

Fiziološki rastvori su
Rastvori* koji imaju istu
osmolarnost kao telesne tečnosti

*rastvori napravljeni u laboratoriji

Prosti fiziološki rastvori

Ispunjavaju osnovni princip - izotoničnost
(isti osmotski pritisak kao plazma)

0.9% NaCl

5% glukoza

Složeni fiziološki rastvori

Osim izotonije ispunjavaju i

Izojoniju (isti jonski sastav)

Izohidriju (isti pH)

izotermiju (ista temperatura)

dekstroza u slanim rastvorima: 4.4%

dekstroze i 0.18% NaCl

Ringer-ov : 146mmol Na⁺, 152mmol Cl⁻,
4mmol K⁺ i 2 mmol Ca²⁺

Hartman-ov (Ringer laktat): 28mmol-a
NaCl je zamenjeno sa 28mmol **laktata**

Darrow-ov : sadrži K⁺

NaHCO₃ 8.4% : (korekcija acidoze)

Derivati krvne plazme : albumini, globulini,
fibrinogen

HORMONI KOJI REGULIŠU METABOLIZAM KALCIJUMA

parathormon, kalcitonin, vitamin D

Hormoni koji deluju na metabolizam Ca^{2+}

I ako unos Ca^{2+} može veoma varirati, njegove unutarćelijske i vanćelijske koncentracije se održavaju konstantnim. U EĆT, $[\text{Ca}^{2+}]$ je 10000-12000 puta veća nego unutar ćelije.

Povećanje $[\text{Ca}^{2+}]$ u ćeliji je zajednički imenitelj za smrt ćelije, bez obzira na ono što ga je izazvalo.

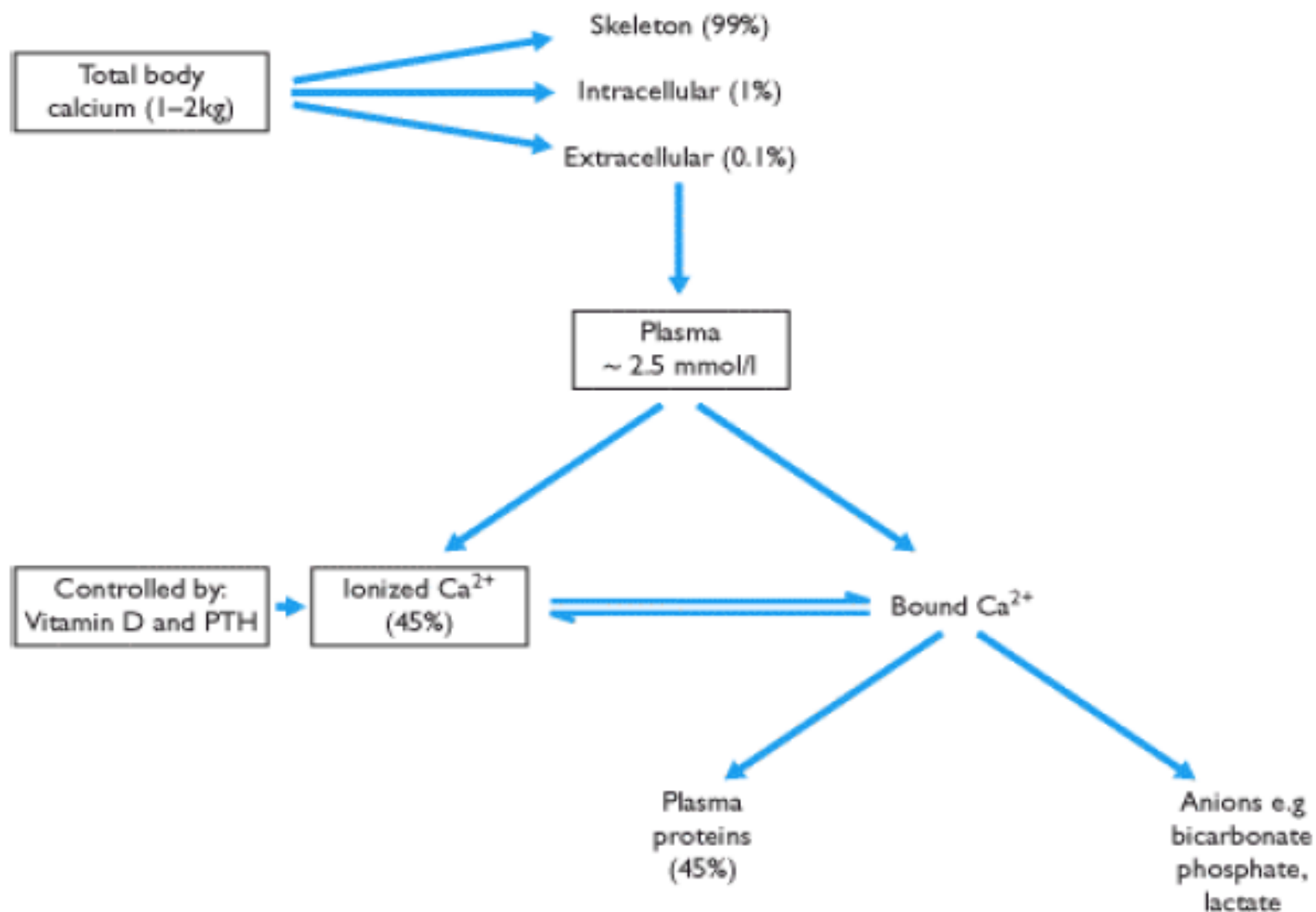
U održanju $[\text{Ca}^{2+}]$ u EĆT, kao i u ćeliji, učestvuju

- Paratireoidni hormon
- Kalcitonin, kao i
- $1,25\text{-(OH)}_2 \text{D}_3$, čija aktivacija zavisi od odnosa prethodna dva hormona

Ovi hormoni deluju na ciljna tkiva (kost, tanko crevo, bubreg)

Postoji negativna povratna sprega između "slobodnog" Ca^{2+} u plazmi i sinteze i sekrecije ovih hormona

Distribucija kalcijuma u organizmu



Joni kalcijuma učestvuju u: neuromišićnoj ekcitaciji, koagulaciji krvi, procesima sekrecije, transportu i održavanju integriteta plazma membrane, enzimskim reakcijama, lučenju hormona i oslobađanju neurotransmitera.

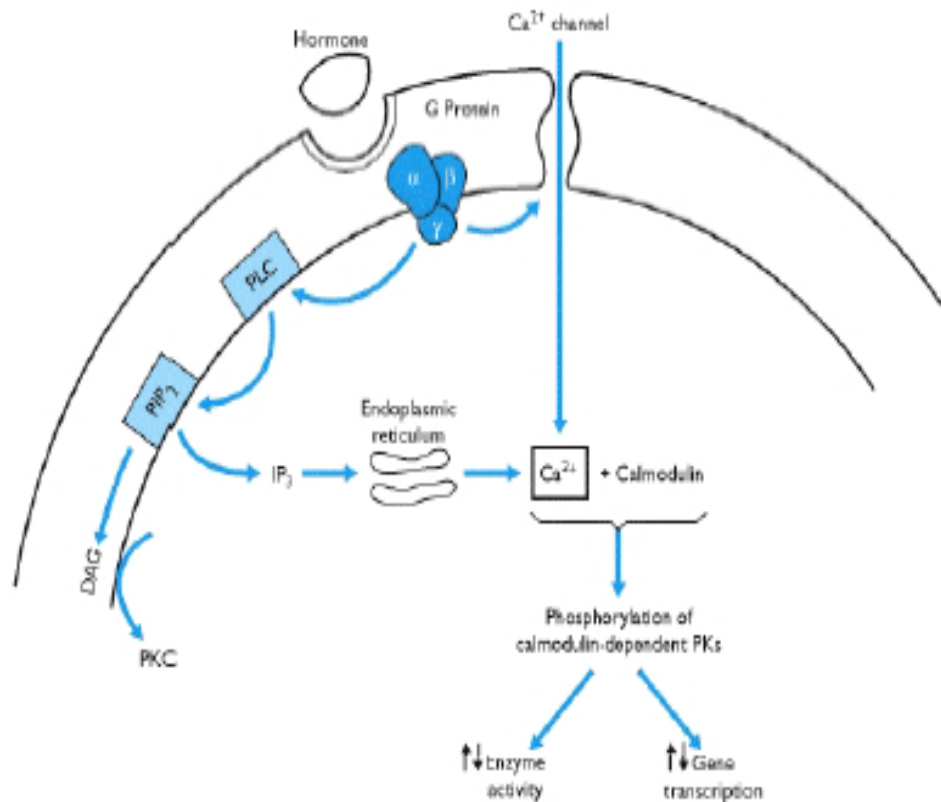
U plazmi se nalazi u tri oblika:

1. U kompleksima sa organskim kiselinama
2. Vezan za proteine
3. Jonizovan (1,1- 1,3mmol/l)

Promene u konc. proteina dovode do paralelne promene konc. Ca^{2+} . Vezivanje kalcijuma za proteine zavisi i od pH. Tako npr acidoza pogoduje jonizaciji čime povećava koncentraciju jonizovanog kalcijuma dok alkalozu povećava vezivanje Ca^{2+} za proteine i time snižava koncentraciju jonizovanog Ca^{2+} .

Homeostaza kalcijuma- koncentracioni gradijent između vanćelijske i unutarćelijske tečnosti je 1000- unutarćelijski posrednik.

Kalcijum kao sekundarni glasnik



Konc Ca²⁺ u ćeliji ~ 0.1 μmol/l

Kao odgovor na određeni stimulus, unutarćelijska koncentracija kalcijuma se povećava 10-100 puta.

Formira se kalcijum-kalmodulin kompleks

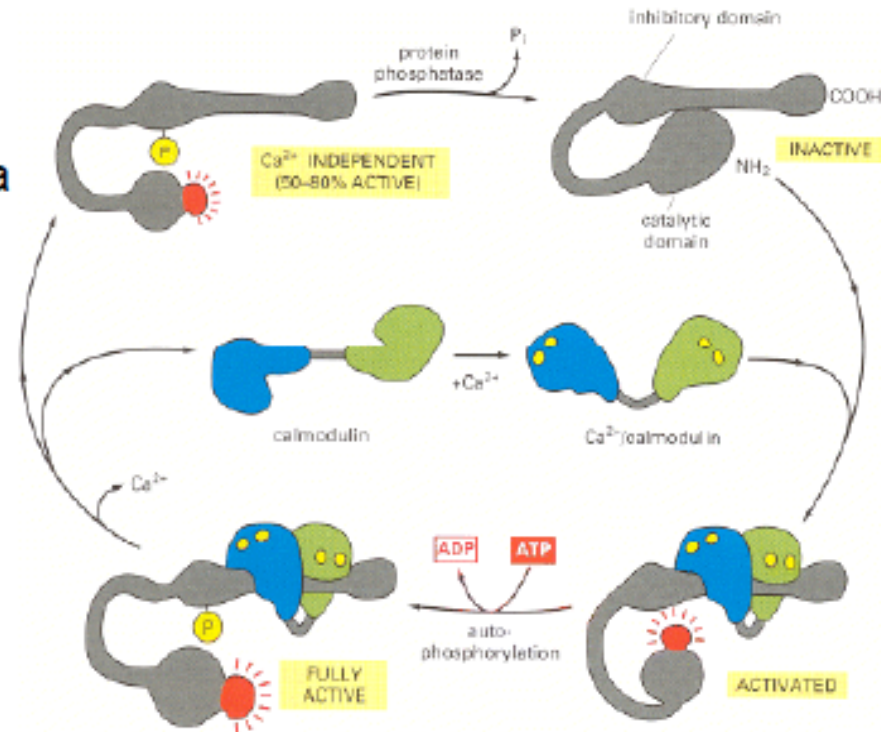
Aktivacija protein kinaze C...
aktivacija unutarćelijskih kinaza
....MEK-MAPK

Dolazi do prolaznog odgovora-
mišićna kontrakcija, fosforilacija
enzima...

Proteini koji vezuju Ca^{2+}

Kalmodulin

Ca^{2+} zavisni regulatorni protein, ima 4 mesta za vezivanje Ca^{2+} .
Vezivanje Ca^{2+} dovodi do konformacione promene, što omogućava da kalmodulin aktivira enzime ili jonske kanale



Pored kalmodulina, i troponin-tropomiozin proteini vezuju kalcijum, pre svega na mestu kontakta sa motornim proteinima, aktinom i miozinom, sprečavajući njihov međusobni kontakt

Fosfati- u organizmu, na fiziološkom pH se uglavnom nalaze u obliku HPO_4^{2-} i H_2PO_4^- koji se zajednički označavaju kao Pi (neorganski fosfat).

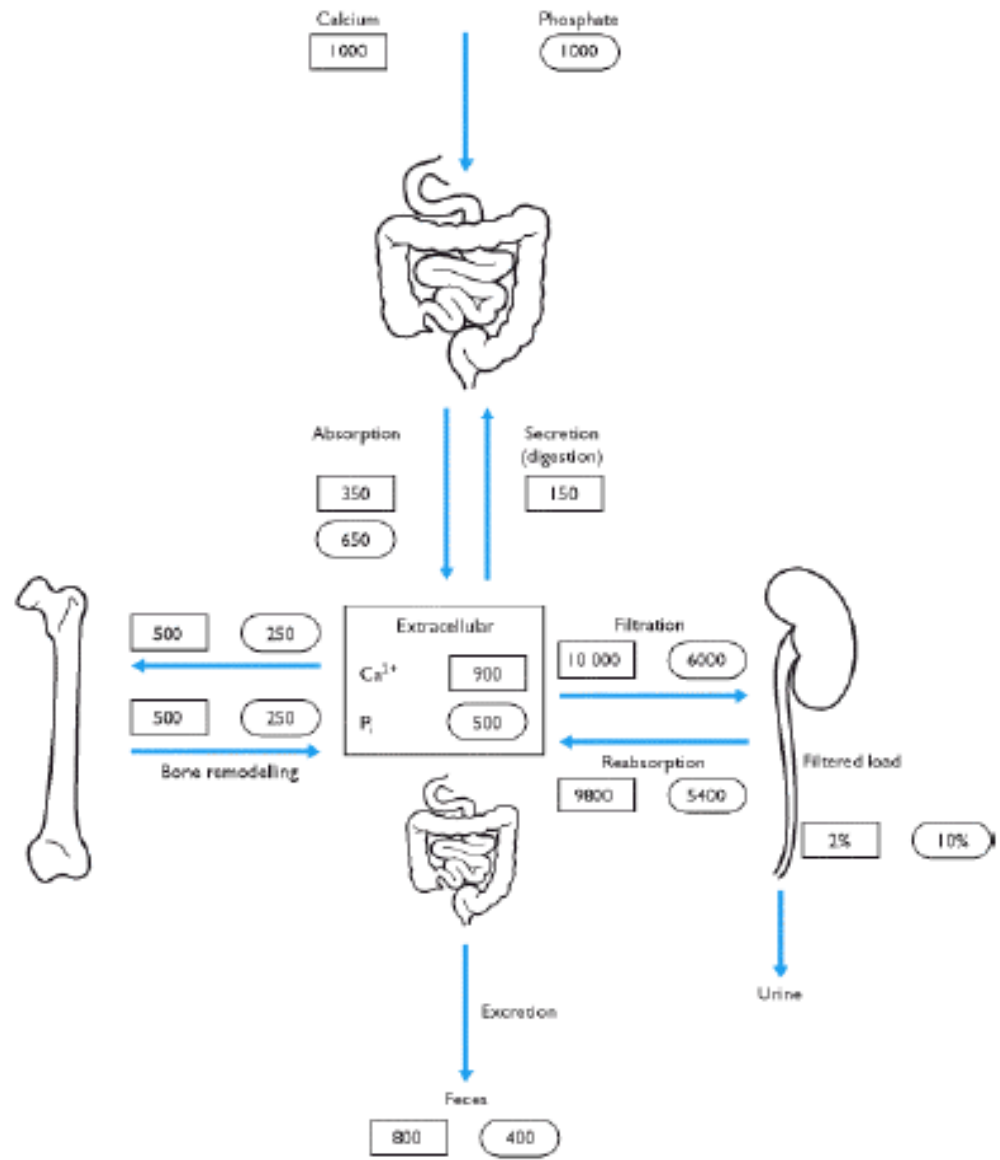
Fosfat je esencijalan za:

- Sintezu visokoenergetkih jedinjenja (ATP, kreatin fosfat)
- Unutarćelijski prenos signala- sekundarni glasnik kao cAMP i IP3
- Za strukturu DNK, RNK i fosfolipida
- Značajan je unutarćelijski anjon koji koji održava ravnotežu katjonima K^+ i Mg^{2+}

Kosti sadrže oko 85% fosfata a manje od 5% se nalazi u ćelijama i manje od 0.03% u serumu

Vanćelijska koncentracija fosfata je obrnuto proporcionalna koncentraciji kalcijuma zbog čega se homeostaza dva jona reguliše recipročno istim hormonima.

Dnevni "obrt" kalcijuma i fosfata (unos 1000mg)



Normalan dnevni unos Ca^{2+} u organizam- 1000mg

Normalan dnevni unos fosfata u organizam- 800-1500mg

Homeostaza fosfata se primarno reguliše na nivou bubrega:

□GF fosfata

□Reapsorpcija 80% filtriranog fosfata

Fosfati se kroz luminalnu stranu epitelnih ćelija tubula resorbuju $\text{Na}^+/\text{PO}_4^{3-}$ kotransporterom a kroz bazolateralnu stranu pasivno.

Maksimalna brzina reapsorpcije fosfata varira: ako se poveća unos fosfata, smanjuje se i obrnuto.

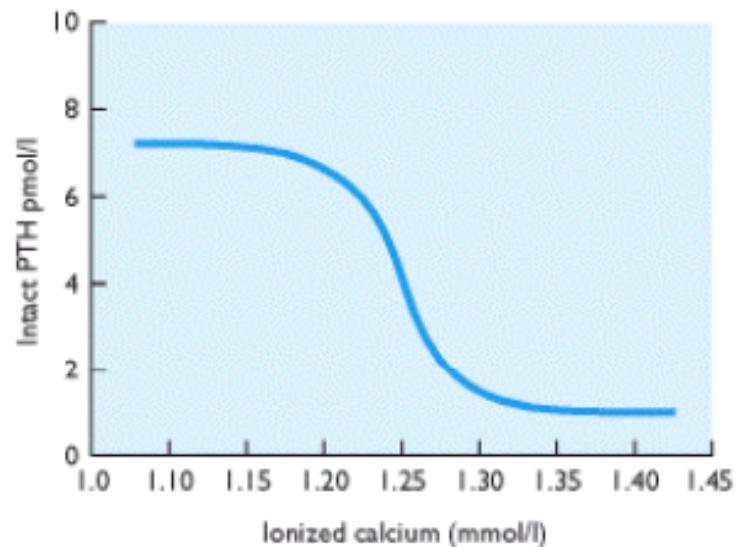
U slučaju hronične insuficijencije bubrega, pacijenti ne mogu da ekskretuju fosfate, P_i se akumulira u organizmu. Ovaj P_i stvara komplekse sa Ca^{2+} čime smanjuje koncentraciju jonizovanog Ca^{2+} - dolazi do sekundarnog hiperparatireoidizma.

↓ [Ca²⁺] u plazmi

U uslovima ↓ [Ca²⁺] u plazmi, hipokalcemični stimulus dovodi do ↑ sekrecije PTH iz glavnih ćelija paratireoidne žlezde i ↓ sekrecije kalcitonina iz parafolikularnih ćelija štitaste žlezde. Usled toga dolazi do

- ↑ resorpcija Ca²⁺ i ↑ resorpcija PO₄²⁻ u kostima,
- ↓ izlučivanja Ca²⁺ u bubrezima i
- ↑ apsorpcije Ca²⁺ u tankom crevu

Pored toga, PTH stimuliše prevođenje 25-(OH)D₃ u 1,25-(OH)₂D₃ u bubrezima, što dovodi do povećanja sinteze Ca²⁺-transportnog proteina u tankom crevu, što dalje omogućava bolju resorpciju Ca²⁺



↑ [Ca²⁺] u plazmi

Usled ↑ [Ca²⁺] u plazmi nešto iznad normalnih vrednosti, suprimirana je sekrecija PTH i sekretuje se CT. Usled toga dolazi do

↓ resorpcija Ca²⁺ i ↓ resorpcija PO₄²⁻ u kostima,

↑ izlučivanja Ca²⁺ u bubrezima i

↓ apsorpcije Ca²⁺ u tankom crevu

Ovi procesi se nastavljaju sve dok ne dođe do ponovne normalizacije [Ca²⁺] u plazmi

Sve ove promene se odvijaju unutar sekundi, i omogućavaju održavanje koncentracije slobodnog Ca²⁺ u plazmi u vrlo uskim granicama, uprkos varijacijama u dnevnom unosu.

Hormoni uključeni u kontrolu koncentracije kalcijuma i fosfata

PTH, vitamin D i kalcitonin

PTH i vitamin D dovode do povećanja koncentracije serumskog Ca^{2+} delovanjem na nivou GIT-a, bubrega i kostiju.

Kalcitonin snižava koncentraciju serumskog kalcijuma.

HOMEOSTAZA KALCIJUMA

POVEĆANJE

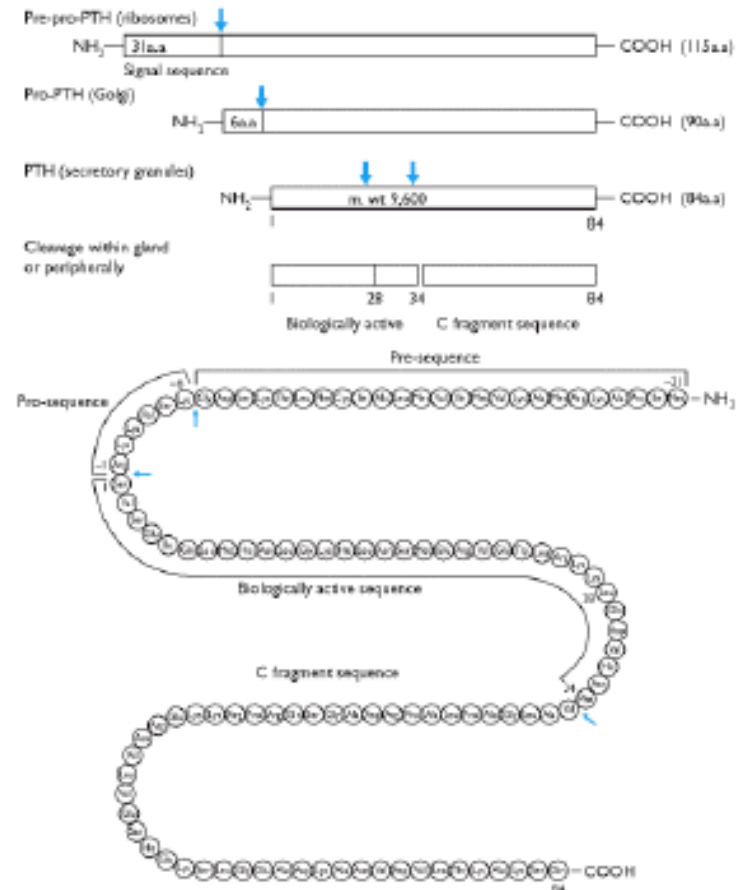
- ❖ Vitamin D3
- ❖ PTH

SMANJENJE

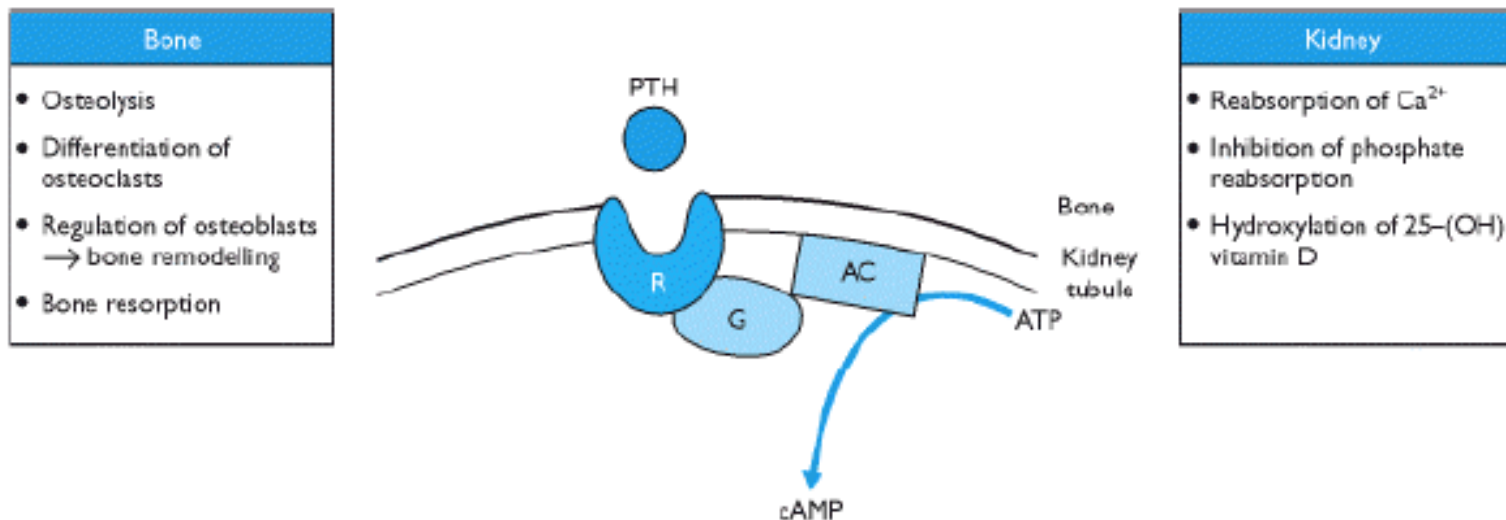
- ❖ Kalcitonin

Parathormon

- PTH se sintetise kao prekursor od 115 amino kiselina – **preproPTH**.
- U granulisanom endoplazmatskom retikulumu se otcepljuje sekvenca od 25 amino kiselina na amino terminalnom kraju i nastaje **proPTH**.
- U nivou Goldžijevog aparata se iseca i sekvenca od 6 amino kiselina sa amino terminalnog kraja i nastaje zreli **PTH**.
- PTH oslobođen iz Goldžijevog aparata može biti:
 - transportovan u skladišni pul,
 - degradiran ili
 - odmah sekretovan iz ćelije.
- Vreme pluzivota je 4 minuta



- PTH se vezuje za receptor u membrani osteoblasta u kostima i membrani tubularnih ćelija bubrega. PTH stimuliše osteoblaste da proizvode **faktore aktivacije osteoklasta** (parakrini signali: citokini, prostaglandini), a aktivirani osteoklasti započinju reapsorpciju kostiju.
- Receptor za PTH je protein koji ima jedan transmembranski segment. Interreakcija između hormona i receptora, **preko G-proteina** aktivira **adenilat ciklazu** i dovodi do povećanja koncentracije **cAMP-a**.
- PTH povećava
 - reapsorpciju kalcijuma i fosfata iz kostiju
 - povećava ekskreciju fosfata i reapsorpciju kalcijuma u bubrezima
 - indirektno povećava reapsorpciju kalcijuma u gastrointestinalnom traktu
 - U bubregu stimuliše sazrevanje vitamina D



•PTH počinje da se razgrađuje oko 20 minuta pošto se sintetisao preproPTH tj, pošto sekretorne vezikule počnu da ulaze u prostor za skladištenje. U toku ove proteolitičke razgradnje, nastaju veoma specifični fragmenti molekula PTH (karboksilni krajevi PTH).

•U tkivu paratireoidne žlezde je pokazano prisustvo proteolitičkih enzima katepsina

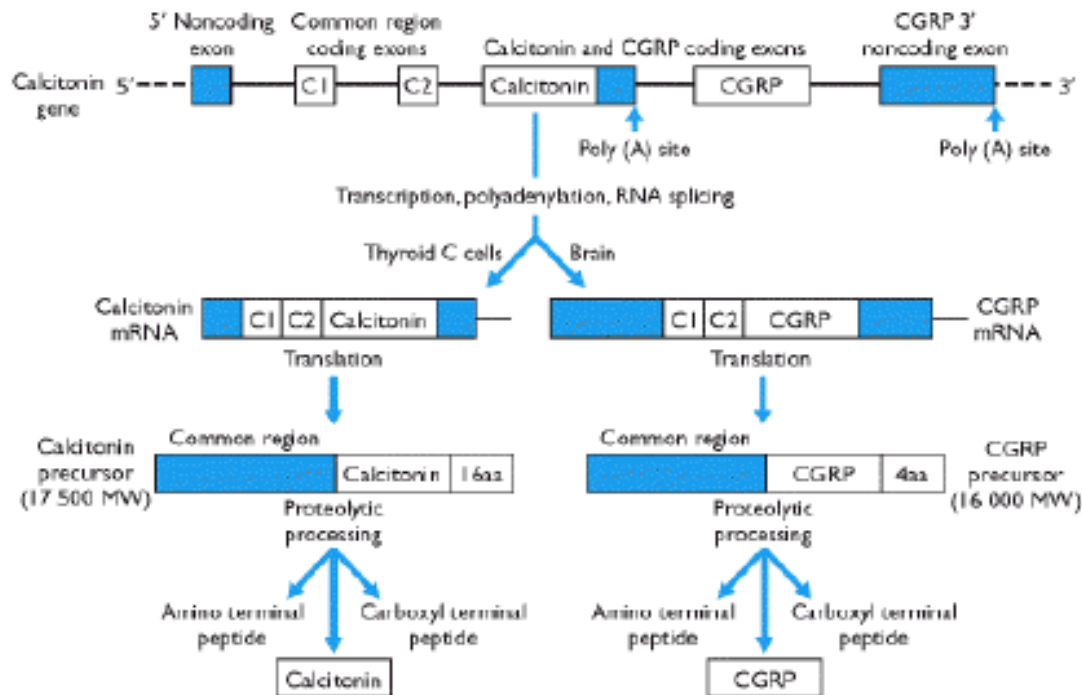
•Najviše proteolize PTH se odigra u samoj žlezdi

•U metabolizmu izlučenog PTH u periferiji učestvuju jetra i bubrezi (proteoliza u Kupfferovim ćelijama i uklanjanje nastalih fragmenata).

KALCITONIN

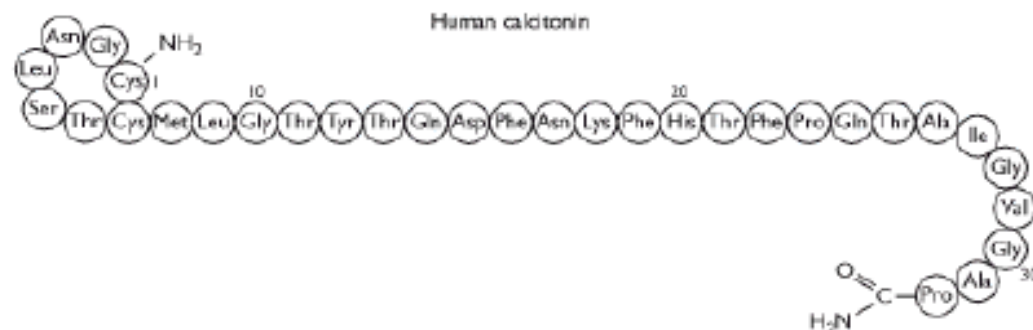
- Jedan polipeptidni lanac, 32AK, jedan SS most.
- Sve AK su neophodne za biološku aktivnost
- Sintetišu ga parafolikularne ćelije tiroidne žlezde
- SINTEZA: kalcitonin + katakalin
- Lučenje kalcitonina je obrnuto proporcionalno lučenju PTH a i jedno i drugo kontroliše koncentracija jonizovanog kalcijuma.
- Aktivnost kalcitonina je stimulisana povećanjem koncentracije Ca^{++} . On deluje na osteoklaste i suprimira njihovu osteolitičku aktivnost. To pospešuje odlaganje Ca^{++} i fosfata u kosti.

Kalcitonin



Sintetiše se u parafolikularnim C ćelijama štitaste žlezde kod \uparrow $[Ca^{2+}]$ u plazmi

Ima značajnu ulogu u **metabolizmu fosfata** nezavisno od kalcijuma



Kalcitonin deluje na koncentraciju serumskog Ca^{2+} na tri načina:

1. Inhibira apsorpciju Ca^{2+} iz digestivnog trakta
2. Inhibira aktivnost osteoklasta u kostima
3. Inhibira reapsorpciju Ca^{2+} i fosfata na nivou tubula bubrega

Sekrecija kalcitonina je povećana:

- U uslovima povećanja koncentracije serumskog Ca^{2+}
- Pod dejstvom gastrina

Efekti kalcitonina

☐ Metabolizam kostiju:

Štedi Ca^{2+} iz kostiju u periodima u kojima se očekuje povećani gubitak Ca^{2+} , kao što su trudnoća, laktacija

☐ Regulacija serumskog kalcijuma

Sprečava postprandijalnu hiperkalcemiju koja nastaje kao rezultat apsorpcije Ca^{2+} tokom obroka

☐ Regulacija aktivnosti vitamina D

☐ Metabolički efekti:

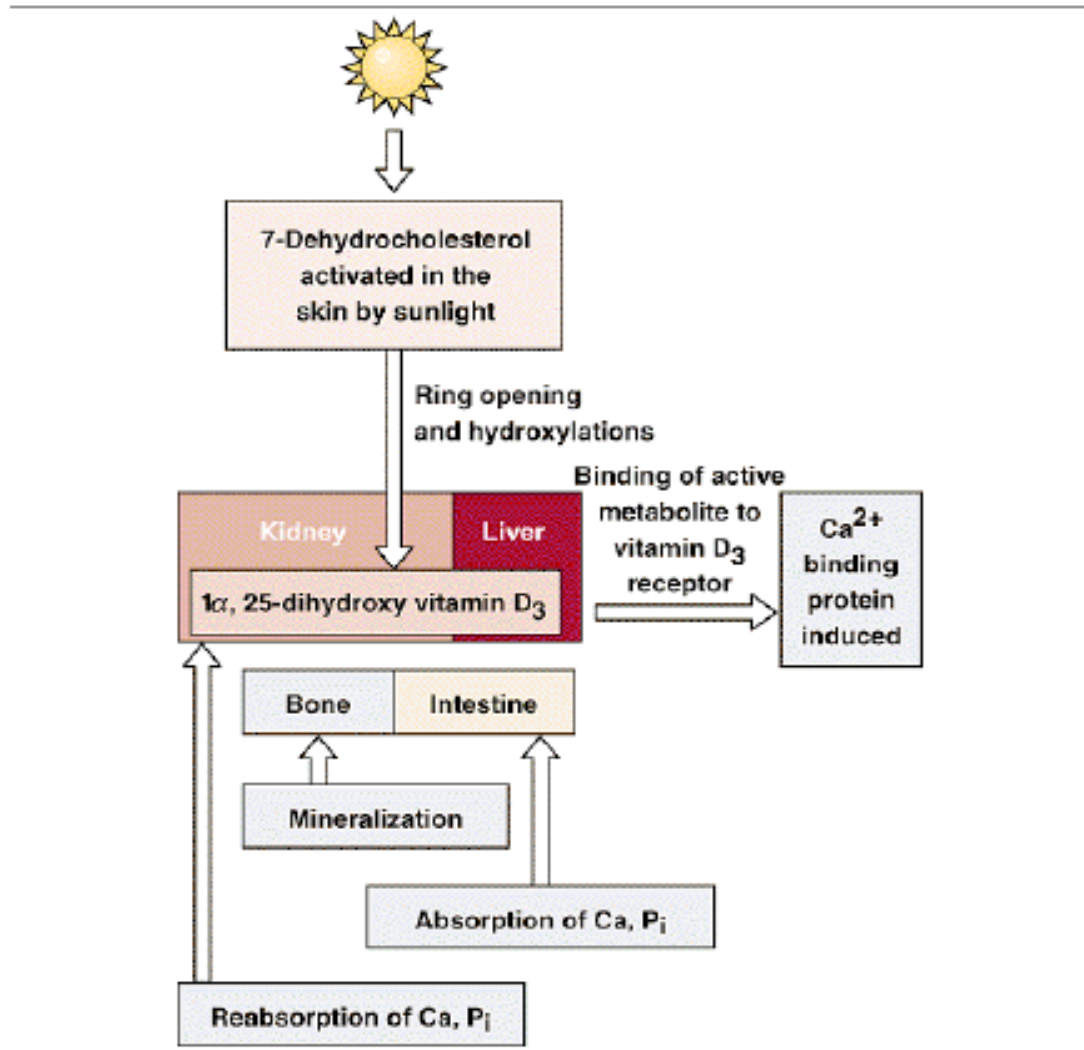
Smanjuje uzimanje hrane kod pacova i majmuna

Može da ispolji **delovanje na CNS** koje će se odraziti na uzimanje hrane i apetit

Koristi se u **terapiji hiperkalcemije i osteoporoze** a značajan je i kao

tumorski marker za tumor tiroidne žlezde (biopsija- poreklo metastaza).

Vitamin D- kalcitriol



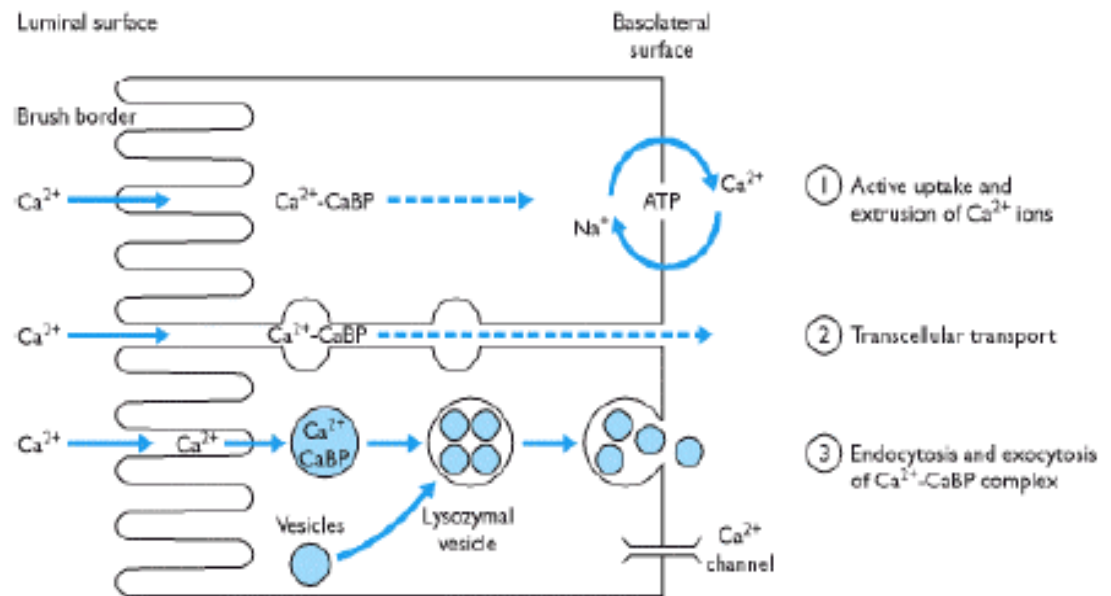
Kalciferoli su familija steroida koja ima značajnu ulogu u metabolizmu Ca²⁺.

Holekalciferol nastaje u koži, podleže hidroksilaciji u jetri potom u bubrezima

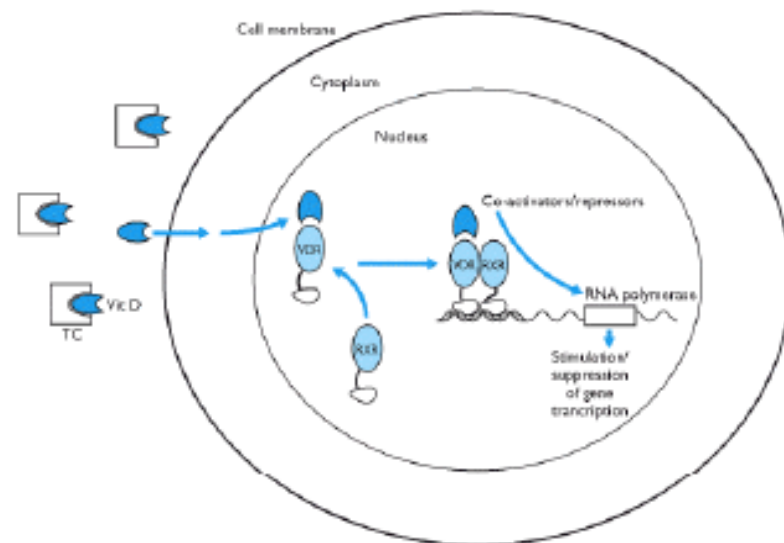
• Male količine vitamina D se unose hranom (D₃ holekalciferol, D₂ ergokalciferol) ali najveća količina nastaje u epidermu iz 7-dehidroholesterolu pod uticajem UV zračenja pri čemu dolazi do neenzimske reakcije fotolize.

Kalcitriol

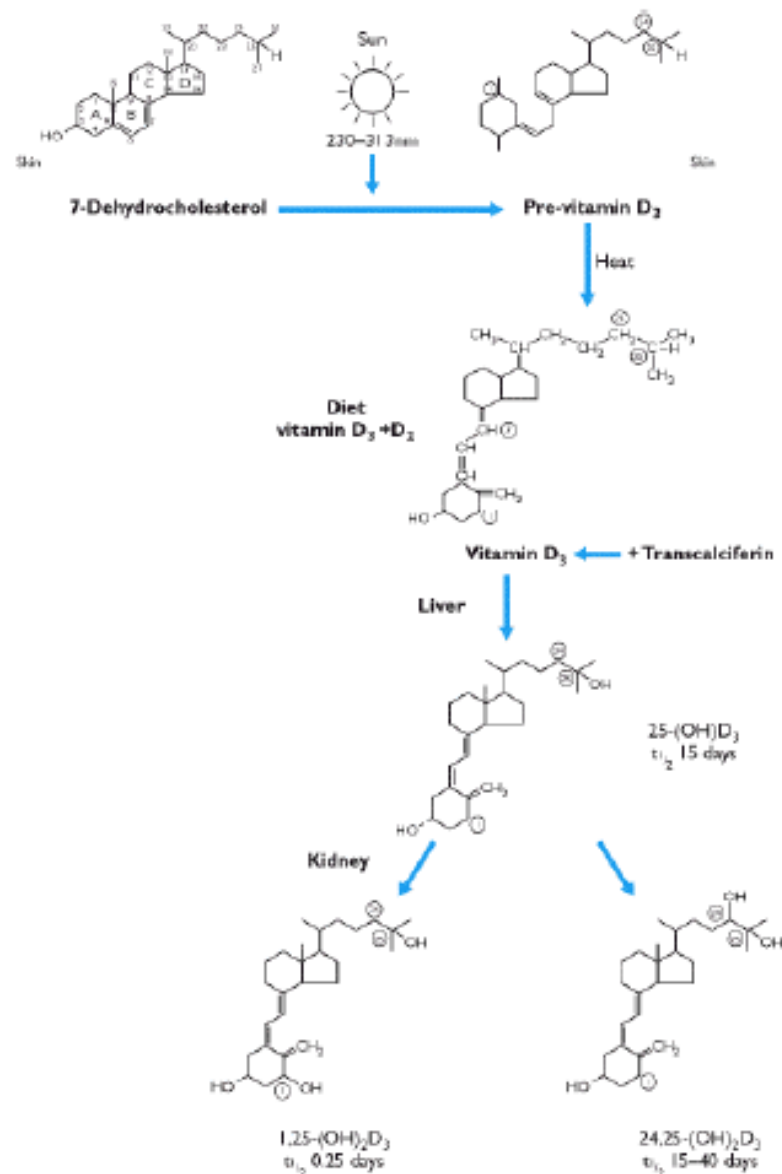
- Kalcitriol je jedini hormon koji utiče na **povećanje translokacije kalcijuma** nasuprot gradijentu koncentracije koji postoji na membrani intestinalnih ćelija.
- Sinteza kalcitriola je fino regulisana tako da se koncentracija kalcijuma u ekstraćelijskoj tečnosti održava uprkos značajnim varijacijama koncentracije kalcijuma u ishrani.



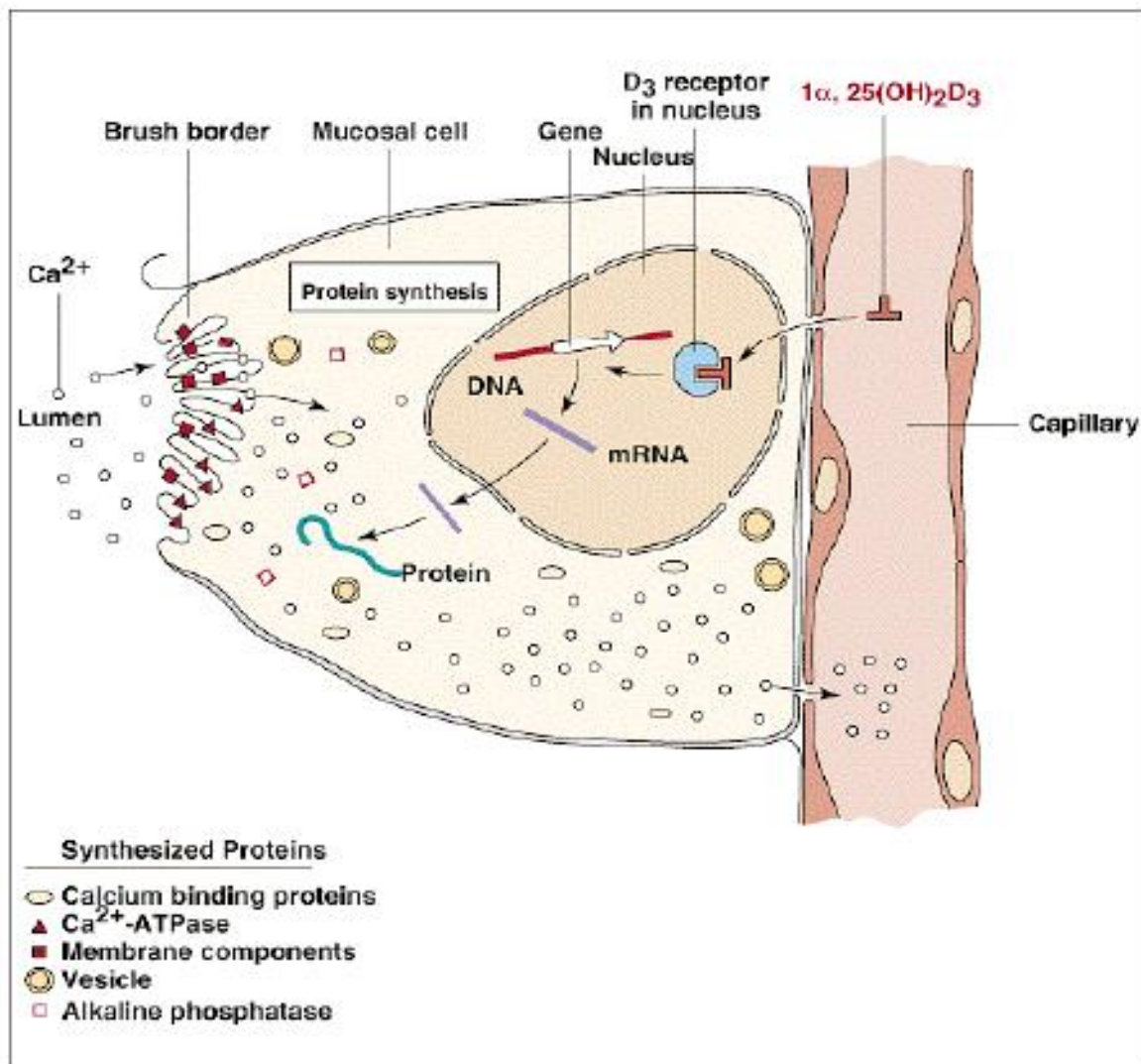
- Kalcitriol je hormon u svakom smislu. Proizvodi se u kompleksnoj seriji enzimskih reakcija koje uključuju transport prekursorskih molekula iz plazme u brojna tkiva. Mehanizam delovanja je sličan delovanju steroidnih hormona.
- **Vitamin D deluje preko receptora u jedru ćelije.** Vezivanje za receptore je praćeno dimerizacijom hormon-receptor kompleksa, koji aktiviraju transkripciju DNK molekula.
- Najznačajnije dejstvo vitamina D je **povećanje sinteze kalcijum vezujućeg proteina u crevima** koji obezbeđuje reapsorpciju kalcijuma u crevima.
- Nizak nivo kalcijuma u ishrani i hipokalcemija značajno povećavaju aktivnost 1- α hidroksilaze u bubrezima. Ovo povećanje se ostvaruje preko PTH koji se takođe sekretuje u odgovoru na hipokalcemiju.



- Vitamin D3 se u krvi transportuje vezan za poseban **transportni protein-**
- U jetri se vrši njegova hidroksilacija u poziciji 25 prstena holesterola i nastaje **25-hidroksiholekalciferol (25OH-D3)**.
 - Reakcija se odvija u ER uz katalitičku aktivnost NADPH-zavisnog citohrom P450 reduktaze (reakcija koja zahteva magnezijum, NADPH, molekularni kiseonik i citohrom P450).
 - 25OH-D3, koji predstavlja najveći depo vitamina D u plazmi, ulazi u cirkulaciju, gde se vezan za transportni protein, transkalciferin, prenosi do bubrega.
- U bubrezima se vrši hidroksilacija na poziciji 1.
 - Reakcija se odvija u mitohondrijama i regulisana je koncentracijom PTH, Pi i Ca^{2+} .
 - Nastaje **1,25(OH)₂-D3** koji predstavlja najpotentniju metaboličku formu vitamina D3.



Dejstvo vitamina D₃ na apsorpciju Ca²⁺ u tankom crevu



Delovanje vitamina D

Klasično

- Povećanje količine transportera za kalcijum
- Povećanje koncentracije pumpe za kalcijuma na bazolateralnoj strani intestinalnih vilusa
- Stimulisanje stvaranja parakrinog signala na osteoblastima koji što dovodi do aktivacije osteoklasta
- Povećanje aktivnosti alkalne fosfataze i osteokalcina za mineralizaciju kosti
- Povećana aktivnost 24-hidroksilaze

Ne klasično (Re prisutan u preko 30 tkiva)

- Smanjena produkcija IL-2, IF- γ i ostalih citokina u monocitima i aktiviranim T limfocitima
- Inhibicija ćelijskog ciklusa (antiproliferativni efekat) npr proliferacije T i B limfocita, keratinocita, glatkih mišićnih ćelija, miocita, miometrijuma i endometrijuma uterusa

Hormoni koji utiču na ravnotežu kalcijuma i fosfata

tkivo	PTH	kalcitonin	1,25-(OH) ₂ D ₃
Kost	↑ resorpcija Ca ²⁺ ↑ resorpcija PO ₄ ²⁻	↓ resorpcija Ca ²⁺ ↓ resorpcija PO ₄ ²⁻	Ca ²⁺
Bubreg	↑ resorpcija Ca ²⁺ ↓ resorpcija PO ₄ ²⁻ ↓ resorpcija HCO ₃ ⁻ ↑ konverzija 25-(OH)D ₃ u 1,25-(OH) ₂ D ₃	↓ resorpcija Ca ²⁺ ↓ resorpcija PO ₄ ²⁻	↑ resorpcija Ca ²⁺
Tanko crevo			↑ apsorpcija Ca ²⁺ ↑ apsorpcija PO ₄ ²⁻

