

Calzium- und Phosphorstoffwechsel und deren Regulation

Neues Curriculum, Block Stoffwechsel und Endokrinologie,
2.-3- Jahr, WS 2001/2002

J.W. Blum

Abt. für Ernährung und Physiologie der Haustiere,
vet.-med. Fakultät, Univ. Bern

Ziel

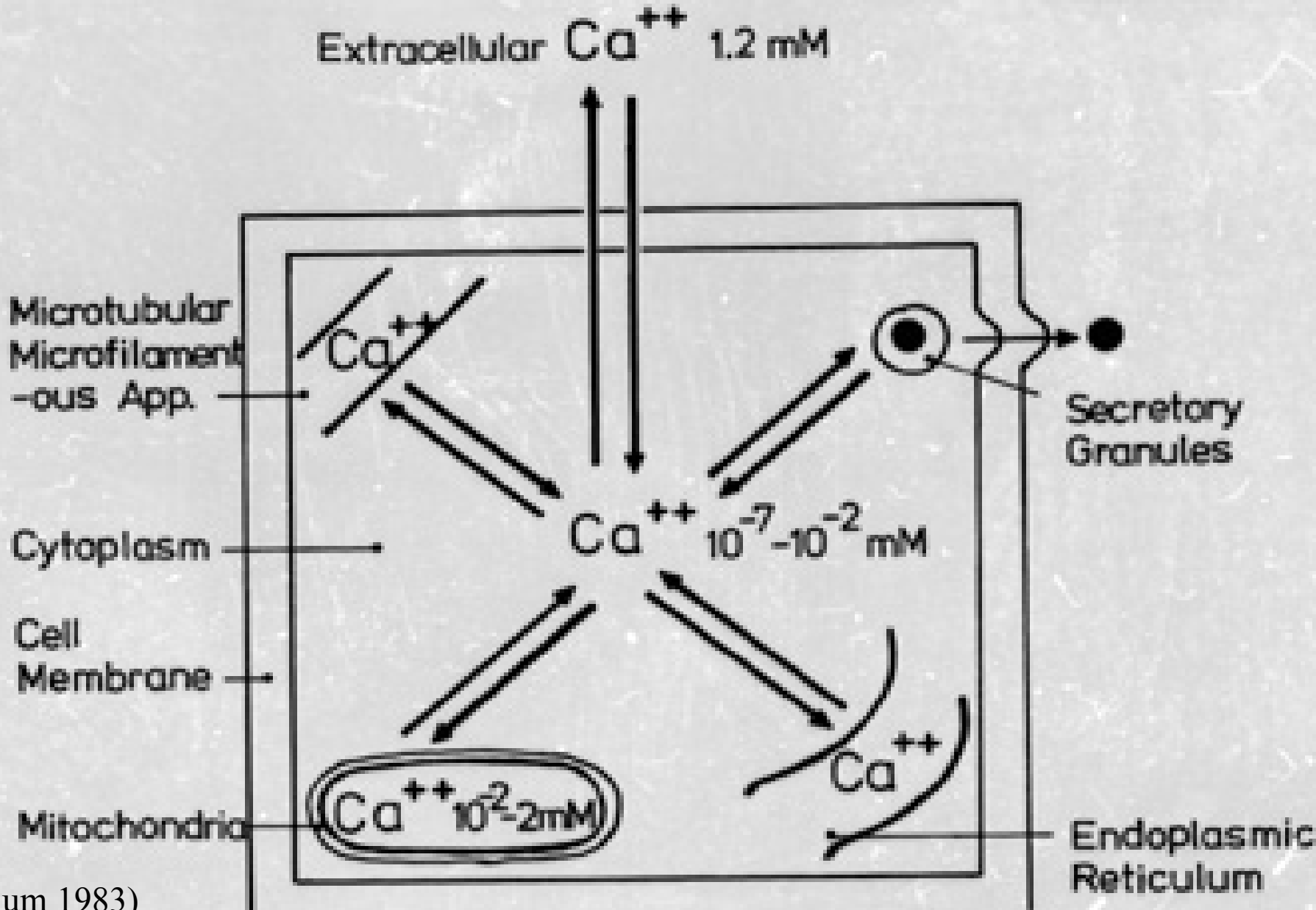
- **Ca- und P-Stoffwechsel: allgemeine Aspekte**
- **Endokrine Regulation des Ca- und P-Stoffwechsels:**
 - **die normale Situation**
 - **homeostatische Entgleisungen**

Ca-Stoffwechsel

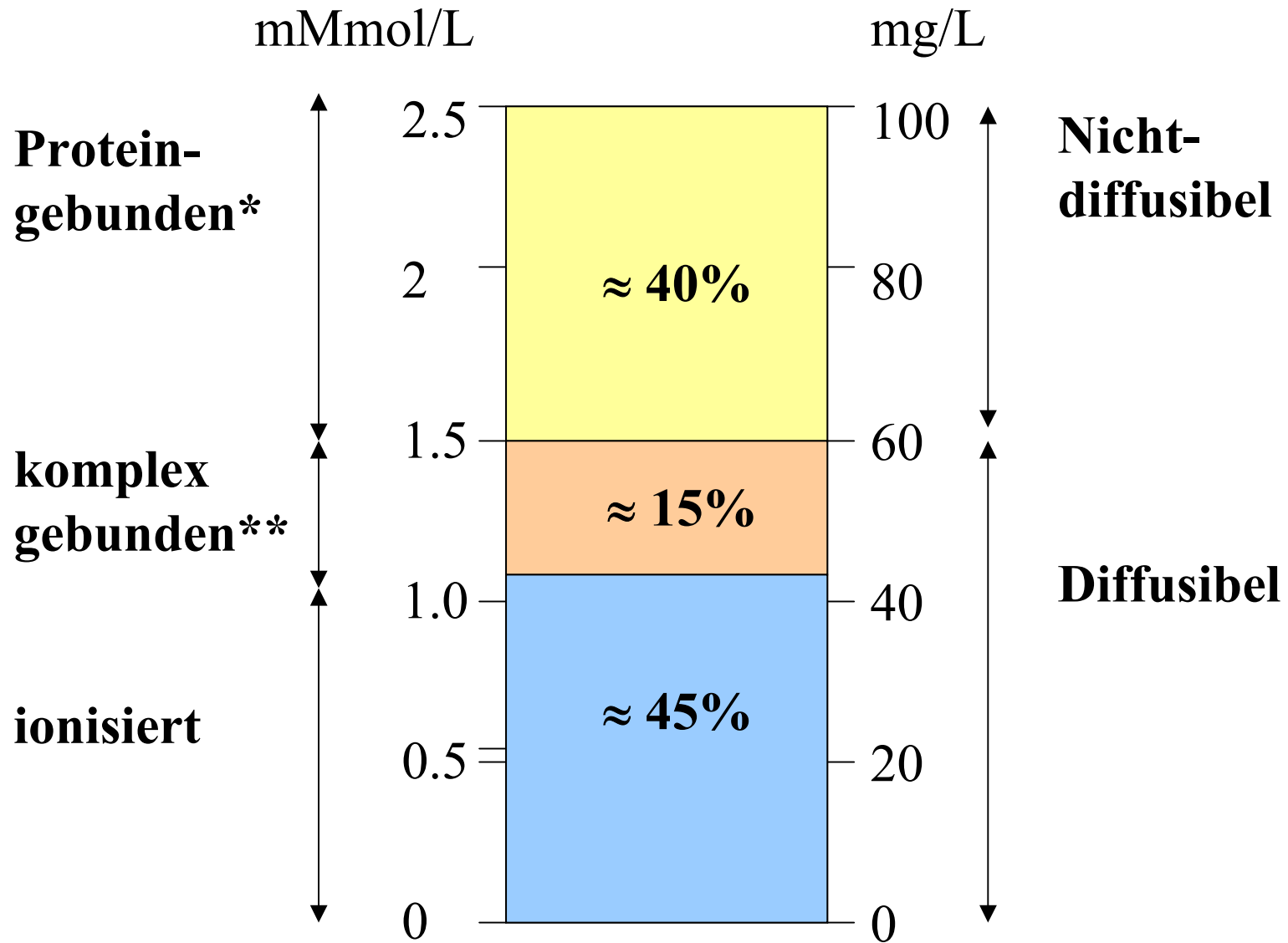
Calzium: Verteilung im Organismus

- **Im Organismus in grösseren Mengen als andere Kationen.**
- **V.a. Skelett und Zähne ($\approx 99\%$ des Ca_{total}): v.a. als Hydroxyapatit, in kleinen Mengen amorph oder gelöst (= labiler Pool).**
- **Blut: Mässige Mengen ($<1\%$) im Blutplasma (total $\approx 100 \text{ mg/L} = 5 \text{ mEq/L} = 2.5 \text{ mMol/L}$; \gg Erythrozyten) als Ca^{2+} (45-55% des totalen Ca), komplex gebunden (Zitrat, HCO_3^- , u.a.) und proteingebunden (Albumin $>$ Globulin).**
- **Cerebrospinale Flüssigkeit: 1.1-1.5 mMol/L ($\approx \text{Ca}^{2+}$ des Blutplasmas)**
- **Intrazellulär: v.a. in Mitochondrien und endoplasmatisches Reticulum \gg im Cytoplasma ($10^{-6} - 10^{-7} \text{ Mol/L}$) . In Skelett- und Herzmuskulatur v.a. im Sarkoplasmatischen Reticulum.**

Intra- und extrazelluläre Verteilung von Ca



Fraktionen des Gesamt-Ca im Blutserum



*, v.a. an Albumin; **, als Ca-Phosphat, Ca-Bicarbonat, Ca-Zitrat

Durchschnittliche Gehalte von Mengenelementen

	Tier- körper (g/kg)	Skelett (%)	Kuhmilch (g/kg)	Hühnerei mit Schale (g/kg)
Ca	11	>97	1.2	33
P	5	80	0.9	1.4
Mg	0.35	70	0.12	0.4
K	1.8	5	1.5	1.2
Na	1.3	30	0.5	1.2
Cl	1.0	5	1.0	1.4

Intestinale Ca-Absorption

- **Primär im Dünndarm (aktiv und passiv: trans- bzw. parazellulär) >> Pansen, Dickdarm.**
- **Aktive Absorption im Dünndarm: stimuliert durch *1,25(OH)₂-Vitamin D* (Pferd ?) --> stimuliert Synthese von Ca-bindendem Protein (Calbinding) in Dünndarmwand, das in Verbindung mit Ca-abhängiger ATPase die Absorption ermöglicht.**

Aktiver Transport nimmt bei Kuh mit zunehmendem Alter ab u.a. da Rezeptorzahl für $1.25(\text{OH})_2\text{-D}$ ↓

Intestinale Ca-Absorption

- Absorbierbarkeit ↑:
 - Wachstum, Laktation, Trächtigkeit v.a. via $1.25(\text{OH})_2\text{-D}$
 - Sarkoidose
- Absorbierbarkeit ↓:
 - hoher Proteingehalt und Fettgehalt (→Ca-Fettsäureseifen)
 - Ca-Chelatoren: Oxalat, Phytat (Nicht-Wiederkäuer); Phosphat
 - Mangel an Vitamin D bzw. $1.25(\text{OH})_2\text{-D}$ (Rachitis)
 - Glucocorticosteroid- und Thyroxinüberschuss (M. Cushing Hyperthyreose)
 - zunehmendes Alter
 - Dünndarmentzündungen mit Zottenatrophie

Ca-Verluste

- **GI-Trakt**: Nicht absorbiertes Ca und endogene Verluste in den GI-Trakt (via Galle).

- **Niere**: Ca wird in Glomeruli filtriert und in Tubuli zu ca. 99% reabsorbiert unter Einfluss v.a. von PTH.

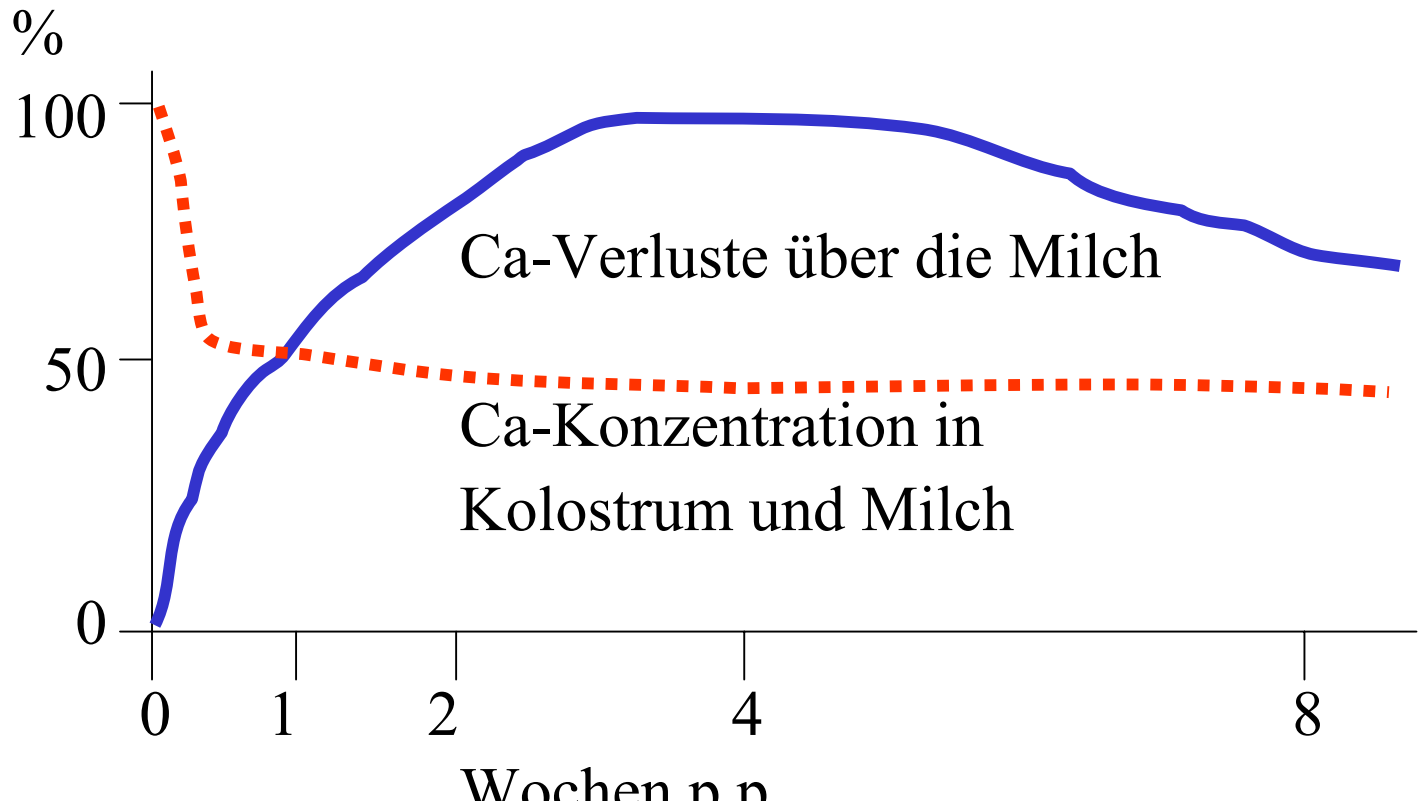
Schwellenwert ≈ 2 mMol/L.

Abhängig von ultrafiltrierbarem Ca im Glomerulumfiltrat und tubulärer Reabsorption.

- Ausscheidung \downarrow bei Ca-Mangel, Hypokalziämie
- Ausscheidung \uparrow (Hyperkalziurie) bei erhöhter Ca-Aufnahme, Hyperkalziämie, Hypoparathyreoidismus + Vitamin D-Behandlung, P-Mangel, metabolische Acidose, idiopathisch --> ev. Nephrocalcinose, Nephrolithiasis

Ca-Verluste

- Schweiss: gering
- Fetus: v.a. gegen Ende der Trächtigkeit
- Milchdrüse: in Kolostrum > Milch (Kuh: ≈ 1.8 vs. 1 g/kg).
Wegen Zunahme der Leistung erfolgen maximale Verluste bei Kuh bei maximaler Milchleistung:



Ca im Skelett

- **Ca-Akkretion**: v.a. während Wachstum ↑ und am Ende der Trächtigkeit ↑ (Superretention).
- **Ca-Mobilisation**: rasch mobilisierbares Ca auf Oberfläche der Apatitkristalle bei erhöhtem Ca-Bedarf (physikalisch - chemischer Austausch; Menge mit dem Alter ↓).
Bei langdauerndem und starkem Bedarf jedoch Einschmelzung der Knochenmatrix notwendig (Osteoklastenaktivität ↑).
 - Bei postpartal an Gebärpause erkrankten, v.a. älteren Kühen relativ geringe und verzögert einsetzende Mobilisation von Ca aus Skelett.
 - Beim Geflügel Bildung von speziellem osteoidem Gewebe in Röhrenknochenmark (Medullärer Knochen) als rasch mobilisierbare Ca-Reserve vor der Legereife unter Wirkung von Oestrogenen.

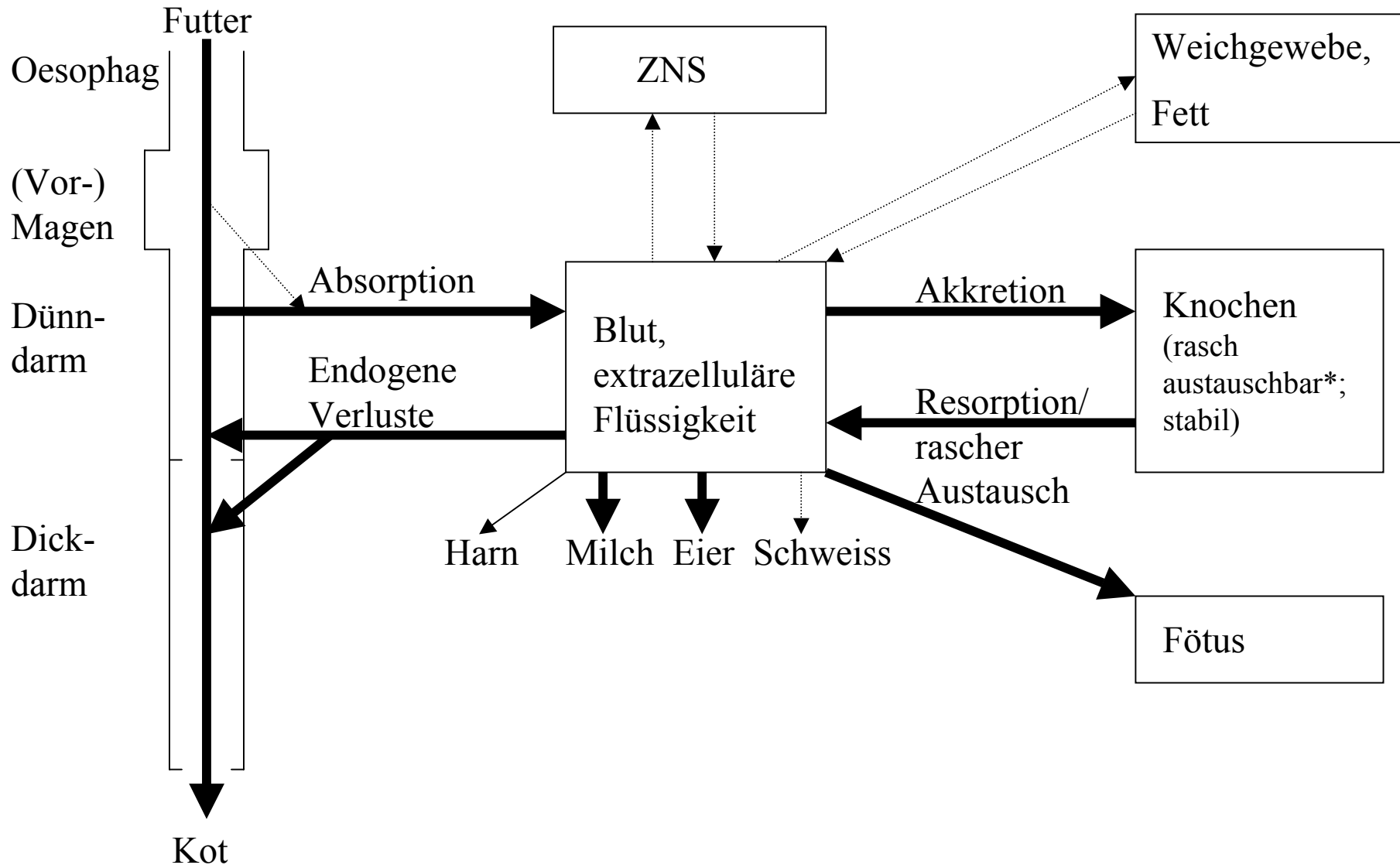
Calzium: Homöostase

- **Normale und relativ konstante Konzentration von ionisiertem Calzium (Ca^{2+}) in Blutplasma und extrazellulärer Flüssigkeit**
 - **ist abhängig von Zustrom (Inflow) in bzw. Verlusten (Outflow) aus dem Kompartiment (Pool) bestehend aus Blutplasma und extrazellulärer Flüssigkeit:
Konstante Ca-Konzentration wenn Inflow = Outflow.**
 - **unterliegt *hormonaler Kontrolle: v.a. Parathormon (PTH), $1.25(\text{OH})_2$ -Vitamin D (Calcitriol), Calcitonin (CT)***

Regulation der Blutplasma Ca-Konzentration

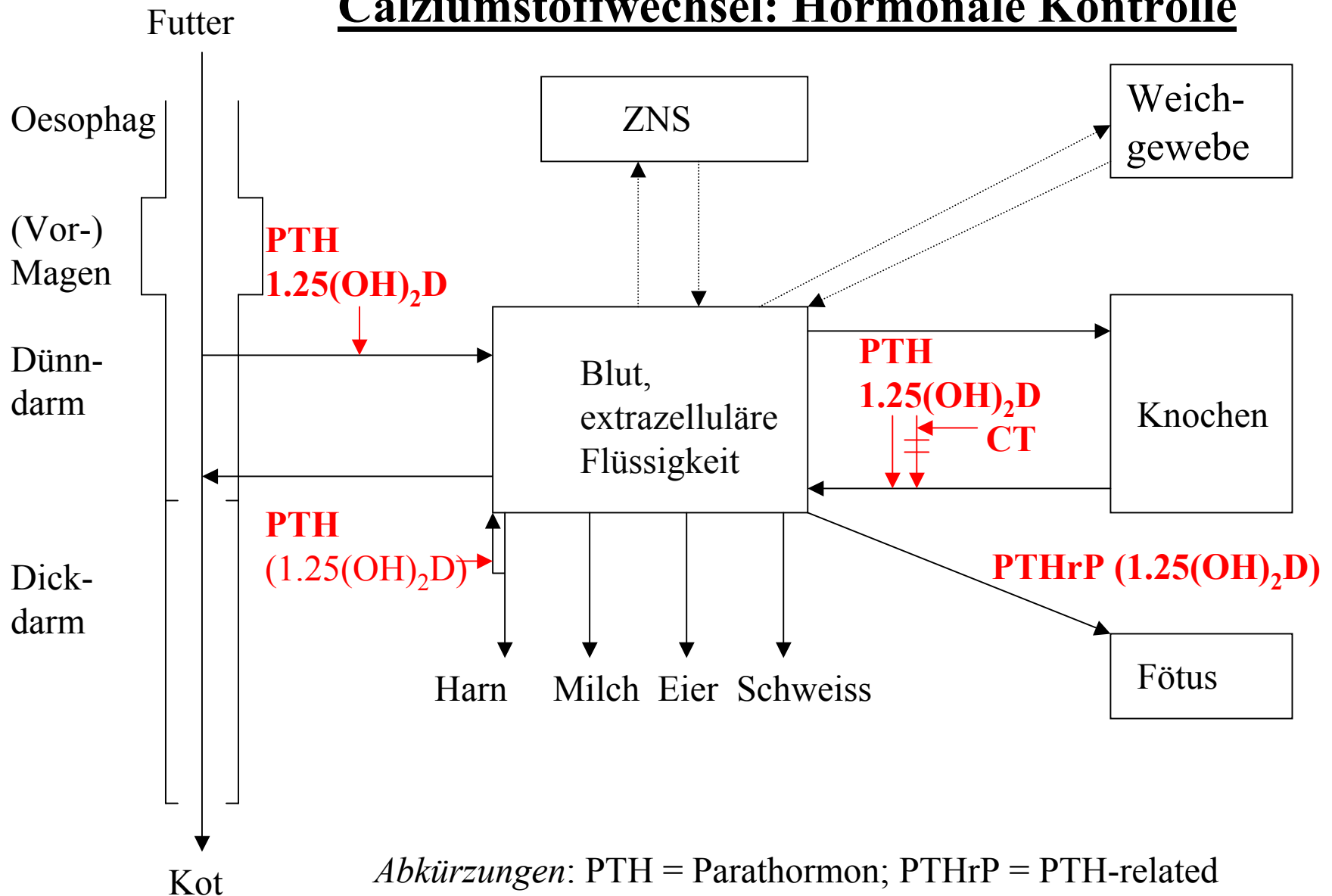
- Hyperkalzämische Faktoren:
 - v.a. PTH, $1.25(\text{OH})_2\text{D}$
 - Thyroxin, T_4 ; 3.5.3'-Trijodthyronin, T_3
 - Wachstumshormon
 - Vitamin A
 - Neoplasien (v.a. PTH-ähnliche Substanzen) mit Knochenmetastasen (v.a. osteolytische)
- Hypokalzämische Faktoren
 - CT
 - Glucocorticosteroide
 - P_{an}
 - Vit D-Mangel
 - Knochenmetastasen (v.a. osteoplastische)

Calziumstoffwechsel: Uebersicht



* Medullärer Knochen beim Geflügel

Calciumstoffwechsel: Hormonale Kontrolle



Abkürzungen: PTH = Parathormon; PTHrP = PTH-related Peptide; CT = Calcitonin; $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ = $1.25(\text{O})_2$ Vitamin D

Calcium: biologische Bedeutung

- **Nur Ca^{2+} ist biologisch aktiv.**
Ionisierungsgrad ist pH-abhängig ($\text{pH} \uparrow \rightarrow$ Bindung von Ca^{2+} an Proteine $\rightarrow [\text{Ca}^{2+}] \downarrow$; umgekehrt wenn $\text{pH} \downarrow$).
- **Essentielle Interaktion v.a. mit anorganischem Phosphor (P_{an}) = „Gegen-Ion“ von Ca^{2+} . Ungleichgewicht zwischen Ca^{2+} und $\text{P}_{\text{an}}^- \rightarrow$ Löslichkeit derselben beeinflusst**
- **Normale und relativ konstante Konzentration von Ca^{2+} in Blutplasma und extrazellulärer Flüssigkeit ist essentiell**
 - **für Muskelkontraktion (neuromukuläre Erregung, Kontraktion der Myofibrillen)**
 - **Stabilität von Zellmembranen (alle Zellen)**
 - **Blutgerinnung**
 - **Sekretion von Hormonen (alle exkl. PTH, Glucocorticoide)**
 - **Aktivität von Enzymen**
 - **Skelettbildung (zus. mit P)**

Effekte von Ca-Mangel und Ca-Ueberschuss

Ca-Mangel

- **Blut: Ca ↓ P ↑**
- **Skelett: Demineralisation (Hyperparathyreoidismus)**
- **Appetit ↓, Lecksucht**
- **Milchleistung ↓ (Ca-Gehalt der Milch unverändert);
Eiproduktion ↓**

Ca-Ueberschuss

- **Absorption von Zn und Cu ↓ (→ ev. Zn- und Cu-Mangel)**
- **Verdaulichkeit von Fetten ↓**

Phosphorstoffwechsel

Phosphor (P)-Stoffwechsel: Allgemeines

- **Absorption**: v.a. im Dünndarm v.a. als P_{an} , zusammen mit Ca, zudem z.T. als P-Lipid.
 - Stimulation der Absorbierbarkeit durch $1.25(OH)_2D$ bzw. PTH bzw. bei Ca-Mangel und saurem pH.
 - Hemmung durch Phytin, Ca, Sr, Mg, Al (Komplexbildung).
- **Speicherung**: v.a. in Skelett und Zähnen (75-85% des P_{total}), intrazellulär und in Zellmembranen (15-25%).
- **Blut**: Im Plasma als anorganischer P (P_{an}^-) v.a. als PO_4^- , organisch gebunden (P-lipide), als Esther, in Erythrocyten.

Phosphor-Stoffwechsel: Allgemeines

- **Ausscheidungen:**

- **GI-Trakt (endogene Sekretion).**

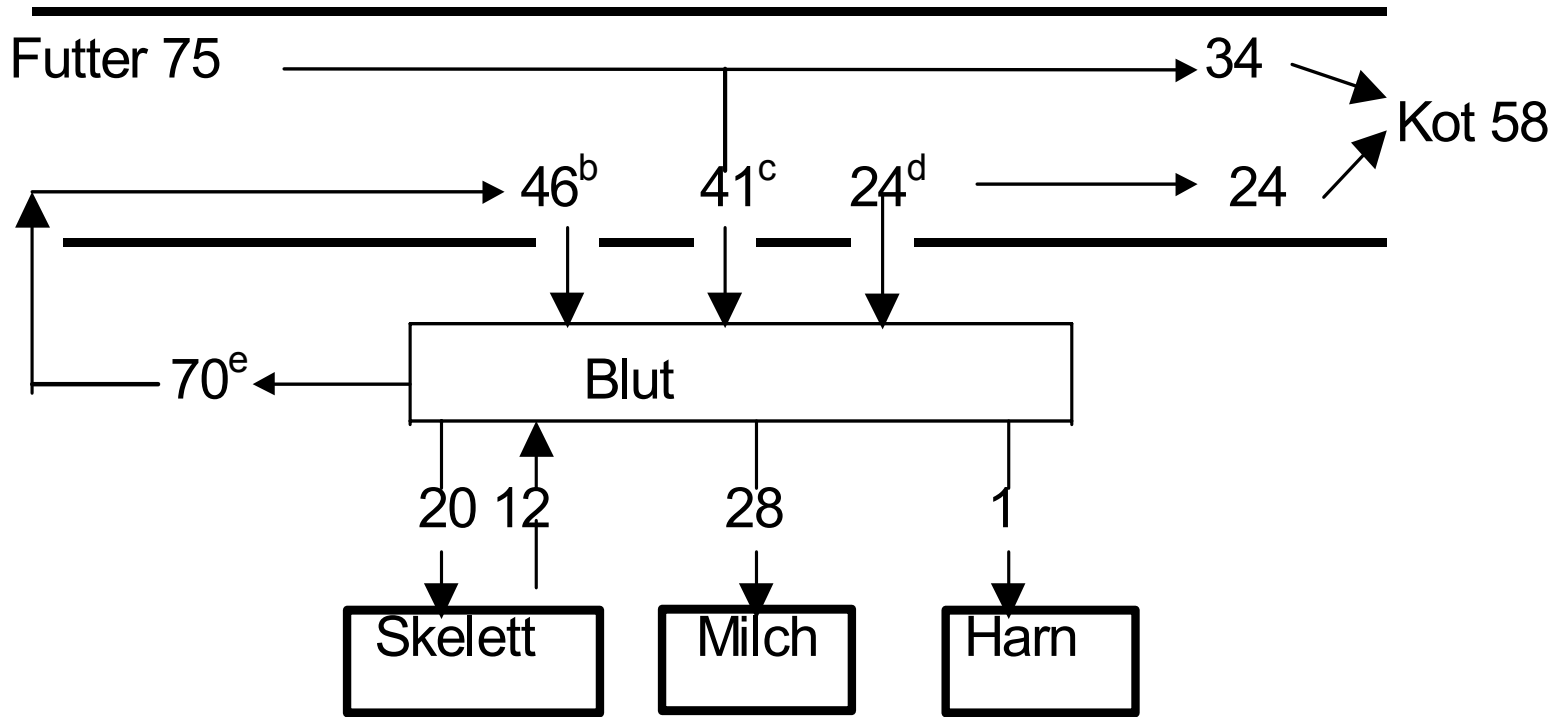
Speichel: hohe Mengen v.a. bei Pflanzenfressern, spez. Wiederkäuer (--> Abpufferung von Säuren im Pansen)

- **Niere: glomeruläre Filtration von Pan; 85-95% tubuläre Reabsorption; bei P-Uebersorgung und Hyperphosphatämie --> tubuläre Sekretion. Stimulation der P-Ausscheidung durch PTH, u.a.**
- **Milch**
- **Fötus (Ende der Trächtigkeit)**

P-Stoffwechsel

Erhebliche Differenzen zwischen Wiederkäuern und Nicht-Wiederkäuern v.a. bezüglich der Menge an P, der über die Speicheldrüsen sezerniert und rezirkuliert wird.

Beispiel für eine laktierende Kuh (30 kg Milch/Tag):^a



^a, Werte in g/Tag; ^b, reabsorbiert von P des Speichels; ^c, absorbiert aus dem Futter
^d, endogene fäkale Verluste; ^e, rezirkuliert über Speichel

Phosphor-Stoffwechsel: Regulation

- **Endokrin durch PTH, 1.25(OH)₂D, CT: zusammen und ähnlich wie Ca.**

Im Gegensatz zu Monogastriern erfolgt beim Wiederkäuer P-Absorption weitgehend unabhängig von 1.25 (OH)₂D. Deshalb kann die P-Absorption auch bei reduzierter Ca-Absorption gesteigert werden.

Zudem Hormone der Schilddrüse, Nebennierenrinde und Hypophyse

- **Stärkere Schwankungen der Plasmakonzentration als Ca:**
 - Abnahme mit zunehmendem Alter
 - stark abhängig von P-Aufnahme
 - Acidose: vermehrte Freisetzung aus Skelett
 - erheblich diurnale Veränderungen (Konzentration im Blutplasma und Harn p.m. > a.m.)

Phosphor: Funktionen

- **Skelett- und Zahnbildung**
- **Funktion aller Zellen: Energiestoffwechsel (AMP, ADP, ATP), DNS, Zellmembran (P-lipide)**
- **Extrazellulär: Puffersysteme (als PO_4^-)**

Effekte von P-Mangel und P-Ueberschuss

Phosphormangel (absolut oder relativ zu Ca)

- Blut: $P_{an} \downarrow$ $Ca \uparrow$
- Appetit \downarrow , Allotriophagie
- Futterverwertung \downarrow . Bei Wiederkäuern: mikrobielle Verdaulichkeit der OS \downarrow und mikrobielle Proteinsynthese im Pansen \downarrow
- Energieumsatz (Pansen; Intermediärstoffwechsel) \downarrow
- Abmagerung, Wachstum \downarrow Skelett: Osteopenie, Rachitis, Osteomalazie; Lahmheiten
- Fortpflanzung \downarrow Milchleistung \downarrow (P-Gehalt unverändert)
Geflügel: Eiproduktion \downarrow Eischalendicke \downarrow

Phosphorüberschuss (absolut oder relativ zu Ca)

- Blut: $P_{an} \uparrow$, $Ca \downarrow$
- sek. Hyperparathyreoidismus; Geflügel: Eischalenfestigkeit \downarrow