

Kalcitonin: hormon v zapomnění

Calcitonin: hormone into oblivion

Petr Broulík

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.** | petr.broulik@lf1.cuni.cz | www.int3.lf1.cuni.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 10. 7. 2019

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 15. 8. 2019

Začátkem 60. let se profesor Blahoš setkal s revmatologem MUDr. Stanislavem Havelkou. Mezi oběma vzniklo přátelství a společný zájem o kalcium a kost i vše, co s nimi souvisí. Navrhl, abychom využili oboustranného zájmu a svolali seminář do Výzkumného ústavu chorob revmatických. Na první schůzi přišli Broulík, Kocián, Pacovský, Pavelka starší a Vokrouhlická. A tak se stal prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., spolu s prof. Havelkou hlavním hybatelem české osteologie. Sám se pak proslavil pracemi o resorpci kalcia stěvem a hormonu štítné žlázy kalcitoninu. Dokonce o kalcitoninu napsal knížku. I když kalcitonin zapadl do zapomnění, jde o stále velice zajímavý hormon.

Abstrakt

Kalcitonin je 32aminokyselínový polypeptid, jehož základní funkcí je inhibovat osteoklasty aktivovanou kostní resorpcí. U savců je produkován v štítné žláze specializovanými buňkami nazývanými C-buňky, které mají embryonální původ v ultimobranchiálních těliscích. C-buňky tvoří asi 0,1 % hmoty štítné žlázy. Pro dosažení hypokalcemického účinku je zapotřebí všech 32 aminokyselin kalcitoninu. Kalcitonin je uvolňován ze štítné žlázy především dvojmocnými kationty kalcia a magnézia. Kalcitonin vyvolává hypokalcemii snížením kostní resorpce, která může být prokázána jak in vivo, tak in vitro. Kalcitonin se užíval k léčení osteoporózy a algodystrofického syndromu. Měl řadu studií ukazujících zvýšení kostní denzity a snížení výskytu kostních zlomenin. Intrakraniálně působí kalcitonin jako neurotransmitter. Poměr přínosů a rizik v indikaci postmenopauzální osteoporóza výbor CHMP vyhodnotil jako negativní a doporučil stažení všech přípravků registrovaných pouze v této jedné indikaci z trhu v celé Evropské unii. Převládá názor, že kalcitonin chrání skelet za podmínek zvýšené potřeby kalcia, jako je tomu například v období růstu, těhotenství a laktaci. Kalcitonin je důležitý jako tumorózní marker u medulárního karcinomu štítné žlázy.

Klíčová slova: C-buňky – kalcitonin – kalcium – magnézium – osteoporóza – štítná žláza

Abstract

Calcitonin is 32-aminoacids polypeptide whose primary function is to inhibit osteoclasts activated bone resorption. In mammals is secreted in the thyroid gland specialized cells called C cells which have embryonic origin in ultimobranchial bodies. C cells are about 0.1 % of the mass of thyroid gland. To achieve hypocalcemic effect is necessary all 32 aminoacids. Calcitonin is released from thyroid gland first of all by calcium and magnesium. Calcitonin is decreasing bone resorption which can be demonstrated in vivo and in vitro. Calcitonin has been used to treat osteoporosis and algodystrophic syndrome. It had a lot of studies with good results on bone mineral density and fracture rate. The benefit-risk balance in the post-menopausal osteoporosis indication that the CHMP considered negative and recommended the withdrawal from the market of all products authorized only in this single indication across the European Union. Intracranially calcitonin acts as a neurotransmitter. Prevailing opinion is view that calcitonin protects the skeleton under conditions of increased calcium demand as happens in times of growth, pregnancy and lactation. Calcitonin is also important tumor marker of thyroid carcinoma.

Key words: C-cells – calcitonin – calcium – magnesium – osteoporosis – thyroid gland

Úvod

Hormon příštítých tělísek objevený v roce 1925 byl považován za jediný hormon regulující hladiny sérového kalcia. V roce 1961 prokázal Coop existenci jiného hormonu s hypokalcemickým účinkem pocházejícího z parafolikulárních buněk štítné žlázy. Kalcitonin je 32aminokyselinový polypeptid, jehož základní funkcí je inhibovat osteoklasty aktivovanou resorpcí. U savců je secernován v štítné žláze specializovanými buňkami nazývanými C-buňky, které mají embryonální původ v ultimobranchiálních těliscích. C-buňky tvoří asi 0,1 % hmoty štítné žlázy. C-buňky savčí štítné žlázy a ultimobranchiální buňky nižších živočichů pocházejí z neuroektodermu a jsou mimo jiné schopny produkovat peptid příbuzný kalcitoninovému genu [1]. Při počáteční transkripci genu jsou produkovány dvě rozdílné mRNA. Jedna přepisuje kalcitoninový prekurzor, jehož součástí je katalcain, a druhá aminokyselinový prekurzor pro tzv. kalcitoninu příbuzný peptid (Calcitonin Gene Related Peptide – CGRP). Gen pro kalcitonin se skládá z 6 exonů a existují 2 alternativní cesty skládání exonů vedoucí ke 2 různým produktům. Tyreoidální C-buňky přednostně vytvářejí kalcitonin, zatímco neurony v mozkové tkáni ze stejného genu syntetizují CGRP složený z 37 aminokyselin. CGRP je vysoce potentním vazodilatátorem a má i svou roli jako neurotransmitter. Lehce také reaguje s receptory pro kalcitonin, a má tedy i minimální inhibiční efekt na osteoklasty.

CGRP-peptidy jsou kódovány tzv. rodinou *CALC* genů, které jsou u lidí součástí 11. (*CALC I, II, III a V*) a 12. chromozomu (*CALC IV*). Mezi CGRP peptidy patří kalcitonin, CGRP I a II, amylin a adrenomedulin.

Kalcitonin je kódován genem *CALC I*. Transkripce genu *CALC I* je v C-buňkách štítné žlázy zprostředkována dvěma mRNA pro tvorbu kalcitoninu přes prekurzory preprokalcitonin, katalcain a prokalcitonin. V parafolikulárních C-buňkách štítné žlázy je hlavním produktem transkripce mRNA kódující kalcitonin, v centrální a periferní nervové tkáni převažuje CGRP I. Gen *CALC IV* je zodpovědný za tvorbu amylinu, jenž se nachází v tumorech z C-buněk a dále v buňkách Langerhansonových ostrůvku.

Katalcain je secernován v ekvimolárním poměru s kalcitoninem a nemá ani hypokalcemické, ani osteoresorpční účinky. Je však využitelný jako nádorový marker, neboť jeho tvorba i sekrece jsou výrazně zvýšeny u medulárního karcinomu štítné žlázy vycházejícího z C-buněk, nebo při paraneoplastických projevech, např. u malobuněčného karcinomu plic.

Zatímco kalcitonin (32 aminokyselin) je hlavním peptidem C-buněk, je CGRP (37aminokyselinový peptid) produktem neuronu. Je však přítomen i v normální štítné žláze a je hojný u medulárního karcinomu štítné žlázy.

Má silné vazodilatační a hypotenzní účinky a vykazuje také účinky hypokalcemické a hypofosfatemické, i když v porovnání s kalcitoninem značně nižší. Vazbou na kalcitoninový receptor může mít slabý vliv na inhibiční aktivitu osteoklastů. CGRP infundován do dospělých jedinců má silný vazodilatační účinek. Je-li infundován do koronárního řečiště, zvyšuje průtok krve: tento účinek byl demonstrován i u mozkového cévního řečiště. [2]. V centrálním mozkovém systému pak působí jako neurotransmitter nebo neurotransmitter. Jeho vysoká koncentrace je v zadních rožích míchy.

Kalcitonin všech živočišných druhů, včetně hormonu z ultimobranchiálních tělísek nižších živočichů, tvoří peptidy složené z 32aminokyselin o molekulární hmotnosti 3 600. Společnou vlastností všech kalcitoninů je disulfidický můstek mezi dvěma cysteiny na 1. a 7. uhlíku, glycin na 28. pozici a C-terminální prolinamid. Rozdíl mezi kalcitoniny různých živočišných druhů spočívá v různém obsazení jednotlivých pozic molekuly jednotlivými aminokyselinami. Pro dosažení hypokalcemického účinku je zapotřebí všech 32 aminokyselin kalcitoninu [3]. Imunologická aktivita kalcitoninu zaleží na celé molekule, ale byla popsána imunologická aktivita zbytku kalcitoninu na 11. aminokyselině k C-konci. Lososí kalcitonin je 3krát aktivnější než kalcitonin lidský a vepřový [4].

Sekrece a působení kalcitoninu

Kalcitonin je uvolňován ze štítné žlázy především dvojmocnými kationty kalcia a magnézia. V případě kalcia je sekrece kalcitoninu řízena jednoduchou zpětnou vazbou, v níž jsou C-buňky současně receptorem (chemoreceptorem) pro kalcemii i efektoem, místem produkce hypokalcemizujícího hormonu. Jde o stejný kalciový receptor, jaký mají buňky příštítých tělísek pro rozpoznání koncentrace kalcia [5].

Uvolnění kalcitoninu ze štítné žlázy bylo dosaženo teofylinem, glukagonem, cyklickým dibutyryl adenosin monofosfátem, purinovými a pyrimidinovými nukleotidy, guanozintrifosfátem, inozintrifosfátem a uridintrifosfátem. Kalcitonin účinkuje na kost, ledvinu a trávicí ústrojí. Jeho hlavním účinkem je působení na kost. Kalcitonin vyvolává hypokalcemii snížením kostní resorpce, která může být prokázána jak in vivo, tak in vitro. Kost, ledvina, ale také ostatní tkáně mají vybavení pro rozpoznání a odpověď na kalcitonin. Mají specifický receptor, místo, v němž dochází k počáteční interakci mezi hormonem a buňkou. Přímo interakcí s receptory cílových tkání reguluje kalcitonin transport kalcia, fosforu a sodíku. Tyto změny v toku iontů, vyvolané kalcitoninem, se velmi pravděpodobně uskutečňují aktivací na membráně vázané adenylátcyklázy s následnou tvorbou cyklického adenosinmonofosfátu [6].

Sekrece kalcitoninu klesá postupně s věkem. Plazmatická hladina kalcitoninu je nižší u žen než u mužů. Gastrin, cholecystokinin, pankreozymín, glukagon a sekrelin stimulují sekreci kalcitoninu. V experimentu zvyšuje plasmatickou hladinu laktátu a glukózy, inhibuje sekreci inzulinu a u krys působí periferní inzulinovou rezistenci [12].

Účinky kalcitoninu na kost

V kosti byly receptory pro kalcitonin nalezeny na osteoklastech, jsou však pravděpodobně přítomny i na osteocytech a některých buňkách kostní dřeviny, jako jsou monocyty, histocyty a lymfocyty. Kalcitonin ovlivňuje nejen funkci, ale i počet osteoklastů. Oproti jiným osteoresorpčním látkám kalcitonin nezpůsobuje apoptózu osteoklastu, ale jen inhibici jejich funkce [7,8]. Zkracuje se doba jejich přežívání a redukuje jejich tvorba. Během minut po podání kalcitoninu se osteoklasty zmenší a stáhnou svůj kartáčkový lem, jež je nutný pro resorpci kosti. Receptory pro kalcitonin nebyly nalezeny na osteoblastech [9].

Účinky kalcitoninu na ledviny

V ledvinách zvyšuje kalcitonin exkreci fosforu močí u tyreoparathyreoidektomovaných krys. Kalcitonin zvyšuje nejen vylučování fosforu, ale také sodíku, draslíku, kalcia a hořčíku. Vliv kalcitoninu na ledvinu nemá podstatnější vliv na rychlý účinek kalcitoninu na kalcemii.

Gastrointestinální účinky kalcitoninu

V gastrointestinálním traktu zvyšuje kalcitonin sekreci vody a elektrolytů do střevního lumen, tlumí sekreci žaludečních šťáv a gastrinu [10].

Kalcitonin jako neurotransmiter

Intrakraniálně působí kalcitonin jako neurotransmiter. V pokusech na zvířeti i u člověka byl prokázán analgetický účinek, a to buď vlivem zvýšené hladiny betaendorfinů, nebo přímým působením na centrální nervový systém [11].

Kalcitonin jako lék

Kalcitonin byl představen poprvé v roce 1970 jako lék na léčbu Pagetovy nemoci a hyperkalcemie. V roce 1980 byl pak registrován pro léčbu osteoporózy. **Kalcitonin se užíval k léčení osteoporózy a algodystrofického syndromu. Syntetické lososí kalcitoniny se používaly v dávce 200 IU denně intranazálně po dobu 2 let k léčení osteoporózy. Jejich účinkem na osteoklasty docházelo k snížení resorpce kosti a vyplavením endorfinu v mozku k analgetickému účinku [13,14].**

Kalcitonin měl v své době řadu výborných studií prokazujících zvýšení denzity v páteři a snižoval riziko

nových zlomenin (studie PROOF, QUEST). Některé studie pak ukázaly zvýšení počtu trabekul a udržení tloušťky trabekul u nemocných léčených nazálním kalcitoninem proti kontrolní skupině [15].

Výbor pro humánní léčivé přípravky (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) Evropské lékové agentury dokončil přehodnocení přínosů a rizik léčivých přípravků s obsahem kalcitoninu a konstatoval, že dlouhodobé podávání kalcitoninu může u léčených pacientů vést k malému zvýšení rizika rozvoje nádorových onemocnění. Z tohoto důvodu Výbor doporučil, aby přípravky obsahující kalcitonin by měly být nadále používány pouze pro krátkodobou léčbu, a to pouze v indikacích Pagetova onemocnění, prevence akutní ztráty kostní hmoty u imobilizovaných pacientů a hyperkalcemie způsobená nádorovým onemocněním. Poměr přínosů a rizik v indikaci postmenopauzální osteoporóza výbor CHMP vyhodnotil jako negativní, a doporučil stažení všech přípravků registrovaných pouze v této jedné indikaci z trhu v celé Evropské unii.

Další užití kalcitoninu se nabízela u Pagetovy nemoci a hyperkalcemie. U Pagetovy nemoci byl plně nahrazen silnými bisfosfonáty.

Fyziologické role kalcitoninu

Je velmi nepravděpodobné, že by kalcitonin hrál u lidí významnější fyziologickou roli. Odstranění štítné žlázy jediného známého zdroje kalcitoninu u lidí nemá žádný podstatný vliv na homeostázu kalcia a metabolismus kosti [18]. U medulárního karcinomu, při kterém jsou neobvykle vysoké hodnoty kalcitoninu, rovněž neprokazujeme žádné výraznější změny v kalciové homeostáze a kostním metabolismu. Stále nevíme přesně, jaký vliv na sekreci kalcitoninu mají gonády a zdali snížená sekrece kalcitoninu u žen vede k osteoporóze. Tak kalcitonin stále čeká na objasnění svého fyziologického významu. Převládá názor, že kalcitonin chrání skelet za podmínek zvýšené potřeby kalcia, jak je tomu například v období růstu, těhotenství a při laktaci [19,20]. U kojenců snad brání vzniku postprandiální hyparkalcemie. Výsledky pokusů na myších ukazují kalcitonin jako **ochránce skeletu, regulaci kostního obratu a udržování kalciové homeostázy [21,22].**

Kalcitonin je důležitý jako tumorózní marker u medulárního karcinomu štítné žlázy. Bazální měření hladiny kalcitoninu ukazuje vyšší hladiny kalcitoninu u 1,6 % nemocných s uzlovou přestavbou štítné žlázy. Ačkoliv kalcitonin není specifický ukazatel medulárního karcinomu štítné žlázy, jeho rutinní měření je velice užitečný ukazatel v hodnocení nemocných s uzlovou přestavbou štítné žlázy, zvláště u těch, kteří jsou starší 40 let a mají uzly < 1 cm, dokonce i když je biopsie tenkou jehlou (Fine Needle Aspiration Biopsy – FNAB) negativní [23].

Katakalcin

Katakalcin je secernován společně s kalcitoninem. Nemá ani hypokalcemizující ani antiresorpční účinky. Je využitelný jako nádorový marker u medulárního karcinomu štítné žlázy. **Prokalcitonin** je významným markerem bakteriální sepse a jiných akutních stavů. Prokalcitonin je prekurzor kalcitoninu a sestává ze 116 aminokyselin a za fyziologických podmínek je produkován v C-buňkách štítné žlázy. Specifická proteáza štěpí prokalcitonin na kalcitonin, katakalcin a N-terminální reziduum, ale pouze v tkáni štítné žlázy. V kontrastu s krátkým poločasem kalcitoninu v séru (10 minut) prokalcitonin má poločas v séru 25–30 hod. Hladiny prokalcitoninu u zdravých jedinců jsou ne zjistitelné (< 0,1 ng/ml), ale zvyšují se na > 100 ng/ml během závažných infekcí (bakteriálních, parazitárních nebo plísňových) se systérovou manifestací [16]. Během těžkých infekcí je prokalcitonin produkován většinou tkáněmi mimo štítnou žlázu a není štěpen endopeptidázami, proto je velice stabilní. Zvýšení lze pozorovat jen při **generalizovaných bakteriálních, mykotických a protozoárních infekcích**, neobjevuje se u virových infekcí. V sepsi a zánětu indukují bakteriální toxiny (TNF α , IL1, IL2, IL6) CT-mRNA v parenchymatózních orgánech (játra, ledviny, adipocyty, svaly) prokalcitonin, jež je bez dalšího zpracování uvolněn z buněk. S méně výrazným vzestupem se lze setkat u polytraumat, popálenin a po rozsáhlých břišních operacích.

Adrenomedulin

Adrenomedulin pochází z *CALC* genu V a je to peptid obsahující 52 aminokyselin. Byl izolován z lidského feochromocytomu. Je secernován endoteliemi cév a hladkými svalovými buňkami, fibroblasty a monocyty. Je zvýšen u lidí v septickém šoku s vysokým srdečním výdejem a nízkou periferní rezistencí. Jeho zvýšení bylo nalezeno ale také u nemocných s esenciální hypertenzí, selháváním srdce a infarktu myokardu [17].

Literatura

1. Kumar MA, Foster GV, Macintyre I. Further evidence for calcitonin a rapid acting hormone which lowers plasma calcium. *Lancet* 1963; 2(7306): 480–482. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(63\)90224-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(63)90224-1)>.
2. Struthers AD, Brown MJ, MacDonald DW et al. Human calcitonin gene related peptide: a potent endogenous vasodilator in man. *Clin Sci (Lond)* 1986; 70(4): 389–393.
3. Blahoš J. Kalcitonin a fosfokalciový metabolismus. Jeho fyziologický a klinický význam. Avicenum: Praha 1974.

4. Austin LA, Heath H. Physiology and pathophysiology of calcitonin. *N Engl J Med* 1981; 304(5): 269–278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198101293040505>>.
5. Blahoš J, Zamrazil V (eds). Endokrinologie: Interdisciplinární obor. Triton: Praha 2006:112–114. ISBN 80–7254–788–7.
6. Broulík P. Kalcitonin a jeho úloha v regulaci kalciofosfátového metabolismu. *Čas Lek Česk* 2010; 149(6): 285–287.
7. Moonga BS, Alam AS, Bevis PJ et al. Regulation of cytosolic free calcium in isolated osteoclasts by calcitonin. *J Endocrinol* 1992; 132(2): 241–249. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1320241>>.
8. Del Fattore A, Teti A, Rucci N. Osteoclast receptors and signaling. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473(2): 147–160. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2008.01.011>>.
9. Chambers TJ, Hall TJ. Cellular and molecular mechanisms in the regulation and function of osteoclasts. *Vitam Horm* 1991; 46: 41–86.
10. Blahoš J, Care AD, Sommerville A. The effect of betamethazone on duodenal calcium absorption and 1,25-dihydroxyvitamine D production in the chick. *Horm Metab Res* 1983; 15(4): 197–200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1018668>>.
11. Buclin T, Randin JP, Jacquet AF et al. The effect of rectal and nasal administration of salmon calcitonin in normal subjects. *Calcif Tissue Int* 1987; 41(5): 252–258. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/bf02555225>>.
12. Wimalawansa SJ. Amylin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin, and adrenomedullin: a peptide superfamily. *Crit Rev Neurobiol* 1997; 11(2–3): 167–239.
13. Yoshimura M. Analgesic mechanism of calcitonin. *J Bone Miner Metab* 2000; 18(4): 230–233.
14. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000; 109(4): 267–276.
15. Chesnut CH, Majumdar S, Newitt DC et al. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(9): 1548–1561. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.050411>>.
16. Muller B, Becker KL, Schachinger H et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in medical intensive care units. *Crit Care Med* 2000; 28(4): 977–983. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200004000-00011>>.
17. Sato K, Hirata Y, Imai T et al. Characterization of immunoreactive adrenomedullin in human plasma and urine. *Life Science* 1995; 57(2): 189–194. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00259-9](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(95)00259-9)>.
18. Davey RA, Findlay DM. Calcitonin: Physiology or fantasy? *J Bone Miner Res*. 2013; 28(5): 973–979. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1869>>.
19. Blahoš J. Osteoporóza. Galén: Praha 1995. ISBN 8085824264.
20. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10(2): 105–118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10911-005-5394-0>>.
21. Sexton PM, Findlay DM, Martin TJ. Calcitonin. *Curr Med Chem* 1999; 6(11): 1067–1093.
22. Findlay DM, Sexton PM. Calcitonin. *Growth Factors* 2004; 22(4): 217–224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/08977190410001728033>>.
23. Papi G, Corsello SM, Cioni K et al. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(5): 427–437. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF03344126>>.