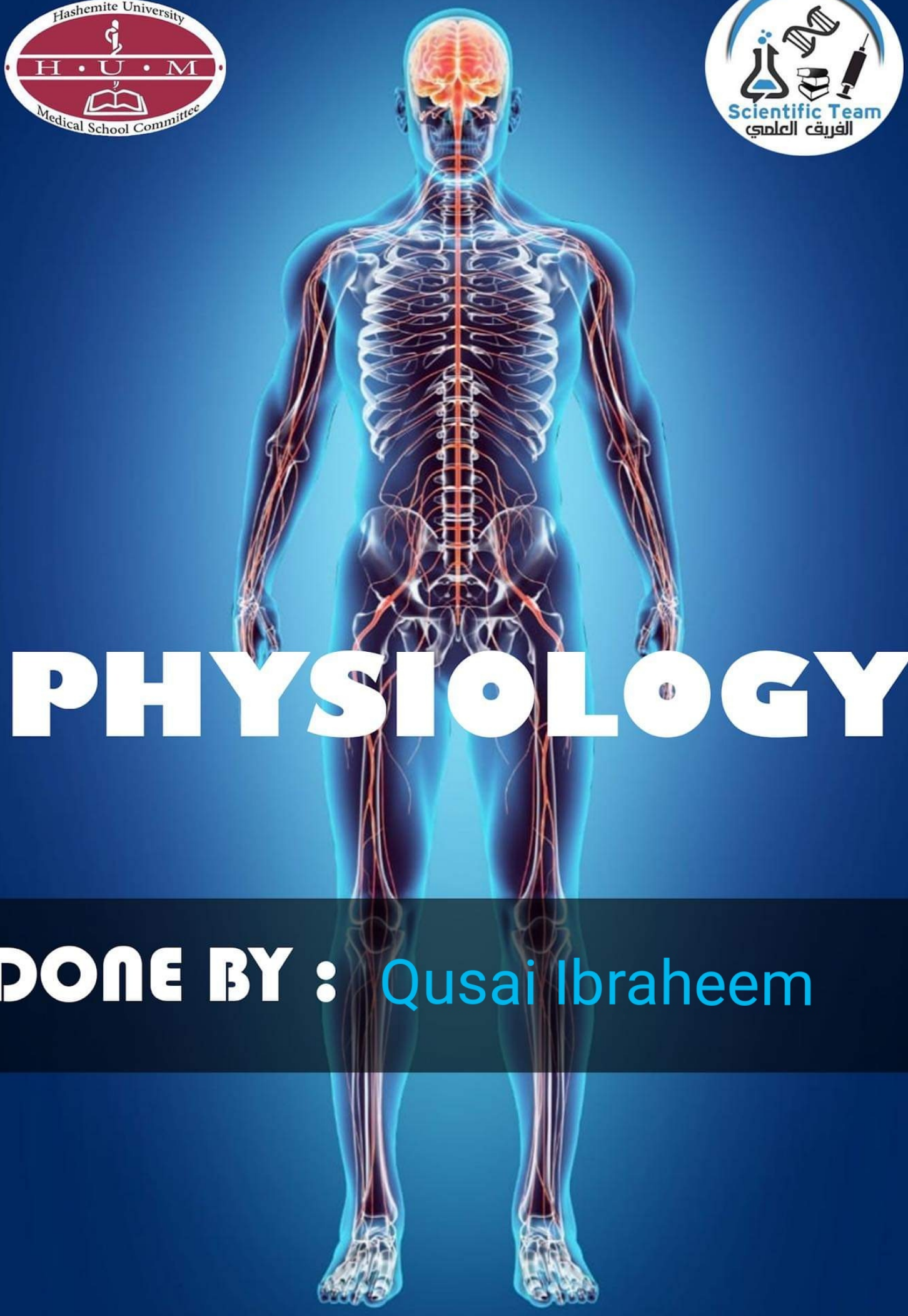



# PHYSIOLOGY

DONE BY : Qusai Ibraheem

بسم الله الرحمن الرحيم

# Lecture 8

# Hormonal control of calcium metabolism part II

## Parathyroid Hormone (PTH) Physiology

-Humans have four parathyroid glands, which are located immediately behind the thyroid gland - one behind each of the upper and each of the lower poles of the thyroid gland.

الparathyroid hormone عبارة عن 4 glands موجودين خلف الthyroid gland وموجود اثنين بكل lobe ثنتين على اليمين وثنتين على الشمال وحدة فوق وحدة تحت وراح تستلم blood supply منفصل عن ال thyroid hormone وهذا التركيب يحتاج جراح ماهر لحتى يقدر يشيل جزء ال thyroid gland بدون ما يقطع الblood supply لانو حتى لو ضلت الparathyroid gland لو ما حافظت على الblood supply راخ يؤدي للموت فغالبا معظم اسباب الhypoparathyroidism نتيجة الsurgery of thyroid gland

-Unlike the thyroid gland, the parathyroid glands are not under the control of the pituitary gland.

هسا الparathyroid ليست تحت سيطرة الanterior pituitary gland يعني ما بتحتاج hormones من الanterior pituitary gland تفرز الparathyroid hormone (PTH)

- Removal of half the parathyroid glands usually causes no major physiological abnormalities. Removal of three of the four normal glands causes transient hypoparathyroidism, but even a small quantity of remaining parathyroid tissue is usually capable of hypertrophying to satisfactorily perform the function of all the glands.

لو صار بالخطأ عملية جراحية للthyroid وتم تلف مجموعة من الparathyroid gland لو تم تلف 3 مثلا من 4 من الgland هسا ما تبقى من الgland راح يصير فيه hypertrophy والضرر راح يكون قليل وراح يصير minor decrease of PTH

- The chief cells of the parathyroid glands are believed to secrete most, if not all, of the PTH.

الparathyroid بتتكون من خلايا chief cell هي التي تفرز PTH

-Mature and intact PTH is a polypeptide consists of 84 amino acids. PTH synthesis and release is continuous, with about 6–7 superimposed pulses each hour. PTH is degraded by the kidney and the liver to amino-terminal (10%) and carboxy-terminal fragments (80%). The amino-terminal fragments are the biologically active form of the PTH but have a short half-life (4–20 minutes).
Note: intact plasma PTH levels is 10-65 pg/ml.

PTH هو polypeptide وبالتالي هو water soluble مش lipid soluble يعني بمشي بالplasma بس ما رح يخترق الcell membrane مثل الthyroxin الي هو lipid soluble الي الreceptor تاعه هو intracellular بس protein hormones بكون الreceptor على سطح الخلية

وايضا لانو protein لا يمكن ان ياخذه الانسان اذا احتاجه او عندو deficiency عن طريق الفم لانو اي protein اذا دخل عن طريق الفم ما رح بوصل للcirculation كproteinوانما رح يوصل مكسر عشكلamino acid لانو راح يتم تكسيره بالstomach عن طريق الpepsin وبالintestine عن طريق انزيمات البنكرياس زيtrypsin ومثال كمان الinsulin ما بنعطى oral لانو protein فبنعطا injection

وكمان اخذنا انو الwater soluble ما برتبطو بالplasma protein على عكس الlipid soluble وبالتالي بكون short half life والhalf life للPTH من 4 ل20 دقيقة

هسا الPTH اول ما يصنع بكون عبارة عن 83 amino acid وبطلع للcirculation ولكن عندما يصل للliver والkidney سيتكسر الى نوعين 10% بكون amino-terminal و 80% بكون carboxy-terminal هسا الamino-terminal هي الbiologic active form الي راح تشتغل على الreceptor للtarget tissue

افرازها للPTH بكون basal level of secretion يعني افرازها بكون مستمر بس في لحظات بصير زيادة بالافراز (SPIKE) من 6ل7 مرات كل ساعة

اذا اخذنا لblood sample بكون تركيزه 10-65 pg/ml

-PTH has 3 major actions; on the bones, on the kidneys, and on the gut.

الPTH بشتغل ب3 اماكن هم الBone بشكل رئيسي والkidney و بطريقة indirect على الGI

- PTH causes immediate rapid absorption of Ca and phosphate salts from bones (osteolysis) and induces hypercalcemia, whereas, it causes reduction in phosphate concentration (hypophosphatemia). This effect is because PTH decreases the excretion of Ca by the kidneys.

-The decline in phosphate concentration is caused by a strong effect of PTH to increase renal phosphate excretion, an effect that is usually great enough to override increased phosphate absorption from the bone.

الPTH وظيفته يحافظ على تركيز الfree Ca ione عن طريق تحطيم bone واطلاق الca و ال phosphate saltللcirculation فاي زيادة بال PTH زي مثلا في حال parathyroid adenoma or carcinoma راح يصير زيادة بافراز الPTH وراح يصير osteolysis وهاض راح يؤدي الى hypercalcemia ولكن الphosphate راح يقل بالدم(hypophosphatemia) على عكس الv.D الي بزود الCaو الphosphate سبب هبوط الphosphate هو انو الPTH بقلل ال reabsorb of phosphate from kidney in proximal tubule وايضا بزود ال excretion of phosphate in glomerular لدرجة بفوق ما تم طرحه للcirculation

-PTH has two effects to mobilize calcium and phosphate from bone. One is a rapid phase (begins in minutes). The second phase is a much slower one that requiring several days or even weeks to become fully developed.

تأثير الPHT باكثر من شكل اول ما نعطي الPTH راح يكون ارتفاع سريع للCa هاي مرحلة ال Rapid phase لو استمر الزيادة لايام واسابيع بدخل بمرحلة الslow phase وكانو بالمرة اولى عمل عمنطقة سهلة التكسير والمرة الثانية صار تكسير لمنطقة المفروض ما تتكسر فهون الbone رح يصير ضرر كبير ويضعف الهيكل

-In the rapid phase PTH causes removal of bone salts from two areas in the bone from the bone matrix in the vicinity of the osteocytes lying within the bone and in the vicinity of the osteoblasts along the bone surface → early osteolysis.

الCa يطلق من منطقتين الاولى من الbone matrix القريب من الosteocyte داخل العظم ومنطقة الbone matrix القريب من الosteoblast هسا خلايا الosteoblast موجودة خارج العظم و كل ما تبني عظم جديد بتضيفه كحلقة خارجية ويزداد قطر العظم هسا في هذول المنطقتين في Ca قابل للتحطيم بسرعة لانو مش كل الCa بتحول لhydroxyapatite الي هي الcrystal القوية الي بتبني قوة العظم وبتكون مترسبة على الcollagen fiber المصنوع منو العظم لكن هناك كمية قليلة موجودة تحت الosteoblast وقريب من الosteocyte هذه اهميتها للتحرر السريع متى ما احتجنا لCa يتم تحطيمه بسرعة ويطلق للcirculation ولو زاد الCa بروح لهاي المنطقة وبترسب

- In the slow phase the prolonged effect of PTH is mediated through its (indirect) activation and proliferation of osteoclasts. Mature osteoclasts have no receptors for PTH; activation and proliferation appear to be stimulated by cytokines released by activated osteoblasts and osteocytes or by differentiation of immature osteoclast precursors that possess PTH and vitamin D receptors → advanced osteolysis with active resorption of bone's fibrous and gel matrix.

لو استمر الPTH راح ندخل بمرحلة الslow phase

هسا الosteoclast لا يوجد لديها receptor للPTH ولكن يتم تهيج عملها بطريقتين الاولى عن طريق الosteoblast الذي يحوي على receptor للPTH فاذا زاد افرازه راح يحفز الosteoblast وزيادة وتحفيز الosteoblast راح يخليها تنتج cytokines تلتقطها الosteoclast ويعمللها activation ويبدأ الosteoclast بالتدمير

الطريقة الثانية انو الimmature osteoclast لديها receptor للPTH فاذا جاء الPTH راح يحصل تحفيز للimmature osteoclast فتنمو وتكبر ولما تحصل mature تبدأ بالتدمير

So immature osteoclast have receptor can activated by PTH and V.D in toxic effect

بس لازم V.D توصل toxic effect ويعمل synergistic effect مع الPTH بانويحفز ال immature osteoclast و يبدأ بالتكسير وهاض راح يؤدي الى advance osteolysis وراح يدمر ال fibrous and gel matrix

-Prolonged secretion of PTH (months) → weak bones → spontaneous fracture.

الي عندهم tumor بالparathyroid gland راح يصير عندهم chronic secretion على مدى اشهر الbone راح يصير week وهذا راح يؤدي لspontaneous fracture باي اصتدام خفيف وكمية الCa الكبيرة لCaراح تنزل عن طريق الglomerular بالkidney بالرغم انو الPTH بزود ال reabsorption من الdistal tubule ولكن كمية ما بصيرلو filtration عن طريق الglomerular بفوق ما يمكن اعادة امتصاصه فالنتيجة صحيح ارتفاع الCa بالدم ولكن ارتفاع كمبته بالurine وتركيزه العالي يؤدي الى ترسيب ال Ca ويعمل kidney stone وهاض راح يؤدي الى تدمير ال tissue of kidney ويعمل permanent kidney destruction وبالنهاية renal failure واذا ما مات من مشاكل الskeletal راح يموت من مشاكل ال uremia العلاج استئصال الparathyroid gland

Other hormones that affect bones and their Ca content are:

1-Estrogens: promote bone growth. When estrogens are reduced at menopause, osteoporosis is accelerated (loss of bone mass caused by a deficiency in calcium, vitamin D, magnesium and other vitamins and minerals)

2-Testosterone: stimulates bone and cartilage growth

3- Growth hormone: promotes bone and cartilage growth and increases intestinal absorption of Ca

مش بس الPTH هو من يعمل على الbone هناك هرمونات اخرى ولكن بدرجة اقل و physiological function مختلف

منها هي الsex hormone:الfemale عندها الestrogen و الmale عندو الtestosterone الي بيعملو promote bone growth and bone deposition فالmale والfemale في فترة البلوغ عندما يبدأ زيادة في افراز هذه الهرمونات يحصل زيادة سريعة بالنمو

فهرمونات الestrogen يساعد على تحول الcartilage لbone ولانو الestrogen اقوى بهاض الموضوع من الtestosterone فان طول الfemale بوقف قبل طول الmale

فلما يوصل الestrogen لمستوى معين الcartilage بتحول كلو لعظم ولن تستطيع العظام ان تنمو اكثر

ولانو الestrogen اقوى فالcalcification للcartilage بالfemale يبدأ قبل الmale وهاض السبب الmale اطول من الfemale

في حال انقطع الestrogen او الtestosterone من الجسم هسا الtestosterone غير وارد انو ينقطع اما عند الfemale راح يتوقف الestrogen لما توصل للmenopause الي كان يعمل على تحفيز الosteoblast على حساب الosteoclast عندما يتوقف يصبح نشاط الosteoclastاكير من نشاط الosteoblast واذا استمر لمستوى خطير راح يصير osteoporosis والعظم سيضعف و يتنخر ويصير cavity وسيظهر على جسم الانثى هاض التاثير بسبب الثقل وبسبب العظام الضعيفة راح يصير انكباس للفقرات وسيصبح طول الانثى اقصر وسيحصل تحدب بالظهر الحل الوحيد هو اعطاء ال Ca and V.D احنا بنعطي v.D حتى يساعد على امتصاص الCa من الintestine لانو لو اعطيناها Ca لوحده لن يمتص وبالتالي نعطيه مع V.D واذا ارتفع منسوبه بالplasma راح يترسب بالعظم وسنعادل تاثير الosteoclast (لو اعطينا estrogen لانثى بعد سن الmenopause راح يعمل سرطان بال breast and uterusفما بزبط نعطيها estrogen)

**هسا هاي الهرمونات عملها جانبي لا يصل لعمل الPTH

-On the kidneys, PTH diminishes proximal tubular reabsorption of phosphate ions (i.e. increases phosphate excretion) by decreasing the expression of the type II Na+ /PO4 2– cotransporter.

الPTH بالkidney بشتغل شغلين واحد للphosphate وواحد للCa هسا الPTH بأثر على الproximal tubule حتى يؤدي الى تقليل امتصاص الphosphate المفروض بالوضع العادي الphosphate يمتص بشكل عادي من الproximal tubule عن طريق Na\ PO4 2- cotransporter الي هو secondary transporter الي موجود بالproximal tubule هسا الPTH بقلل وجود هاض الprotein carrier في الproximal tubule هاض الreceptor راح يوقف الreabsorb of phosphate فراح يزيد تركز الphosphate in urine ويقل بالplasma

-It also increases reabsorption of Ca mainly in the late distal tubule, collecting tubules, early collecting ducts, and possibly the ascending loop of Henle to a lesser extent. However, the net result is an increase in Ca loss by the kidneys (renal calcium resorption) that would eventually deplete both the extracellular fluid and the bones of Ca.

بالنسبة للCa راح يمتص من الdistal tubule والearly collecting duct هناك بعمل الPTH من اجل زيادة الreabsorption of Ca ولكن اذا تم تدمير العظم ما سنخسره من الCa ويدخل ال glomerular ويضيع بالبول اكثر من سرعة الreabsorption وهاض راح يؤدي مع الزمن مع زيادة الPTH ال نقصان الCa من الextracellular fluid والbone

-PTH enhances Ca and phosphate absorption from the intestine by increasing the formation of 1,25- dihydroxycholecalciferol from vitamin D by activation of the enzyme 1-hydroxylase in the proximal tubules of the kidneys.

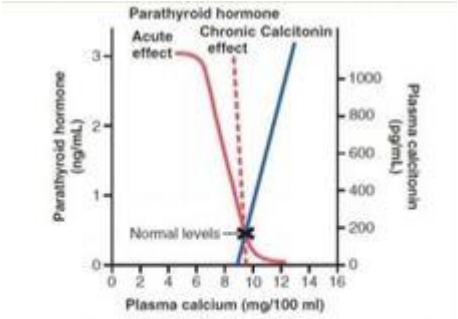
هسا عمل الPTH على الGI ليس عمل مباشر هو indirect عن انو يعمل activation لصناعة ال active form of V.D(1,25- dihydroxycholecalciferol) عن طريق activation of the enzyme 1-hydroxylase بالproximal tubule وبنطلق الV.D وبروح للcirculation وبعمل

تكوين calbindine الي هو calcium binding protein بالenterocyte وبزود امتصاص الCa وزيادة تركيزه بالplasma

## Regulation of PTH secretion

- PTH secretion by parathyroid glands is regulated by the free level of Ca ions in the blood. Decreased Ca concentration in extracellular fluid → ↑ PTH secretion and vice versa. Although not well elucidated, 1,25-dihydroxycholecalciferol appears to exert a mild inhibitory effect on the parathyroid gland as well. Chronic depression of plasma Ca levels → parathyroid glands hypertrophy such as in Rickets, pregnancy, and lactation.

هسا احنا حكينا انو الparathyroid gland مش تحت سيطرة الpituitary هسا خلايا الparathyroid hormone تعمل كsensor لمستوى الCa بالextracellular fluid بمجرد ما يقل الCa سيؤدي فورا لزيادة افراز الPTH فالعامل المؤثر هو الCa



The approximate effect of plasma calcium concentration on the plasma concentrations of parathyroid hormone and calcitonin. Note especially that long-term changes in calcium concentration of only a few percentage points can cause as much as 100 percent change in parathyroid hormone concentration.

بالرسم البياني بنشوف تاثير تركيز الCa على الPTH ويمثل الsecretion on acute phase and in chronic phase

بالacute phase برتفع فورا الPTH في حال نقصان الCa والعكس صحيح زيادة الCaيقل افراز الPTH

اما بالchronic effect هو نقصان مزمن من الCa عن الحد الطبيعي زي مثلا نقصان الV.D الذي يؤدي الى قلة امتصاص الCa من الGI هذه الحالة يكون الCa قليل بشكل مزمن مما يؤدي الى ضعف بالعظام وrickets بكون رجلين الطفل مقوسة لانو العظام مش راح تكون مستقيمة لانوالرجل مطلوب منها انها تتحمل وزن الجسم فاذا وقف الطفل فالbearing weight راح تعمل effect on the bone ويسوي التواء بالعظم وهسا الV.D مهم لعلاج حالة الrickets فالأطباء لما يشوقو طفل تأخر بفكرو بv.D deficiency وبكون عندو تاخر بظهور الاسنان للاطفال الي هي غالبا بتظهر بالشهرالسادس ولكن عندهم بطول وبوصل لشهر 10 و11 ولسا ما ظهر اي سن فبفكرو بV.D deficiency فبنعطيهم v.D ويبدأ الطفل بالنشاط والمشي ويبدا ظهور الاسنان

وايضا عند الpregnant woman بصيرعندهاchronic effect لانو الCa جزء راح يروح للجسم وجزء للرحم لو كانت الCa ما رح تكفي فراح يصير chronic effect وكذبك بمرحلة الlactation لانو الCa مهم جدا للطفل الي راح يوخذو من الحليب قاذا نقص الCa راح يصير hypertrophy of gland

-Changes in extracellular fluid Ca ion concentration are detected by a calcium-sensing receptor (G protein–coupled receptor) on parathyroid chief cell membranes; it is also found in kidney tubule cells and thyroid C cells. Stimulation of these receptors →↑ intracellular inositol 1,4,5-triphosphate and diacylglycerol formation →↓ PTH secretion.

هسا يتنحس الparathyroid gland عن طريق

calcium-sensing receptor (G protein coupled receptor) موجود على سطح الخلية وهاض الprotein موجود بالkidney وكذلك بالthyroid C cell اذا صار stimulation لها ض الreceptor هوGq راح يزودip3 and DAG ويقل الPTH secretion والعكس صحيح

-Vitamin D [1,25(OH)2D] inhibits PTH release by decreasing PTH gene expression.

اذا زاد انتاج الPTH عن الحاجة بحصل negative feed back ولانو هو مسؤول عن activation of V.D فالV.D بشتغل على الchief cell وبتعمل inhibits PTH release by decreasing PTH gene expression.

# Calcitonin

-Calcitonin is the third hormone involved in calcium homeostasis, although to a lesser extent than PTH and vitamin D.

- It is a 32 amino acid peptide hormone secreted by the thyroid gland from C cells or parafollicular cells. These cells constitute only about 0.1% of the human thyroid gland.

هسا الcalcitonin هو polypeptide بحتوي على 32 amino acid وبالتالي لايمكن اخذه عن طريق الفم لكن يعطى parental يصنع من الparafollicular cell بالthyroid gland الي هي لا تتجاوز 0.1% من الthyroid gland

-The main physiologic function of calcitonin is to decrease plasma Ca2+ and phosphate concentrations, mainly by decreasing bone resorption. This effect is opposite to that of PTH (Stimulates osteoblasts, inhibits osteoclasts). However, in the adult human PTH effect overrides that of calcitonin.

- The release of calcitonin is regulated by plasma calcium levels through a Ca2+ receptor on the parafollicular cells. Elevations in plasma Ca2+ higher than 9 mg/dl stimulate the release of calcitonin. In contrast, PTH secretion is stimulated by decreased calcium concentration.

-The role of calcitonin is to cause removal of Ca from serum to calcify new bone. This role is greater in children because of the rapid bone remodeling.

- Calcitonin has minor effects on calcium handling in the kidney tubules and the intestines

هسا الmain physiological function معاكس للPTH الهدف منو هو تقليل الCa بالplasma فاذا زاد الCa زاد افراز الcalcitonin واذا نقص ينقص افراز الcalcitonin وحكينا انو الparafollicular cell عندها(calcium-sensing receptor (G protein coupled receptor لذلك هي ليست تحت سيطرة الpituitary فاذا زاد الca عن 9 mg/dl سيزيد افراز الcalcitonin وعمله الاساسي على العظم حيث يعمل على زيادة ترسيب الCa وادخاله للعظم ولكن عمله على ال kidney and gut ضعيف حيث يحفز الosteoblast على حساب الosteoclast ويزيد نمو العظم

هسا الPTH هو القوي والرئيسي ويستطيع كبح عمل الcalcitonin دور الcalcitonin بالadult ضعيف ولكن دوره بالchildren اقوى الي عندهم مرحلة تسارع في نمو العظم

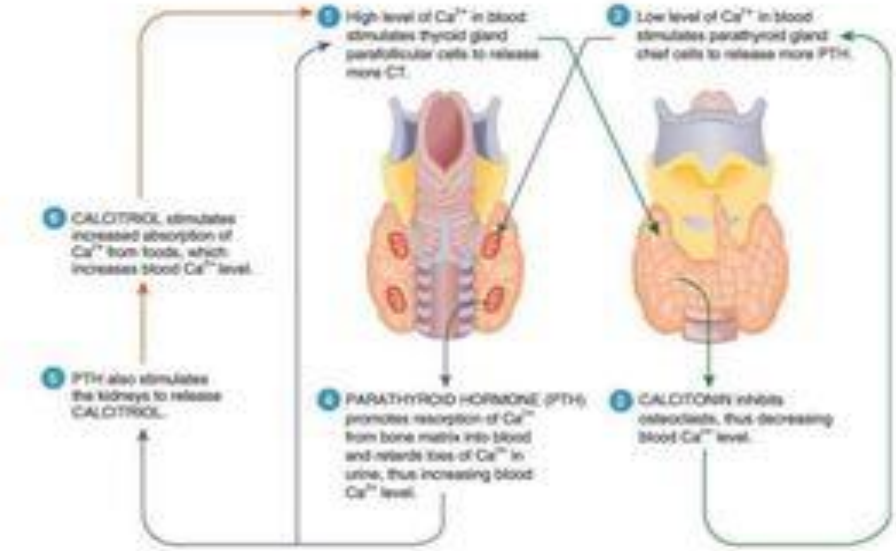
- Calcitonin has been used therapeutically for the prevention of bone loss and for the short-term treatment of hypercalcemia of malignancy.

كثير من المرضى الي عندهم bone metastasis يؤدي الىbone resorption ويضعف الbone ويصير fracture وبصير pain شديد فبعطو injection of calcitonin for short term treatment

- The ability of calcitonin to inhibit osteoclast-mediated bone resorption has made it a useful agent for the treatment of osteoporosis; it also relieves pain in osteoporotic patients with vertebral crush fractures

وايضا لتقليل عملية تدمير الCa من العظم ولانه بنشط الosteoblast على حساب الosteoclast اصبح لو استعمال في علاج الosteoporosis وتقليل ال pain لل osteoporotic patients with vertebral crush fractures

**لما كبار السن يتعرضو لكسر بالعظم ويتأخر الhealing بعطو injection of calcitonin حتى يسرع عملية الhealing خصوصا كبار السن




Major Ca regulatory hormones

| | Production | Function |
|---|---|---|
| Parathyroid hormone | Made by parathyroid glands (4 bodies imbedded in the thyroid gland). A peptide with 84 amino acids. Approximate half life is 10 minutes | Raises blood Ca. Reduces kidney excretion, raises intestinal absorption and releases bone Ca into blood |
| Vitamin D (Cholecalciferol, Calcitriol) | Made in steps by 3 different organs: skin, liver, kidney | Raises blood Ca. Promotes intestinal absorption of Ca |
| Calcitonin | Made by C cells of thyroid gland. A 32 amino acid peptide. Half life is approximately 5 minutes | Reduces blood Ca. Inhibits bone resorption by reducing osteoclasts |

Test Question:

After prolonged exercise on a hot summer day, a 43- year-old male is admitted to the emergency room for severe pain in his left flank, radiating to the groin. Urine examination reveals blood in the urine. He is hydrated, and additional diagnostic procedures are done. Laboratory values show serum Ca2+ of 12 mg/dl, and PTH values of 130 pg/ml. the mechanism underlying the abnormalities observed is:

A. Increased calcitonin release

B. Decreased 25-hydroxylase activity

C. Increased osteoclast apoptosis

D. Loss of negative feedback regulation of PTH release

E. Decreased urinary Ca excretion

Answer: D

نهاية التلخيص سامحونا على اي اخطاء