

Gospodarka wapniowa – rola wapnia w organizmie ludzkim

Calcium balance – physiologic role of calcium in human body

Witold Kołłątaj, Leszek Szewczyk

Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej AM w Lublinie

Adres do korespondencji: Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej AM w Lublinie, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin, tel. +4881-7185440, e-mail: wk@data.pl

Słowa kluczowe: wapń, kalcemia, rola fizjologiczna

Key words: calcium, calcaemia, physiologic role

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Wapń jest jednym z najważniejszych składników zarówno światażywionego, jak i nieożywionego. Przedstawiono aktualne podglądy dotyczące roli wapnia w organizmie. Omówiono pulę wapnia ustrojowego, szczególną uwagę zwrócono na pulę wapnia szybko wymienialnego. Niniejszy artykuł jest pierwszym z cyklu, który pozwoli na całościowe spojrzenie na problem zaburzeń gospodarki wapniowej w okresie rozwojowym. Endokrynol. Ped., 5/2006;1(14):57-61

Calcium is one of the most important components of living organisms and their environment. The article presents some current informations concerning the role of calcium in human body. The special attention is paid to the pool of so called fast exchangeable calcium. This paper is the first in the article series describing problems of calcium balance in children and teenagers. Pediatr. Endocrinol., 5/2006;1(14):57-61

Wstęp

Wapń jest jednym z najważniejszych składników zarówno światażywionego, jak i nieożywionego. Jego zawartość w litosferze wynosi 3,64% wagowych. Stanowi on też około 2% masy organizmu ludzkiego. Wapń, fosfor i magnez stanowią 98% wagowych wszystkich składników mineralnych ciała człowieka [1]. Z uwagi na znaczenie w organizmie i znaczny odsetek wagowy masy ciała wapń zaliczany jest do tak zwanych makroelementów organizmu ludzkiego. Nadal spotykamy się jed-

nak z przypadkami braku nawyku oznaczania kalcemii i monitorowania stanu gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów, pomimo obecności (co prawda często niespecyficznych) objawów sugerujących zaburzenia kalcemii lub w przypadkach prowadzenia terapii predysponujących do zaburzeń stanu gospodarki wapniowej (np. przewlekła kortykoterapia, leczenie przeciwpadaczkowe), czy stosowania niektórych diet eliminacyjnych – np. diety bezmlecznej.

Wapń w organizmie ludzkim

Całkowita masa wapnia w organizmie dorosłego człowieka, to około 1,0–1,5 kg (z tego 99% stanowi wapń zgromadzony w kościach, przede wszystkim jako wapń niewymienialny lub trudno wymienialny). Pulę wapnia ustrojowego tworzą: wapń wewnątrzkomórkowy, wapń w surowicy krwi, wapń w przestrzeni pozakomórkowej, pozanacyniowej (w tym pula wapnia szybko wymienialnego w tkance kostnej) oraz wapń trudno wymienialny lub niewymienialny w tkance kostnej.

Wapń wewnątrzkomórkowy. Wapń obecny w komórkach to łącznie zaledwie około 4 g. Zgromadzony jest on w trzech pulach [2]: wapń cytoplazmatyczny, związany z błonami komórkowymi i wapń obecny w organellach wewnątrzkomórkowych. Zdecydowana większość wapnia wewnątrzkomórkowego znajduje się w wewnątrzkomórkowych organellach (mitochondria i mikro-somy – szorstka siateczka endoplazmatyczna).

Wapń cytoplazmatyczny występuje postaci zjonizowanej lub niezjonizowanej – czyli w połączeniach z białkami, jonami pirofosforanowymi, ortofosforanowymi i ATP. Stężenie wapnia zjonizowanego, obecnego w płynie wewnątrzkomórkowym (cytozol), jest niemalże śladowe i ocenia się, że jest 10 000-krotnie mniejsze (10^{-4} mmol/l) niż stężenia wapnia pozakomórkowego, w tym wapnia obecnego w surowicy krwi. Nad homeostazą wapniową wewnątrzkomórkową czuwają mechanizmy aktywnego transportu przez błonę (pompa wapniowa), skierowanego na zewnątrz komórki oraz do magazynów wewnątrzkomórkowych (mitochondria i mikro-somy). W siateczce endoplazmatycznej znajdują się białka o dużej pojemności wiązania wapnia, ale o umiarkowanym powinowactwie do tego jonu.

Niedobór lub nadmiar wapnia wewnątrzkomórkowego wiązać się może z pojawieniem się typowych objawów klinicznych zaburzeń gospodarki wapniowej. Nie zawsze jednak zaburzenia gospodarki wapniowej manifestują się obecnością wyraźnych i istotnych objawów klinicznych. Powoli narastające zaburzenia uruchamiają mechanizmy kompensacyjne, pozwalające na stosunkowo długotrwałe zachowanie homeostazy wewnątrzkomórkowej, szybko zaś narastające niedobory wapnia osoczowego, wobec niewykształcenia się dostatecznych mechanizmów kompensacyjnych, mogą przebiegać burzliwie, mimo stosunkowo niewielkiego niedoboru wapnia w surowicy krwi.

Dotychczas brak rzetelnych metod pozwalających na szacowanie rzeczywistych niedoborów Ca w komórkach (pośrednie i stosunkowo mało precyzyjne informacje czerpać możemy np. z analizy zapisów EKG czy EMG). Wiele przesłanek wskazuje na to, iż anomalie wspomnianych zapisów w większym stopniu odzwierciedlają skutki zaburzeń gradientu przez błonowego, aniżeli skali niedoborów wapnia wewnątrzkomórkowego.

Wapń w surowicy krwi. Wapń we krwi to zaledwie około 10–13 mmol (tj. około 400–520 mg) w przeliczeniu na organizm dorosłego człowieka. Pula wapnia w surowicy to mniej niż 0,02% wapnia ustrojowego. Około 35%–45% wapnia obecnego w surowicy związanych jest z białkami, głównie albuminami (1 g białek wiąże około 0,8–0,87 mg wapnia, tj. około 0,02 mmol Ca). Przeciętnie 28%–33% Ca występuje w połączeniach z albuminami, 7%–12% z globulinami. 5% wapnia występuje w połączeniach z jonami fosforanowymi, wodorowęglanowymi, siarczanowymi i cytrynianowymi [3]. Pozostałe 40–50% wapnia surowicy krwi, to wapń zjonizowany. Jego stężenie wynosi w warunkach fizjologicznych 0,98–1,13 mmol/l.

U pacjentów bez zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej i fosforanowej stężenie wapnia zjonizowanego można obliczyć ze wzoru Nordina i Frazera:

wapń zjonizowany w procentach wapnia całkowitego = $[(7.6 \times \text{albuminy w g/100ml}) + (2.9 \times \text{globuliny w g/100ml}) - 3.1]$

Niekiedy używane są opcjonalnie inne wzory, np. Zeislera i Greenwalda.

Dużą trudność sprawia oszacowania odsetka wapnia zjonizowanego u pacjentów z hiperfosfatemią, gdyż stężenia jonów Ca^{++} i fosforanowych pozostają w dużej wzajemnej zależności wynikającej z praw fizyki rządzących zjawiskiem dysocjacji elektrolitów:

$$K_1 = (\text{Ca}^{++} \times \text{HPO}_4^{2-}) / \text{CaHPO}_4$$

$$K_2 = (\text{Ca}^{++} \times \text{H}_2\text{PO}_4^-) / \text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$$

gdzie K_1 i K_2 to stałe dysocjacji.

Fizjologicznie tak zwany iloczyn wapniowo-fosforanowy [mmol/l x mmol/l] w surowicy krwi oscyluje w dość wąskich, indywidualnie zmiennych granicach (zwykle 3,0–3,8), częściowo zależnych od pH krwi, częściowo zależnych od równowagi pomiędzy frakcją zjonizowaną wapnia i frakcją znajdującą się w połączeniach z białkami nośnikowymi. Na wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego mają wpływ także stężenia innych anionów w surowicy krwi.

U pacjentów z hiperfosfatemią spowodowaną niewydolnością nerek, hiperkalcemią spowodowaną nadczynnością przytarczyc lub hiperkalcemią i hiperfosfatemią spowodowaną zatruciem witaminą D lub kwasami metabolicznymi iloczyn Ca x P osiąga niekiedy bardzo wysokie wartości. Wartości iloczynu Ca x P przekraczające 4,44 [mmol/l x mmol/l] zwiastują ryzyko wapnienia tkanek miękkich [4] (do niedawna za niebezpieczne uważano wartości przekraczające 5,6–6 [mmol/l x mmol/l] [4]).

U zdrowych niemowląt wartości iloczynu Ca x P osiągają wartości do 4,5 (a niekiedy nawet wyższe), co stanowi dowód na to, że niemowlęta stanowią grupę dzieci żyjących na granicy ryzyka wapnienia tkanek miękkich, np. śródmiaższu nerek. Dlatego wszelkie ingerencje w ich gospodarkę Ca x P (leczenie preparatami witaminy D, stosowanie soli wapniowych) muszą być bardzo przemyślane i monitorowane oceną stężeń wapnia i fosforu w surowicy krwi.

Wzrost zarówno stężenia Ca, jak i /lub P skutkować będzie czasowym wzrostem wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego (Ca x P), z tym że w miarę upływu czasu postępujące odkładanie fosforanów wapnia w ścianach naczyń i tkankach miękkich prowadzić będzie do powolnego obniżania wartości Ca x P, wynikającego zarówno z obniżania poziomu Ca, jak i fosforanów. Dążenie do powolnej normalizacji iloczynu Ca x P sprawia, że np. pacjenci z utrwaloną hiperfosfatemią (np. źle leczona niewydolność nerek lub niedoczynność przytarczyc) nigdy nie osiągną trwałej normokalcemii, a każda interwencja farmakologiczna, polegająca na podawaniu preparatów Ca, spowoduje tylko czasowy (zwykle bardzo krótki) wzrost kalcemii.

Wapń w płynie pozakomórkowym pozanacyniowym. U zdrowego dorosłego pula ta wynosi około 700 mg (stężenie około 1,62 mmol/l), z tego około 600 mg to wapń zjonizowany) [5].

Do tej puli należy także pula wapnia szybko wymienialnego w kościach [5]. Ocenia się, że około 4 g wapnia zdeponowanego w przestrzeni pozakomórkowej i pozanacyniowej w kościach to pula ulegająca wymianie, z tego około tylko 20%, tj. prawie 0,8 g, to pula szybko wymienialna [5].

Wapń niewymienialny. Około 1000–1200 g (obszary struktury kostnej znajdujące się w oddaleniu od miejsca kontaktu z płynem śródtkankowym) to pula bardzo wolno wymienialna (w warunkach fizjologii i potrzeb homeostazy wapniowej praktycznie niewymienialna) [5].

Pula wapnia aktywnie uczestniczącego w homeostazie wapnia

Na pulę wapnia aktywnie uczestniczącego w homeostazie składają się: wapń wewnątrznaczyniowy nietworzący kompleksów, wapń pozanacyniowy pozakomórkowy, wapń wewnątrzkomórkowy i kostna pula wapnia szybko wymienialnego. U dorosłego pula wapnia aktywnie uczestniczącego w homeostazie wynosi około 1,5–2 g. Obecny w surowicy krwi wapń zjonizowany oraz wapń występujący w nietrwałych połączeniach z białkami nośnikowymi (łącznie 400–500 mg) stanowi około 20% całej puli wapnia ogólnoustrojowego aktywnie uczestniczącego w homeostazie wapniowej [5].

Rola wapnia w organizmie

1. Wapń odgrywa zasadniczą rolę w sygnalizacji komórkowej i uważany jest za jeden z najistotniejszych informatorów II rzędu (informator II rzędu to niewielka cząsteczka lub jon (cAMP, cGMP, DAG, IP₃, Ca⁺⁺), które wzmacniają sygnał cząsteczkowy inicjowany przez aktywację receptora). Wapń, poprzez powinowactwo do niektórych kinaz lub specyficznych białek typu kalmodulina, może indukować wiele procesów metabolicznych wewnątrz komórki [7]. Ten rodzaj aktywności wiąże się z szeregiem przejawów regulacji endokrynnej (aktywacja kinaz zapoczątkowuje produkcję i uwalnianie wielu hormonów) i parakrynną.

2. Wapń bierze udział w systemie zewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów. Odbywa się to poprzez połączenia typu *nexus* (połączenia te zlokalizowane są na bocznej powierzchni sąsiadujących komórek i umożliwiają przekazywanie pomiędzy komórkami małych cząsteczek w tym informatorów II rzędu, także i jonów Ca⁺⁺). Tego typu zjawisko z udziałem jonów wapnia odpowiada za rozprzestrzeniający się skurcz mięśniówki gładkiej, w tym skoordynowany ruch robaczkowy w jelitach, oraz za skurcz mięśnia macicy

3. Jony wapnia uczestniczą w procesach skurczu mięśni gładkich, szkieletowych i mięśni sercowym. W mięśniach poprzecznie prążkowanych aparatem skurczu są miofibryle. Jony Ca⁺⁺ wpływają na stabilność tak zwanych białek przełączających: troponiny i miozyny. Przy niskich stężeniach Ca⁺⁺ troponina i miozyna tworzą kompleks izolujący miozynę od aktyny. Przy wyższych stężeniach Ca⁺⁺ konfiguracja kompleksu troponina–miozyna staje się luźniejsza i pozwala zakończeniu miozynom wiązać aktynę i rozpocząć skracanie włókien. Jony wapnia wpływają na stan dys-

persji białek zolowych. Przechodzenie fragmentów zolu z postaci żelowej do zolowej w obecności rosnących stężeń jonów wapnia przebiega z „przelewaniem cytoplazmy”, warunkującej amebowaty ruch komórki (np. makrofagi). Podobne zjawisko, związane z wpływem gelsoliny (aktywowanej przez Ca^{++}) na konfigurację sieci aktynowej, warunkuje wprawianie w ruch i uwalnianie pęcherzyków z neurotransmiterami biorącymi udział w transmisji synaptycznej w neuronie. Wpływ jonów wapnia na mikrotubule (białko-tubulina) umożliwia także egzocytozę (amiocytozę) niektórych hormonów (np. insuliny) [8].

4. Jony Ca biorą udział w rozprzestrzenianiu się pobudzenia w mięśniu sercowym. Pobudzenie rozprzestrzenia się poprzez tak zwane wstawki łączące komórki mięśnia sercowego. Dzięki obecności połączeń typu *nexus* dochodzi do przenoszenia bodźców z komórki na komórkę i synchronizacji skurczu poszczególnych partii mięśnia sercowego.

5. Rola Ca w procesach odpornościowych i regeneracyjnych to udział w mechanizmie ruchliwości między innymi makrofagów, w aktywowaniu wielu kinaz białkowych (wpływa na syntezę i uwalnianie przeciwciał, na syntezę białek budulcowych i regulatorowych).

6. Jony Ca wpływają na zapoczątkowanie i przebieg procesu hemostazy – zarówno w mechanizmie wewnątrzpochodnego, jak i zewnątrzpochodnego toru aktywacji. Jony Ca^{++} (kiedyś zwane IV czynnikiem krzepnięcia) mają udział w aktywacji czynników II, V, VII, IX, X i czynnika von Willebranda oraz umożliwiają stabilizację skrzepu (w obecności czynnika XIIIa) [9].

7. Jony wapnia wpływają na aktywność ruchową plemnika oraz są niezbędne w tak zwanej reakcji akrosomalnej (rola pompy Ca^{++}) – uwolnieniu enzymatycznej zawartości akrosomu i przygotowaniu do penetracji osłonki przejrzystej komórki jajowej [10].

8. Kość jest miejscem zdeponowania ponad 99% wapnia ustrojowego. Wapń stanowi istotny składnik nieorganicznej pozakomórkowej struktury kości. Podstawową strukturą nieorganiczną tkanki kostnej jest hydroksyapatyt o wzorze: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. W rzeczywistości, oprócz typowej struktury hydroksyapatytu określonej powyższym wzorem, wśród soli wapniowych obecnych w tkance kostnej spotykane bywają cząsteczki hydroksyapatytu o nieco zmodyfikowanej strukturze, gdzie w miejscu pojedynczych jonów Ca znajdować się mogą inne kationy (Na^+ , K^+ , Mg^{++} i Sr^{++}) [5], a w miejscu anionu OH^- – inne aniony, jak HCO_3^- , CO_3^{--} , F^- , oraz aniony cytrynianowe.

9. Wapnienie jest jedną z ewentualności, jakie zalicza się do procesów zejściowych stanu zapalnego. Wapnienie może być jednym z istotnych czynników ograniczających kontakt czynnika wywołującego stan zapalny i środowiska wewnętrznego organizmu (wapnienie w gruźlicy, niektórych pasożytach – tasiemczycach i toksoplazmie, włośnicy, gdzie pomimo braku możliwości całkowitego zniszczenia czynnika sprawczego dochodzi do jego eliminacji poprzez fizyczne odizolowanie od zdrowej tkanki).

10. Tak zwany punkt nastawienia termostatu biologicznego zależy od wzajemnych proporcji Na^+ i Ca^{++} w podwzgórzu tylnym (tu mieści się ośrodek termoregulacji).

Posumowanie

Wapń stanowi niezwykle istotny składnik ustrojowy. Jego udział w procesach fizjologicznych dotyczy funkcji zarówno elementów subkomórkowych, komórek, jak i tkanek. Zrozumiałe jest więc, że wszelkie zaburzenia gospodarki wapniowej mogą manifestować się szeregiem bardzo zróżnicowanych, niekiedy mało specyficznych objawów.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Szotowa W.: Zalecane normy spożycia składników pokarmowych. [w:] Red. Kopczyńska-Sikorska J.: Normy w pediatrii. PZWL, Warszawa 1996.
- [2] Kokot F.: Przemiana wapnia. [w:] Kokot F.: Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii. PZWL, Warszawa 1998, 126–152.
- [3] Pawelski S., Maj S.: Normy i diagnostyka chorób wewnętrznych. PZWL, Warszawa 1993, 15–107.
- [4] Block G.A., Port F.K.: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000;35, 1226–1237.
- [5] Galus K.: Choroby metaboliczne kości. *Med Tour Press International*, Warszawa 1994, 27–29.
- [6] Fuller G.G., Shields D.: Cytoskielet. [w:] Fuller G.G., Shields D.: Podstawy molekularne biologii komórki aspekty medyczne. PZWL, Warszawa 2000, 165–194.

- [7] Fuller G.G., Shields D.: Molekularne mechanizmy transdukcji sygnałów: podstawowe szlaki sygnalizacyjne komórki. [w:] Fuller G.G., Shields D.: Podstawy molekularne biologii komórki aspekty medyczne. PZWL, Warszawa 2000, 218–249.
- [8] Tatoń J., Barańczyk-Kuźma A.: Insulina jako regulator metabolizmu. [w:] Red. Tatoń J., Czech A.: Diabetologia t. 1. PZWL, Warszawa 2001, 92–116.
- [9] Skotnicki A.B., Sacha T.: Zaburzenia krzepnięcia krwi. Diagnostyka i leczenie. Medycyna Praktyczna, Kraków 1997, 7–54.
- [10] Kurpisz M., Szczygieł M.: Molekularne podstawy interakcji pomiędzy plemnikiem a komórką jajową. [w:] Red. Semczuk M., Kurpisz M.: Andrologia. PZWL, Warszawa 1998, 129–139.