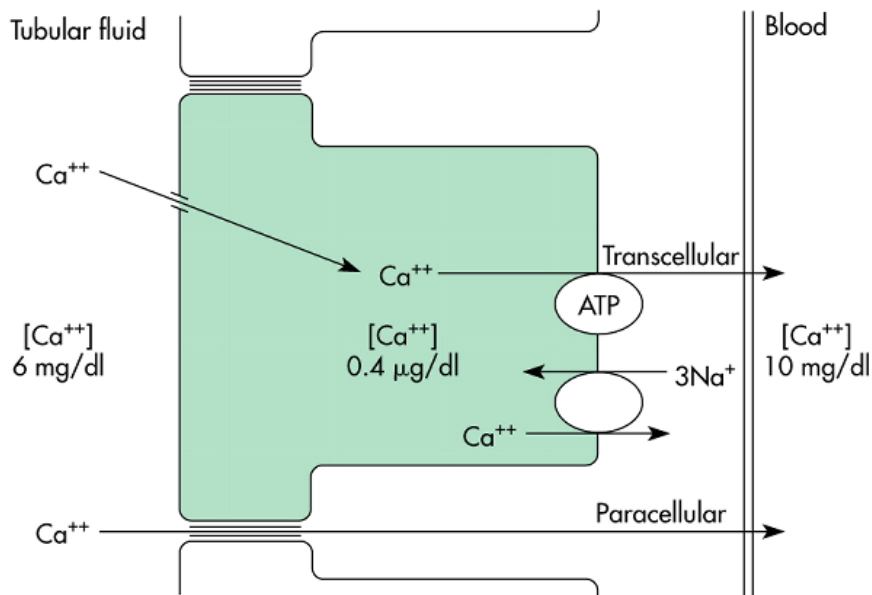


## CALCIUM HOMEOSTASEN

- 35 % af  $\text{Ca}^{2+}$ -indholdet i en normal voksen persons kost absorberes gennem mave-tarm-kanalen.
- Den ekstracellulære  $\text{Ca}^{2+}$ -pool indeholder ca. 25 mmol, hvorfra  $\text{Ca}^{2+}$  udskilles i urinen.
- **PTH**: Kontrollerer fordelingen af  $\text{Ca}^{2+}$  mellem knogle og ekstracellulærvæsken
- 50 % af  $\text{Ca}^{2+}$  i plasma er ioniseret, 5 % er kompleksbundet (til forsk. Anioner som bikarbonat, citrat, fosfat og sulfat) og 45 % proteinbundet (ufiltrerbart) -> dvs. 55% er til rådighed for filtrationen
  - o Det giver en daglig filtration på ca. 200 mmol  $\text{Ca}^{2+}$ .
- Ekskretionsfraktionen er ca. 1 % (altså bliver 99 % reabsorberet i tubuli)

### Proksimal tubulus:

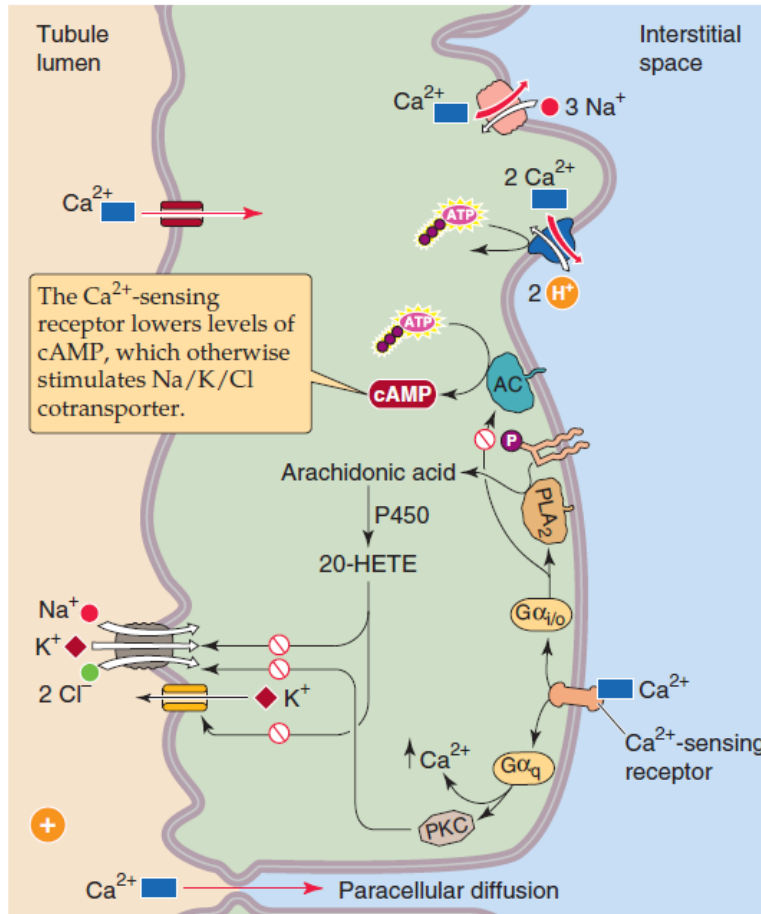
- ca. 70 % af den udfiltrerede mængde  $\text{Ca}^{2+}$  reabsorberes i proksimale tubulus.
  - o Heraf 80 % paracellulært
  - o Transcellulært via ECaC (epitheliale  $\text{Ca}^{2+}$ -kanaler) i den lumenale membran
- Intracellulære  $\text{Ca}^{2+}$ -bindende proteiner hjælper med at holde konc. lav intracellulært, hvormed den kemiske gradient opretholdes



**Det tykke ascenderende ben af Henles slynge:**

- ca. 20 % reabsorberes af den udfiltrerede mængde  $\text{Ca}^{2+}$ .
  - o 50 % paracellulært (med det lumenpositive transepitheliale potential som drivkraft (recirkulation af  $\text{K}^+$ ))
- Ellers de samme transcellulære transportmekanismer som dem i proksimale tubulus.

**C THICK ASCENDING LIMB (TAL)**



**CaSR (Ca<sup>2+</sup>-sensing/følsom receptor):**

Påvist i det tykke ascenderende ben af Henles slynge og i samlerørene

1. Aktivering af receptoren reducerer cAMP, forøger konc. af arakidonsyrederivater og stimulerer proteinkinase C
2. Det hæmmer  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ -cotransporter og reducerer den lumenale  $\text{K}^+$ -permeabilitet.
3. Derved reduceres den lumenpositive transepitheliale spændingsforskel
4. Denne spændingsforskel er ellers drivkraften for den paracellulære reabsorption af bl.a.  $\text{Ca}^{2+}$ . Derfor hæmmes reabsorptionen af  $\text{Ca}^{2+}$  (udskillelsen øges).

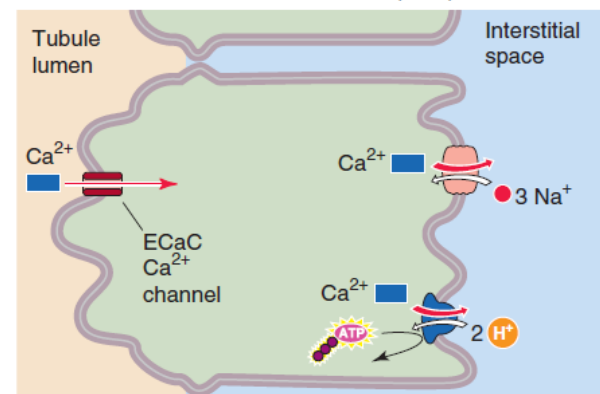
**Calcium reabsorption i Distale tubulus:**

- Ca. 7 % af det filtrerede  $\text{Ca}^{2+}$ .
  - o Overvejende transcellulært
- Ingen mulighed for paracellulær diffusion eller solvent drag, da:
  - o Lumen er negativ ift. den basolaterale side
  - o Epithelet er vandimpermeabelt (ingen solvent drag).
- I det distale nefron øger  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  reabsorption af  $\text{Ca}^{2+}$ , muligvis via stimulering af intracellulære  $\text{Ca}^{2+}$ -bindende proteiner.

**Calcium reabsorption i Samlerørene:**

- Ca. 1-2 % af det filtrerede  $\text{Ca}^{2+}$ .
- Ukendt mekanisme

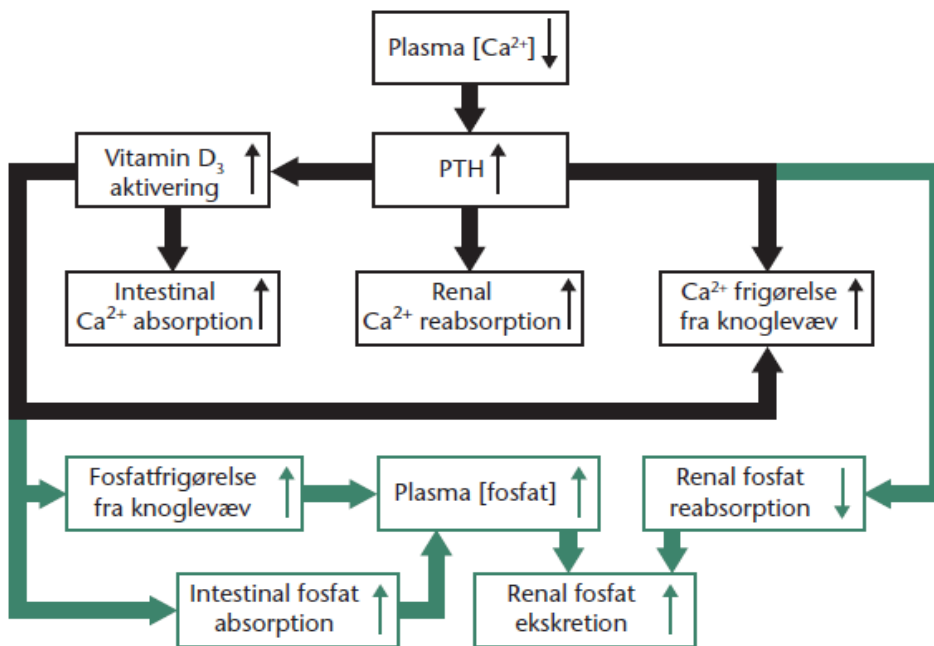
**D DISTAL CONVOLUTED TUBULE (DCT)**



### Regulering af plasma calcium:

- Hypocalcæmi bevirker frigivelse af PTH fra gll. Parathyroidea
  - o Mens hypercalcæmi hæmmer PTH sekretion.
- PTH-aktivering medfører en forøget  $\text{Ca}^{2+}$ -reabsorption, ved:
  - Øget knogleresorption
  - Øget renal nettoreabsorption af  $\text{Ca}^{2+}$
  - Øget syntese af aktivt D-vitamin i nyren ( $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ )
    - PTH aktiverer den renale  $25\text{-OH-D}_3$   $1\alpha$ -hydrolase, som katalyserer omdannelsen af  $25\text{-OH-D}_3$  til  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  i de proksimale tubuli
    - Aktivt D-vitamin stim. den intestinale absorption af  $\text{Ca}^{2+}$  og øger knogleomsætningen
- Nedsat proksimal reabsorption af fosfat

### Regulering af plasma calcium



### Effekten af PTH på skelettet:

1. **Den hurtige fase – Osteolyse:** Indebærer resorption af calciumfosfatsalte fra knoglevæsken.
  - Absorption fra væske der befinder sig omkring de enkelte osteocytter og osteoblaster
    - PTH øger  $\text{Ca}^{2+}$ -permeabiliteten i osteocytterne, hvilket medfører, at  $\text{Ca}^{2+}$  diffunderer ind i osteocytterne
    - Herfra sørger en  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase for at overføre  $\text{Ca}^{2+}$  til ekstracellulærvæsken
2. **Den langsomme fase:** Indebærer aktivering af osteoklaser, hvilket medfører nedbrydning af knoglevævet

### Effekten af PTH på nyrerne (BN s. 177):

- PTH stimulerer nyrenes syntese af aktivt D-vitamin ( $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ )
  - Aktivt D-vitamin øger  $\text{Ca}^{2+}$ -absorptionen fra tarmen
    - Over to dage vil  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  øge dannelsen af et specifikt  $\text{Ca}^{2+}$ -bindende protein (CaBP), hvilket fremmer absorptionen af  $\text{Ca}^{2+}$  over den luminal cellemembran, ved at holde den intracellulære  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentration lav.

### Calcitonin:

- Den samlede effekt af eksogent tilført calcitonin er et hurtigt indsættende fald i plasma  $[\text{Ca}^{2+}]$  og en langsomt indsættende reduktion i knogleomsætningen
  - Kan derfor anvendes ved svær hypercalcæmi

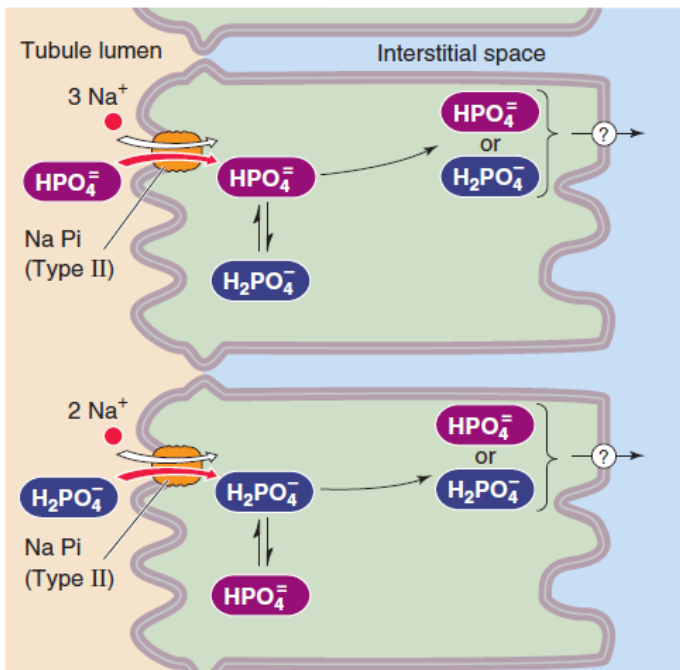
## FOSFAT HOMEOSTASEN

- Samlede koncentration af fosfat i plasma hos voksne er 1,3 mM
  - 0,26 mM er  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  (konc. øges ved en surgøring af plasma) – primær form
  - 1,05 mM er  $\text{HPO}_4^{2-}$  (konc. øges når plasma bliver mere basisk) – sekundær form
- Kroppen er relativt resistent over for ændringer i plasmas fosfatkoncentration (ingen umiddelbar effekt af en tredobling)
- Ekskretionsfraktionen varierer mellem 0-30 %, afhængig af kostens fosfatindhold
  - Ekskretionsfraktionen er normalt 10 %:
    - Ca. 80 % reabsorberes i proksimale tubuli (i cotransport med  $\text{Na}^+$ )
    - Minimal reabsorption i henles slynge
    - Ca. 10 % reabsorberes i distale tubuli
    - Ingen reabsorption i samlerørene
- Ca. 10 % er proteinbundet (og kan derved ikke filtreres)

### Proximale tubuli:

- Ca. 80 % af den udfiltrerede fosfatmængde reabsorberes i proksimale tubuli
  - Optages via en cotransport med  $\text{Na}^+$  over den luminale membran (optager både primær og sekundær)
  - Den basolaterale transport af fosfat er ukendt

### B PROXIMAL TUBULE



Hæmmes af PTH  
Ved en stigning i PKA og PKC afhængig  
fosforylering => endocytose af cotransporteren,  
som fjernes fra membranen.

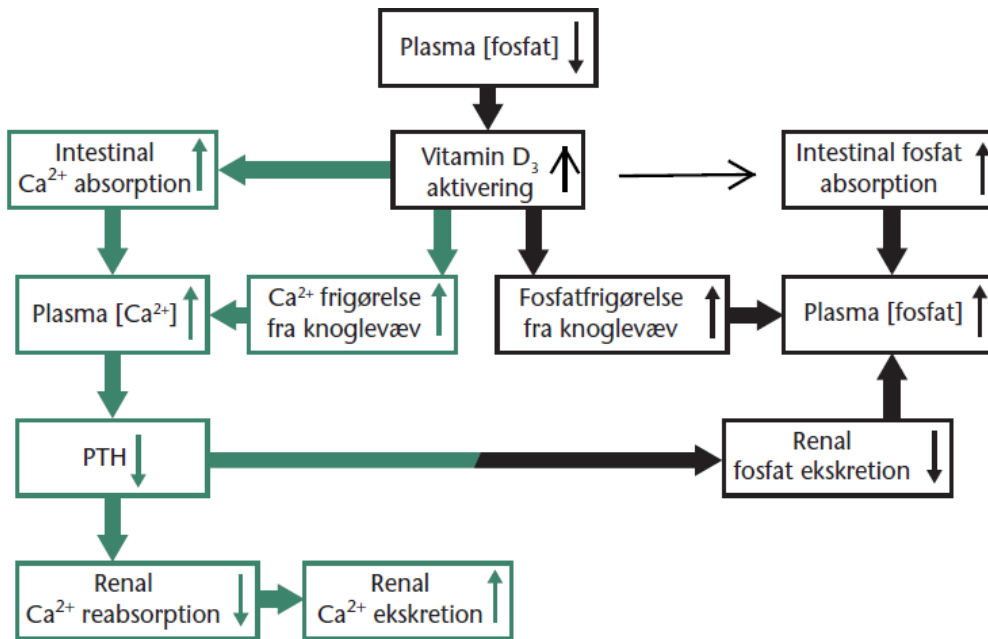
### Regulering af plasma fosfat:

- Den fraktionelle tubulære fosfat-reabsorption falder med stigende fosfatkoncentration i plasma pga. mætning af transportmekanismerne
- Fosfatmangel medfører øget aktivt D-vitamin (og nedsat PTH)
  - D-vitamin stimulerer den intestinale fosfatabsorption og stimulerer knogleresorptionen, hvorved plasma-[fosfat] øges
  - Stimuleringen af knogleresorptionen frigiver også  $\text{Ca}^{2+}$ , hvorved PTH-sekretionen nedsættes
- Fosfat frigives fra knoglevæv via de samme hormonelle mekanismer som  $\text{Ca}^{2+}$ 
  - Nedsat P => Øget Vit-D3 og Nedsat PTH
  - PTH vil øge tilførslen af fosfat til plasmaet gennem knogleresorption og indirekte (gennem øget 1,25-(OH) $_2$ -D3), som øger tarmens fosfatabsorption.
    - Samlet resultat: PTH nedsætter fosfatkoncentrationen i plasma

**PTH:**

- Hæmmer en lumenale cotransport af  $\text{Na}^+$  og fosfat via en stigning i proteinkinase A og C-afhængig fosforylering
  - Fosforylering fører til endocytose af  $\text{Na}^+$ -fosfat-cotransporteren (så antallet af transportere nedsættes)
- Et fald i plasma-PTH medfører øget renal reabsorption af fosfat
  - Desuden også at den renale  $\text{Ca}^{2+}$ -reabsorption mindskes

### Regulering af plasma fosfat



**Ca<sup>2+</sup>/fosfat forholdet:**

- Højt blodtryk slider meget på filtrationsbarrieren
- **Kreatinin** er det første stof som afviger fra det normale, når GFR ændres, da det kun er underlagt filtration
- Proteiner (**albumin**) tabes i urinen, hvorfor at værdien stiger i urinen tilsvarende i fald i plasma
- **Ca<sup>2+</sup>** reguleres modsat **fosfat**. Skal fri  $\text{Ca}^{2+}$  øges, må fosfat udskilles (så de ikke binder til hinanden)
  - Så når plasma fosfat stiger, må plasma calcium falde – da den stigende fosfatmængde vil binde calcium
- **PTH**: Holder  $\text{Ca}^{2+}$  høj og fosfat lav
  - (Modsat vil lav PTH øge fosfat og sænke calcium)
  - Stimulerer øget osteoklast-aktiviteten (øget knogleresorption)
  - Øget calcium reabsorption i nyren / nedsat  $\text{Ca}^{2+}$  renal udskillelse
  - Nedsat fosfat reabsorption i nyren (kontrol af phosphat-transportere) / forøget renal fosfatudskillelse
  - Aktiverer Vit-D (øger den intestinale absorption af  $\text{Ca}^{2+}$  og fosfat i tarmen, samt osteoklastmedieret knogle resorption)
    - Sikre at  $\text{Ca}^{2+}$ -tilførsel til ECV øges, dels at den ekstra fosfat, som optages fra knogler og tarmkanal kan elimineres via renal ekskretion.
    - Hermed sikres, at plasma[ $\text{Ca}^{2+}$ ] kan øges, uden af  $\text{Ca}^{2+}$  kompleksbinder til fosfat