Hormonal control of calcium metabolism Part I

Dr. Waleed R. Ezzat

Lecture objectives:

- Assess the physiological importance of ionized calcium in different physiological functions
- Illustrate calcium compartments in the body
- Illustrate calcium and phosphate absorption, metabolism and excretion
- Describe the role of vitamin D in calcium and phosphate absorption
- Outline the effect of calcium ion concentration on the regulation of the active form of vitamin D levels

Scanned with CamScanner

Test Question:

Q. 1,25-Dihydroxycholecalciferol can be formed in the body by metabolism of cholesterol. Which of the following is not either directly or indirectly involved in formation of 1,25-dihydroxycholecalciferol?

A. Bone
B. Skin
C. Kidney
D. Liver
E. Both kidney and liver

Scanned with CamScanner

(1)

1/5/2021

Calcium homeostasis

- Extracellular ionized calcium (Ca) concentration is regulated very precisely. Its normal value in plasma is 9.4 mg/dl (8.5-10.5 mg/dl). Calcium is essential for contraction of skeletal, cardiac, and smooth muscle. It is also essential for blood clotting and transmission of impulses.
- Hypercalcemia → depression of the nervous system with sluggish CNS reflexes when concentration reaches to 12 mg/dl. Decrease of the QT interval of the heart, constipation, and loss of appetite can occur too.
- Hypocalcemia → excitement of the nervous system because of increased neuronal membrane permeability to Na^+, even spontaneous discharge of neurons can take place → **Tetany** or **Seizures** when concentration goes down to 6 mg/dl.

قلة الحركة في الـ intestine

Carpopedal Spasm

Hypocalcemia demonstrated by muscle spasm of hands and feet.

هل جميع الغدد لا تتحكم بإفراز هرموناتها إلا إذا تلقت أوامر من الـ (pituitary gland)

لا، هناك عناصر يجب التحكم بها بهرموناتها خارج سيطرة الـ pituitary

وأهم هذه العناصر هي الأيونات المهمة في جسم الإنسان

(Ca^{++}, K^+, Na^+)

التحكم فيه مجموعة من العوامل وليس هرمون واحد

ويمكن هذه الهرمونات ممكن أن تفرز وبدون سيطرة أو أوامر من الـ pituitary لأهميتها.

- لا يمكن للإنسان العيش مع اضطراب في الـ Na^+ أو الـ K^+ أو الـ Ca^{+2} لفترة طويلة ازيطاراً لأوامر تأتي من الدماغ عن طريق الـ P

- يشارك فيه هذا أيضاً الـ glucose حيث أنه مهم جداً ويتم عن طريق هرمون يفرز من البنكرياس الذي يعمل دون سيطرة من الـ pituitary gland

لـ K^+ يتحكم بهم هرمون aldosterone Hormon

Scanned with CamScanner

- الحفاظة على الـ Ca^{++} ضمن نطاق محصور ضيق (10.5 - 8.5) ولاحظوا كيف
ionized وذلك لوجود شكل آخر منه يوجد بكمية هائلة مربوط وبشكل مركبات وليس
بشكل أيون حر يسبح في البلازما .
- أيون الـ Ca^{++} من الأيونات الثقيلة ليس كـ (K^+ / Na^+) وفي الأيونات الثقيلة كلما زاد الـ (Valence number) كلما قلت قابلية الأيون للذوبان ← (فذوبان الـ Na^+ و K^+ في الماء أعلى بكثير من الـ Ca^{++}) .
- Ca ← 50% ← (free) ionized
Bound ← 50% ← Bind to plasma protein like albumin

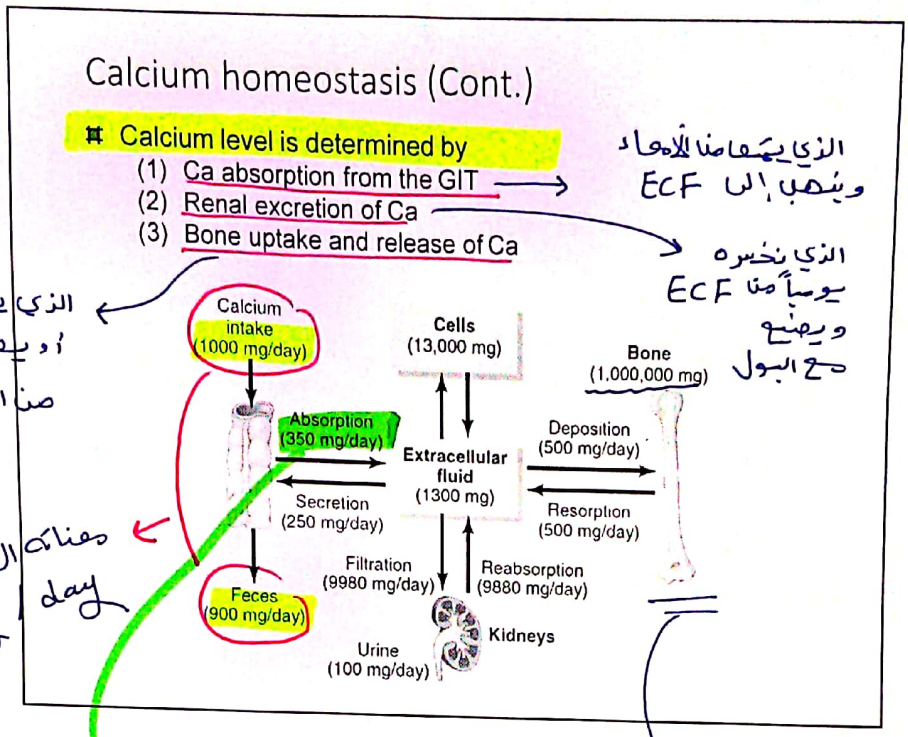
Hypocalcemia

- عندما يأتي الـ AP إلى الـ axon وبدء يوصل للـ (Skeletal muscle) ← يصل إلى الـ N.M.J يخرج الـ Ach وينتقل إلى الحلح المقابل ليلتصق الـ Skeletal m ويحصل الـ contraction ولكن لن تحصل هذه العملية إلا إذا دخل الـ Ca^{+2}
- عندما يصل الـ AP إلى الـ Nerve end يفتح الـ Ca^+ channels ويدخل الـ Ca^{+2} إلى داخل الـ nerve ← ودخول الـ Ca^{+2} هو الذي سيؤدي إلى انطلاق الـ Ach وبدون دخوله لن يخرج الـ Ach ولن تحصل عملية Contraction صحيحة .

* إذا انخفض الـ Ca^{+2} خارج الـ nerve ← سوف تضطرب الـ (permeability of Na^+) وتتحقق عليها وبشكل كبير / AP ← حتى بدون وجود انطلاق زائي للـ Ach وهكن يصير يتطلق الـ Ach

- وهذا يؤدي إلى حالة Tetany ← تشنج Carpopedal
- وهكن Seizures ← نوبات الصرع .

Scanned with CamScanner



الذي يمتصاه الأمعاء ويذهب إلى ECF

الذي يخسره يومياً من ECF ويضيع مع البول

الذي يمكن أن يمتص أو يضاف إلى ECF من العظام

مقدار الصافي يلي بناخذه هو 100 mg / day

* كيف الامتصاص اليومي 350 mg/day وهو الصافي عنا 100 ؟؟؟

- نفس الجم في العصارات التي تفرز من الـ SI بال Crypt of Lieberkühn

هذه العصارات تحتوي على Ca^{+2} ← وما نخسره من Ca^{+2} من طريق هذه العصارات التي تفرز بال SI هو 350 ونخسر 250 mg/day بعد ← فنمتص 100 فالصافي يلي راح يرجع لـ ECF هو

وهي نفسها يلي بتخرج من Urine اي Kidney

Net excretion of Ca^{+2} by the Kidney is equal to net absorption of Ca^{+2} From GIT.

To maintain Ca^{+2} Balance the Kidneys must excrete the same amount of Ca^{+2} that is absorbed From GIT.

Bone

* العظم هو خزن الهائل للكالسيوم في الجسم (اساسيا)

- ويومياً في الهيكل العظمي يصير عملية resorption تحديم لبعض مناطق العظم فتنطلقه 500 mg/day From Bone to ECF

- وفي نفس الوقت هالعملية بناء deposition 500mg/day لكن جموعط للعظم فيأخذ الصافي هو صفر.

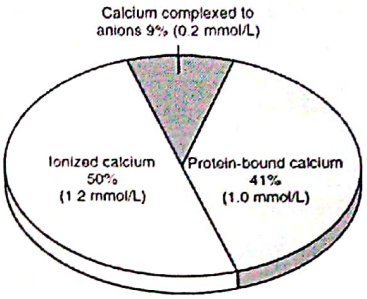
So, No net gain or loss of Ca^{+2} From the bone

Scanned with CamScanner

Calcium homeostasis (Cont.)

- The bones serve as the **body reservoir** of Ca as it contains 99% of body Ca in the form of phosphate and hydroxide salts, predominantly as hydroxyapatite. Bones contain exchangeable Ca that is in equilibrium with extracellular Ca. The bone releases Ca when extracellular fluid concentration decreases and stores excess Ca. Bones store 85% of body's phosphate as well.
- In plasma, 41% of Ca is bound to plasma proteins, 9% are incorporated in compounds as citrates and phosphates, i.e. not ionized, and 50% as free ionized form (Ca^{2+}). The ionized form is the part responsible for the biological effect of Ca.

50%



Distribution of ionized calcium (Ca^{++}), diffusible but un-ionized calcium complexed to anions, and nondiffusible protein-bound calcium in blood plasma.

99% of Ca ← in the Bone ← in the Form of ← كمية كبيرة بتشكل مركبات الـ phosphate

والكمية الصغيرة الأكبر موجودة بتشكل hydroxid salts وبالتحديد hydroxyapatite

وبيلزم بصيرانه بعرد ما بينخفض الـ Ca^{+2} جزء منه بيتشكل مركبات phosphate راساً بتحلل وبينزل إلى الـ ECF لعادة التوازن والعكس صحيح.

Scanned with CamScanner

Phosphate homeostasis

- In plasma, inorganic phosphate is in the form of $(HPO_4)^{2-}$ or $(H_2PO_4)^-$. Both are parts of the buffer system. In acidosis $(H_2PO_4)^-$ rises and $(HPO_4)^{2-}$ decreases and vice versa. Both phosphate ions represent a total of inorganic phosphorous of about 4 mg/dl (3-4 mg/dl in adults and 4-5 mg/dl in children). Changes in plasma phosphate level do not cause major immediate effects.
- Divalent cations (such as Ca^{2+}) are poorly absorbed from the intestine. However, Vit D promotes Ca^{++} absorption. About 350 mg of Ca is ingested/day while 250 mg/day is lost with GIT juices and sloughed mucosal cells. Almost all the dietary phosphate is absorbed from the gut and excess is excreted in the urine.

يعني ليس كما يحصل مع الـ Ca^{+2} يكون أظهر

* عادةً الـ Ca^{+} تغيره يتبعه تغير في الـ phosphate

⊕ هناك علاقة عكسية بين الـ Ca^{+2} والـ (P) وتقريباً حاصل ضربهم قريب الرقم 40 يعني إذا الـ Ca^{+2} كان 10 الـ phosphate رح يكون 4 / إذا الكالسيوم بزيد الفوسفيت يقل والعكس صحيح .

⊕ في حالة الـ acidosis لما يزيد الـ $(H^+ ions)$ رح يرفل الـ H^+ مع الـ HPO_4^{-2} صح ← HPO_4^{-2} يتحول إلى $H_2PO_4^-$ وهنا يزيد في الـ acidosis ويقل تبعاً لذلك الـ HPO_4^{-2} لأنها استهلك منا قبل الـ $H^+ ions$ والعكس صحيح في حالة الـ alkalosis .

اذا كان ذوبانه قليل زي ما عليه فإذاً امتصاصه قليل أيضاً لذلك يحتاج إلى protein carrier على سطح الخلية ← وهنا بأي دور Vit.D ← حيث يعمل protein channels في الـ cell membrane

إذا لم يكن هناك Vit.D ← لا وجود للبروتينات في جدار الخلية ← امتصاص الكالسيوم ضعيف جداً

Scanned with CamScanner

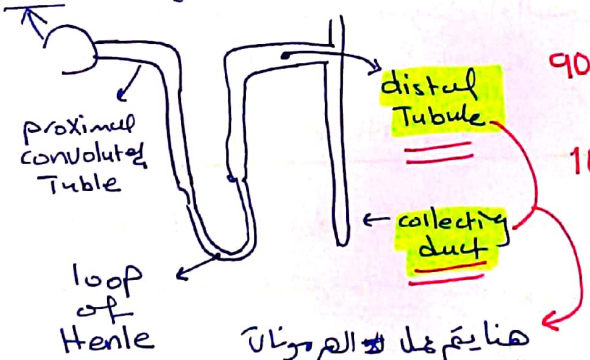
Calcium and Phosphate metabolism and excretion

1. About 100 mg/day of ingested Ca (10%) is excreted in the urine.
2. Normally, the renal tubules reabsorb 99 percent of the filtered calcium, and approximately **90%** of the calcium in the glomerular filtrate is reabsorbed in the proximal tubules, loops of Henle, and early distal tubules.
3. In the late distal renal tubule and early collecting ducts, reabsorption of the remaining **10%** is of Ca is very selective. In this part of the renal tubule Ca reabsorption is inversely proportional to Ca ion concentration in the blood. The most important factor controlling this reabsorption is **parathyroid hormone (PTH)**.
4. Renal phosphate excretion is controlled by an ***overflow mechanism***. That is, excretion is directly proportional to plasma phosphate concentration and rate of phosphate filtration by the kidneys. However, PTH can greatly increase phosphate excretion by the kidneys.
5. The concentration of Ca and phosphate in extracellular fluid are high enough to cause their precipitation in all cells as crystalline salts known as **hydroxyapatite** $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. However, this precipitation occurs in bones only because plasma and other tissues of the body have inhibitors that prevent such precipitation: one such inhibitor is **pyrophosphate**.
6. In the bones, osteoblasts supposedly secrete a substance to neutralize crystallization inhibitors. Ca precipitation can occur in non-bony tissues (e.g. arterial walls and old clots) when inhibitor factors disappear from the tissue.
7. The exchangeable Ca in bones forms the first line of defense against Ca level changes to maintain Ca homeostasis. The hormonal control (PTH and Calcitonin) represents the second line of defense.

① يفقد 100 mg من الصافي إلى الجسم وهذا سيطرح في المادة حوالي urian إذا عنا حالة الاستقرار.

② قاعدة عامة ←

③ الأيونات الرئيسية الثلاثة (K^+, Ca^{+2}, Na^+) عند حصول Filtration في الـ glomerulus



90% → of these ions are absorbed in proximal tuble.

10% → reach to distal tubule early collecting duct

هنا يتم عمل الهرمونات التي تتحكم بهذه الأيونات

Na^+, K^+ → aldosterone

Ca^{+2} → PTH → هذه الهرمون يفرز ويعمل على حسب الـ Ca^{+2} وإعادته إلى الدم

④ overflow mechanism ← عند زيادة الـ phosphate يكون excretion كثير ← glomerulus إذا نزلت عن طريق الـ

"مقدار الـ excretion يعتمد على مقدار الذي ينزل"

⑤ تركيز الكالسيوم والفوسفات في جسمنا تركيزهما عالي جداً وأعلى من مستوى الأشباع وما فوق الإشباع واحنا بنعرفها بفيزياء فيه اشباع بعدين يترسب ويكون crystals. كيف هون الـ Ca^{+2} حتى حاصل هيك؟ عملية الترسب هي hydroxyapatite

Scanned with CamScanner

* الجواب ←

- كل خلايا الجسم وسوائل الجسم فيها inhibitor لـ precipitation ومثال عليه هو (pyrophosphate) .

- لكن يحصل الترسب في العظم ؛ لأنه لما يزيد الـ Ca^{++} في الـ ECF رأساً الزايد رح يترسب في العظم ← حيث يوجد بالعظم نوعين من الخلايا

osteoblast ← تبني ← تحمل الكالسيوم يترسب في العظم ← بالطريقة إنه هاي الخلايا تفرز مادة كيميائية تؤدي إلى: neutralize the process of crystallization (بتعمل neutralize لـ inhibitor)

وبالتالي رأساً تركيز الكالسيوم الواصل للأنسجة رح يبدأ يترسب بالعظم .

osteoclast ← هدم ← تفرز acid والحامض يحلل الكالسيوم والأملاح وينتشها ويؤدي إلى انطلاقه وعودته إلى ECF على شكل Ca^{+2}

---

* الأنسجة المريضة ← مثل جدران الشرايين والغضاريف الدموية القديمة في هذه المناطق لن يكون هناك inhibitor ← وانعدامه في هذه المناطق سيؤدي إلى ترسب الكالسيوم ولهذا يحدث (atherosclerosis) .

---

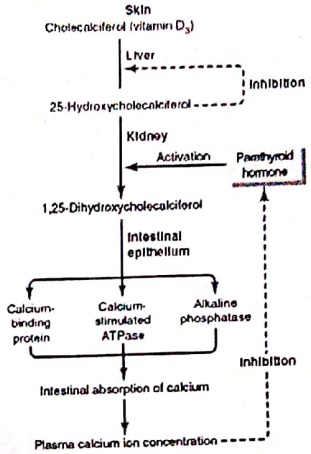
* إذاً العظم هو وقاية الدفاع الأول للحفاظ على مستوى الـ Ca^{+2} في الـ ECF

خط الدفاع الثاني هو الهرمونات ← الهرمون الرئيسي ← PTH

الهرمون الثانوي ← Calcitonin

Vitamin D

- Vitamin D-3 (cholecalciferol) is formed in the skin when a cholesterol precursor, 7-dehydroxycholesterol, is exposed to ultraviolet light. Dietary vitamin D-2 (ergocalciferol) is identical to the cholecalciferol formed in the skin, except for the substitution of one or more atoms that do not affect their function
- This vitamin increases Ca absorption from the intestinal tract. It should be first converted to the active form 1,25-dihydroxycholecalciferol by the liver and the kidneys.
- Vit D conversion to 25-hydroxycholecalciferol occurs in the **liver**. This compound has a feedback inhibitory effect on conversion reactions. Non-converted vitamin D-3 can be stored in the liver for many months for future use.
- 1,25–dihydroxycholecalciferol is formed in the proximal tubules of the **kidney**, and acts as a hormone and leads to the formation of ***calbindin***, a calcium-binding protein within the distal renal tubule and intestinal epithelial cells for several weeks. Calbindin facilitates the cytosolic diffusion of Ca^{2+} from the apical influx to the basolateral efflux sites.
- Vitamin D also promotes intestinal absorption of phosphate ion, although the exact mechanism is unclear. Negatively charged phosphate ion may passively flow through the intestinal cell because of flux of the positively charged calcium ion.



Vit. D 2 type ← D_3 (cholecalciferol) ← يتكون بجلد تعرض جلد لأشعة الشمس وذلك لوجود precursor في الجلد وهو 7-dehydroxy cholesterol ← Biological

D_2 (ergocalciferol) ← يتكون غير فعال

- أول (OH) تكون في الكبد في موقع رقم 25 فيتكون 25-hydroxy cholecalciferol
- ثاني (OH) في الـ Kidney على موقع رقم 1 فيتكون 1,25 dihydroxy cholecalciferol ← هذا الـ active Form
- يتم هذه العملية في الـ proximal tubule بأمر من الـ PTH ← activation of the cells in

يخرج من الـ Kidney ويشتغل على
- intestine
- Kidney in distal tubule

Scanned with CamScanner

⊛ action of vit.D in the intestin →

- induce the synthesis of vit.D-dependant Ca^{+2}-Binding protein called calbindin.
  - ↓ cytosolic protein that can Bind four Ca^{+2} ions

↓ ويساعد على عبور الـ Ca^{+2} من الـ lumen تبع الـ intestine إلى داخل الخلية ثم من داخل الخلية إلى الـ ECF.

(apical ⟶ to ⟶ Basolateral)

- Kidney ✳ ونفس الشيء موجود في الـ

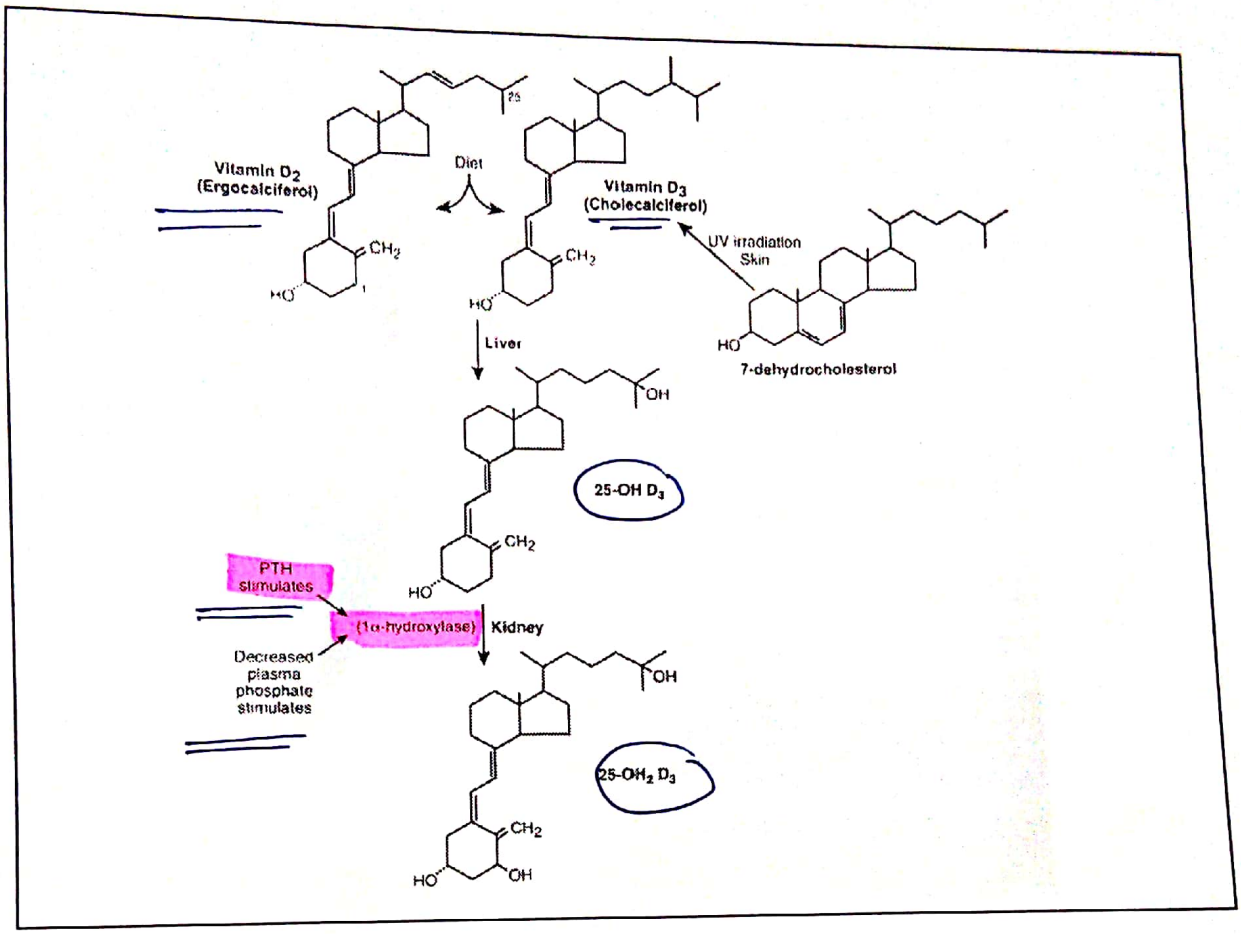
⊛ vit.D ← يزيد امتصاص phosphate ion والطريقة ستكون مفهومة بالربط كيف يمكن العلماء يظنون أنه بما أن الـ phosphate ← negative ions فإذا زاد امتصاص الكالسيوم لين هو ← positive ions ← يزيد جذبها attraction يسحب الـ negative ions.

⊛ اذا كان الـ vit.D كتير ← وفي كمية كبيرة من الـ Ca^{+2} ← هنا الـ PTH ← يتثبط بكمية قليلة (negative feedback) ← هنا بقى يقلل تأثيره على الـ Kidney ← معناه يقلل صناعة الـ vit.D من active Form ويتم إعادة الأمر إلى نصابها.

Scanned with CamScanner

(7)

1/5/2021

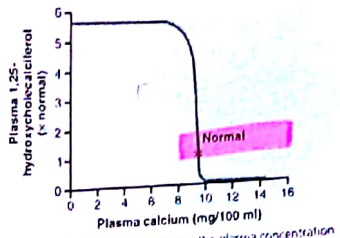


Scanned with CamScanner

Vitamin D (cont.)

1. The plasma concentration of 1,25-dihydroxycholecalciferol is inversely affected by the concentration of calcium in the plasma. This effect could be mediated indirectly by the inhibitory effect of calcium on PTH secretion.

2. Vit D increases Ca and phosphate reabsorption by renal tubules thereby decreases excretion of these substances in the urine, and promoting the retention of both ions in the body. However, this effect is weak.



Effect of plasma calcium concentration on the plasma concentration of 1,25-dihydroxycholecalciferol. This figure shows that a slight decrease in calcium concentration below normal causes increased formation of activated vitamin D, which in turn leads to greatly increased absorption of calcium from the intestine

A. Vit D promotes bone calcification (in small quantities), the mechanism is unknown. Toxic doses of Vit D cause the opposite, i.e. resorption of bone. As such Vit D plays a synergistic role with PTH in stimulating osteoclast proliferation and bone resorption.

B. Deficiency of vitamin D may occur in winter due to less exposure to sunlight. Deficiency of vitamin D causes rickets in children and osteomalacia in adults.

C. The recommended daily allowance of vitamin D is 200 U for adults and 400 U for children, pregnant women, and lactating women. Vitamin D is a lipid soluble vitamin similar to A, D, E, and K, and can be stored in tissues. Excess vitamin D may lead to problems such as calcinosis (calcification of soft tissues), deposition of Ca^{2+} and PO_4 in the kidney, and increased plasma Ca^{2+} levels, resulting in cardiac arrhythmia.

1

• منسوب الكالسيوم في الدم يتحكم بمنسوب الـ PTH ← حيث إذا زاد الـ Ca^{+2} في الدم يقل انتاج الـ PTH ← وهو الذي يحفز صناعة الـ active Form of vit.D

increase Ca^{+2} in Blood ← decrease PTH ← decrease synthesis of Biologically active Form of Vit. D

والعكس صحيح

2

• اذا بنعطي Vit.D ← سوف يساعد على ارتفاع منسوب الـ Ca^{+2} في الدم والـ phosphate

بالأهمية الطبية لهذا ؟

A ← بجرعة صغيرة من Vit.D سوف يزداد ترسب الكالسيوم في العظم .

أما لو أعطيت بجرعة كبيرة toxic يحصل العكس (resorption) وهذا يشبه عمل الـ PTH .

* يعني بالجرعات الكبيرة الـ سوف يعمل عمل عشجيع لـ PTH (synergistic role

↳ أي يقوي عمله

Scanned with CamScanner

B ← نقص Vit.D عند الطفل ← بالبداية رح يتأخر هذا الطفل بالمشي وحتى إذا مشى رح يكون خطاه طريّة لذلك ستتقوس الأرجل ويحصل الكساح Rickets

إذا النقص صار عند انسان بالغ يحصل osteomalacia

* كم نحتاج من الـ Vit.D يومياً؟ 200U/day والحاجة أكبر عند الأطفال 400 وعند الحامل وعند الرضعان.

Scanned with CamScanner