

Calciumhomøostasen og den normale knogleremodellering

Overlæge Peter Schwarz, overlæge Kim T. Brixen & professor Leif Mosekilde

H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling og Osteoporoseenheden,
Odense Universitetshospital, Medicinsk Afdeling M, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

Et komplekst homøostatisk system er gennem evolutionen skabt i pattedyr, således at ioniseret calcium (Ca^{2+}) i den ekstracellulære fase fastholdes på et givet niveau (*set-point*) via hormonregulerede ændringer i Ca^{2+} -transporten i mave-tarmkanalen, nyrerne og skelettet (**Figur 1A**) [1, 2]. Disse homøostatisk ændringer i strømmingen af Ca^{2+} sker oftest uden målelige ændringer i plasma Ca^{2+} . To forhold er af afgørende betydning for homøostasen. For det første eksistensen af en calciumfølsom receptor (CaSR) i bl.a. parathyroideaceller, C-celler i gl. thyroidea, nyretubuli og knogleceller, der kan registrere ekstracellulærfasens indhold af calcium [3]. Herved sikres, at selv meget små ændringer i plasmacalcium kan udløse kompensatoriske hormonale reaktioner. For det andet er der etableret to tærskelsystemer i henholdsvis nyrerne og skelettet, og disse to muliggør en nøjagtig regulering af calciumtabet til omgivelserne og af calciumdeponeringen i skelettet [4, 5]. I situationer med calciumoverskud, f.eks. ved et højt calciumindtag, vil der være en initial positiv Ca^{2+} -balance betinget af en øget deponering i skelettets mineralfase i et hurtigt mobiliserbart depot. Samtidig vil den renale calciumudskillelse øges, således at en del af overskuddet vil tabes til omgivelserne. Endelig vil nedsat dannelse af aktiv D-vitamin i nyrerne reducere den intestinale absorptionen af kalk [6]. Fortsætter det høje calciumindtag gennem længere tid, vil en del af det overskydende calcium kunne deponeres i skelettet i dybere, mere langsomt mobiliserbare depoter.

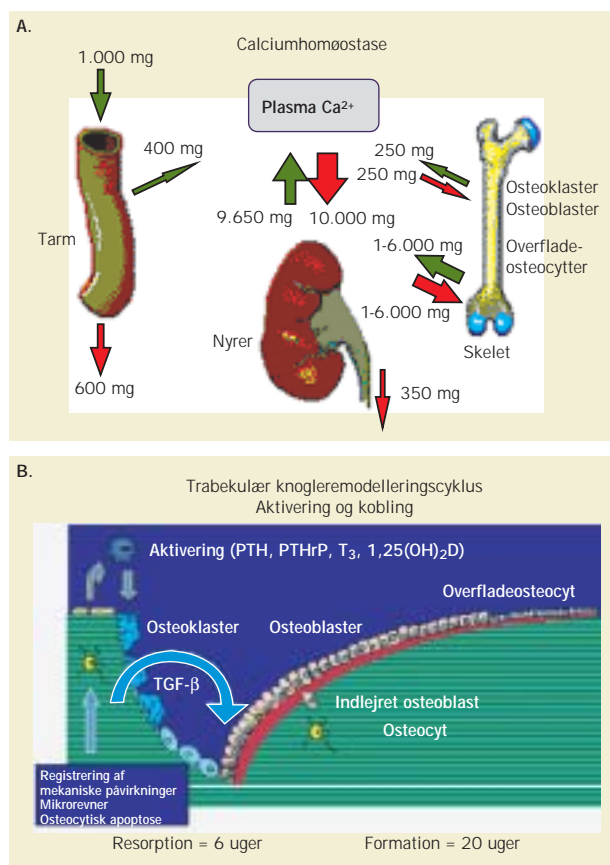
Et andet homøostatisk system eksisterer i skelettet og sikrer opretholdelse af knoglemasse, struktur og styrke under variable levevilkår og hormonale påvirkninger [7]. Dette system hviler på to grundprincipper. For det første sker der en fortsat udskiftning af skelettet livet igennem, således at træthedsfrakturer (*microdamage*) repareres, de indlejrede osteocytter udskiftes, og strukturen tillempes variationer i belastningen. For det andet er knogledbrydning og knogleopbygning koblet i tid og rum, således at knogleresorption altid følges af formation (Figur 1B). I tilfælde af konflikt mellem calciumhomøostasen og den skeletale homøostase vil calciumhomøostasen som hovedregel blive prioriteret højest.

Calcium

Den totale ekstracellulære calcium er fordelt med ca. 45% ioniseret og biologisk aktivt calcium (Ca^{2+}), ca. 45% er proteinbundet, og ca. 10% er bundet til små organiske anioner. Et udvokset individ indeholder ca. 1.250 mg calcium eller ca. 31.100 mmol, hvoraf 99,3% er deponeret i skelettet og 0,1% er i ekstracellulærvæsken.

Calcitrope hormoner

Parathyroideahormon (PTH) og 1,25-dihydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) er de vigtigste calcitrope hormoner, mens calcitonin ikke hos mennesket har væsentlig betydning.



Figur 1 A. Oversigt over calciumhomøostasens med angivelse af typiske daglige strømninger af calcium mellem ekstracellulærfasen (plasma) og forskellige organer [1]. Reguleringen domineres af to tærskelsystemer i nyrer og skelet med stor strømningskapacitet. Begge systemer reguleres hovedsagelig af parathyroideahormon (PTH). **B.** Remodellering af trabekulær knogle. Efter aktivering af osteoklaster (induceret af f.eks. PTH) resorberes knoglevæv i ca. fire uger. Osteoblaster vil derefter gendanne knoglevæv over ca. 3 mdr. En række cytokiner, bl.a. TGF β og IGF-II, der frisættes fra knoglevæv ved osteoklasternes resorption, medierer koblingen mellem resorption og formation.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

PTH, et peptidhormon på 84 aminosyrer, dannes udelukkende i glandulae parathyroideae. PTH-sekretionen stimuleres af hypokalcæmi og hæmmes af hyperkalcæmi gennem CaSR i cellemembranen koblet til guaninnukleotidbindende protein (G-protein) [3, 8], således at relationen mellem P-Ca²⁺ og P-PTH er omvendt S-formet (Figur 2). Calcium-*set-point* defineres som den Ca²⁺-koncentration, der hæmmer den maksimale sekretion med 50% [8]. Aktive 1 α -hydroxylerede D-vitamin-metabolitter reducerer *set-point* og hæmmer PTH-sekretionen. Klinisk findes et forhøjet calcium *set-point* ved primær hyperparathyroidisme, mens *set-point* er reduceret ved familiær hypokalciurisk hyperkalcæmi. PTH degraderes til N- og C-terminale fragmenter i såvel gll. parathyroideae som i perifert væv. Intakt PTH og C-terminale fragmenter udskilles renalt. PTH bindes til membranlokaliserede PTH/PTHrP-receptorer i en række forskellige væv herunder nyrer, skelet og tarm, der er de væsentligste effektororganer inden for calciumhomøostasen.

I nyrene øger PTH den renale reabsorption af calcium og reducerer fosfatreabsorptionen. Der filtreres normalt ca. 10.000 mg calcium i glomeruli daglig, men ca. 9.650 mg reabsorberes, og kun ca. 350 mg udskilles i urinen [1, 4]. Nyrene er således centrale for både den akutte og den vedvarende regulering af plasmacalcium. I praksis kan forholdene beskrives som et variabelt tærskelsystem, hvor der er et obligat calciumtab, der nedsættes, hvis plasmacalcium falder, eller hvis tærsklen hæves, f.eks. pga. kompensatorisk øget PTH-sekretion [4]. Omvendt øges det renale tab, hvis plasmacalcium øges (overstrømning fra tarm eller knogler), eller hvis tærsklen reduceres, f.eks. pga. kompensatorisk aftagende PTH-sekretion. I nyrene aktiverer PTH desuden den renale 25-hydro-

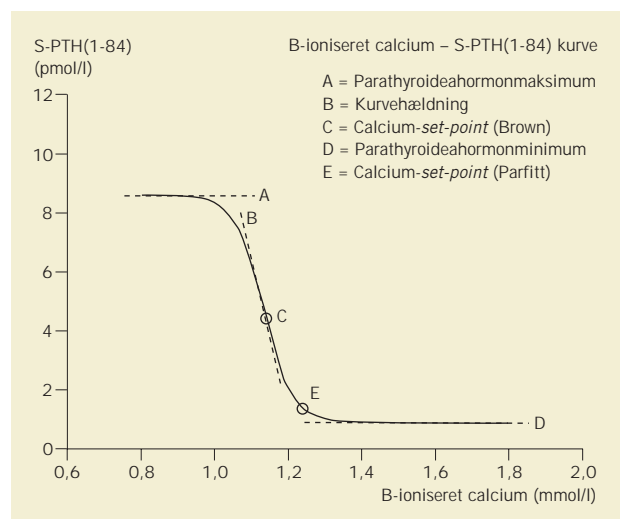
xyvitamin D-1 α -hydroxylase, således at produktionen af (1,25(OH)₂D) øges [6]. Herved fremmer PTH indirekte den intestinale absorption af calcium.

I skelettet stimulerer PTH under normale forhold knogleomsætningen. PTH bindes primært til receptorer på de knogleformative celler (osteoblasterne). Gennem RANK/RANK-ligand-systemet [9] stimulerer osteoblasterne desuden aktivering, proliferation, differentiering, fusion og aktivitet af nabosteoklaster. De aktiverede osteoklaster resorberer i grupper afgrænsede mængder af knogle. Denne resorptive proces varer ca. fire uger (Figur 1B). Herefter vil det dannede hul blive fyldt ud af osteoblaste, som først danner knoglematrix, der senere mineraliserer med en forsinkelse på 20-40 dage. Den formative fase varer ca. tre måneder. Denne remodeleringscyklus med kobling mellem resorption og formation er karakteristisk for knogleremodelleringen i såvel kortikal som trabekulær knogle [4, 7]. Den medfører, at der temporært vil mistes knogle, hvis knogleresorptionen stimuleres, idet knogleformationen først vil følge med en måned senere og først have fyldt hullet op 3-4 måneder senere. Omvendt vil der temporært blive aflejret knogle, hvis aktivering af knogleresorptionen reduceres. Herved etableres en langsom PTH-afhængig homøostatisk mekanisme med stor kapacitet til deponering eller mobilisering af knoglemineral.

Resultaterne af tracerundersøgelser tyder imidlertid på, at hurtig mobilisering og deponering af calcium fra/til skelettet [4, 5] sker gennem osteocytterne, der gennem talrige forgreninger kommunikerer med hinanden og med osteoblaste og overfladeosteocytter (*lining cells*) på knogleoverfladen (Figur 1B). Osteocytterne og deres udløbere ligger i hulrum og kanaler i knoglevævet fyldt med væske. Calciumkoncentrationen her er meget lav (Ca²⁺ 0,4 mmol pr. l), da den står i diffusionsligevægt med det omgivende knoglemineral. Hvis der ikke var en aktiv udpumpningsmekanisme fra intraossøse ekstracellulærrum, ville calcium i plasma pga. koncentrationsforskellene forskydes til det intraossøse rum, indtil der var etableret en ny ligevægt med et plasmacalcium på Ca²⁺ 0,4 mmol pr. l [5]. Disse betragtninger har ført til dannelsen af en model [4], hvor PTH aktivt via overfladeosteocytterne stimulerer transport af calcium ud af skelettet og derved kompenserer for den passive diffusion ind i skelettet. Herved etableres endnu et PTH-afhængigt tærskelsystem, der hurtigt regulerer deponering og mobilisering af calcium fra skelettet.

1,25-dihydroxyvitamin D

1,25-(OH)₂D er den D-vitamin-metabolit, der har den største affinitet til vitamin D-receptoren (VDR). D-vitamin produceres i huden ved påvirkning af sollys (ca. 80%) og absorberes fra kosten i tarmen (ca. 20%). Ved ultraviolet bestråling (UVB) omdannes 7-dehydrokolesterol til kolekalciferol (D₃) [6]. Produktionen reguleres af pigmentdannelse samt ved produktion af inaktive forbindelser (tachysterol og lumisterol) ved over-



Figur 2. Den omvendt sigmoidale sammenhæng mellem serum-Ca²⁺ og serum-parathyroideahormon (PTH) in vivo, A) maksimal PTH-sekretion, B) maksimale kurvehældning, C) Calcium-*set-point* defineret som calciumværdien ved 50% maksimal PTH-sekretion, D) den minimale PTH-sekretion og E) det fysiologiske calcium-*set-point* defineret som individets målte basale calciumværdi [8].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

eksponering. Hudens evne til at danne D-vitamin aftager med alderen. Kosten giver et mindre vitamin D-tilskud, specielt fra fisk, kød, mælk og æg. D-vitamin og dets metabolitter transporteres og bindes til et specifikt protein i plasma (DBP), for at lade sig deponere i fedtvæv. D-vitamin hydroxyleres 25-hydroxyvitamin-D (25-OHD) i leveren. 25-OH-vitamin-D bundet til DBP filtreres i nyrenerne og reabsorberes i nyretubuli ved binding til et uspecifikt receptorsystem bestående af megalin og cubilin. I tubuluscellerne metaboliseres 25-OH-vitamin-D herefter ved hjælp af 1 α -hydroxylase til det biologisk aktive vitamin D, 1,25-(OH)₂D, der bindes til vitamin D-receptoren (VDR) [6]. Den renale produktion stimuleres af PTH, hypofosfatæmi og hypokalcæmi og hæmmes af 1,25-(OH)₂D. Nyere undersøgelser har vist, at mange andre væv også er i stand til lokalt at hydroxyleres 25 OHD til 1,25-(OH)₂D [6]. Da 25-OHD forekommer i molære koncentrationer, der er 100 gange så høje som 1,25-(OH)₂D, kommer cirkulerende 25-OHD formentlig til at spille en større rolle for mængderne af 1,25-(OH)₂D ved receptorerne end cirkulerende 1,25-(OH)₂D fra nyrenes syntese.

D-vitamin øger den intestinale calciumabsorption. Normalt indtages 800-1.200 mg calcium om dagen. Heraf absorberes ca. en tredjedel dels passivt, dels ved en aktiv D-vitaminafhængig proces (Figur 1A). Variationer i kostcalcium, fra meget calciumfattig kost til 2.500 mg pr. dag eller mere, påvirker således ikke plasmacalcium [4]. Blokering af den intestinale calciumabsorption med glukokortikoider eller natriumcellulosefosfat reducerer ligeledes ikke plasmacalcium [4, 10]. Derimod afspejler urin-calcium-udskillelsen den intestinale calciumabsorption. Dette kan forklæres ved, at en høj calciumabsorption medfører suppression af PTH-sekretionen, hvilket igen vil sænke tærsklen for calcium i nyrer og skelet. Herved øges udskillelsen af calcium renal samtidig med, at der deponeres calcium i knoglevævet mineralfase [4]. Ved længerevarende hyperabsorption vil faldet i PTH medføre en nedsat knogleomsætning med et fald i knogleresorptionen, der først senere kompenseres af et tilsvarende fald i formationen (Figur 1B). Herved deponeres knoglemineral ved den langsomme homøostatiske proces. Samtidig vil den aftagende PTH-sekretion medføre faldende renal produktion af 1,25-(OH)₂D, hvorved absorptionen af kalk reduceres. Omvendt vil nedsat calciumabsorption medføre en stimulation af PTH-sekretionen, hvilket medfører en øget konservering af calcium i nyrenerne, en øget frisætning af calcium fra skelettet gennem den hurtige og evt. den langsomme homøostatiske proces og øget renal produktion af 1,25(OH)₂D.

Litteratur

1. Tågehøj FJ, Charles P, Mosekilde L. Calcium metabolism evaluated by ⁴⁷calcium-kinetics: a physiological model with correction for faecal lag time and estimation of dermal calcium loss. *Clin Physiol* 1983;3:187-204.
2. Parfitt AM, Kleerekoper M. The divalent ion homeostatic system: physiology and metabolism of calcium, phosphorus, magnesium and bone. I: Maxwell MH, Kleeman CR, eds. *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. New York: McGraw-Hill, 1980:269-398.
3. Christensen SE, Nissen PH, Schwarz P. Udredning og diagnostik af familier hyperkalciurisk hypercalcæmi i Danmark. *Ugeskr Læger* 2005;167:905-10.
4. Parfitt AM. The actions of parathyroid hormone on bone: relations to bone remodelling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone disease. PTH and bone cells: bone turnover and plasma calcium regulation. *Metabolism* 1976;25:909-55.
5. Talmage RV. Calcium homeostasis- calcium transport – parathyroid action. *Clin Orthop* 1969;67:210-24.
6. Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res* 2003;164:3-28.
7. Frost HM. *Mathematical elements of lamellar bone remodelling*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1964.
8. Schwarz P. Parathyroid hormone dynamics in vivo. *Dan Med Bull* 1996;43:11-20.
9. Ueland T, Bollerslev J, Mosekilde L. Osteoklastfunktionen reguleres af nabo-osteoblaster: osteoprotegerin, RANK og Rank-ligand udgør et unikt regulatorisk system for knogleresorption med betydelige patofysiologiske og behandlingsmæssige aspekter. *Ugeskr Læger* 2002;164:3526-30.
10. Parfitt AM. The effect of cellulose phosphate and dietary calcium restriction in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci Mol Med* 1975;49:91-9.

Korrespondance: Peter Schwarz, Klinisk Biokemisk Afdeling 339, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: peter.schwarz@hh.hosp.dk

Antaget: 29. oktober 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet