

LIAISON® 25-OH-D-vitamin  
és intakt PTH

# Kalcium anyagcsere

25-OH-D-vitamin és  
intakt parathormon

A D-vitamin ellátottság  
és a mellékpajzsmirigy működés  
megbízható, pontos értékelése

**LIAISON®**

# Kalcium anyagcsere

## 25-OH-D-vitamin és intakt parathormon

A D-vitamin ellátottság és a mellékpajzsmirigy működés megbízható, pontos értékelése

### A kalcium- és foszfátionok szerepe

A kalcium és a foszfor a csont fő alkotó eleme, együttesen a testtömeg mintegy 65%-át teszik ki.

A test kalciumtartalmának kb. 99%-a a csontokban található. A csontkalcium 99%-a kristályos formában a csont ásványi anyag tartalmának alkotóeleme, míg a nem csontos extracelluláris poolt képező 1% gyorsan cserélődik, és egyensúlyi állapotban van az intracelluláris kalciummal. Azon felül, hogy az extracelluláris kalciumion a porc- és csontmineralizáció alapvető szubsztrátja, sok egyéb feladata is van: több extracelluláris enzim kofaktora (a legfontosabbak a véralvadási rendszer tagjai), alapvető fontosságú a normális izom- és ideg ingerlékenységhez, a szív-, harántcsikolt- és simaizom kontrakcióhoz, neurotranszmitterek felszabadulásához, valamint az endokrin és exokrin szekréció számos formájához.

A szérumkalcium 40%-a ion, ez jelenti a biológiailag aktív frakciót, koncentrációja kb. 1,2 mmol/l. Ezzel szemben az intracelluláris, citoszolmentes kalciumion koncentráció mindössze 100 nmol/l, mely az intracelluláris kalcium 1%-a (99% komplex, membránokhoz kötött formában van jelen). A nagy extracelluláris: intracelluláris koncentrációgrádient (10.000:1) a nyugalomban lévő kalcium csatornák csökkent vezetőképessége valamint a kalciumnak a nagy affinitású  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{H}^{+}$ -ATPáz és az alacsony affinitású  $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$  ioncserélő által az extracelluláris térbe történő kiszorítása tartja fenn.

Az intracelluláris kalcium transzlokáció alapvető szerepet tölt be a jelátvitelben (kalcitrop szignál).

A test foszfáttartalmának 85%-a található a csontokban, míg a maradék anorganikus (mint  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  vagy  $\text{HPO}_4^{2-}$ ) és organikus formában (nukleinsavak, foszfolipidek, szénhidrát komplexek, glikolitikus köztermékek, strukturális, jelátvivő és enzim foszfoproteinek valamint G proteinek alkotóelemeként) oszlik meg az extra- és intracelluláris térben. A legjelentősebb szerves foszfátvegyületek az ATP, a difoszfó-

glicerát és a kreatin-foszfát, melyek a szervezet kémiai energiaraktárát képezik. A foszfát ezenfelül kiemelkedő szerepet játszik számos kináz és foszfatáz regulátoros kaszkádban mint kulcs-szubsztrátum vagy felismerési hely. A citoszol foszfát sok intracelluláris reakciót szabályoz (glukóz transzport, laktát termelés, ATP szintézis).

A szérum foszfátnak csak 12%-a kötődik fehérjékhez, a maradék laza komplexet alkot a kalciummal, magnéziummal és egyéb kationokkal. Az extra- és intracelluláris foszfátion koncentráció összemérhető (1 – 2 mmol/l), de a sejtek belső negatív elektromos potenciálja miatt a foszfátionok sejtbe történő bejutásához aktív transzport szükséges.

A kalciumionok és foszfátionok sejtphysiológiában, a csontozat integritásában betöltött jelentős szerepük miatt szigorú endokrin kontroll alatt állnak. A kalcium homeosztázis két alapvető hormonja a parathormon (PTH) és az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin.



### A parathormon (PTH)

A PTH egy 84 aminosavból álló peptidhormon, mely az extracelluláris tér ionizált kalciumtartalmát szabályozza. Pre-pro-PTH-ként szintetizálódik, a „pre”-szekvencia (szignálpeptid, 25 aminosav) a „pro”-szekvenciával (6 aminosav) együtt a szekrécióhoz szükséges. A prepro-PTH szignálszekvenciájának mutációja hypoparathyreosishoz vezet<sup>1,2</sup>.

A rövid pro-szekvencia funkciója nem pontosan ismert. A PTH egy része már intracellulárisan inaktív válik, és C-terminál PTH fragmentumként válik szabaddá<sup>3</sup>, melynek biológiai jelentősége csekély.

## A PTH szekréció szabályozása

Bár a catecholaminok, a magnézium és egyéb stimulusok is hatással lehetnek a PTH szekréciójára<sup>4</sup>, annak legfőbb regulátora a vér ionizált kalciumkoncentrációja. A mellékpajzsmirigy sejtek aktivitását mind az abszolút  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentráció, mind a koncentrációváltozás sebessége befolyásolja. A kalcium a PTH bioszintézist is szabályozza. Akut hypocalcaemia egy órán belül a PTH mRNS szint emelkedéséhez vezet<sup>5,6</sup>. A mellékpajzsmirigy a Ca-szint esésére sokkal erőteljesebben reagál, mint annak emelkedésére. Hypercalcaemia esetén a PTH szekréció csökken, és az elválasztott hormon jelentősebb hányada inaktív C-terminális fragmentum<sup>7-10</sup>.

A mellékpajzsmirigy sejt felületén található kalcium-szenzor<sup>11,12</sup> a G-protein-kapcsolt receptorcsalád tagja. A receptor aktiválja a foszfolipáz C-t és gátolja a cAMP termelés stimulációját<sup>13</sup>.

Amikor a Ca aktiválja a sejtfelszíni kalcium-szenzort, az intracelluláris Ca-szint emelkedik az intracelluláris kalciumraktárból történő felszabadulás és a plazmamembrán kalciumcsatornák megnyílása révén.

A legtöbb familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia oka a kalcium-szenzor gén inaktíváló mutációja<sup>14</sup>.

Míg a PTH-elválasztás gyors regulátora a kalcium-szenzor, a hosszabb távú szabályozásban a mellékpajzsmirigy sejt PTH-gén expressziója játszik szerepet. A D-vitamin aktív formája (1,25-dihidroxi-D-vitamin) nem hat közvetlenül a PTH szekrécióra, viszont a PTH gén expresszióját jelentősen szupprimálni képes.

A kalcium – a kalciumszenzoron keresztül hatva – úgy tűnik, hogy visszatartja a mellékpajzsmirigy sejt proliferációt. Az 1,25-dihidroxi-D-vitaminnal folytatott kísérletek azt mutatták<sup>15,16</sup>, hogy ez a metabolit közvetlenül gátolni képes a sejtreplikációt.

## A PTH perifériás metabolizmusa

Az intakt PTH gyorsan metabolizálódik a májban (70%) és a vesében (20%), fél-életideje a keringésben mindössze 2 perc. Ezt a gyors metabolizmust a Ca-szint és az 1,25-dihidroxi-D-vitamin koncentráció nem befolyásolja. Az intakt hormon kevesebb mint 1 %-a éri el a célszervek receptorait. Így tehát a vérszint elsősorban a PTH szekréció sebességét tükrözi.

A karboxiterminális PTH fragmentum főként a vesén át távozik, így a glomerularis filtráció romlásával szintje emelkedik. A C-terminális fragmentum fél-életideje egyébként is többszöröse az intakt hormonénak.

## A PTH hatásai

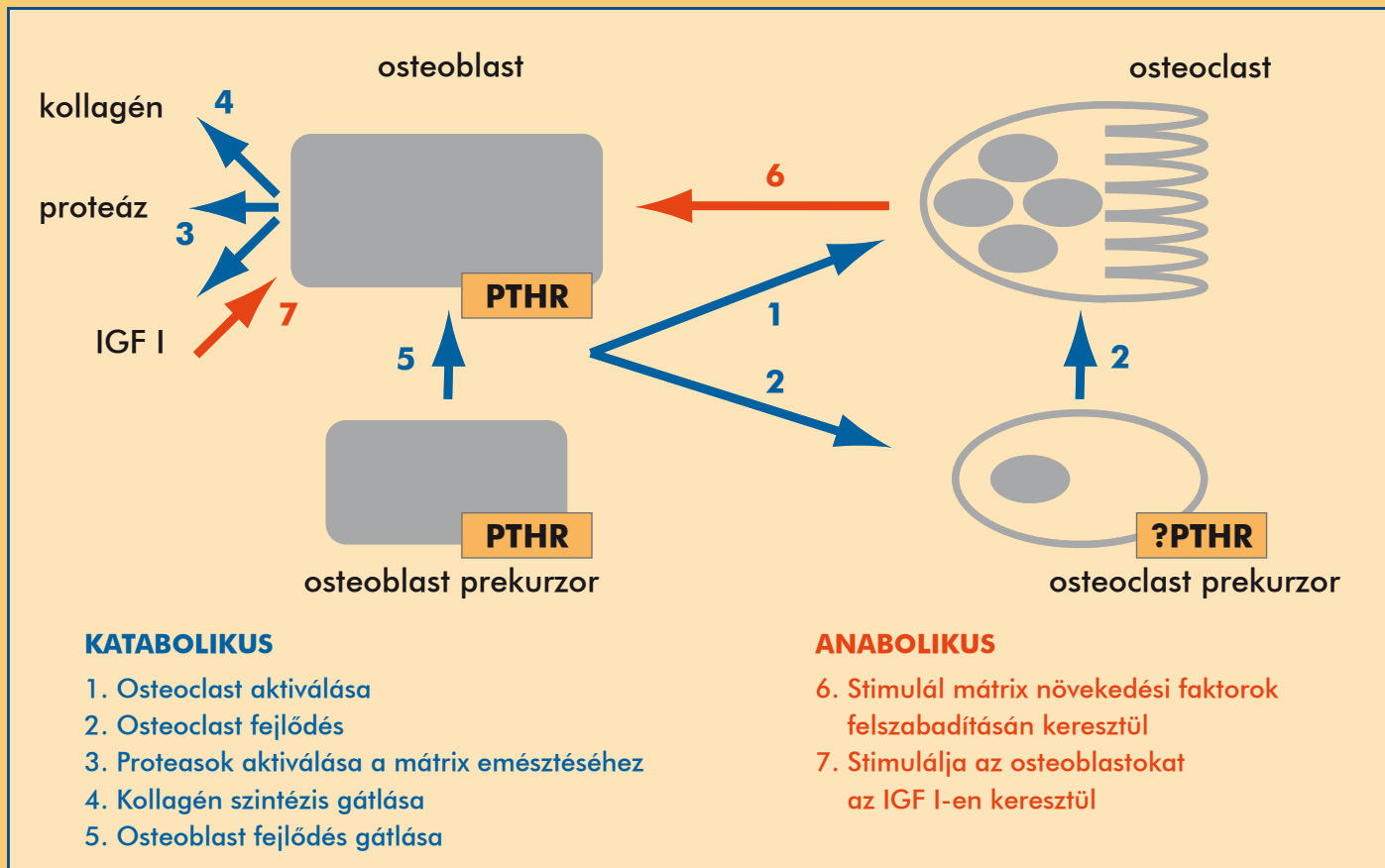
### A vesére gyakorolt hatás

- A kalcium reabszorpció stimulálása. A glomerulus filtrátumba kiválasztott kalcium csaknem egésze reabszorbeálódik. 65% a proximális kanyarulatos és egyenes csatornáknban, zömmel passzív<sup>17,18</sup>. 20% a Henle kacs vastag, felszálló ágában, további 10% a distalis kanyarulatos csatornáknban. A reabszorpció a Henle kacs felszálló részében mintegy 50%-ban, a distalis csatornák egészében teljesen a PTH szabályozása alatt van.
- A foszfát transzport gátlása. A foszfát reabszorpció zömmel (80%) a proximális tubulusokban történik, további 8-10% a distalis tubulusokban (de a Henle kacsban nem). A normális tubularis foszfátreabszorpció (TRP) így kb. 88% (10-12% foszfát ürül a vizelettel). Mind a proximális, mind a distalis foszfátreabszorpciót a PTH erőteljesen gátolja, bár a legjelentősebb a proximális tubulusra gyakorolt hatás.
- Egyéb vesehatás. A PTH fokozza az 1,25-dihidroxi-D-vitamin szintézisét azáltal, hogy a proximális tubulusban aktiválja a 25(OH)D-1 $\alpha$ -hidroxiláz működését<sup>19,20</sup> és deaktiválja a renalis 24-hidroxilázét<sup>21</sup>. A proximális tubulusokban a PTH gátolja a  $\text{Na}^+$ , a  $\text{HCO}_3^-$  a víz reabszorpcióját<sup>22</sup>, stimulálja a glükoneogenezist. A PTH közvetlenül a glomerulusokra hatva csökkenti mind az egyes nefron, mind az egész vese GFR-jét<sup>23</sup>.

### A PTH csontra gyakorolt hatása

A PTH a csontreszorpciót stimulálja, számos mechanizmuson keresztül emeli az osteoclastok számát és aktivitását. A kísérletek tanúsága szerint osteoblastok is szükségesek, hogy a kiérett osteoclastokon a hatás létrejöhön<sup>24</sup>, így feltehetőleg a PTH az osteoblastokat, esetleg azok prekurzorait aktiválja közvetlenül.

A PTH az izolált osteoblastok számos funkcióját gátolja (az I. típusú kollagének a szintézisét<sup>25</sup>, az osteoblast prekurzorok érett osteoblastokká alakulását<sup>26</sup>). Ennek ellenére a PTH a normál csontban fokozza a csontképződés sebességét. Ez a hatás indirekt: az osteoclast okozta csontreszorpció folyamán növekedési faktorok (IGF-I, IGF-II és TGF $\beta$ ) szabadulnak fel. A PTH az osteoblastokból történő IGF-I felszabadulást is képes fokozni<sup>27</sup>. (1. ábra)



1. ábra

## A D-vitamin

Nem igazi vitamin, mivel elegendő napozás esetén megfelelő mennyiségben szintetizálódik az emberben. Cutan prekursora a 7-dehidro-koleszterin, melynek B gyűrűje a 9. és 10. atom között UV sugárzás hatására hasad. A keletkező termék a D-previtamin, mely hőlabil és 48 óra alatt hőmérsékletfüggő molekuláris átrendeződésen megy keresztül, vagy két biológiailag hatástalan terméké (lumiszterinné és tahiszterinné) izomerizálódik. Ennek az alternatív fotoizomerizációnak köszönhetően, túlzott napozás esetén D-vitamin túltermelés nem következik be. Ezen felül a nap-sugárzás hatására fokozódó bőrpigmentáció mértéke szabályozza a 7-dehidro-koleszterin D-vitaminná alakulását az UV sugárzás penetrációját befolyásolva. A D-vitamin alternatív forrása a megfelelő táplálkozás. Az idősek, hoszpitalizáltak, északi klímán élők esetén ennek a forrásnak nagyobb a jelentősége, de fokozott napozás mellett is populációs szinten fontos szerep jut a táplálékkal bevitt vitaminnak (D-vitaminnal dúsított tej- és gabonatermékek, tojássárgája, halolajok). A növényi eredetű D-vitamin a D<sub>2</sub>-vitamin, melynek növényi szteroid oldallánca van, míg az

állati eredetű D<sub>3</sub>-vitamin koleszterin-oldallánccal rendelkezik.

A lymphaticus rendszeren keresztül a keringésbe kerülő D-vitamin részben a D-vitamin-kötő fehérjéhez, részben albuminhoz kötődik. A szérumban 25(OH)D-vitamin 88%-a a specifikus transzportfehérjéhez kötődik, 0,03%-a szabad, a többi albuminhoz kapcsolódva kering<sup>28</sup>. Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin kötődése hasonló: 0,04%-a szabad, 85%-a transzportfehérjéhez, a többi albuminhoz kapcsolódik<sup>29</sup>.

A májban a D-vitamin a mitochondriumokban és mikroszomákban lévő citokróm P450 (CYP) hatására 25-hidroxilálódik. A 25(OH)D-vitamin felezési ideje 2-3 hét, keletkezése nem szigorúan szabályozott, szintje a keringésbe jutó D-vitamin mennyiségét tükrözi.

Az utolsó lépés az aktív hormon termelésében a 25(OH)D-vitamin vesében történő 1 $\alpha$ -hidroxilációja. Ennek eredményeként 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin keletkezik, melynek felezési ideje 6-8 óra.

A PTH és a hypophosphataemia az 1 $\alpha$ -hidroxiláz fő induktora<sup>30</sup>, míg a kalcium és maga az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin gátolják aktivitását.

A 25(OH)D-vitamint és az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamint a D-vitamin-24-hidroxiláz is hidroxilálhatja sok szövetben, így a vesében, porcban, és az intestinumban<sup>31</sup>. Az 1,25,24(OH)<sub>3</sub>D-vitaminról azt tartják, hogy fő szerepe az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin inaktiválása<sup>32</sup>. A 24,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin mutat biológiai aktivitást<sup>33, 34</sup>, de receptorát eddig nem találták. Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin fokozza a 24-hidroxiláz aktivitását, így a saját metabolizmusát. Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin számos egyéb inaktív metabolitná is képes átalakulni hidroxilációval, illetve oldallánc oxidációval és hasadással, továbbá részt vesz az enterohepaticus recirkulációban<sup>35</sup>. (2. ábra)

## A D-vitamin hatásai

### D-vitamin receptor

Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin biológiai hatását nukleáris receptorhoz kötődve fejti ki, mely aztán az RNS transzkripciót szabályozza. A receptor affinitása az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitaminhoz kb. három nagyságrenddel nagyobb, mint egyéb D-vitamin metabolithoz. A 25(OH)D-vitamin receptorra gyakorolt hatása nem olyan erőteljes, mint az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitaminé, koncentrációja a szérumban kb. három nagyságrenddel nagyobb. Normál körülmények között kicsi a valószínűsége, hogy a 25(OH)D-vitamin jelentősen hozzájárul a kalcium homeosztázishoz. D-vitamin intoxikáció esetén azonban a 25(OH)D-vitaminnak közvetlen hypercalcaemiát okozó hatása lehet. Továbbá, mivel a 25(OH)D-vitamin affinitása a transzportfehérjéhez nagyobb, mint az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitaminé, az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin szabad frakciójának koncentrációja emelkedhet D-vitamin intoxikáció esetén [a 25(OH)D-vitamin leszorítja az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamint a transzportfehérjéről].

A D-vitamin receptor (VDR) heterodimert formát a retinoid-X receptorral (RXR) és a heterodimer az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin-függő RNS transzkripciót kontrolláló célgén 5'-régijében kötődik a specifikus DNS szekvenciákhoz<sup>36</sup>.

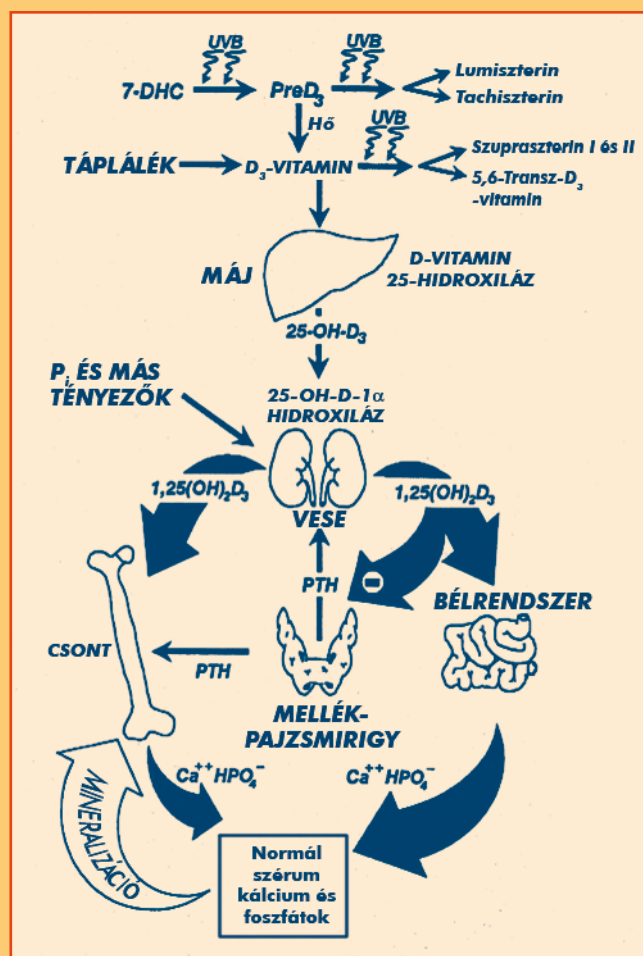
A D-vitamin receptor a legtöbb szövetben exprezeálódik és sok sejttípusban a sejt differenciálódást és funkciót szabályozza. A D-vitamin receptoron keresztül történő legjelentősebb élettani hatása az intestina lis kalciumtranszport szabályozása. Ez legjobban a mutáns D-vitamin receptor fenotípussal rendelkező páciensekben demonstrálható (D-vitamin-dependens II. típusú rachitis)<sup>37</sup>.

### Az intestinalis kalcium felszívódás

Normál állapotban a táplálék útján történő napi kalciumbevitel 700 – 900 mg. Ennek 30-35%-a szívódik fel, azonban a kalcium intestinalis szekréciója miatti veszteség következtében a nettó kalciumbevitel kb. 200 mg. Bár a kalciumfelszívódás fő meghatározója a D-vitamin, számos lokális tényező és táplálék-összetevő is befolyásolja a bél lumenben biológiai hozzáférhető kalciumionok mennyiségét. (Felszívódást gátolja: epesók hiánya, fel nem szívódott szabad zsírsavak, a táplálék magas rost- és fitát- tartalma.)

A kalciumfelszívódás három módja: (1) transzcelluláris út, (2) vesicularis kalciumtranszport és a (3) paracelluláris transzport. Az első két út bizonyítottan 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin függő.

A legkiterjedtebben a transzcellularis utat tanulmányozták, melynek három lépése: (1) a kalcium belépése az enterocytákba, (2) a sejten keresztüli transzport (3) és a basolateralis membránon keresztül történő kijutás.



2. ábra

## A mellékpajzsmirigyre gyakorolt hatás

Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin gátolja a PTH-gén transzkripciót mind in vivo, mind in vitro<sup>38-40</sup>.

## A csontra gyakorolt hatás

Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin számos hatást gyakorol a csontra:

- a két legjelentősebb mátrixfehérje legfőbb transzkripció regulátora:
  - elnyomja az I.-típusú kollagén szintézisét<sup>41</sup>
  - indukálja az osteocalcin szintézisét<sup>42</sup>
- stimulálja az osteoclastok monocyta-macrophag őssejt-vonal prekursorokból történő differenciálódását: fokozza az osteoblastokban a RANKL\* termelődését, az osteoblast RANKL a preosteoclastokon lévő RANK receptorhoz kötődve elősegíti az osteoclastok kiérését.
- a PTH-tól függetlenül fokozza az osteoclastok csontreszorpciós hatását<sup>43, 44</sup>
- up-regulálja az osteoclastok  $\alpha_v\beta_3$  integrin génjének expresszióját<sup>45</sup>

\*Receptor Activator of NF- $\kappa$ B ligand

## A D-vitamin egyéb hatásai

A D-vitamin foszfát- transzportra gyakorolt hatása kevésbé tanulmányozott, de elősegíti a hatásos intestinalis foszfátfelszívódást<sup>46</sup>.

A D-vitamin-hiány egy kevésbé magyarázott hatása a súlyos proximális myopathia<sup>47</sup>. Az izomsejtek tartalmaznak VDR-t és az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin non-genomikus hatása is kimutatható rajtuk<sup>48</sup>. Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin fokozza az izomsejtek aminosav felvételét és megváltoztatja foszfolipid metabolizmusát<sup>47</sup>. D-vitamin-adás emeli a troponin C koncentrációt. A D-vitamin hiányhoz társuló myopathiában a CK aktivitás normális, a biopsiás anyagban myofibrillum vesztés, zsíros infiltráció és interstitialis fibrosis látható. A myopathia D-vitamin-kezelésre napok-hetek alatt megszűnik, s ez független az ásványi anyagcsere homeosztázis normalizálódásától.

## A kalcium és a foszfát homeosztázis

A kalcium és a foszfát szérumszintje és egyensúlya a testben szigorúan szabályozott. A PTH és az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin kontrollálja az ionok szérumszintjét, a szérumszintek szabályozzák a PTH és az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin szekréciót, és ezek a hormonok szabályozzák egymás termelődését.

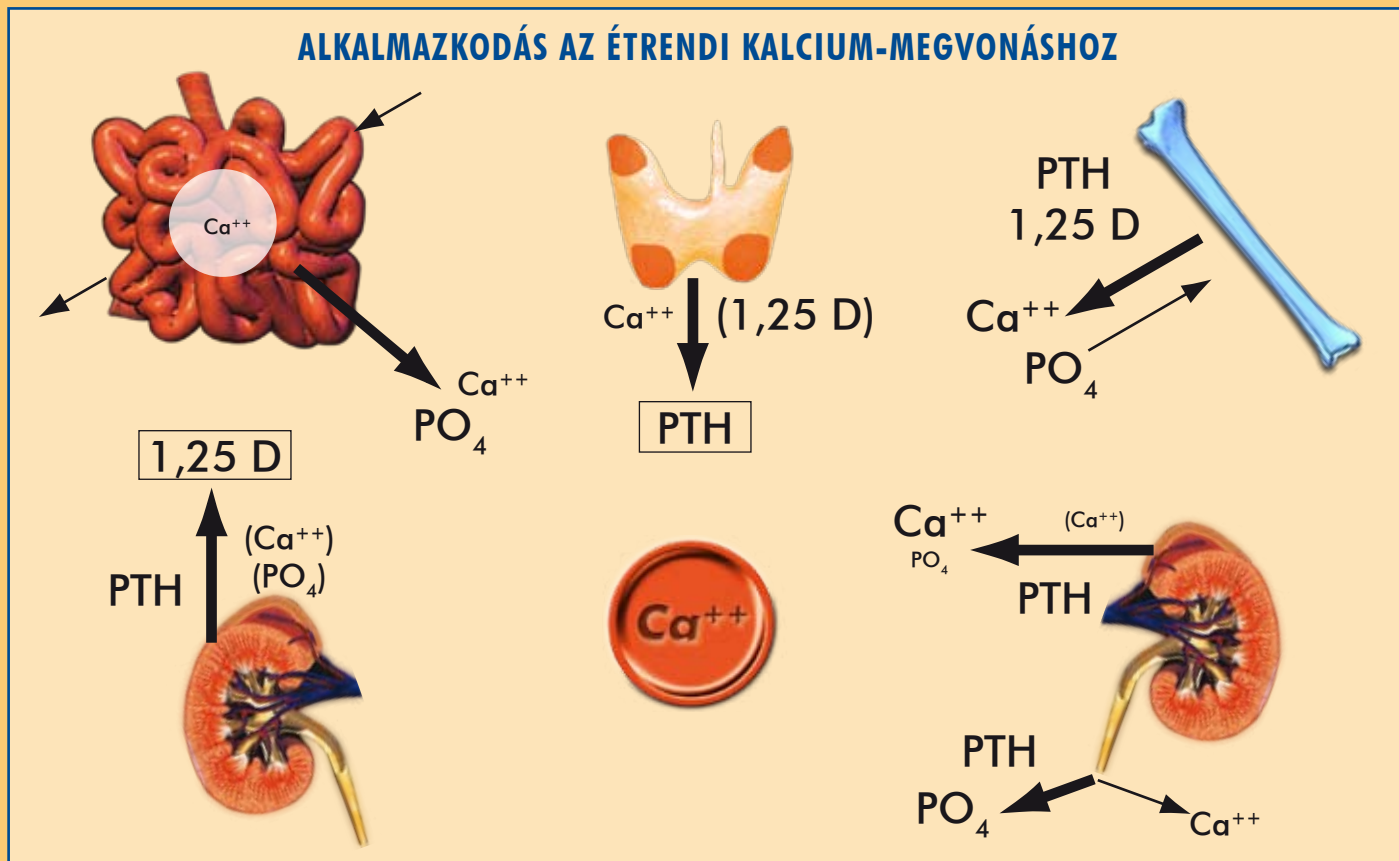
A kalciummegvonás hatására a következő módon fokozódik az intestinalis kalciumfelszívódás hatékonysága: a csökkent szérumszintű ionizált kalcium aktiválja a PTH szekréciót, a PTH fokozza az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin szintézisét a vese proximális tubulusaiban és az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin közvetlenül fokozza a bélsejtekben keresztül történő kalciumfelszívódást. A kalciumfelszívódás fokozódása a legjelentősebb válaszreakció, de más homeosztázis jelenségek limitálják ennek hatását. A PTH – és talán a hypocalcaemia (mely deaktiválja a distalis tubularis kalciumszenzort) – fokozza a renalis tubularis reabszorpciót, továbbá kb. 15%-ban a PTH hatására a csontokból történő kalcium-felszabadulás pufferelem az étrendi kalciummegvonás hatását.

A nettó csontreszorpció fokozódás egyben az extracelluláris térbe történő foszfát-felszabadulással jár. Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin az intestinalis foszfát-reabszorpciót is fokozza. A fokozott foszfátterhelés következménye, hogy a foszfát csökkenti az ionizált kalcium mennyiségét az extracelluláris térben, gátolja a renalis 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin szintézist és a csontreszorpciót. A foszfát ezen negatív hatásait a PTH erőteljes phosphaturias hatása csillapítja.

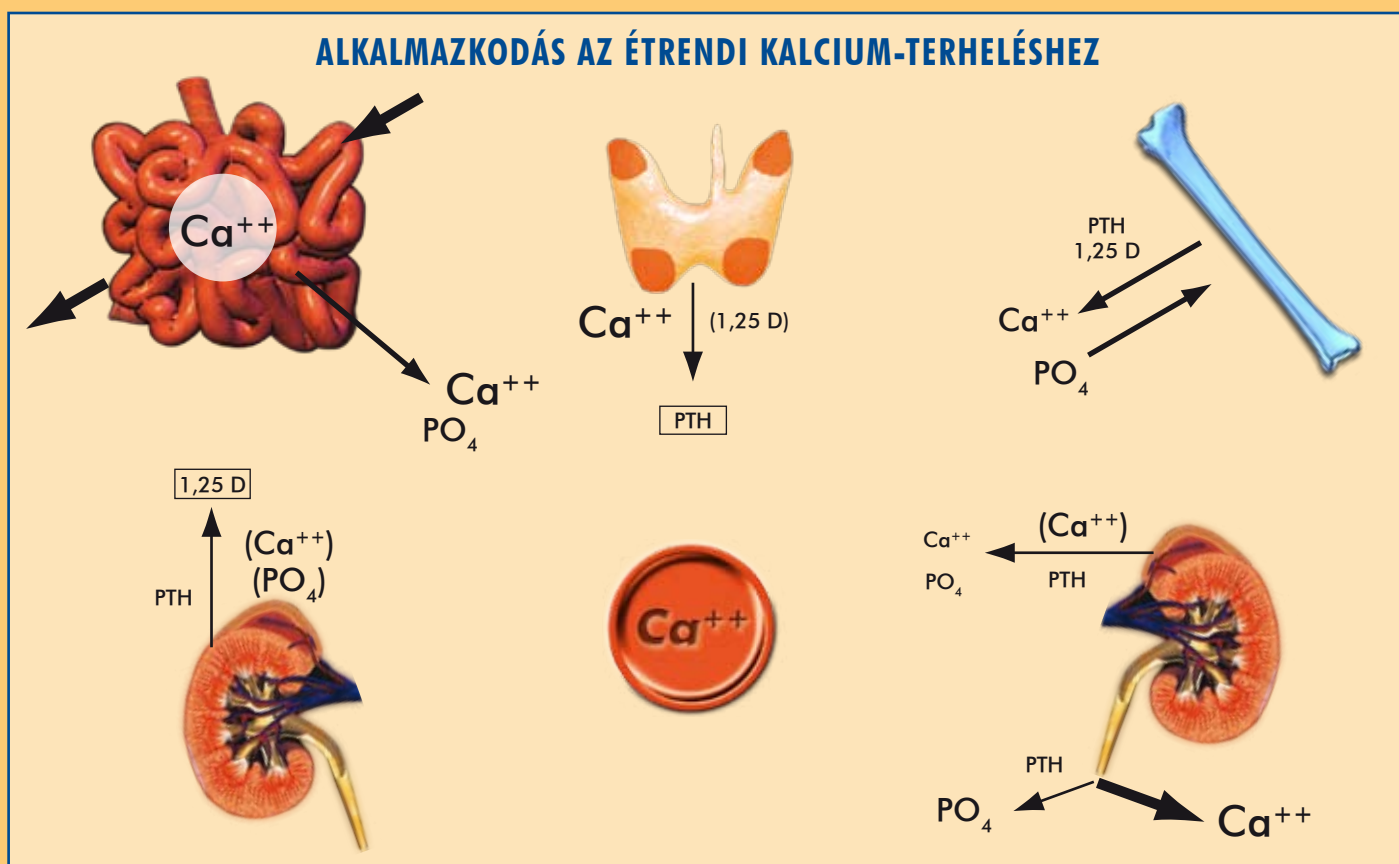
Végül a PTH korlátlan elválasztását, mely túlzott csontreszorpcióhoz és súlyos hypophosphataemiához vezetne, meggátolja a kalcium PTH-szekrécióra gyakorolt hatása és az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin PTH- és PTH-receptor szintézisre gyakorolt közvetlen gátló hatása. A homeosztázis változások eredménye étrendi kalciummegvonás esetén: csaknem normális szérumszintű kalcium és foszfátszint mellett fokozott az intestinalis kalciumfelszívódás, fokozott a csontreszorpció és progresszív osteopenia alakul ki, fokozott a renalis tubularis kalcium-reabszorpció, csökkent a renalis tubularis foszfát-reabszorpció, alacsony a vizelet kalcium-kiválasztás, fokozott a vizelet foszfát-kiválasztás, emelkedett a szérumszintű PTH- és 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin-szint.

A kalciumterhelés ellenkező irányú változásokat indít el: PTH- szuppresszió, az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin szintézis gátlása, csökken a kalcium intestinalis aktív transzportja, a vesében fokozódik a kalcium-kiválasztás és csökken a foszfát-kiválasztás (a funkcionális hypoparathyreosis másodlagos következményeként), valamint csökken a csontokban a reszorpció, mely lehetővé teszi a pozitív skeletális kalcium-mérleget. A csökkent intestinalis kalcium-felszívódás a legfőbb garancia a kalcium túlterhelés ellen, bár ezt a mechanizmust hatálytalaníthatja az extrém magas

### ALKALMAZKODÁS AZ ÉTRENDI KALCIUM-MEGVONÁSHOZ



### ALKALMAZKODÁS AZ ÉTRENDI KALCIUM-TERHELÉSHEZ



3. ábra: Homeosztázis válasz az étellel bevitt kalcium mennyiségváltozásaira. Az ábra a kalcium megvonásra és a kalciumterhelésre adott fő homeosztázis választ mutatja. A nyilak vastagága a transzport- és szekréciónak arányának felel meg, míg a hormonok vagy transzportált ionok mennyiségét nevének nagysága jelzi. A gátlómechanizmusok zárójelben szerepelnek.

kalcium-bevitel a passzív, nem D-vitamin-függő kalciumfelszívódás miatt. Ezen felül a nem enterális kalciumforrások – mint az intravénás kalciuminfúzió vagy a nettó csontreszorpció fokozódása (pl. immobilizáció, malignitás miatt) túlszárnyalhatják a homeosztatis adaptációt, mivel a csökkent kalcium-felszívódást kikerülik. Ebben az esetben inkább a vese – és nem a bélrendszer – játszik alapvető szerepet a hypercalcaemia kialakulásának meggátolásában, s így ilyenkor az megfelelő veseműködés alapvető fontosságú a kalcium- homeosztázis fenntartásában. Ha ilyen szituációban a vesefunkció károsodott, súlyos hypercalcaemia és extraskeletális kalciumlerakódás alakulhat ki.

## Az ásványi anyagcsere laboratóriumi ellenőrzése

### PTH

Csak a kellő érzékenységgel meghatározott intakt PTH (1-84) jelent klinikailag értékelhető adatot. A PTH-elválasztás mérsékelt cirkadián ritmusa és kevés pulzatilis elválasztása nem zavarja a véletlenszerűen levett vérmintából mért PTH klinikai használatosságát. A jelenlegi intakt PTH tesztek alkalmasak a primer hyperparathyreosis és a nem mellékpajzsmirigy eredetű hypercalcaemiák elkülönítésére.

### D-vitamin metabolitok

A teszt kellően érzékeny ugyan ahhoz, hogy a szubnormális szintet meghatározza, de mind a kötött, mind a szabad D-vitamin metabolitokat méri, így az eredmény nem mindig tükrözi a biológiailag releváns („szabad”) frakciót. Emiatt félrevezető eredmények adódhatnak nephrosis szindrómában, D-vitamin intoxikációban.

AD-vitamin hiányt a 25-hidroxi-D-vitamin szint jobban tükrözi, mint az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitaminé. Mivel a 25-hidroxiláció nem szorosan kontrollált, a 25-hidroxi-D-vitamin szint a szervezet D-vitamin raktárára ad felvilágosítást, így D-vitamin hiány alátámasztásához ezt szükséges mérni.

Az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin mérését túlzott vagy károsodott  $1\alpha$ -hidroxiláció gyanú esetére kell fenntartani. Magas  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin szint észlelhető sarcoidosisban, lymphomák esetén, Williams szindrómában,  $1\alpha$ -hidroxilált metabolit intoxikáció esetén. Károsodott  $1\alpha$ -hidroxiláció hozzájárulhat a hypocalcaemiához veseelégtelenségben, onkogén osteomalaciában, D-vitamin metabolizmus veleszületett defektusaiban szenvedő betegek esetén.

## KLINIKAI KÓRKÉPEK

### Hypercalcaemiával járó állapotok

A hypercalcaemia okai

#### **Mellékpajzsmirigy-függő hypercalcaemia**

Primer hyperparathyreosis  
Tercier hyperparathyreosis  
Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia  
Lítium-asszociált hypercalcaemia

#### **Mellékpajzsmirigy-független hypercalcaemia**

Neopalsiák

PTHrP-függő  
Egyéb humorális szindrómák  
Osteolyticus metastasisok és myeloma multiplex

D-vitamin-/  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin- többlet

Fokozott D-vitamin-bevitel  
Calcitriol intoxikáció  
Lokális D-vitamin analóg kezelés  
Granulomás betegségek  
Williams szindróma

Thyreotoxicosis

Mellékvese-elégtelenség

Veseelégtelenség

Akut veseelégtelenség  
Krónikus veseelégtelenség aplasticus csontbetegséggel

Immobilizáció

Jansen betegség

Gyógyszerek

A-vitamin intoxikáció  
Tej-alkáli szindróma  
Thiazid diureticumok  
Theophyllin

### **Mellékpajzsmirigy-függő hypercalcaemia**

Ebbe a csoportba azokat a kórképeket soroljuk, melyekre jellemző a mellékpajzsmirigy-sejtek túlműködése annak ellenére, hogy megfelelő mellékpajzsmirigy szupprimáló folyamatok működnek. Ilyenkor a PTH szint magas a hypercalcaemia mellett. A hypercalcaemiával járó abnormális mellékpajzsmirigy működés három állapot esetén figyelhető meg: primer hyperparathyreosis, familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia és a lítium-indukálta hypercalcaemia.

## Primer hyperparathyreosis

Primer hyperparathyreosis esetén a mellékpajzsmirigy szövet primer abnormalitása vezet a nem megfelelő szekrécióhoz. (Szekunder hyperparathyreosisban a túlműködés oka a mellékpajzsmirigy hypocalcaemiára adott adekvát válasza.) A nem megfelelő, magas PTH szint ilyenkor túlzott renalis kalcium reabszorpcióhoz, fosphaturiához, fokozott  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin-szintézishez és fokozott csontreszorpcióhoz vezet. Ennek megfelelően az eredmények: hypercalcaemia, hypophosphataemia, corticalis csontvesztés, hypercalciuria és a krónikus hypercalcaemia különböző klinikai következményei. A primer hyperparathyreosis oka döntően (75-80 %-ban) egy vagy több adenoma kialakulása, az esetek 20%-ában a mellékpajzsmirigy hyperplasiája és ritkán a mellékpajzsmirigy-rák (kevesebb, mint 1-2%).<sup>50-53</sup>

### Veleszületett primer hyperparathyreosis

Bár ezek a kórképek ritkán fordulnak elő, segítenek betekinteni a patogenezisbe.

- **1. típusú Multiplex Endokrin Neoplasia (MEN 1)**  
MEN1 esetén a mellékpajzsmirigy, az agyalapi mirigy elülső lebeny és a hasnyálmirigy szigetsejtek tumora figyelhető meg. Ezek közül a leggyakoribb a mellékpajzsmirigy daganat (az esetek 95%-ában észlelhető hyperparathyreosis). A hypercalcaemia kialakulásának időpontja a 2-3. (ritkán az első) évtized.
- **MEN 2A**  
Ebben a kórképben ritkán (5-20%) és későn alakul ki hyperparathyreosis, a medullaris pajzsmirigy-rák és phaeochromocytoma gyakori. MEN 2B esetén nem alakul ki hyperparathyreosis, viszont mucosalis neurinómák figyelhetők meg.
- **Egyéb veleszületett szindrómák**  
Két további, autoszomális domináns öröklésmentű hyperparathyreosis ismert. A hereditér izolált hyperparathyreosist multiplex (alkalmanként malignus) mellékpajzsmirigy daganat jellemzi<sup>54</sup>. A hereditér hyperparathyreosis – állkapocsdaganat szindróma esetén cisztikus adenoma és fibrózus állkapocsdaganat figyelhető meg. A mellékpajzsmirigy rák és a Wilms-tumor gyakori ezekben a családokban.

### Familiáris Hypocalciuriás Hypercalcaemia (FHH)

Az FHH, vagy más néven familiáris benignus hypercalcaemia, autoszomális domináns veleszületett eltérés, melyet a mellékpajzsmirigyben, vesében és egyéb szervekben lévő kalcium-szenzor gén mutációja okoz. A kalciumszenzor részleges vagy teljes funkcióvesztése a mellékpajzsmirigy sejtek kalciumérzékelésének eltolódásával jár<sup>55</sup>, melynek következménye, hogy a normálisnál magasabb kalciumszint szükséges a PTH szekréció szuppressziójához, továbbá a felszálló vastag veseartórákban PTH-tól független kalcium reabszorpció történik, melynek következménye hypocalciuria.

Sok esetben a laboratóriumi eltérés figyelhető csak meg [hypocalciuria, hypercalcaemia (általában nem nagyobb mint 3 mmol/l) hypophosphataemia, felső normál tartományba eső vagy enyhén emelkedett szérumban magnézium szint, normál vagy enyhén emelkedett (nem a kalciumszintnek megfelelő) szérumban PTH koncentráció], néha chondrocalcinosis, pancreatitis alakul ki. A vér és vizelet laboratóriumi vizsgálata alapján nem különíthető el teljesen az FHH a primer hyperparathyreosistól. Erre a célra talán a legalkalmasabb a kalcium clearance és a kreatinin clearance aránya<sup>56</sup>. A legbiztosabb diagnosztikai segítség, ha újszülött rokonok szérumban kalciumszintje magas (ez nem tapasztalható MEN 1 szindróma esetén).

### Lítium toxicitás

A tartós lítium-kezelés gyakran mérsékelt hypercalcaemiához vezet<sup>57-59</sup>. Többéves kezelés után emelkedett szérumban PTH koncentráció, megnagyobbodott mellékpajzsmirigy észlelhető. A lítium-kezelés leállítását követően rendszerint visszatér a szérumban kalcium- és PTH szint a normálisra, de néha ez az eltérés tartós marad, legtöbbször mellékpajzsmirigy hyperplasia, ritkábban adenoma miatt.

## Mellékpajzsmirigy-független hypercalcaemia

Ezekben az állapotokban a PTH elválasztása megfelelően szupprimált, a PTH koncentráció (megfelelő érzékenységgel tesztel mérve) 25 pg/ml alatt van.

### Malignus betegség okozta hypercalcaemia

Általában malignus betegségek előrehaladott stádiumában figyelhető meg, így a diagnózis sokszor nyilvánvaló, s az ilyen betegek a hypercalcaemia kialakulását követő 1-2 hónapon belül meghalnak<sup>60</sup>. (A hypercalcaemia klasszikus tünetei: konfúzió, polydipsia, polyuria, constipatio, hányás.) Néha az alacsony szérumban albuminszint miatt normális a totál kalcium koncentráció (magas ionizált kalciumszint mellett).

A hypercalcaemia kialakulásának mechanizmusa különböző lehet: lokális csontérzékenység vagy humorális mechanizmus miatt alakulhat ki. Minden esetben a fokozott csontreszorpció játsza a döntő szerepet a patogenezisben.

### D-vitamin intoxikáció

Mivel az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin szintézis szigorúan szabályozott, csak nagyon magas D-vitamin bevitel (100 000 IU/nap, vagy hónapokon át szedett napi 10 000IU) okoz hypercalcaemiát. A hypercalcaemia elnyújtott lehet a D-vitamin zsírban történő raktározása miatt. A PTH koncentráció alacsony, a  $25\text{OH-D}$ -vitamin szint magas. Az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin szint változása csak mérsékelt az alacsony PTH-szint, és a magas kalcium-, foszfát- (és  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin-) szint okozta  $1\alpha$ -hidroxiláz downreguláció miatt.

## Sarcoidosis és más granulomás betegségek

A sarcoidosis hypercalcaemiát – és gyakran hypercalciuriát – okozhat. Az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin szintje emelkedett (az aktivált macrophagokban történő, nem szabályozott  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin szintézis miatt<sup>61, 62</sup>), a PTH koncentrációja csökkent.

Hypercalcaemia fejlődhet ki más granulomás betegség esetén is: tuberculosis, mycosis, berylliosis, Wegener granulomatosis<sup>63</sup>, AIDS-hez társuló Pneumocystis carinii infekció<sup>64</sup>, idegentest okozta kiterjedt granulomatosis.

## Hyperthyreosis

A hyperthyreosis enyhe hypercalcaemiát okozhat<sup>65</sup>. A PTH koncentráció, az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin szint csökkent hypercalciuria mellett. A hypercalcaemia oka a pajzsmirigy hormonok direkt csontreszorpciót stimuláló hatása<sup>66</sup>.

## A-vitamin intoxikáció

A hypercalcaemia a napi szükséges mennyiség 10-szeresének bevitelekor vagy acne A-vitamin derivátumokkal [isotretinoin (13-cisz-retinoasav), tretinoin (all-trans retinoasav)] történő kezelésor figyelhető meg.

## Veseelégtelenség

Rabdomyolizist követően az akut veseelégtelenség oliguriás fázisa alatt az izmokban történő kalcium depozíció és az akut hyperphosphataemia miatt súlyos hypocalcaemia alakulhat ki<sup>67, 68</sup>. Az ezt követő diuretikus fázisban hypercalcaemia figyelhető meg, melynek oka néhány beteg esetén az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin magas szintje és a lerakódott kalcium mobilizációja<sup>69</sup>.

Krónikus veseelégtelenség esetén a hypercalcaemia a terciar hyperparathyreosis miatt alakul ki.

## Williams szindróma

Fejlődési rendellenesség, melynek során a supraavalvularis aorta stenosis manószérű arccal és mentális retardációval társul<sup>70, 71</sup>. A betegek egy részénél átmeneti hypercalcaemia alakul ki az első négy életévben. Az érintettekben fokozott az intestinalis kalcium felszívódás és emelkedett az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin szint<sup>72</sup>. A  $25\text{OH-D}$  vitamin szint normális.

## Jansen-féle metaphysealis chondrodysplasia

Gyermekkorban kialakuló alacsony növéssel és hypercalcaemiával járó ritka betegség. Magas kalcium, alacsony foszfát, magas  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin koncentráció, magas alkalikus foszfatáz aktivitás, alacsony PTH-szint a szérumban és magas vizelet hidroxiprolin ürítés jellemzi<sup>73</sup>. Az enchondralis csontképződés defektusa. A metaphysisek radiológiai megjelenése rachitisre emlékeztet. A PTH/PTHrP receptor konstitutív aktivációja transzmembrán doménjének pontmutációja miatt alakul ki<sup>74, 75</sup>.

## Hypocalcaemiával járó állapotok

A hypocalcaemia fő manifesztációja a neuromuscularis irritabilitás (perioralis paraesthesia, kéz- és lábujjak zsibbadása és spontán vagy látens tetania). A hosszú ideje fennálló hypocalcaemia hyperphosphataemiával társul (PTH deficienciával vagy rezisztenciával). A hypophosphataemiával társuló krónikus hypocalcaemia (pl. D-vitamin hiányban) a növekedési porckorongok abnormalitását (gyermekekben – rachitis) és az újonnan képződő csont mineralizációs defektusát okozza (osteomalacia).

A szérumban a kalcium fő kötőfehérjéje az albumin, így a totál kalciumszint csak az albuminszinttel együtt értékelve értelmezhető. Cirrhosis miatti hypoalbuminaemia esetén korrekció végezhető (minden 10 g/l albuminszint csökkenés 0,2 mmol/l kalciumcsökkenéssel jár). Súlyos, akut betegség esetén semmilyen formula nem alkalmazható, mivel számos tényező fokozhatja a fehérjekötést (alkalosis, emelkedett szérum szabad zsírsav szint, lipid infúzió) és csökkenti az ionizált kalcium szintjét<sup>76</sup>.

### A hypocalcaemia okai (1)

#### Mellékpajzsmirigy-függő hypocalcaemia

##### A mellékpajzsmirigy vagy a parathormon hiánya

###### Congenitalis okok

- DiGeorge szindróma
- X-hez kötött vagy autoszomális öröklődésű hypoparathyreosis
- 1. típusú autoimmun polyglandularis szindróma
- a PTH gén mutációja

###### Sebészi beavatkozás miatti hypoparathyreosis

###### Infiltratív betegségek

- haemochromatosis
- Wilson betegség
- metasztatízisok

###### Radioaktív jód ablatiós terápiát követő hypoparathyreosis

#### Károsodott PTH szekréció

##### Hypomagnesaemia

##### Respiratoricus alkalosis

##### A kalcium-szenzor aktiváló mutációi

#### Célszerv rezisztencia

##### Hypomagnesaemia

##### Pseudohypoparathyreosis

1. típusú
2. típusú

## A hypocalcaemia okai (2)

### D-vitamin-függő hypocalcaemia

#### D-vitamin hiány

D-vitamin szegény táplálékbevitel  
Malabsorptio

#### Fokozott vesztés

Károsodott enterohepatikus recirculatio  
Antikonvulzáns terápia

#### Károsodott 25-hidroxiláció

Májbetegség  
Isoniazid szedés

#### Károsodott 1 $\alpha$ -hidroxiláció

Veseelégtelenség  
I. típusú D-vitamin-függő rachitis  
Onkogén osteomalacia

#### Célszerv rezisztencia

II. típusú D-vitamin-függő rachitis  
Phenytoin kezelés

### Egyéb okok

#### Fokozott kalciumlerakódás a csontokba

Osteoblastos malignitások  
Éhes csont szindróma

#### Kelát képződés

Foscarnet kezelés  
Foszfát infúzió  
Citrát-tartalmú vérkészítmények adása  
EDTA-tartalmú kontrasztanyagok adása  
Fluorid adása

#### Neonatalis hypocalcaemia

Prematuritas  
Asphyxia  
Diabéteszes anya  
Hyperparathyreoticus anya

#### Kritikus állapotok

Pancreatitis  
Toxikus shock szindróma  
Intenzív kezelésben részesülő beteg

## Mellékpajzsmirigy-függő hypocalcaemia

A mellékpajzsmirigy betegség okozta hypocalcaemiát laboratóriumi tesztekkel el lehet különíteni. A szérumban alacsony a PTH-közvetítette csontreszorpció és a vesében történő kalcium reabszorpció hiánya miatt. A szérumban foszfátszint emelkedett a károsodott renalis clearance következtében. Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin koncentráció alacsony, mivel a megfelelő PTH-szint és a hypophosphataemia stimulálná a renalis 25(OH)D-vitamin-1 $\alpha$ -hidroxiláz aktivitását, így az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin-közvetítette intestinalis kalciumfelszívódás is csökkent, tovább rontva a hypocalcaemiát. A PTH-szint általában alacsony vagy nem detektálható, de néha lehet normális is, ha a PTH-termelés valamennyire megtartott. A PTH-rezisztenciával járó állapotokban a PTH-szint magas.

## Congenitalis vagy öröklött mellékpajzsmirigy betegségek

Számos congenitalis vagy öröklött hypoparathyreosis ismert. A sporadikusan előforduló DiGeorge szindróma a harmadik, negyedik és az ötödik branchialis tasak fejlődésének rendellenessége miatt alakul ki a mellékpajzsmirigy hiányát okozva. A komplett DiGeorge szindróma esetén szív fejlődési rendellenesség és thymus aplasia miatti immundeficiencia is kialakul.

Az 1-típusú polyglandularis autoimmun szindróma esetén familiáris hypoparathyreosishoz mucocutan candidiasis, Addison kór és egyéb immun-rendellenesség társul. A hypoparathyreosis egyéb veleszületett formáinál előfordulhat izolált defektus<sup>77</sup> vagy egyéb rendellenességgel (lymphoedema, dysmorphismus, halláskárosodás, vese és szív abnormalitások) kombinált hiány<sup>78-80</sup>.

### A PTH gén abnormalitásai

Ritkán előforduló, congenitalis hypoparathyreosist okozó rendellenesség.

### A mellékpajzsmirigy destrúciójával járó állapotok

A krónikus hypocalcaemia leggyakoribb oka a sebészi beavatkozás utáni hypoparathyreosis (thyroidectomy, malignus betegség miatti radikális nyaki műtét során vagy eltávolításra kerül a mellékpajzsmirigy, vagy érellátása súlyosan károsodik). Parathyroidectomiát követően a hypoparathyreosis általában átmeneti. Ritkán primer hyperparathyreosist okozó autonóm adenoma spontán infarktusa vezet átmeneti hypoparathyreosishoz<sup>81, 82</sup>.

Hypoparathyreosis kialakulhat a mellékpajzsmirigyét érintő infiltratív betegségek miatt is. Vas túlterhelés okozza a haemochromatosis és gyakran transzfundált thalassaemia maiorban szenvedő betegek hypoparathyreosist<sup>83</sup>. Wilson betegség esetén a rézlerakódás okozza a mellékpajzsmirigy elégtelen működését<sup>84</sup>.

### Károsodott PTH szekréció

A károsodott PTH szekréció funkcionális hypoparathyreosishoz vezethet, mint ahogy ez súlyos hypomagnesaemia<sup>85</sup> – melyben a célszerv rezisztenciája is kialakulhat – esetén látható. Ezek az állapotok magnéziumpótlásra reverzibilisek<sup>86, 87</sup>.

Krónikus respiratoricus alkalosis hyperphosphataemiához, az ionizált kalcium szint csökkenéséhez vezet, melyhez csökkent renalis kalcium reszorpció és oda nem illően normális PTH-szint társul<sup>88</sup>. Ez a lelet észlelehető mind a PTH szekréció rendellenessége, mind a vese PTH rezisztenciája esetén.

A kalciumszenzor receptor aktiváló mutációja oda nem illően normális PTH szintet és autoszomális domináns hypocalcaemiát okoz. A mutáció eredményeként a szignáltranszdukció fokozott, így a mirigy az alacsony kalciumszintet normálisnak érzékeli<sup>49</sup>.

## Pseudohypoparathyreosis

A PTH rezisztencia öröklött és idiopátiás formáját pseudohypoparathyreosisnak (PHP) nevezik. PTH adásra nem fokozódik a foszfát diuresis, nem emelkedik a szérumban a kalciumszint és nem stimulálható a renalis cAMP termelés. A vizelet cAMP mérése szintetikus PTH (1-34) adása után a legmegbízhatóbb bizonyítéka a PTH rezisztenciának<sup>89</sup>. A PTH rezisztencia oka a PTH-receptor vagy a cAMP-közvetítette szignáltranszdukció defektusa lehet<sup>90, 91</sup>.

A betegek egy részében jellegzetes csontelváltozások észlelhetők (kerek arc, alacsony növés, rövidült IV. kézközépcsont és a kéz és láb más csontjai is rövidültek lehetnek, obesitas, subcutan calcificatio). Ezt a tünetcsoportot Albright-féle hereditár osteodystrophiának (AHO) nevezik. Amennyiben csak az AHO tünetei észlelhetők, azt pseudo-pseudohypoparathyreosisnak (pseudo-PHP) nevezik.

A PHP IA csoportjába tartozó betegeken AHO is megfigyelhető, s  $G_{cs}$  aktivitásuk csökkent (kb. a normális felére) számos szövetben (vese, fibroblastok, transzformált lymphocyták, thrombocyták, vörösvértestek). A PHP IC csoportba tartozók  $G_{cs}$  aktivitása normális, az egyéb eltérések megegyeznek az IA csoportnál leírtakkal.

A PHP IB típusa esetén a  $G_{cs}$  aktivitás normális és nem észlelhető AHO.

A II. típusú PHP-ben szenvedő betegeken a PTH normális vese cAMP választ indukál, viszont nem tudja kiváltani a foszfaturias választ. Hiányoznak az AHO tünetei, nincs rezisztencia egyéb hormonokra, és a PHP IB típusától eltérően a betegség nem familiáris. Néhány szerző a II. típusú PHP-t a D-vitamin hiány egy manifestációjának tartja és nem külön klinikai entitásnak<sup>92</sup>.

## D-vitamin-függő hypocalcaemia

### D-vitamin deficiencia

D-vitamin deficiencia akkor alakul ki, ha nem megfelelő az étrendi bevitel, a napozásra szánt idő vagy károsodott a felszívódás. A kialakuló tünetek alapvető oka a csökkent intestinalis kalciumfelszívódás. A hypocalcaemia mellett hypophosphataemia alakul ki, a kalciumion és foszfátion koncentráció szorzata csökken, melynek következményeként a nem mineralizált osteoid mennyisége nő (a rachitis és az osteomalacia alapvető jellegzetessége). A felnőttkori osteomalacia a tünetek alapján nehezen ismerhető fel kialakulásának kezdetén, a jellegzetes klinikai kép sokszor csak évek múlva válik egyértelművé.

A szekunder hyperparathyreosis miatt fokozott foszfát clearance észlelhető. Ugyancsak a szekunder hyperparathyreosis következménye a fokozott  $1\alpha$ -hidroxiláció, így mérsékelt D-vitamin hiányban az  $1,25(OH)_2D$ -vitamin szintje normális vagy akár emelkedett is lehet. A magas totál  $1,25(OH)_2D$ -vitamin szint hatástalanságának oka az lehet, hogy a csökkent  $25(OH)D$ -vitamin szint miatt az  $1,25(OH)_2D$ -

vitamin nagyobb mértékben kötődik a kötőfehérjéhez, így a biológiailag hozzáférhető szabad  $1,25(OH)_2D$ -vitamin szint alacsony.

### A D-vitamin hiány fő következményei

- fokozott renalis kalcium reabszorpció
- fokozott foszfát kiválasztás
- fokozott osteoclast formáció → fokozott csontreszorpció

### A D-vitamin hiány fő laboratóriumi jellemzői

- alacsony vagy normális szérumban kalcium koncentráció
- alacsony vagy a normális alsó határon lévő szérumban foszfát
- alacsony  $25(OH)D$ -vitamin szint, emelkedett PTH koncentráció
- emelkedett alkalikus foszfatáz aktivitás (+ a csontreszorpció markerei emelkedett koncentrációja)

### A D-vitamin hiány tünetei

- csont- és izomfájdalom
  - bizonytalan tünetek
  - perzisztáló, nem specifikus csont-izom fájdalom, mely mérsékeltől súlyosig változhat.
- izomgyengeség

### Hogyan definiálható a D-vitamin hiány?

A szakirodalom szerint D-vitamin hiány kimondható, ha a  $25(OH)D$ -vitamin szérumban koncentrációja 20 ng/ml (50 nmol/l) alatt van. Az osteomalacia egyértelmű klinikai képe esetén tartósan 5 ng/ml (12,5 nmol/l) alatti a D-vitamin szint.

A DiaSorin RIA és LIAISON®  $25(OH)D$ -vitamin reagensekkel is azonos cut-off értéket lehetett megállapítani, mivel az említett tesztek használva >20 ng/ml koncentráció értékeknél nem volt korreláció a PTH és a  $25(OH)D$ -vitamin szintje között<sup>93</sup>.

Számos szerző a D-vitamin hiányt különböző mértékűnek tartja a következők alapján<sup>94, 95</sup>:

≤ 4 ng/ml	nagyon súlyos hiány
5 – 8 ng/ml	súlyos hiány
9 – 12 ng/ml	mérsékelt súlyos hiány
13 – 16 ng/ml	mérsékelt hiány
17 – 20 ng/ml	enyhe hiány

Az osteomaláciára utaló jellegzetes klinikai kép kialakulása előtt a súlyos D-vitamin hiány csont-izomfájdalmakat okoz, melyet jól dokumentáltak európai bevándorlók és szaúd-arábiai lakosok vizsgálatakor<sup>96,97</sup>. A legtöbb szakértő jelenleg egyetért abban, hogy élettanilag a hiányt az az érték jellemzi, amely alatti koncentráció esetén a PTH-szint emelkedett a populációban<sup>98</sup>. Valóban, a PTH-szint enyhe emelkedése gyorsult csont turnoverval és fokozott csontvesztéssel jár. Nagy sorozatokat vizsgálva a 25(OH)-D-vitamin szint fordítottan változik a PTH koncentrációval, mint ahogy azt a mellékelt ábra mutatja: 4. ábra

Számos szerző úgy tartja, hogy a szérumban 25(OH)-D-vitamin szintet 30 és 50 ng/ml között kell tartani<sup>99,100</sup>.

A PTH referencia tartományának megállapításakor az egészségesnek vélt, de alacsony 25(OH)-D-vitamin (< 20 ng/ml) szérumban koncentrációjú személyeket ki kellene zárni az értékelésből.

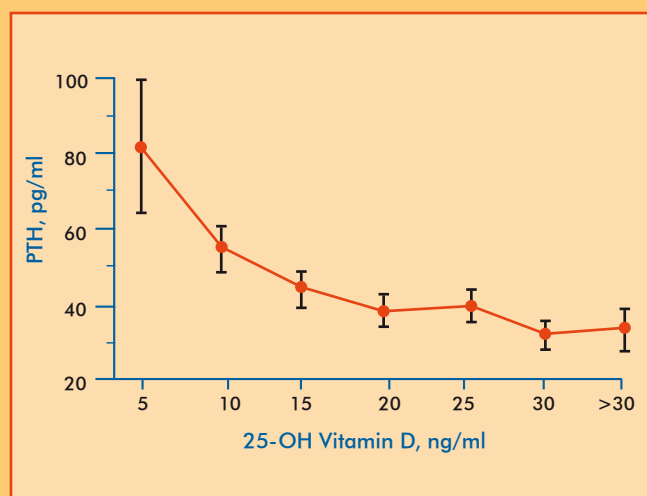
#### A D-vitamin hiány kezelése:

Több hónapon keresztül heti 50 000 IU (1,25 mg) D-vitamin adása per os.

#### Megelőzés

Míg fiatal felnőtteknek napi 200 IU (5 µg) elegendő, 51 és 70 év között legalább a duplája (400 IU/nap) szükséges. A napi 400 IU megfelelően javítja a D-vitamin státuszt, csökkenti a mellékpajzsmirigy működést és enyhén csökkenti a csont turnover<sup>101</sup>.

Több szerző hoszpitalizált, idős betegeknek 600 – 800 IU/nap D-vitamin bevittét javasol.



(4. ábra)

#### Fokozott D-vitamin-vesztés

A 25(OH)D-vitamin és az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin az epével szekretálódik és részt vesz az enterohepaticus körforgásban<sup>102</sup>, ezért bélbetegségek fokozott veszteséssel miatti D-vitamin-hiányhoz vezethetnek. Az antikonvulzánsok és az antituberculoiticumok fokozzák a D-vitamin metabolizmusát, ezért okozhatnak alacsony 25(OH)D-vitamin szintet. A phenobarbital, a primidone, a phenytoin, a rifampin és a glutetimid fokozzák a D-vitamin hepaticus inaktivációját.

#### A 25(OH)D-vitamin károsodott 1α-hidroxilációja

A 25(OH)D-vitamin 1α-hidroxilációja a vesékben megy végbe, így a vese parenchyma súlyos károsodása (ha a kreatinin clearance 30-40 ml/perce csökken) D-vitamin hiányt okoz. A károsodott renalis 1α-hidroxiláció következményeként csökken az intestinalis kalciumfelszívódás, s ez hypocalcaemiához vezet. A veseelégtelenség miatt károsodott foszfát clearance a szérumban foszfátszint emelkedését okozza, mely tovább csökkenti a szérumban kalcium és 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin szintjét. A csökkent kalcium- és 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin-szint másodlagos hyperparathyreosist indukál, mely fokozza a kalcium és a foszfát felszabadulását a csontokból, viszont a vesekárosodás miatt a PTH phosphaturias hatása elmarad (eredménye: a foszfátszint tovább emelkedik).

Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin-szint csökkenését figyelték meg ketocozanol terápia alatt<sup>103</sup> és onkogén osteomalaciás betegeken<sup>104</sup>.

A D-vitamin aktiváció ritka, autoszomális recesszív öröklődésű formáját több családnál megfigyelték. Biokémiaiilag az 1. típusú D-vitamin-függő rachitis jellegzetessége a hypocalcaemia és a szekunder hyperparathyreosis. Az egyedüli biokémiai paraméter, ami a D-vitamin-hiánytól elkülöníti a normális vagy magas 25(OH)D-vitamin-szint, melyhez alacsony 1,25(OH)<sub>2</sub>D-vitamin-szint társul<sup>105, 106</sup>. A betegség már újszülötkorban manifesztálódik (rachitis, osteomalacia, rohamok). Bár a pontos biokémiai okra nem derült fény, a jó terápiás válasz 1α-hidroxilált metabolitok adására alátámasztja azt a hipotézist, hogy a kórképet az 1α-hidroxiláció defektusa okozza<sup>107, 108</sup>.

## A célszerv $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin rezisztenciája

Egy másik ritka, autoszomális recesszív öröklésű betegség a 2. típusú D-vitamin-függő rachitis, melyet  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin rezisztencia jellemez. A kialakuló hypocalcaemia, hypophosphataemia és szekunder hyperparathyreosis a D-vitamin hiányra emlékeztet, de az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin szintje emelkedett. Az ok a D-vitamin receptor gén pontmutációi. Az esetek nagyobb többségében a génreguláció zavarát okozó mutációkat írtak le<sup>109-113</sup>, de találtak olyan családot is, amelynél a receptor hormonkötő szakaszán volt a pontmutáció kimutatható<sup>114</sup>. Az esetek nagyobb részében a klinikai kép (rachitis, hypophosphataemia, rohamok) a csecsemőkorban manifesztálódik, de leírtak késő pubertás korban kezdődő esetet is<sup>115</sup>. Néhány családban a klinikai képhez alopecia totalis is társult, mely két éves kor előtt alakult ki<sup>116</sup>.

A kórkép ideálisan nem kezelhető. Farmakológiai dózisú D-vitamin-származékokkal, esetleg parenterális kalciumadással javítható a beteg állapota. A kezelést egy életen át adni kell. Néhány esetben spontán remissziót is megfigyeltek<sup>116, 117, 118-120</sup>.

A phenytoin szintén a célszervek  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin rezisztenciáját okozza, de ezen felül gyorsítja a D-vitamin és származékainak májban történő katabolizmusát, károsítja az intestinalis kalciumfelszívódást és a PTH- és  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -vitamin-közvetítette csontreszorpciót.

## A hypocalcaemia egyéb okai

### A csontokba történő fokozott kalcium lerakódás

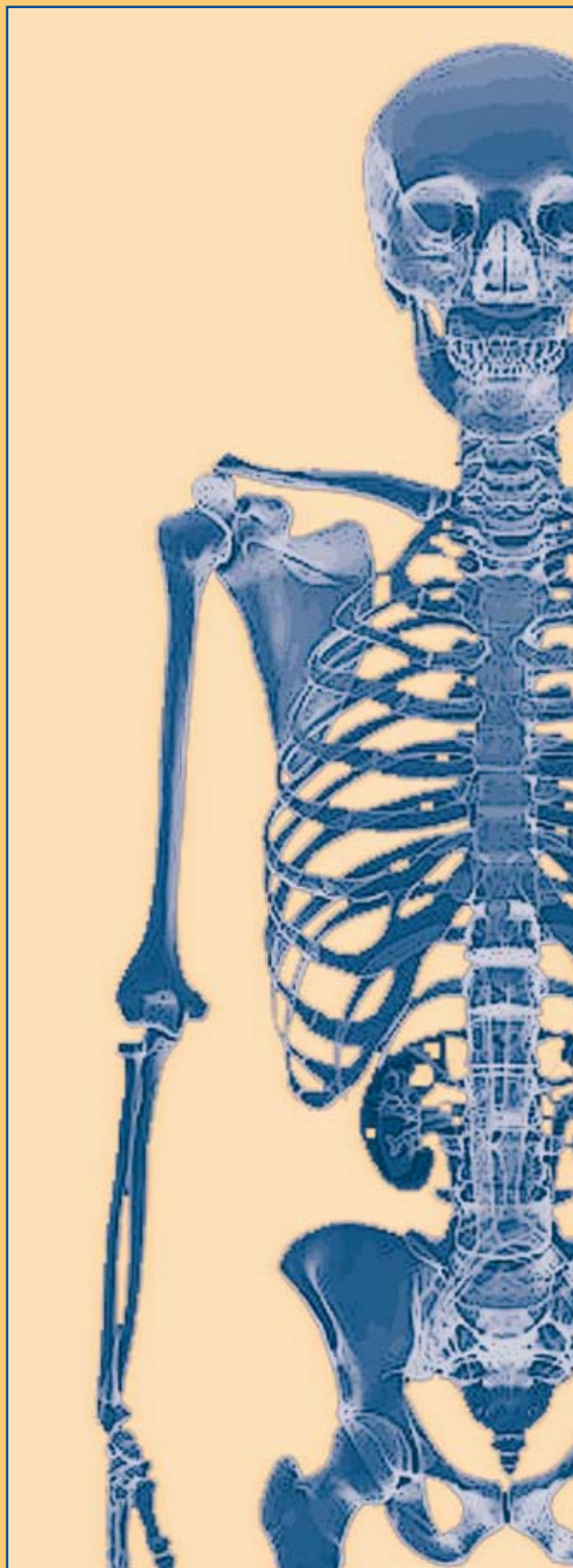
A csontokba történő fokozott kalcium lerakódás figyelhető meg osteoblastos metasztázisok, chondrosarcoma és éhes csont szindróma esetén. Ez utóbbi szindrómát a primer hyperparathyreosis miatt végzett parathyreoidectomiát követően kialakuló hypocalcaemia, hypocalciuria és hypophosphataemia jellemzi. Az éhes csont szindróma a PTH hosszantartó csontreszorpció hatásának megszűnése utáni csont remineralizáció következménye. Hasonló tünetcsoport észlelhető más, erőteljes csontreszorpcióval járó betegség után és leírtak egy esetet Graves-beteg radioaktív jódkezelését követően<sup>121</sup>.

### Neonatalis hypocalcaemia

Neonatalis hypocalcaemia alakulhat ki hyperparathyreosisban, diabetes mellitusban szenvedő anyák újszülöttjeinél, praematurus és asphyxiás újszülötteknél.

### Kritikus állapotok

Súlyos akut pancreatitis hypocalcaemiával társulhat, mely egy negatív prognosztikai faktor. Gyakran a PTH-szint is emelkedett. Hasonló laboratóriumi adatok adódhatnak toxikus shock szindrómában, szepszisben, kritikus állapotban lévő betegeknél. A magyarázat nem tisztázott. (Toxikus shock szindrómában a hypocalcaemia mellett hypophosphataemia és hypercalcitoninaemia is észlelhető.



## IRODALOM

1. Arnold A. et al.: *J. Clin. Invest.* 1990 (86): 1084-1087
2. Karaplis AC. et al.: *J. Biol. Chem.* 1995 (270): 1629-1635
3. Flueck JA. et al.: *J. Clin. Invest.* 1977 (69): 1367-1375
4. Brown EM. et al.: *Miner. Electrolyte Metab.* 1982 (8): 130-150
5. Naveh-Manly T. et al.: *Endocrinology* 1989 (125): 275-280
6. Yamamoto M. et al.: *J. Clin. Invest.* 1989 (83): 1053-1058
7. Mayer GP. et al.: *Endocrinology* 1979 (104): 1778-1784
8. D'Amour P. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992 (74): 525-532
9. Habener JF. et al.: *Endocrinology* 1975 (97): 431-434
10. Chu LLH. et al.: *Endocrinology* 1973 (93): 915-924
11. Brown EM. et al.: *Nature* 1993 (365): 575-580
12. Garrett JE. et al.: *J. Biol. Chem.* 1995 (270): 12919-12925
13. Rogers KV. et al.: *J. Bone Miner. Res.* 1995 (10, Suppl. 1): S483
14. Pollak MR. et al.: *Cell* 1993 (75): 1297-1303
15. Kremer E. et al.: *Endocrinology* 1989 (125): 935-941
16. Nygren P. et al.: *Calcif. Tissue Int.* 1988 (43): 213-218
17. Friedman PA. et al.: *Am. J. Physiol.* 1993 (264): F181-F198
18. Bourdeau JE. et al.: *Semin. Nephrol.* 1993 (13): 191-201
19. Fraser DR. et al.: *Nature* 1973 (241): 163-166
20. Garabedian M. et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1972 (69): 1673-1676
21. Shigematsu T. et al.: *Endocrinology* 1986 (118): 1583-1589
22. Alpern RJ. et al.: *Physiol. Rev.* 1990 (70): 79-114
23. Humes HD. et al.: *J. Clin. Invest.* 1978 (61): 32-40
24. McSheehy PMGJ. et al.: *Endocrinology* 1986 (118): 824-828
25. Dietrich JV. et al.: *Endocrinology* 1976 (98): 943-949
26. Bellows CG. et al.: *Endocrinology* 1990 (127): 3111-3116
27. Canalis E. et al.: *J. Clin. Invest.* 1989 (83): 60-65
28. Bikle DD. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986 (63): 954-959
29. Bikle DD. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985 (61): 969-975
30. Tanaka Y. et al.: *Arch. Biochem. Biophys.* 1973 (154): 566-574
31. Ohyama Y. et al.: *FEBS Lett.* 1991 (278): 195-198
32. DeLuca HF. et al.: *FASEB J.* 1988 (2): 224-236
33. Canterburs JM. et al.: *J. Clin. Invest.* 1980 (65): 571-576
34. Schwartz Z. et al.: *Endocrinology* 1992 (130): 2495-2504
35. Kumar R.: *Physiol. Rev.* 1984 (64): 478-504
36. Kliewer SA. et al.: *Nature* 1992 (355): 446-449
37. Wasserman RH. et al.: *Annu. Rev. Physiol.* 1983 (45): 375-390
38. Silver J. et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1985 (82): 4270-4273
39. Russell J. et al.: *Endocrinology* 1986 (119): 2864-2833
40. Silver J. et al.: *J. Clin. Invest.* 1986 (78): 1296-1301
41. Harrison JR. et al.: *Endocrinology* 1989 (125): 327-333
42. Price PA. et al.: *Excerpta Medica* 1987: 419-426
43. Raisz LG. et al.: *Science* 1972 (175): 768-769
44. Holtrop ME. et al.: *Endocrinology* 1981 (108): 2293-2301
45. Medhora MM. et al.: *J. Biol. Chem.* 1993 (268): 1456-1461
46. Walling MW. et al.: *Am. J. Physiol.* 1977 (2): E488-E494
47. Kumar M. et al.: *Kidney Int.* 1991 (40): 1177-1189
48. Massheimer V. et al.: *Mol. Cell Endocrinol.* 1992(84): 15-22
49. Pollak MR. et al.: *Nat. Genet.* 1994 (8): 303-307
50. Weber CJ. et al.: *Surgery* 1994 (116): 991-998
51. LiVolsi VA. et al.: In: *Parathyroids*. New York: Raven Press, 1994: 1-14
52. Rosen IB. et al.: *Can. J. Cancer* 1994 (37): 465-469
53. Shane E. et al.: *Endocr. Rev.* 1982 (3): 218-226
54. Wassif WS. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993 (77): 1485-1489
55. Khosla S. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993 (76): 715-720
56. Marx SJ. et al.: *Medicine* 1981 (60): 397-412
57. Mallette LE. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989 (68): 654-660
58. Stancer HC. et al.: *Arch. Intern. Med.* 1989 (149): 1042-1045
59. Nordenstrom J. et al.: *Eur. J. Surg.* 1992 (158): 207-211
60. Ralston SH. et al.: *Ann. Intern. Med.* 1990 (112): 499-504
61. Adams JS. et al.: *J. Clin. Invest.* 1983 (72): 1856-1860
62. Reichel H. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987 (65): 1201-1209
63. Shaker JL. et al.: *Am. J. Med. Sci.* 1994 (308): 115-118
64. Ahmed B. et al.: *Am. J. Med. Sci.* 1993 (306): 313-316
65. Auerx J. et al.: *QJ. Med.* 1986 (60): 737-752
66. Mosekilde L. et al.: *Acta Endocrinol.* 1977 (85): 515-525
67. Llach F. et al.: *N. Engl. J. Med.* 1981 (305): 117-123
68. Akmal M. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986 (63): 137-142
69. Hadjis T. et al.: *Clin. Nephrol.* 1993 (39): 22-27
70. Williams JPC. et al.: *Circulation* 1961 (24): 1311-1318
71. Jones KL. et al.: *Am. J. Med. Genet.* 1990 (6): 89-96
72. Garabedian M. et al.: *N. eng. J. Med.* 1985 (312): 948-952
73. Kruse K. et al.: *Eur. J. Pediatr.* 1993 (152): 912-915
74. Shipani E. et al.: *Science* 1995 (268): 98-100
75. Shipani E. et al.: *N. Engl. J. Med.* 1996 (335): 708-714
76. Zaloga GP. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987 (64): 1010-1014
77. Ahn TG. et al.: *Medicine* 1986 (65): 73-81
78. Baldellou A. et al.: *Genet. Couns.* 1991 (2): 245-247
79. Dahlberg PJ. et al.: *Am. J. Med. Genet.* 1983 (16): 99-104
80. Bilous RW. et al.: *N. Eng. J. Med.* 1992 (327): 1069-1074
81. Northcutt RC. et al.: *Ann. Intern. Med.* 1969 (70): 353-356
82. Hammes M. et al.: *Am. J. Kidney Dis.* 1994 (24): 519-522
83. Gertner JM. et al.: *J. Pediatr.* 1979 (95): 210-213
84. Carpenter TO. et al.: *N. Engl. J. Med.* 1983 (309): 873-877
85. Suh SM. et al.: *J. Clin. Invest.* 1973 (52): 153-160
86. Rude RK. et al.: *Clin. Endocrinol.* 1976 (5): 209-224
87. Estep H. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1969 (29): 842-848
88. Krapf R. et al.: *Kidney Int.* 1992 (42): 727-734
89. Mallette LE. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988 (67): 964-972
90. Chase LR. et al.: *J. Clin. Invest.* 1969 (48): 1832-1844
91. Farfel Z. et al.: *N. Eng. J. Med.* 1980 (303): 237-242
92. Holick MF.: *J. Nutr.* 1990 (120): 1464-1469
93. Sourbielle JC. et al.: *Clin. Chem.* 2005
94. Plotnikoff GA. et al.: *Mayo Clin. Proc.* 2003
95. Lehtonen Veromaa. et al.: *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999
96. Al Faraj S. et al.: *Spine* 2003
97. Heaney RP. et al.: *AJCN* 1999
98. Thomas MK. et al.: *N. Eng. J. Med.* 1998
99. Holick MF.: *J. Cell Biochem.* 2003
100. Heaney RP. et al.: *AJCN*, 2003
101. Lips P. et al.: *JCEM*, 1988
102. Arnaud C. et al.: *Pediatrics* 1970 (46): 871-880
103. Glass AR. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988 (66): 934-938
104. Drezner MK. et al.: *J. Clin. Invest.* 1977 (60): 1046-1053
105. Delvin EE. et al.: *Pediatrics* 1981 (99): 26-34
106. Scriver CR. et al.: *N. Engl. J. Med.* 1978 (299): 976-979
107. Glorieux FH. et al.: *Metabolism* 1990(39): 10-12
108. Reade TM. et al.: *Pediatr. Res.* 1975 (9): 593-599
109. Hughes M. et al.: *Adv. Exp. Med. Biol.* 1989 (255): 491-503
110. Saijo T. et al.: *Am. J. Hum. Genet.* 1991 (49): 668-673
111. Sone T. et al.: *J. Biol. Chem.* 1989 (264): 20230-20234
112. Sone T. et al.: *Mol. Endocrinol* 1990 (4): 623-631
113. Yagi H. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993 (76): 509-512
114. Ritchie HH. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1989 (86): 9783-9787
115. Brooks MH. et al.: *N. Engl. J. Med.* 1978 (298): 996-999
116. Fraher LJ. et al.: *Eur. J. Pediatr.* 1986 (145): 389-395
117. Lieberman UA. et al.: *Lancet* 1980 (1): 504-506
118. Bell NH. et al.: *Calcif. Tissue Int.* 1980 (31): 89-91
119. Chen TKL. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984 (59): 383-388
120. Eil C. et al.: *Adv. Exp. Med. Biol.* 1986 (196): 407-422
121. Takeda E. et al.: *Eur. J. Pediatr.* 1989 (149): 54-57



## LIAISON®

Kiszerezés:

Teszt alapelv:

Mintatérfogat:

Inkubációs idő:

Mérési idő:

Mintaanyag:

Mérési tartomány:

Kimutatási határ:

Funkcionális érzékenység:

Referencia tartomány:

Precizitás:

## Intact PTH

reagens integrál 100 méréshez  
egylépéses immunoluminometrikus  
szendvics assay, antitesttel bevont  
mágneses részecskékkel

200  $\mu$ l

20 perc 36 °C-on

3 mp

szérum/EDTA-plazma

2,5-2000 pg/ml

<1,0 pg/ml

<2,1 pg/ml

7,0-82,0 pg/ml

intra-assay CV <5%

inter-assay CV <7%

## 25-OH D-vitamin

reagens integrál 100 méréshez  
egylépéses kompetitív assay,  
antitesttel bevont mágneses  
részecskékkel

25  $\mu$ l

30 perc 36 °C-on

3 mp

szérum/EDTA-plazma

7,0-150 ng/ml

<2,0 ng/ml

<7,0 ng/ml

6,3-46,4 ng/ml

intra-assay CV <11%

inter-assay CV <14%



Laborexpert Kft.  
2049 Diósd,  
Álmos fejedelem utca 27.  
Tel: (06-1) 424-0960  
Fax: (06-1) 226-2064  
www.laborexpert.hu  
info@laborexpert.hu