu – „chief hunger hormon“. Bohužel se však snižuje acidita žaludku, a tím se zhoršuje rozpustnost kalciových solí, především calcium carbonicum, ale rovněž i vstřebatelnost vitamínu D. Otázka bariatrické chirurgie a kalciofosfátového metabolismu stále čeká na další výsledky. Z dlouhodobějšího pohledu lze očekávat deficit vitamínů a minerálů, osteoporózu, kolísání glykemie a reaktivní hypoglykemie.

K řešení těchto problémů vypracovaly odborné společnosti American Association of Clinical Endocrinologists, Obesity Society a American Society for Metabolic and Bariatric Surgery doporučené klinické postupy (Mechanick 2008, Stemmer 2013).



Obr. 3.1 Typy operací obezity s rizikem snížené resorpce vitamínu D a kalcia

Do této skupiny patří i vrozený nebo získaný deficit laktázy, vyskytující se u 5–10 % populace. Výsledkem laktóзовé intolerance je negativní kalciová bilance (Madry 2012). Poruchy kalciofosfátového metabolismu u onemocnění jater jsou pro jejich velkou funkční rezervu zřídka. Játra jsou místem aktivní hydroxylace vitamínu D na kalcidiol. Vazebným proteinem vitamínu D je α -2 globulin produkovaný játry a jeho cirkulující hladina je neobyčejně stabilní. Při hepatocelulárním onemocnění ale dochází k jeho poklesu, ačkoliv se sníží hladina cirkulujícího kalcidiolu, koncentrace volného kalcidiolu se nezmění (Kumar 1983). Subnormální sérová koncentrace vitamínu D není následkem snížené hydroxylace v játrech, ale je způsobena malabsorpcí, zvýšeným vylučováním ledvinami a sníženou enterohepatální cirkulací vitamínu (Stokes 2013). U onemocnění pankreatu i v přítomnosti steatorey a poruchy resorpce tuků je hypokalcemie málo častá. Vysvětlením je patrně normálně zachovaná integrita střevní sliznice. Hypokalcemie bývá častější při akutní pankreatitidě než při chronickém pankreatickém onemocnění.

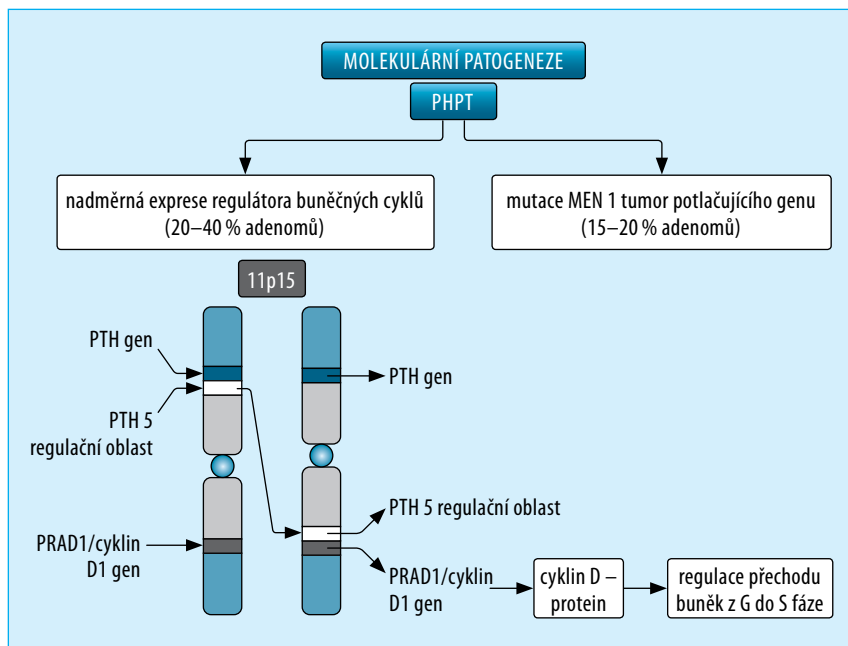
14.3 PATOFYIOLOGIE PRIMÁRNÍ HYPERPARATYREÓZY

Abnormální příštítná tělíska jsou spojována s hyperkalcemií ve dvou případech: sporadická hyperparatyreóza, nebo lithiem navozená hyperkalcemie a familiární hyperparatyreóza. U familiární hyperparatyreózy jde o malou, ale důležitou podskupinu všech případů primární hyperparatyreózy (kolem 5 %). Patří sem familiární hypokalciurická hyperkalcemie, neonatální závažná hyperparatyreóza, familiární paratyreoidální syndromy MEN 1 a MEN 2A a konečně syndrom hyperparatyreózy s tumorem čelisti.

Příštítná tělíska nejsou řízena žádným endokrinním orgánem za normálních ani za patologických podmínek. Nejmohtnější podnět pro sekreci PTH je pokles hladiny kalcia v séru. Adenom příštítného tělíska byl dlouho považován za zcela autonomní, kdy buňky adenomu ztrácejí normální citlivost na kalcium, kdežto hyperplastická příštítná tělíska za ovlivnitelná exogenně navozenou hyperkalcemií. Již Brown v roce 1979 upozornil na jistý stupeň potlačení sekrece PTH intravenózní kalciovou infuzí u nemocných s primární hyperparatyreózou způsobenou adenomem. Rovněž práce Farnebo (1997) ukázaly různý stupeň potlačitelnosti sekrece PTH vysokou hladinou kalcia v séru od téměř úplné autonomie adenomu příštítného tělíska až po možnost úplného potlačení sekrece PTH adenomem. Ukazuje se, že některé adenomy jsou velice citlivé na fyziologické stimuly, kdežto jiné jen minimálně. Jde o abnormální bod nastavení (set point) pro kalcium, jenž je definován jako koncentrace kalcia snižující sekreci PTH na polovinu. Lze tedy říci, že hyperparatyreóza vyvolaná adenomem je výsledkem buď autonomní, neregulovatelné sekrece hormonu, nebo metabolické poruchy příštítných tělísek, u nichž „set point“ pro kalcium je položen příliš vysoko, nebo zvýšení počtu buněk příštítných tělísek, produkujících PTH v nepotlačitelné hladině. Výsledkem těchto pochodů je zvýšení hladiny PTH v séru nad normální hodnoty s odpovídajícím účinkem hormonu na cílové tkáně.

14.4 PŘÍČINY VEDOUČÍ K PRIMÁRNÍ HYPERPARATYREÓZE

Z příčin vedoucích ke vzniku PHPT je nutné uvažovat o vlivu záření na oblast příštítných tělísek (Katz 1983). Cohen (1990) udává, že 4–11 % nemocných s PHPT má v anamnéze období ozařování oblasti krku s latencí přibližně 37 roků. Dvojnásobný vzestup primární hyperparatyreózy byl pozorován po výbuchu atomové bomby v Hirošimě, po ozařování krku (Wermers 1997). V pozdější době jde pak o vzestup onemocnění PHPT po výbuchu v Černobylu (Boehm 2011). V naší sestavě 1750 nemocných s primární hyperparatyreózou mělo v anamnéze jen 17 nemocných ozařování krku. U nemocných na dlouhodobé léčbě lithiem dochází k hyperplazii příštítných tělísek, a je proto nutné nemocné kontrolovat se zaměřením na kalciofosfátový metabolismus (Broulík 1984). U nemocných léčených lithiem příštítná tělíska snižují svoji citlivost na kalcium.



Obr. 14.1 Molekulární patogeneze primární hyperparatyreózy

Jediná další známá příčina je genetická. Hyperparatyreóza je onemocnění působené adenomem solitárním, mnohočetným nebo hyperplazií hlavních buněk. Z příčin vedoucích ke vzniku PHPT je nutné uvažovat o genetickém vlivu, o defektu genu, který kontroluje růst buněk příštítných tělísek. Zvýšená exprese onkogenu PRAD1 může mít úlohu v patogenezi paratyreoidálních adenomů. Dalším mechanismem vzniku adenomů může být inaktivace tumor-supresorových genů (obr. 14.1).

Mezi dvě hlavní genetické příčiny neoplazie příštítných tělísek se řadí přemístění zesilovače (enhancer) PTH genu do blízkosti PRAD1 onkogenu a dále se uvažuje o mutaci tumor supresorového genu, speciálně MENIN genu, který je implikován v MEN 1 (Arnold 2002). Pro vznik adenomu příštítných tělísek mají význam 2 geny: cyklin D1/PRAD1 a gen pro tumorový supresor MEN 1. Cyklin D1/PRAD1 je onkogen lokalizovaný na 11q13, který produkuje protein o 35 kDa, jenž snižuje expresi kalcium senzitivního receptoru. U 20–40 % sporadických adenomů příštítných tělísek byla zjištěna zvýšená exprese cyklin D1/PRAD1. Gen pro tumorový supresor MEN 1 byl lokalizován na 11q13 a produkuje menin, protein sestávající z 610 aminokyselin. Menin je považován za onkosupresor příštítných tělísek, který inhibuje transkripci cyklinu D1. U 12–20 % adenomů příštítných tělísek byly prokázány defekty v MEN 1 (Westin 2008).

Familiární hyperparatyreóza se může objevit samostatně, bez ostatních endokrinologických abnormalit, daleko častěji je však součástí mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN), a to ve dvou formách: MEN 1, tzv. Wermerův syndrom, MEN 2A, tzv. Sippleův syndrom, a konečně MEN 2B. MEN jsou vzácná onemocnění (1 : 25 000 až 1 : 50 000) (Marx 2000). Inaktivační mutace HRPT2 genu byly popsány u familiární hyperparatyreózy s tumorem čelisti a jsou spojovány se zvýšeným rizikem karcinomu příštítných tělísek (Arnold 2012).

Jde o syndromy, které se vyskytují vzácně a jsou klinicky důležité. Zacházení se zvětšenými příštítnými tělisky u těchto syndromů se přece jenom liší od zacházení s adenomy u sporadické primární hyperparatyreózy.

14.5 MNOHOČETNÁ ENDOKRINNÍ NEOPLAZIE

MEN 1 (multiple endocrine neoplasia type 1) syndrom je charakterizován jako současný výskyt PHPT, nádoru hypofýzy a nádoru endokrinního pankreatu (Marx 2005). Syndrom se většinou manifestuje ve věku kolem 20 let, a to PHPT. Ve věku kolem 40 let mají tito nemocní endokrinní poruchy s frekvencí hyperparatyreoidismu 95 %. Kromě hyperparatyreózy mají postižení často tumory pankreatu (gastrinom, inzulinom, glukagonom nebo VIPom) v důsledku aktivace gastrinu (Zollingerův-Ellisonův syndrom) (30–80 %), prolaktinomy (15–50 % případů), vzácněji akromegalii nebo Cushingovu nemoc. Gastrinomy bývají lokalizovány nejčastěji v pankreatu, asi v 60 % jde o tumory maligní povahy, v 25 % o solitární adenomy, v 10 % o mikroadenomy nebo hyperplazie a asi v 5 % o nádory lokalizované v submukóze duodena. Příčinou je autozomálně dominantní mutace lokalizovaná na chromozomu 11. Tato mnohočetná endokrinní neoplazie typu 1 je způsobena zárodečnou mutací nádorového supresorového genu, který je děděn jako autozomálně dominantní (Heppner 1997). Podkladem syndromu MEN 1 jsou defekty: delece, mutace genu (MEN 1) pro protein menin (skládající se z 610 aminokyselin), lokalizovaný na 11. chromozomu (11q13). Gen pro menin patří mezi tumor supresorové geny. Ztráta funkce meninu probíhá ve dvou fázích. První je vrozená a druhá nastává další ztrátou druhé kopie genu MEN 1, po které dojde ke klonální expanzi postižené buňky a vývoji tumoru. Menin transkripční faktor je součástí komplexu, který aktivuje histon H3 pro metylaci a tím vede k expresi inhibitoru buněčných cyklů v pankreatu a dalších tkáních (Karnik 2005).

Onemocnění postihuje všechna čtyři příštítná těliska, která se zvětšují až 5× oproti normální velikosti. Vylučování kalcia je zvýšené nebo normální, sérový iPTH zvýšený. Klinický obraz se podobá primární hyperparatyreóze. Jednou z možných komplikací syndromu je hyperkalcemie, která může dramaticky zvýšit hladinu gastrinu.



Obr. 14.14 RTG rukou před operací a 9 měsíců po úspěšném odstranění adenomu příštítného tělíska



Obr. 14.15 Kyčelní klouby před operací (vlevo) a 2 roky po odstranění adenomu příštítných tělísek (vpravo)

Prognóza onemocnění je výborná tam, kde nemocný přišel včas a nedošlo k ireverzibilním změnám na ledvinách nebo kostech. Bohužel (jak je možno vidět z naší tabulky) stále ještě trvá příliš dlouho od prvních příznaků primární hyperparatyreózy, než se nemocný dostane na pracoviště, kde je vyšetřen – a odoperován. Při včasné diagnóze se nemocný vrací velice rychle mezi zcela zdravé spoluobčany bez jakýchkoliv následků (obr. 14.14, 14.15).

Vše ale závisí na tom, jak brzy se diagnóza stanoví. Po úspěšně provedené paratyreoidektomii u eukalcemických nemocných můžeme nalézt zvýšený iPTH. V literatuře je popisován až u 40% nemocných (Dhillon 2004). Autoři se tuto

skutečnost snaží vysvětlit tím, že u některých nemocných dochází k reverzibilní rezistenci 1α -hydroxylázy na účinek PTH, a tím k porušené tvorbě kalcitriolu.

Perzistentní zvýšení postoperační sérové hladiny PTH u normokalcemických nemocných je spojováno s mírnou hypokalcemií, pravděpodobně způsobenou deficiencí vitamínu D, hungry bone syndromem a rezistencí cílových tkání vůči účinku PTH. U některých nemocných může ale znamenat mírný perzistentní hyperparatyroidismus (Wang 2005). Studie ukazuje na velice příznivý účinek podávání kalcia a vitamínu D po operaci, nicméně práce nevychází z žádné validní studie. Přibližně 40 % nemocných po paratyreoidektomii pro PHPT má eukalcemické zvýšení PTH až 6 měsíců po operaci. I když je zde až 4% riziko, že nebyl odstraněn adenom příštítného tělíska, u většiny pacientů byla příčina vedoucí k PHPT odstraněna. Jsou zde některé rizikové faktory, které pooperační zvýšení u eukalcemických nemocných mohou předpovídat. Jde o pokročilý věk, větší hmotu příštítného tělíska, kostní změny (hnědé tumory), vysoké hodnoty iPTH a alkalické fosfatázy, předchozí podávání bisfosfonátů a chybění dostatečného množství vitamínu D. Eukalcemické zvýšení PTH pak reprezentuje odpověď kosti na demineralizaci, změny citlivosti kalcium senzitivních receptorů a inadekvátní příjem vitamínu D. Takové eukalcemické zvýšení PTH má vrchol mezi 2 a 6 měsíci po operaci a pomalu se upravuje, někdy i delší dobu (až jeden rok), bez toho, že by šlo o recidivu základního onemocnění.

14.9.6 Primární hyperparatyreóza v těhotenství

Hyperparatyroidismus v těhotenství je spojován s výskytem komplikací mezi 50 a 80 % u matky a v 80 % u dítěte. Komplikacemi PHPT jsou spontánní potrat, intrauterinní růstová retardace, nízká porodní hmotnost a intrauterinní úmrtí. Může se vyskytovat polyhydramnion, jenž je způsoben fetální polyurií (Shani 2008). Riziko úmrtí dítěte je u neléčené PHPT kolem 30 % (Som 2011).

Primární hyperparatyreóza v těhotenství ohrožuje plod poškozením jeho příštítných tělísek a vede po narození k hypokalcemické tetanii u novorozence. Aktivita fetálních příštítných tělísek je určována hladinou sérového kalcia matky. Transplacentární přenos vysoké hladiny ionizovaného kalcia od matky vede k potlačení funkce příštítných tělísek u plodu (Pieringer 2007). Transplacentární přenos PTH nebyl prokázán. Nově narozené dítě má nezralé ledviny a příštítná tělíska, trpí hypokalcemií, a je-li mu podáváno kravské mléko, není schopno zvládnout vysoký obsah fosfátu, jenž vede k hyperfosfatemii, prohlubuje se hypokalcemie a může se vyskytovat tetanie (Naru 2011). V některých případech pak tetanie u nově narozeného dítěte vede k diagnóze PHPT u matky (Ip 2003). Po narození je kalcium uvolňováno z kostí, aby se normalizovala hypokalcemie navozená nedostatečnou produkcí PTH a zvýšenou koncentrací kalcitoninu. Akutně vzniklá novorozenecká hypokalcemie vede ke křečím dítěte většinou během 5–14 dnů po narození. Kojení může tyto křeče oddálit (Pieringer 2007).

REJSTŘÍK

A

absolutní alkohol 204
Addisonova nemoc 238
addisonská krize 50
adenom příštítných tělísek 171
AD kapky 124
adrenální insuficience 159
adrenomedulin 152
akroosteolýza 182
aktivace kináz 12
aktivátory receptorů pro vitamin D 226
aktivní metabolity vitaminu D 227
albumin 11
alendronát 206
alkalická fosfatáza 253
alkalická strava 232
Alpha D3 123, 227
aluminium hydroxid 226
amyláza slinné žlázy 12
androgeny 164
artritida 190
atomová absorpční spektrofotometrie 247
autoimunitní polyendokrinní-kandida-
ektodermálně dystrofický syndrom 237

B

bariatrická léčba obezity 63
Barterův syndrom 102
bezkalciová dieta 248
biochemický syndrom 244
bisfosfonáty 38, 55, 69, 205
blokátory kalciového kanálu 15
BMI 192

C

calbindin 21
calcium carbonicum 23

celiakální sprue 231
centrální venózní tlak 206
cinakalcet 18
citrátová krev 69
claudiny 31, 101
clearance kalcia 28
clearance natria 28
Crohnova nemoc 232
Cushingův syndrom 30

Č

čelistní tumor 175

D

denosumab 38, 57
Dentův syndrom 30
denzita kostního minerálu 41, 158
deoxypyridinolin 255
depotní medroxyprogesteron 163
deprese 60
diabetes mellitus 101, 210
diacylglycerol 135
dieta s vysokým obsahem vlákniny 25
DiGeorgeův syndrom 236
distální tubulus 27
diuretika 27, 29, 83
dna 189
duodenum 21, 63

E

EKG křivka 60
ELISA technika 256
endokrinní psychosyndrom 187
epulis gigantocellularis 190
ergokalciferol 106, 123 viz též vitamin D
estradiol 161
estrogeny 24, 161

ethinylestradiol 161
etidronát 55
extraskelální kalcifikace 52

F

familiární hypokalciurická
hyperkalcemie 48
farnesyl pyrofosfatáza 206
feochromocytom 50
fibroblastový růstový faktor 81, 84, 222
fluoridy 69
fosfatemie 248
fosfátová homeostáza 81
fosfaturie 248
fosfáty 25, 29
– metabolismus 80
– reabsorpce v ledvinách 85
– resorpce střevem 87
fosfolipáza C 18
fosfor 80
– absorpce střevem 82
– v kostech 82
– v potravinách 74
furosemid 23
fytát 25

G

gama glutamyltransferáza 253
gastrinom 19
gestageny 163
glukokortikoidy 23, 159
G protein 138

H

hemeralopie 44
HIV 68
hladovění 90
hliník, intoxikace 48
hnědé tumory 182, 209
homeostáza kalcia 15
hormonální substituční léčba 163
hormony štítné žlázy 41, 158
hungry bone 66, 236
hydrochlorothiazid 258
hydroxyprolin 255

hyperalbuminemie 12
hyperfosfatemie 66, 92
– klinické příznaky 94
– léčba 95
hyperkalcemický syndrom 187
– u dětí 50
hyperkalcemie 50
– familiární hypokalciurická 46
– humorální 37
– idiopatická infantilní 51
– klinický obraz 35, 52
– léčba 54
– maligní onemocnění 36
– patogeneze 34
– příčiny 36
– při granulomatózních chorobách 44
– působená nádory 36
– spojená s imobilizací 42
– u hypertyreózy 41
– u milk-alkali syndromu 48
– u plasmocytomu 39
– vyvolaná podáváním thiazidů 42
– z intoxikace hliníkem 48
– z intoxikace vitamínem A 43
– z intoxikace vitamínem D 40
– způsobená primární
hyperparatyreózou 39
hyperkalciurie 30, 237
– idiopatická 31
hypermagnesemie 103
– klinický obraz 104
– léčba 104
hyperparatyroidismus 175
hyperparatyreóza 30, 32, 35
– familiární 174
– familiární izolovaná 176
– sekundární viz sekundární
hyperparatyreóza
– terciární 49, 211
– uremická 49
hypertenze 190
hypertrofie levé komory 193
hypertyreóza 30
hyperventilace 12
hypervitaminóza D 125
hypoalbuminemie 69
hypofosfatemie 86, 89

- klinické příznaky 90
- léčba 92
- hypokalcemická tetanie 207
- hypokalcemie 69, 237
 - diferenciální diagnóza 60
 - hyperfosfatemie 66
 - chybění vitamínu D 65
 - léčba 71
 - navozená léky 69
 - neonatální 68
 - onemocnění tenkého střeva 62
 - příčiny 60
 - při hypoalbuminemii 69
 - u akutních stavů 67
 - u HIV 68
 - u chronické renální insuficience 71
 - základní vyšetření 61
 - zrychlená kostní mineralizace 66
- hypomagnesemie
 - klinický obraz 102
 - léčba 103
 - příčiny 99
- hypoparatyreóza 61, 235
 - ankylóza 243
 - autoimunitní 237
 - biochemické změny 243
 - duševní retardace 243
 - idiopatická 237
 - kalcifikace bazálních ganglií 242
 - klinický obraz 241
 - léčba 244
 - patofyziologická klasifikace 235
 - se zvýšenou hladinou parathormonu viz pseudohypoparatyreóza
 - spondylitida 243
 - z nedostatku parathormonu 236
- hypovitaminóza D 120

Ch

- chlorido-fosfátový index 257
- cholecalciferol viz též vitamin D 78, 106
- chondrokalcinóza 189
- chronická renální insuficience 221
- Chvostkový příznak 242

I

- ibandronát 55, 56, 206
- imobilizace 42
- imunoradiometrické analýzy 252
- inzulin 29
- inzulinom 50

J

- jednaalfa-hydroxyláza 45
- jejunum 21, 63

K

- kalcemie 247
- kalcidiol 251 viz též vitamin D
- kalcifikace 224
- kalcilytika 19
- kalcimimetika 19, 205, 226, 228
- kalciotropní hormony 129
- kalciová homeostáza 12
- kalciové kanály 27
- kalciové preparáty 74, 76
- kalciové vazače fosfátů 226
- kalcitonin 12, 15, 34, 57, 148
 - doporučení pro předepisující lékaře 153
 - jako nádorový marker 152
 - mechanismy účinku na cílové tkáně 150
- kalcitriol 15, 23, 34, 81, 89, 251 viz též vitamin D
 - a imunita 114
 - a ledviny 113
 - a nádory 115
 - fyziologická úloha 112
 - transkripce genu pro PTH 135
- kalcium
 - absorpce střevem 20, 24
 - cytosolové 14
 - denní potřeba 72
 - fekální 22
 - intracelulární 12
 - ionizované 12
 - koncentrace celkového sérového kalcia 11
 - metabolismus 10

– metabolismus v těhotenství a při kojení 70
 – mimobuněčná koncentrace 13
 – nedifuzibilní frakce 12
 – v potravinách 74
 – vylučování ledvinami 26
 – zásoby v kostech 12
 kalcium acetát 226
 kalcium senzitivní receptor 17, 135
 – mutace 47
 kalcium vázající protein 21
 kalcieurie 248
 kalmodulin 13
 kapalinová chromatografie 250
 karboxyterminální fragmenty 134
 karcinom příštítných tělísek 195, 197
 kardiovaskulární riziko 75
 karpopedální spasmy 60
 katakalcin 148, 151
 katarakta 60, 243
 kathepsin 133
 Kearnsův-Sayreho syndrom 237
 keratomalacie 44
 klodronát 55, 206
 kostní bílkoviny 233
 kostní Gla-protein viz osteokalcin
 kostní izoenzym alkalické fosfatázy 39, 225, 253
 kostní syndrom 67
 krevní tlak 191
 křivice 232
 Kupfferovy buňky 134
 kyselá strava 232
 kyselina močová 189
 kyselina retinová 43

L

laktace 70
 laktáza 232
 laryngospasmus 242
 ledvinné kameny 32
 ledviny, fosfátová homeostáza 83
 lymfomy 38

M

magnesium 97, 238

maligní onemocnění 30
 mannitol 30
 marker kostní resorpce CTx 184
 maximální tubulární zpětná resorpce fosfátu 249
 medulární karcinom štítné žlázy 154
 metabolická acidóza 228
 metabolický syndrom 195
 metastázy nádoru do skeletu 52
 methoxyisobutylisonitril (MIBI) 199
 milk-alkali syndrom 49
 mléko a mléčné výrobky 24
 mnohočetná endokrinní neoplazie 174

N

nadledvinové steroidy 159
 nádorové onemocnění 35
 natrium bikarbonát 228
 natrium, vysoký příjem potravou 23
 natriurie 30
 nefrokalcinóza 180
 nefrolitiáza 179
 nehty 60
 nervový systém 52
 neuromuskulární syndrom 187
 nodulární hyperplazie 223
 Nordinův index 248
 norethisteron acetát 163

O

obezita, chirurgická léčba 63
 osteodystrofie, hyperparatyreózní 181
 osteokalcin 254
 osteoklasty 34, 69
 osteoklasty diferencující faktor (RANKL) 141, 159
 osteomalacie 232
 – autozomálně dominantní hypofosfatemická 88
 – autozomálně recesivní hypofosfatemická 88
 – způsobená defektními transportéry fosfátu ledvinami 89
 osteoporóza 77
 – senilní 73
 oxalát 25

P

Pagetova nemoc 151
 pamidronát 55, 56, 206
 pankreatitida 64
 paracellin-1 26
 parafibromin 176
 parathormon 12, 15, 24, 34, 81, 129
 – biosyntéza 131
 – defekty v syntéze nebo sekreci 236
 – ektopická produkce 195
 – fyziologické účinky 137
 – mechanismus účinku 138
 – renální vylučování fosforu 143
 – renální vylučování kalcia 142
 – sekrece 135
 – stanovení 251
 – účinek na kost 141
 – u hyperkalcemie 18
 parathormonu podobný protein 145
 – fyziologické účinky 146
 paratyreoidektomie 207
 parenterální výživa 67, 69
 pertechnáť 200
 pH krve 12
 plasmalema 13
 plasmocytom 39
 pohlavní steroidy 161
 polyhydramnion 209
 popáleniny 90
 prednison 57
 preproparathormon 131
 primární hyperparatyreóza 166
 – a diabetes mellitus 210
 – akutní průběh 205
 – asymptomatická 194
 – biochemický obraz 198
 – endokrinní psychosyndrom 187
 – karcinom příštítných tělísek 195
 – klinické příznaky 176
 – kloubní postižení 189
 – léčba 202
 – normokalcemická 188
 – novorozenecká 211
 – patofyziologie 172
 – pooperační průběh 207
 – postižení kostí 181

– postižení ledvin 176
 – postižení srdce a cirkulace 190
 – postižení trávicího ústrojí 186
 – příčiny 172
 – s hyperkalcemií 187
 – stanovení diagnózy 197
 – v těhotenství 209
 – výskyt 167
 propeptidy prokolagenu typu I 256
 příštítná tělíska
 – anatomie 129
 – embryologie 130
 – histologie 130
 – hyperplazie 171
 – karcinom 171, 195
 – lokalizace patologických změn 198
 – odstranění nebo destrukce 235
 – operace 203, 228
 – patologická anatomie 169
 – primární hyperparatyreóza 166
 – sono 199
 – vývojové defekty 236
 pseudodna 189
 pseudohyperkalcemie 12
 pseudohypoparatyreóza 60, 236, 238
 pseudopseudohypoparatyreóza 240
 punkce tenkou jehlou 201
 pyridinolin 255

R

rachitida 40, 233
 – autozomálně dominantní
 hypofosfatemická 86
 – X-vázaná hypofosfatemická 86
 receptor pro vitamin D 110
 rehydratace nemocného 206
 renální osteopatie 223
 retence fosfátů 221
 retinol 43
 revmatoidní artritida 114
 risedronát 206
 růstový hormon 24, 157
 ryanodinové receptory 174

S

- sarkoidóza 44
- sekundární hyperparatyreóza 219
 - diferenciální diagnóza 220
 - u poruch resorpce kalcia a vitamínu D střevem 231
 - u renální insuficience 219
 - – biochemické nálezy 225
 - – léčba 226
- sevelamer 226
- sevelamer hydrochlorid 95
- sexuální steroidy 162
- Sippleův syndrom 174
- sklerotizace adenomu přístítného tělíska absolutním alkoholem 204
- sluneční záření 110
- slunění 45
- spasmus hladké svaloviny 242
- steatorea 25
- syndrom chybní růstového hormonu 157
- syndrom Kennyho-Caffeyho 237
- syndrom s nádorem čelisti 175
- systém aktin-myosin 13

T

- tartarát rezistentní kyselá fosfatáza 254
- těhotenství 70
- tenké střevo, onemocnění 63
- terciární hyperparatyreóza 211
- teriparatid 142
- tetanické křeče 12, 60
- tetanie 14, 241
- thiazidová diuretika, thiazidy 25, 42
- Thorenův test 98
- transplantace ledviny 229
- transplantace tkáně přístítného tělíska 245
- trijodthyronin 41, 158
- troponin C 13
- Trousseauův příznak 242
- tubulopatie 31
- tumor 38

U

- UV index 107

V

- vazače fosfátů 226
- vazodilatace 15
- Vigantol 123
- vitamin A 43
- vitamin D 12, 65, 106
 - a diabetes 117
 - a kardiovaskulární onemocnění 116
 - dědičné poruchy metabolismu 65
 - denní příjem 111
 - intoxikace 24, 40, 126
 - laboratorní vyšetření 250
 - léčba 122
 - metabolismus 108
 - optimální dávka 122
 - prevence pádů 118
 - resorpce 111
 - stanovení 250
 - svalová síla 118
 - u sarkoidózy 44
 - vliv na transport kalcia 27
 - v potravě 66
 - v potravinách 110
 - v těhotenství 121
- vitamin D responsive elements 111
- vředová choroba 186

X

- xeroftalmie 44

Z

- zákaly čočky 60
- zažívací trakt 52, 62
- zelenina 24
- zlomeniny 185
- zoledronát 55, 56, 206
- Zollingerův-Ellisonův syndrom 186

Ž

- žlučové kyseliny 232