

Arh. hig. rada, 17 (1966) 185

NEKI FAKTORI KOJI UTJEČU NA METABOLIZAM KALCIJA I STRONCIJA

NEVENKA GRUDEN

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb

(Primljeno 24. XI 1965)

U prvom dijelu radnje ukratko je prikazana anatomska građa kosti s naročitim osvrtom na najvažnije minerale koji u njezinoj građi sudjeluju, tj. na kalcij i fosfor. Najveći dio članka posvećen je iznošenju dosadašnjih literaturnih podataka o komparativnom metabolizmu kalcija i stroncija. Analizirano je njihovo ponašanje od ulaska u organizam kroz probavni trakt, u tkivnim tekućinama, placenti, mliječnoj žlijezdi i bubrezima. Kao što se iz citirane literature vidi, organizam na svim membranama s kojima oba iona dolaze u kontakt vrši diskriminaciju Sr u odnosu na Ca. Izneseni su i dosada poznati podaci o utjecaju nekih prehranbenih, vitaminskih (vitamin D) i hormonskih (parathormon) faktora na metabolizam Ca i Sr. Posljednji dio ovog preglednog članka sadrži podatke o smanjenoj diskriminativnoj sposobnosti prema stronciju (u odnosu na kalcij) kod mladog organizma.

Posljednjih se godina kod mnogih istraživača povećao jako interes za metabolizam kosti. To je uslijedilo dijelom zbog novih tehnika koje čine ispitivanje metabolizma kosti sve pristupačnijim, a dijelom i radi sve većih količina radioaktivnog stroncija u atmosferi. Dok je stabilni stroncij, zbog njegovog minimalnog sadržaja u kostima, praktički nevažan, njegov radioaktivni izotop – stroncij 90 – koji nastaje kao produkt fisije, je od izvanrednog značaja. Ovaj izotop, naime, ima vrlo dugo vrijeme poluraspada (oko 28 g) i sposobnost da se u koštanim kristalima ugradi umjesto kalcija. Nakon što se stroncij jednom inkorporirao u skelet praktički ga je nemoguće odatle odstraniti. Zbog toga je cilj istraživača bio spriječiti na bilo koji način inkorporaciju stroncija u skelet, a da se pri tome što manje mijenja metabolizam kalcija. Zahvaljujući mnogobrojnim istraživanjima sa tog područja sada je dobro poznato da, iako se kalcij i stroncij ponašaju kvalitativno slično, među njima postoje značajne kvantitativne razlike, te da se kalcij (u odnosu na stroncij) preferira kod mnogih životinjskih vrsta pa i kod čovjeka.

Ispitivanje se komparativnog metabolizma kalcija i stroncija možda na prvi pogled čini vrlo uskim, specijaliziranim područjem naučnog rada, ali ono ima, kao što se iz ovog kratkog uvoda vidi, veliki praktički značaj. Nadajmo se da neće biti potrebno i praktično korištenje dobivenih rezultata.

FIZIOLOGIJA KOSTI

Struktura kosti

Riječ »kost« znači specijalnu formu vezivnog tkiva, ali i organ koji je uglavnom građen od tog tkiva. Iako je glavna zadaća koštanog sistema podupiranje tijela, doprinošenje pokretljivosti i zaštita nekih važnih mekih tkiva, kost nije statičko tkivo. Naprotiv, ono se u toku cijelog života aktivno mijenja kao odgovor na razne vaskularne, endokrine ili prehrambene utjecaje i remodelira procesom u kojem se stari koštani matriks na jednom mjestu odstranjuje, a novi se na drugom deponira. Sigurno je da kost ima aktivni metabolizam, iako mjerenja koštane respiracije daju vrlo niske rezultate u odnosu na druga tkiva. Tako su pokusi s radioaktivnim fosforom (P-32) pokazali da se u epifizama dugih kosti u štakora 29% anorganskih fosfata obnavlja svakih 50 dana.

Kost je građena od stanica, organskog matriksa i koštanih minerala.

Koštane se stanice mogu i po strukturi i po funkciji podijeliti u tri vrste: osteocite, osteoblaste i osteoklaste. Dok prve nalazimo u zreloj kosti, osteoblasti su u predjelima aktivnog koštanog formiranja, a osteoklasti tamo gdje se kost razgrađuje. Razlika u lokalizaciji nameće misao da je svaka vrsta stanica vezana uz drugu funkciju: osteociti s održavanjem, osteoblasti s formiranjem, a osteoklasti s destrukcijom kosti. Ova je pravilnost u lokalizaciji tolika da se po njoj može reći da li se kost nalazi u fazi razgradnje ili izgradnje (1).

Organski matriks kosti sastoji se kod odraslih osoba od 95% kolagena i 5% osnovne supstancije. Kolagen je građen od ukrštenih fibrila, a po vrlo sporoj izmjeni može se uporediti, s neizmjenljivom frakcijom koštanih soli (2). Glavni sastojci kolagena su glicin, prolin, hidroksiprolin i alanin. Osnovna supstancija se sastoji od mukopolisaharida i mukoproteina.

Koštani kristali imaju oblik tankih iglica ili pločica prislonjenih uz fibrile kolagena (3). Oni su submikroskopske veličine: 25–75 Å debljine i u prosjeku 220 Å duljine. Zbog toga što su mali, površina kristala je velika i oko 20% kalcija iz koštanih kristala apatita pristupačno je brzo izmjeni in vitro (4).

Kalcifikacija

Iako se zna koji su glavni sastojci koštanih minerala, njihova tačna priroda nije još utvrđena. Dok su *Carlström* i *Engström* (5) smatrali da se koštani kristali sastoje uglavnom od hidroksiapatita $3 \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$, *Dallemagne* (6) je davao prednost hidriranom trikalcijevu fosfatu $3 \text{Ca}_3(\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2(\text{OH})_2$. Da li elementi koji se u kostima nalaze u manjim količinama, ili čak u tragovima, sudjeluju u građi koštanih kristala nije još sasvim sigurno. Najnovija ispitivanja pokazuju da su karbonati, citrat, magnezij i natrij (7) prisutni na površini kristala. Momentano o kalcifikaciji postoje dva gledišta:

Prema jednom mišljenju, kalcifikacija započinje na molekulama kolagena koje djeluju i kao enzim i kao supstrat, izvlačeći fosfat iz molekule ATP. Taj fosfat zatim, dok je još u reaktivnom stanju, izaziva kristalizaciju kalcijске soli i tako konačno dovodi do formiranja koštanih soli (8). *Neuman* i *Neuman* (7) su smatrali da je CaHPO_4 prva sol oko koje se nastavlja taloženje.

Drugo se mišljenje razlikuje od prethodnog po tome što se važna uloga pripisuje mukopolisaharidima iz osnovne supstancije i vezivanje kalcija se smatra odsudnim za stvaranje prajezgre okoštavanja (9).

Kao što se vidi, obje ove teorije pretpostavljaju postojanje jedne jezgre oko koje se deponira sekundarni materijal, a to dovodi do rasta kristala. Neka pitanja se ne mogu objasniti ni jednom od ovih teorija. Tako npr. ostaje neobjašnjeno zašto ne dolazi do kalcifikacije u kartilaginoznom tkivu koje je mukopolisaharidima bogatije od kosti. Isto je tako još nepoznato kako i zašto na nekim dijelovima u tijelu dolazi, a na drugim, koji se čine strukturno i biokemijski jednaki, ne dolazi do kalcifikacije.

Koštani minerali

Glavni sastojci koštanih minerala su kalcij, fosfati i karbonati. U manjoj količini ima natrija, magnezija i citrata, a u tragovima ima stroncija, barija, fluora i klora (10).

Kalcij. – U skeletu se nalazi 90% od ukupnog kalcija u tijelu. Zbog toga nije čudno što se metabolizam skeleta i kalcija često poistovjećuje.

Kalcij se u kostima nalazi u dvjema glavnim frakcijama: u »izmjenljivoj«, iz koje se vrlo brzo izmjenjuje s kalcijem iz plazme, i u »neizmjenljivoj« u kojoj se kalcij procesom akrecije inkorporira u kost (11). Izmjena s normalno prisutnim ionima je izoiionska, dok se heteroiionskom smatra ona u kojoj dolazi do izmjene onih iona koji normalno nisu prisutni u kristalima apatita.

Po *Baueru* (11) se kinetika skeletnog kalcija može ukratko shematizirati ovako: u pokusima koji traju kraće od »života« ispitivanog tkiva mogu se zapaziti dva smjera kretanja kalcija:

1. brza izmjena između kalcija u plazmi i njegove frakcije u kostima, i
2. jednosmjerno kretanje kalcija od plazme u kost, odnosno akrecija.

Kad je vrijeme promatranja dulje od života ispitivanog tkiva, vidi se i treći proces: gubitak kalcija iz kosti, tj. resorpcija.

Na temelju studija *Bauera* i suradnika (12) pokazalo se da je akrecija kalcija kod odraslih ljudi oko 0.5 g dnevno, a izmjenljivi dio iznosi oko 5 g kalcija.

Harrison, Kostial i *Howells* (13) su pokazali da se 23% kalcija u skeletu odraslih, a 6% u skeletu mladih štakora nalazi u labilnoj frakciji. Labilna frakcija je, prema mišljenju autora, sastavljena od jednakih dijelova kosti formirane ranije, ali još labilne, i nove kosti stvorene za perioda rasta.

Ostali aspekti metabolizma kalcija obrađeni su u daljim poglavljima.

Fosfor. – Među mineralima koji se nalaze u kostima pripada, uz kalcij, najvažnije mjesto fosforu. Kretanje fosfora unutar i između tekućih prostora tijela, kao i između tekućina i kosti, događa se neprekidno, i otprilike istom brzinom kao i kretanje kalcija. Upotrebom radioaktivnog fosfora (P-32) u eksperimentalnoj tehnici napredovalo je upoznavanje metabolizma fosfata. Sav, ili skoro sav fosfor koji se nalazi u tijelu u formi je derivata ortofosforne (H_3PO_4) ili pirofosforne ($H_4P_2O_7$) kiseline. Od otprilike 700 g fosfora, koliko ga ima u tijelu odrasle osobe, 600 g fosfora se nalazi u skeletu. *Michell* (14) je iznio da tijelo sadržava oko 540 g P kod 70 kg teške osobe, a od toga je 90% u skeletu (oko 480 g). Dnevna potreba fosfora (1 g za odrasle osobe, a nešto više za djecu u razvoju) može se zadovoljiti mlijekom (i njegovim proizvodima), nekim žitaricama, mesom i jajima. Prvi efekt nedovoljne količine fosfora u organizmu očituje se u nedovoljnoj kalcifikaciji kosti. On je, naime, neophodan za gradnju definitivnih koštanih kristala. Kod životinja u rastu nastaju u slučaju ekstremnog nedostatka fosfora (ili kalcija, ili vitamina D) duboke promjene u mineralizaciji kosti. U »Recommended Dietary Allowances« (15) je rečeno da hrana koja zadovoljava potrebu organizma na kalciju i proteinima sasvim sigurno u dovoljnoj mjeri snabdijeva organizam i fosforom.

Apsorpcija fosfora u tankom crijevu je vrlo brza. *Cramer* (16) je uspoređivao apsorpciju P-32 i Sr-89, i našao da je nakon 30 min. bio fosfor maksimalno apsorbiran, dok je stroncij kasnio 20–30 min. *Harrison* i *Harrison* (17) su pokusima in vitro pokazali da se apsorpcija fosfora u tankom crijevu odvija aktivnim transportom, a čini se da je za to potrebno prisustvo kalcija.

Homeostazu fosfora u plazmi je teško objasniti, jer on nije u ravnoteži samo s fosforom iz kosti, nego i s organskim sastojcima koji nastaju kao rezultat stanične aktivnosti. *Howard* (18) smatra da je za održavanje nivoa fosfora u plazmi važniji fosfor iz stanica nego iz kosti.

Lax sa suradnicima ispitivao je na štakorima prelaz fosfora iz jednog tjelesnog prostora u drugi. On je izračunavao i koliko se vremena atom

fosfora zadržava u pojedinom prostoru. Prema njegovim pretpostavka-
ma, to vrijeme iznosi od 2.8 do 393 sata, a ovisi o metaboličkoj aktiv-
nosti tkiva i dulje je kod manje aktivnih tkiva. Najintenzivniju izmjenu
imaju kosti i zubi. Prosječno vrijeme zadržavanja fosfora u tim tkivima
je 95.6 sati.

Eliminacijom fosfora iz ljudskog organizma bavio se dosta *Steendijk*
(20). Fosfor se filtrira preko glomerularne membrane, a djelomice se re-
apsorbira u tubulima. Kad je smanjena crijevna apsorpcija fosfora, opa-
da jako i njegova urinarna ekskrecija. Još je diskutabilno da li postoji
i sekrecija fosfora u tubulima. Nesumnjivo je dokazano da u eliminaciji
fosfora iz organizma pripada važna uloga paratiroidnoj žlijezdi. Uz nje-
zino se djelovanje smanjuje reapsorpcija fosfora u proksimalnom i di-
stalnom segmentu nefrona.

Ostali minerali. – U solima kosti nalaze se i ioni magnezija, kalcija,
natrija i karbonata. Istraživanja pomoću difrakcije rendgenskih zraka
pokazuju da spomenute soli ne stvaraju prave kristale nego se apsorbi-
raju na površini hidroksiapatita.

Koliko je poznato, ne postoji homeostatski mehanizam za regulaciju
izmjene magnezija između krvi i kosti. U slučaju jakog nedostatka mag-
nezija, jedna trećina njegova sadržaja u skeletu može biti mobilizirana.
To je omogućeno prelazom njegovih labilno vezanih iona iz kosti u cir-
kulirajuće tekućine (21).

U skeletu se nalazi polovica od ukupnog tjelesnog sadržaja natrija.
Otpriblike jedna trećina natrija iz koštanih minerala je izmjenljiva, dok
su dvije trećine neizmjenljive (22). Čini se da kost nije rezervoar natrija
za tjelesnu tekućinu, jer je ukupni natrij u kostima toliki koliko ga se
normalno u jednom tjednu primi hranom.

Karbonati, kao i prije spomenuti minerali, nalaze se u kostima u iz-
mjenljivoj i neizmjenljivoj frakciji. *Buchanan* i *Naka* (23) su našli da
se 30% od ukupnih karbonata iz kosti nadomjesti za 12 dana. U istim je
pokusima primijećeno da se nakon daljih 78 dana zamijenilo svega 15%
C-14 O₂.

Barij je, kao i ostale alkalne zemlje koje se nalaze u organizmu, loka-
liziran skoro isključivo u skeletu. *Bauer* (24) je mladim štakorima para-
lelno davao Ca-45 i Ba-140 i našao da je veličina izmjenljivog prostora
jednaka za oba elementa. Kasnije su *Bauer* i suradnici (25) tačnijim iz-
računavanjem akrecije našli da je ona 1.3 do 2.4 puta veća za barij nego
za kalcij.

Stroncij se u organizmu nalazi u minimalnim količinama, ali je od na-
ročitog značaja jer može u kristalima hidroksiapatita nadomjestiti kalcij.
Specijalnu pažnju istraživača privukao je Sr-90, koji se nalazi u atmo-
sferi kao jedan od produkata fisije zbog svoga dugog vremena polura-
spada. U narednim poglavljima metabolizam stroncija je obrađen de-
taljnije.

KOMPARATIVNI METABOLIZAM KALCIJA I STRONCIJA

Kalcij je po količini peti element u ljudskom organizmu, i najvažniji od njegovih strukturnih elemenata (26). Glavni putevi u metabolizmu kalcija su apsorpcija, transport u tijelu na različita mjesta, depozicija i odstranjenje iz kosti, zubi i ostalih kalcificirajućih struktura, i ekskrecija urinom i fecesom. Ti putevi obuhvataju tri podsistema: 1. gastrointestinalni trakt, 2. skelet i ostala mineralizirana tkiva, i 3. tjelesne tekućine, organe i meka tkiva (27).

Od 1955. god. do danas napravljeno je dosta eksperimenata radi ispitivanja metabolizma kalcija i stroncija i određivanja fizioloških procesa koji uzrokuju različito ponašanje obaju elemenata u organizmu. Iako se stroncij u ljudskom organizmu vlada kvalitativno slično kalciju, postoje među njima veoma važne kvantitativne razlike u apsorpciji i ekskreciji, koje određuju koliko će se pojedinog elementa deponirati u skeletu. U kosti stroncij prati metabolizam kalcija, ali to nije tako u svim organima. Biološke membrane u intestinalnom traktu, bubrezima, mliječnoj žlijezdi i placenti očito mogu razlikovati kalcij od stroncija. Mnogobrojni i temeljiti radovi s tog područja doveli su do zaključka da se kalcij (u odnosu na stroncij) preferira kod mnogih životinjskih vrsta pa i kod čovjeka.

Comar, koji se mnogo bavio ispitivanjem komparativnog metabolizma ovih dvaju iona, smatrao je da njihov međusobni omjer (Sr/Ca) u tijelu ovisi o tom omjeru u hrani i ukupnoj diskriminaciji organizma prema stronciju. Radi bržeg i lakšeg uočavanja razlika između metabolizma kalcija i stroncija *Comar* je s *Wassermanom* i *Noldom* (28) uveo termin »Strontium-Calcium Observed Ratio« odnosno »OR«. Taj termin obuhvata sve fiziološke procese u organizmu, koji uzrokuju diskriminaciju prema stronciju; naime, u odnosu na stroncij, više se kalcija apsorbira iz probavnog trakta, više se kalcija luči iz krvi u mlijeko i prelazi placentarnu barijeru, a manje se eliminira urinom. Prema tome, OR, koji se u principu izražava kao $\frac{\text{Sr/Ca}}{\text{Sr/Ca}_{\text{prekursora}}}$ određenog uzorka,

možemo prema potrebi prikazati npr. ovako:

$$\text{OR}_{\text{kost/hrana}} = \frac{\text{Sr/Ca}_{\text{kost}}}{\text{Sr/Ca}_{\text{hrana}}}$$

Da bi označili dio opće diskriminacije prema Sr koja je rezultat jednog određenog fiziološkog procesa, predložio je *Comar*, sa suradnicima termin »Strontium-Calcium Discrimination Factor« (DF). Npr. $\text{DF}_{\text{urinarni}}$ pokazuje koliko od ukupne diskriminacije organizma prema stronciju, u odnosu na kalcij, nastaje kao rezultat različitog ponašanja obaju iona u bubrezima.

Usprkos nesumnjivoj koristi takvih indeksa, potrebno je, prema mišljenju većine autora, pored izražavanja rezultata u obliku OR i DF, kad je god to moguće te podatke izraziti i u apsolutnim količinama stabilnih ili radioaktivnih izotopa tih elemenata.

Kornberg (29) je npr. pružio eksperimentalne dokaze za kritiku OR kao baze u procjenama opasnosti od radioaktivnih padavina. OR po definiciji treba da je konstanta. Pokusi, međutim, pokazuju da OR zavisi od koncentracije jednog od elemenata određenog para u prekursoru, a mijenja se i u vremenu. Do takvih promjena dolazi ako se mijenja količina samo jednog elementa (npr. u hrani), dok se drugi drži konstantnim.

Kornberg se kritički odnosi naročito na mogućnost primjene OR, ako se radi o jedinkama ili malim populacijama. Za velike populacije korisnost OR vrijedi uz izvjesnu opreznost u primjeni.

Nasuprot tome, *Kornberg* smatra da je OR veličina korisna u fundamentalnoj biologiji. Npr., jedno od tumačenja promjena OR jeste da u biološkom ciklusu postoje dva ili više različitih transportnih mehanizama za elemente određenog para.

Apsorpcija kalcija i stroncija iz probavnog trakta

Poznato je da se dvovaljani kationi koji dopijaju u organizam, većim dijelom u probavnom traktu ne apsorbiraju. Samo jedan manji dio prolazi kroz crijevnu stijenku.

Od svih mjesta u organizmu, na kojima se vrši diskriminacija prema Sr u odnosu na Ca, najvažniji je gastrointestinalni trakt. Zahvaljujući podacima iz pokusa na izoliranoj crijevnoj vreći, dobili smo točniji uvid u mehanizam apsorpcije kalcija i stroncija.

Iz eksperimentalnih podataka (30) se vidi da od ukupne diskriminacije organizma prema stronciju otpada na crijevo 90%. $DF_{\text{apsorpcije}}$ pokazuje da apsorpcija Sr u intestinalnom traktu iznosi svega 0.4–0.7 vrijednosti apsorbiranog Ca [0.4 koze, *Jones* i *Mackie* (31); 0.7 – ljudi, *Spencer* i sur. (32)].

Schachter i *Rosen* (33) su demonstrirali da se kalcij kroz stijenku duodenalnog segmenta štakorskog i zečjeg crijeva prenosi aktivno, tj. protiv gradijenta koncentracije i elektropotencijala. Stroncij se, za razliku od kalcija, ne prenosi protiv gradijenta koncentracije i njegovo je kretanje od lumena crijeva prema plazmi rezultat pasivne difuzije (34). *Jones* i *Coid* (35) su pokazali da je i prelaženje Sr iz krvi u lumen tankog crijeva direktno proporcionalno njegovoj koncentraciji u krvi. Naime, neposredno nakon i. v. aplikacije radioaktivnog stroncija, tj. kad mu je koncentracija u krvi najviša, i prelaz u lumen crijeva je najintenzivniji. Da je kretanje Sr kroz intestinalnu membranu pasivno, potvrđuju i rezultati *Dumonta* i suradnika (36).

Zanimljivi su rezultati *Wassermana* (37) koji je u pokusima s radioaktivnim stroncijem i kalcijem pokazao da Sr-85 ne prati aktivni transport Ca-45 od mukoze do seroze duodenuma. Naprotiv, u ilcumu je primijetio da se Sr-85, a ne Ca-45, transportira aktivno (protiv gradijenta koncentracije), ali u obratnom smjeru, tj. od seroze k mukozi crijeva.

Vrlo se vjerojatno kalcij apsorbira iz crijeva i aktivnim i pasivnim transportnim mehanizmom, dok stroncij prelazi pasivno.

Transport Ca i Sr u tjelesnim tekućinama

Kad se kalcij i stroncij apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta i dopiju u krvotok, započinje njihova filtracija kroz kapilare.

Samachson i Lederer (38) su pod raznim okolnostima ispitivali ultrafiltrabilnost kalcija i stroncija u serumu. U svim se uvjetima (različiti pH, veće ili manje količine prisutnog stabilnog stroncija, sobna ili tjelesna temperatura) u ultrafiltratu nalazilo više stroncija nego kalcija; kod temperature od 37.5° C filtriralo se 60% stroncija i svega 40% kalcija. Autori su iz toga zaključili da je kalcij vezan za serumske proteine čvršće nego stroncij, odnosno da stroncija ostaje više u slobodnoj formi.

Samachson je sa suradnicima (39) ispitivao prelaz kalcija i stroncija iz ljudske plazme u peritonealnu, pleuralnu i intersticijalnu tekućinu. Omjer radioaktivnog kalcija i stroncija u peritonealnoj tekućini odgovarao je ultrafiltratu, iako je visoki sadržaj proteina pokazivao da se ne radi o ultrafiltratu. U intersticijalnu tekućinu oba su iona prelazila jednakom brzinom, a u pleuralnu tekućinu bio je prelaz Sr-85 brži. Godinu dana prije (1959) primijetili su *Samachson* i suradnici (40) da je prelaz kalcija i stroncija iz plazme u cerebrospinalnu tekućinu jednak. S obzirom na to da je manje stroncija vezano za plazmatske proteine, može se zaključiti da ova membrana vrši diskriminaciju prema stronciju u korist kalcija.

Detaljnije su razlike u vezivanju kalcija i stroncija na serumske proteine ispitivali *Carr* i njegovi suradnici. Još 1955. god. *Carr* i *Woods* (41) su zapazili da serumski albumini jednako vežu kalcij i stroncij. To je pokusima 1962. god. (42) potvrđeno, a osim toga je primijećeno da se diskriminacija prema stronciju, koja u serumu postoji, može pripisati frakciji globulina. Rezultati njihovih eksperimenata, međutim, nisu ukazali ni na jednu određenu supstanciju koja uzrokuje tu malu ali persistirajuću diskriminaciju između stroncija i kalcija u čitavom serumu.

Kara, Samachson i *Spencer* (43) su također smatrali da veća ultrafiltrabilnost radioaktivnog stroncija pokazuje da se on slabije veže za proteine u plazmi od radiokalcija. U njihovim su pokusima kod normalne osobe prosječne vrijednosti ultrafiltriranog Ca-45 bile 55.1%, a Sr-85 67.1%, dok je omjer Sr-85/Ca-45 bio 1.22.

Na temelju dosadašnjih podataka može se smatrati da diskriminacija stroncija u odnosu na kalcij, koja u tkivnim tekućinama nesumnjivo postoji, nastaje zbog čvršćeg vezivanja kalcija za proteine.

Bubrežna diskriminacija stroncija

Bubrezima pripada, uz gastrointestinalni trakt, najvažnija uloga u diskriminaciji organizma prema stronciju u odnosu na kalcij.

MacDonald, Noyes i Lorick (44) su primijetili da nakon oštećenja bubrega živinim kloridom ili totalne nefrektomije nestaje ranije primijećena razlika u količini deponiranog radioaktivnog stroncija i kalcija u skeletu štakora. Prema podacima *Jonesa i Mackiea* (31) bubrežna selekcija između Ca i Sr iznosi 6 : 1. DF_{urinarni} je kod krave i koze 0.7 [*Comar i sur.* (45)], kod ovce 0.6 [*Jones i Mackie* (31)], a 0.8 kod štakora [*Comar i sur.* (28)].

Malo je vjerojatno da se diskriminacija prema stronciju vrši uglavnom u bubrežnim glomerulima. Glomerularna je filtracija, naime, fizički proces u kojem nije moguće razlikovati ione po veličini među sobom toliko slične kao što su to Ca i Sr (46). Smatra se da je razlika u tubularnoj reapsorpciji kalcija i stroncija glavni uzrok renalne diskriminacije prema Sr. Tome u prilog govore rezultati *Samachsona* (47) i *Spencer-Laszla* (47). Oni su kod 45 pacijenata ispitivali urinarnu ekskreciju Sr-85 i stabilnog kalcija (nakon p. o. i i. v. aplikacije). Kod svih su pacijenata primijetili da je veća tubularna reapsorpcija Ca nego Sr.

Zapažanja *Mackenzie Walsera* i *Brian Robinsona* (48), međutim, govore u prilog glomerularnoj diskriminaciji. Oni su pokazali da je količina reapsorbiranog kalcija i stroncija proporcionalna njihovoj koncentraciji u tubularnoj tekućini; prema tome se Sr diskriminira već prije tubula.

Diskriminacija stroncija u kosti

Većina se autora slaže u tome da je kod štakora skeletna diskriminacija prema stronciju minimalna ili da nije čak nikakva (49, 28).

Lengemann (50, 51) je diskriminaciju prema stronciju proučavao na kostima pilećeg i štakorskog embrija uzgajanima u tkivnoj kulturi, kojoj je dodao radioaktivni stroncij i kalcij. On je upozorio da se kost ne ponaša jednako u kratkotrajnim i dugotrajnim pokusima. Nakon dvosatnog stajanja u radioaktivnoj otopini bio je, naime, omjer Sr/Ca u ispitivanoj kosti 1.08, dok je nakon nekoliko dana taj omjer bio svega 0.80. *Lengemann* je smatrao da Ca i Sr akumuliraju u labilnoj frakciji kosti bez ikakve diskriminacije, a kasnije se inkorporiraju u stabilniji dio kosti; tek u tom drugom procesu vrši se diskriminacija prema stronciju. U prilog mišljenju da i u kosti postoji diskriminacija prema stron-

ciju govore i rezultati *Samachsona* i *Lederera* (52). Oni su koštano tkivo ekvilibrirali radioaktivnom otopinom i primijetili da se u kosti deponira više Ca nego Sr s faktorom 1.2–1.4. *Likins* i suradnici (53) su selekciju prema Sr dovodili u vezu s veličinom koštanih kristala. Primijetili su, naime, da kristali hidroksiapatita što su veći jače diskriminiraju stroncij.

Prema podacima *Lengemanna* (51) i *Talmagea* (54) iz kosti izlazi 1.2–1.3 puta više Sr nego Ca. *Talmage*, međutim, smatra da u kost i ulazi više Sr nego Ca (faktor 1.3–1.6).

Bez obzira na iznesene rezultate i mišljenja, može se reći da je doprinos skeletne diskriminacije stroncija u komparaciji s drugim diskriminatornim procesima u organizmu minimalan.

Diskriminacija prema Sr u placenti i mliječnoj žlijezdi

Zahvaljujući diskriminatornoj barijeri u placenti i mliječnoj žlijezdi, omjer Sr/Ca u fetusu, odnosno dojenčetu, mnogo je povoljniji nego u krvi majke. To je naročito važno, jer mladi organizam ima znatno manju sposobnost selekcije između kalcija i stroncija nego odrasli.

Da se u placenti Sr, u odnosu na Ca, diskriminira pokazuju vrijednosti $OR_{\text{fetus/majka}}$, koje se kreću od 0.4 kod ovce (55) do 0.7 kod štakora (56).

Wasserman (57) je dokazao da se u placenti diskriminacija prema stronciju vrši u jednome smjeru, tj. od majke do fetusa. Nakon injiciranja radioaktivnog stroncija i kalcija u fetus štakora, njihov je omjer u ženki iznosio oko 1.2; naprotiv, kad su se isti izotopi aplicirali ženki omjer Sr/Ca u fetusu bio je svega 0.55. Kao što se vidi, količina Sr koja prođe kroz placentu od majke do fetusa za polovicu je manja od vrijednosti kalcija.

Interesantni su pokusi koje su *Mac Donald* i suradnici (58) vršili na margarcima. Oni su istovremeno koristili dvije vrste radioaktivnog stroncija. Sr-90 su injicirali u venu femoralis ženke, a Sr-85 u fetalni krvotok. Na temelju tih pokusa oni su zaključili da, iako stroncij prolazi kroz placentu u oba smjera, ipak je njegova depozicija u fetusu manja kad se injicira u krvotok majke. U fetusu je, naime, ostalo 27% radiostroncija nakon njegove aplikacije u fetalni krvotok, a svega 5% kad su ga injicirali u majčin krvotok.

Zanimljivi su i rezultati *J. Rivera* (59). On je, uzimajući krv s obje strane ljudske placentе, našao da je omjer

$$\frac{\text{Sr u dojenačkoj strani}}{\text{Sr u majčinoj strani}} = 0.82.$$

Taj podatak govori da postoji placentalna diskriminacija prema stronciju kod ljudi, ali da je nešto manja nego kod životinja (kod štakorskog je fetusa Sr/Ca omjer 0.55–0.65 majčine vrijednosti, a kod zeca čak 0.49).

U mliječnoj žlijezdi diskriminacija prema stronciju izražena je kao $OR_{\text{mlijeko/plazma}}$, varira od 0.4–0.5 kod koza pa do 0.8 kod krava (45).

Do sada je mehanizam diskriminacije prema stronciju u mliječnoj žlijezdi nepoznat. Moguće je da se i tu, kao i na drugim membranama, kalcij, za razliku od stroncija, kreće aktivnim transportom. Vezivanje na proteine ne može biti razlog diskriminaciji prema Sr u mliječnoj žlijezdi, jer je kalcij znatno čvršće vezan za krvne bjelančevine nego stroncij (38).

Prema podacima *Twardocka* i suradnika (60), proteini u mlijeku imaju znatno veći afinitet prema stronciju nego prema kalciju.

Da je barijera u mliječnoj žlijezdi jednosmjerna (od krvi prema mlijeku) pokazali su *Twardock* i *Comar* (61). Kad su, naime, radioaktivni stroncij i kalcij injicirali u krv našli su u mlijeku više Ca, dok isti radioizotopi injicirani u mliječnu žlijezdu dospjevaju u krv u jednakim količinama.

Osim spomenutih organa, neki su autori primijetili i na drugim mjestima u organizmu sposobnost selekcije između kalcija i stroncija. Tako su *Eisenberg* i *Gordon* (62) našli da ljudske žlijezde znojnice diskriminiraju stroncij, a *Dreisbach* (63) je primijetio da su slinovnice retinirale više Ca-45 nego Sr-85 (s faktorom 4.6 : 1). U slini je diskriminacija bila manja nego u žlijezdanom tkivu.

Važnost diskriminacije Sr u tim organima od sasvim je sporednog značaja za opću diskriminaciju organizma prema stronciju.

FAKTORI KOJI UTJEČU NA METABOLIZAM Ca i Sr

Prehrambeni faktori

U literaturi ima mnogo podataka o pokušajima da se kojekakvim prehrambenim sredstvima djeluje na metabolizam kalcija i stroncija. Cilj većine tih radova bio je naći sredstvo kojim bi se smanjila depozicija radioaktivnog stroncija u skeletu a da se pri tome što manje mijenja normalni metabolizam kalcija. Nastojalo se naći sredstvo kojim bi se selektivno smanjila njegova apsorpcija iz probavnog trakta, dok bi kalcij neometano prolazio kroz crijevnu stijenku. Iz daljeg će se izlaganja vidjeti da većina upotrijebljenih prehrambenih mjera nije dovela do željenih rezultata.

Wasserman, *Comar* i *Nold* (64) (1956) su ispitivali djelovanje raznih tvari na apsorpciju Ca-45 i Sr-89 iz probavnog trakta štakora. Našli su da L-lysin i L-arginin najjače pospješuju mineralnu apsorpciju, ali da laktoza djeluje znatno jače od aminokiselina. Oni su, analizirajući omjer Sr/Ca u femurima ispitivanih štakora, našli da sve ove supstancije jače stimuliraju apsorpciju stroncija nego kalcija. Isto tako druge vrste karbohidrata (npr. rafinoza, celobioza, riboza) ubrzavaju crijevnu apsorpciju

radiostroncija (65). Vjerojatno je to razlog nižoj diskriminaciji prema stronciju, ako su štakori hranjeni mliječnom hranom (OR = 0.57) nego ako su isključivo na nemliječnoj prehrani (OR = 0.27) (64).

Ispitivanja na pojedinim segmentima tankog crijeva su pokazala da se injekcijama laktoze, lizina ili glukoze u ileumu povećava ukupna apsorpcija radioaktivnog kalcija i stroncija. Činjenica da u duodenumu i jejunumu to nije zapaženo, nameće misao da u pojedinim dijelovima tankog crijeva postoje razlike u mehanizmu apsorpcije (66).

Poznato je da je crijevna apsorpcija kalcija zavisna od prehranbenog stanja životinje. *Bruce* (67) je dokazao da izgladnjeli štakori apsorbiraju i 3 puta veće količine radiostroncija nego kontrolne životinje.

Osim spomenutih sastojaka hrane, ispitivalo se i djelovanje nekih iona na metabolizam kalcija, odnosno stroncija.

O sulfatima kao sredstvu za smanjenje ulaska radioaktivnog Sr iz probavnog trakta postoje suprotna mišljenja. *Mac Donald* i suradnici (44) su od svih supstancija koje su istraživali smatrali magnezijev ili natrijev sulfat kao najuspješnije sredstvo za smanjenje apsorpcije radioaktivnog stroncija iz probavnog trakta. *Rubanovskaja* i *Ushakova* (68, 69) su štakorima davale sondom Sr-89 i magnezijev sulfat. Ni nakon jednokratne, a ni nakon višekratne primjene sulfata nisu primijetile značajan efekt na crijevnu apsorpciju stroncija. Iz rezultata pokusa koji su napravljeni u Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu vidi se da sulfati ne snižuju znatno apsorpciju stroncija iz probavnog trakta u slučaju kronične oralne kontaminacije štakora (70).

Volf (71), na temelju svojih iskustava s ljudima, smatra da je barijev sulfat sredstvo izbora za sprečavanje crijevne apsorpcije radiostroncija nakon jednokratne, peroralne (akcidentalne) kontaminacije.

Bilo je pokušaja da se dodavanjem stabilnog stroncija u hranu eksperimentalnih životinja djeluje na apsorpciju radiostroncija u organizmu. Međutim, rezultati pokazuju da se na taj način ne smanjuje bitno depozicija radioaktivnog stroncija u skletu (72, 68, 73, 74).

Hegsted i *Bresnahan* (75) su ispitivali djelovanje hrane s različitim količinama kalcija i stroncija na deponiranje radiostroncija u skeletu mladih štakora. Prema njihovim zapažanjima, male količine stabilnog stroncija nemaju djelovanja, dok su veće smanjivale depoziciju radioaktivnog stroncija u skeletu.

Zbog kemijske i metaboličke sličnosti kalcija i stroncija, i naročito zbog toga što oba iona imaju jednak put u biološkom ciklusu, mnogi su autori ispitivali mogućnost smanjenja retencije radiostroncija u organizmu povišenjem nivoa kalcija u hrani [*Wasserman*, *Comar* i *Papadopoulou* (76), i *Wasserman* i *Comar* (77)]. Nade koje su polagane na tu metodu pokazale su se opravdanim, jer se, doista, dizanjem nivoa kalcija u hrani smanjuje retencija radiostroncija u organizmu eksperimentalnih životinja. *Palmer* i *Thompson* (78) su tehnikom intestinalne perfuzije proučavali apsorpciju Ca-45 i Sr-85 kod štakora. Dodatkom sta-

bilnog kalcija perfuzionoj otopini smanjio se procent apsorbiranog radiostroncija i radiokalcija. Oni su te rezultate 1964. god. potvrdili (79). Četverostrukim povišenjem dijetnog kalcija (0.5 do 2.0%) u 200 dana hranjenja smanjio se, naime, nivo stroncija-90 u kostima na polovicu.

Ti su rezultati naišli na opće priznanje i ishrana s povišenim sadržajem kalcija preporučuje se kao jedna od mjera za prevenciju apsorpcije radioaktivnog stroncija iz probavnog trakta štakora.

Kod ljudi su *Cohn* i suradnici (8) primijetili da se djelovanje kalcija razlikuje; dodatkom kalcijeva glukonata hrani smanjuje se, naime, ekskrecija Sr-85.

Pokusi napravljeni u Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu potvrđuju efikasnost povišenog sadržaja kalcija u hrani eksperimentalnih životinja. Povišenjem nivoa kalcija u dijeti od 0.4 na 2.4% postiže se, naime, sniženje sadržaja radioaktivnog stroncija u skeletu od otprilike 40–50%. U isto se vrijeme sadržaj radioaktivnog kalcija u skeletu snizio znatno više, tj. gotovo 4 puta. Potvrđeni su i radovi *Nelsona* (81); povišeni sadržaj Ca u dijeti ne utječe, naime, na eliminaciju već apsorbiranog radioaktivnog stroncija u organizmu (82).

U literaturi ima podataka i o pokušajima da se variranjem količine fosfora u hrani djeluje na metabolizam kalcija i stroncija eksperimentalnih životinja. Međutim, većina tih podataka govori o djelovanju drastičnog sniženja fosfora u hrani na eliminaciju radioaktivnog stroncija iz organizma (83, 84, 85, 86). To je sniženje sadržaja fosfora u hrani dovelo do manje skeletne retencije radiostroncija, ali ujedno i do demineralizacije kostiju, i katkad je trebalo prekinuti takvu dijetu da bi životinje mogle ostati žive (84).

Postoji malo podataka o utjecaju manjih varijacija sadržaja fosfora u hrani na apsorpciju stroncija iz probavnog trakta (77, 87). Stoga su to zanimljiviji rezultati do kojih se došlo u Institutu za medicinska istraživanja u Zagrebu (88). Ova je grupa uspjela povišenjem sadržaja fosfora u hrani od 0.5 do 1.3% (što je još u fiziološkim granicama) znatno sniziti gastrointestinalnu apsorpciju stroncija, a to se očitovalo u sniženju retencije radioaktivnog stroncija u skeletu štakora za oko 40%. Pokusi u kojima se varirao sadržaj fosfata u hrani gravidne ženke štakora, odnosno dojilje, pokazuju da se povišenjem fosfata u hrani od 0.5 na 1.5% smanjuje retencija radioaktivnog stroncija u skeletu tek okoćenog i dojenog štakora za oko 30% (89).

Radi ocjenjivanja vrijednosti ovih rezultata, dobro ih je usporediti s rezultatima prije navedenih američkih autora, koji su uspjeli apsorpciju radioaktivnog stroncija iz probavnog trakta smanjiti povišenjem sadržaja Ca u dijeti.

Povišenje nivoa Ca u dijeti (u fiziološkim granicama) izaziva smanjenje retencije radioaktivnog Sr u skeletu, ali u isto vrijeme zbog jačeg djelovanja na Ca (u komparaciji sa Sr) snizuje se diskriminacija organizma prema stronciju (Sr/Ca omjer raste) (90). Naprotiv, povišenjem količine fosfora u hrani postiže se povoljniji efekt, tj. povećava se diskri-

minacija prema stronciju u odnosu na kalcij. Osim toga, primijećeno je da je potreban vrlo dugi period ishrane određenom količinom kalcija prije ingestije radioaktivnog stroncija, da bi došlo do njegova povoljnog djelovanja (91). Ali u slučaju dijete s povišenim sadržajem fosfata nije bitno trajanje perioda ishrane, jer se efekt fosfora postiže već nakon jednodnevnog primanja eksperimentalne hrane (88).

Rezultati najnovijih pokusa koji su napravljeni u Institutu za med. istraživanja u Zagrebu (92) pokazuju da se optimalno sniženje apsorpcije radioaktivnog stroncija u probavnom traktu postiže istovremenim povišenjem kalcija i fosfata u hrani. Ovo je djelovanje ovisno o apsolutnim količinama kalcija i fosfata, a nije ovisno o međusobnom omjeru kalcija i fosfata u hrani. Životinje hranjene dijetom koja je sadržavala 2,4% kalcija i 2% fosfora pokazuju sniženje skeletne retencije Sr-85 četiri puta u odnosu na životinje koje su bile na dijeti koja je sadržavala 1% kalcija i 0,5% fosfora.

Vitamin D

Čini se da je aktivna komponenta apsorpcije kalcija ovisna o prisutnosti D vitamina u tkivima organizma. *Schachter* i *Rosen* (33) i *Schachter* i suradnici (93) su u pokusima in vitro pokazali da se prisutnošću vitamina D značajno povećava transport kalcija kroz stijenku proksimalnog dijela tankog crijeva. Iste su rezultate dobili *Williams* i suradnici (94) na štakorima, a *Wasserman* (95) na pilićima. *Wasserman* je, osim toga, svojim pokusima pokazao da efekt vitamina D nije specifičan za kalcij; taj vitamin pospješuje, naime, apsorpciju niza drugih elemenata (naročito dvovaljanih kationa). O načinu djelovanja vitamina D na apsorpciju kalcija postoji nekoliko mišljenja. *Schachter* i suradnici (96) smatraju da on djeluje kao nosilac za kalcij, dok prema mišljenju *Harrisona* i *Harrisona* (97) vitamin D olakšava prolaz kroz staničnu membranu, odnosno difuzibilnost kalcija je u tankom crijevu povećana pod djelovanjem D vitamina. Ispitivanja *Harrisona* pokazuju također da se efekt D vitamina ne mijenja sniženjem oksidativnih procesa (djelovanjem cijanida, anaerobnih uvjeta ili niske temperature).

Osim opisanog djelovanja na apsorpciju kalcija u gastrointestinalnom traktu, čini se da postoji i direktno djelovanje vitamina D na kost. Već je 1932 *Harris* (98) iznio svoje zapažanje da se u slučaju D hipervitaminoze, a uz normalno primanje kalcija hranom, primjećuju resorptivne promjene na kostima.

Mellanby (99) je, na temelju pokusa koje je vršio na rahitičnim psima, iznio da djelovanje D vitamina ovisi o primljenoj dozi. Dok je 20 i. j. na dan dovoljno da se izazove maksimalna intestinalna apsorpcija kalcija, mnogo su veće doze potrebne za restituciju koštanih lezija. Te su rezultate potvrdili *Carlsson* i *Lindquist* (100). Oni su našli da 10 i 1000

i. j. D vitamina pospješuje jednako apsorpciju kalcija, ali je ona veća doza (tj. 1000 i. j.) bila znatno efikasnija u normaliziranju nivoa serumskog kalcija. Na temelju ovih rezultata čini se malo vjerojatnim da se nivo serumskog kalcija može normalizirati vitaminom D jedino zbog poboljšane apsorpcije kalcija.

Migicovsky (101) je iz pokusa s kalcijem-45 na pilićima zaključio da vitamin D stimulira i akreciju i resorpciju koštanog kalcija. Smatrao je da vitamin D ipak jače djeluje na akreciju nego na resorpciju. To je, svakako, teško uskladiti s eksperimentima naprijed citiranih autora, u kojima je vitamin D bio kadar povisiti nivo kalcija i fosfora u krvi direktnim djelovanjem na kost.

Postoji mogućnost da povišenje nivoa kalcija u serumu nastaje sekundarno nakon djelovanja vitamina D na metabolizam citrata. *Carlsson* i *Hollunger* (102), koji su ispitivali djelovanje D vitamina na kost i citrate u serumu, našli su, naime, da se djelovanjem tog vitamina u serumu paralelno povisuje uz kalcij i nivo citrata. Ta povezanost možda pokazuje neku uzročnu vezu. *Neuman* i suradnici (103) su smatrali da D vitamin stimulira stvaranje citronske kiseline u kosti; ona pak, zbog snižavanja lokalnog pH izaziva mobilizaciju koštanih soli. I in vitro se kod rahitičnih hrskavica povećava produkcija citrata nakon pretretmana životinja vitaminom D (104). Ali, kao što su *Nicolaysen* i *Eeg-Larsen* (105) pretpostavili, efekt citrata može biti i rezultat poboljšane apsorpcije kalcija i fosfora zbog formiranja kompleksa kalcijeva citrata, koji se apsorbira lakše nego kalcijev fosfat.

Iz svega do sada izloženog vidi se da vitamin D ne igra samo važnu ulogu u pospješavanju apsorpcije kalcija u tankom crijevu nego i u cjelokupnom metabolizmu toga minerala.

U literaturi ima dosta podataka i o utjecaju vitamina D na metabolizam stroncija. Većina se autora slaže u tome da vitamin D ne pospješuje samo apsorpciju kalcija nego i apsorpciju stroncija u tankom crijevu. Tako su *Mraz* i *Bacon* (106), koji su dodavali 7500 do 2.500.000 i. j. D_3 /1 kg štakorske hrane, zapazili da se povećanjem primljene doze D_3 vitamina povisuje količina apsorbiranog radioaktivnog stroncija (Sr-89) iz probavnog trakta. Paralelno s time povećava se urinarna, a smanjuje fekalna ekskrecija radiostroncija. Oni su primijetili da je djelovanje vitamina ovisno o njegovoj koncentraciji, ali i o duljini aplikacije. Naime, trodnevni period primanja D vitamina prije administracije radionuklida bio je efikasniji nego istovremeno davanje vitamina i stroncija.

Zapažanja *Workera* i *Migicovskoga* (107) su ista. Oni su upotrijebili više radioizotopa i primijetili da se djelovanje vitamina D ne ograničuje samo na Ca i Sr, već da on pospješuje i intestinalnu apsorpciju Zn-65, Cd-115, Mg-28 i Be-7.

Wasserman (95) je potvrdio nalaze navedenih autora. On je smatrao da spomenuti efekt nastaje zbog toga što vitamin D pospješuje prelaz nekih iona (među njima i Sr-85) kroz intestinalnu membranu.

Cini se da se i Ca i Sr bolje apsorbiraju u prisustvu vitamina D, dok se omjer apsorpcije ovih minerala ne mijenja (108).

Za razliku od do sada citiranih, postoji i podatak od *Greenberga* (109), prema kojem vitamin D (10.000 j. U. S. P/1 g težine štakora) nema nikakvo stimulirajuće djelovanje na apsorpciju stroncija iz probavnog trakta.

Mraz (110) je našao da se s porastom vitamina D u hrani povećava depozicija oralno apliciranog Sr-85 u tibijama pilića. Nakon intraperitonealne aplikacije radiostroncija dobio je upravo obratan rezultat. On je dozu od 20-200.000 i. j./kg D vitamina dao životinjama 3 tjedna prije aplikacije izotopa.

Rezultati pokusa u kojima se D vitamin dodavao štakorskoj hrani u količinama od 200-800 i. j./100 g hrane, pokazuju da D vitamin u toj dozi ne utječe na skeletnu retenciju kalcija ni stroncija (111).

Iz svega do sada izloženog o djelovanju vitamina D očito je da on nije važan samo za apsorpciju stroncija u gastrointestinalnom traktu, nego da mu pripada određena uloga i u metabolizmu stroncija u skeletu.

Paratiroidna žlijezda

Količina kalcija u krvi, a prema tome i u ostalim tjelesnim tekućinama, kompleksna je funkcija mnogih faktora, od kojih su od naročito značaja ravnoteža između kosti i krvi i funkcija paratiroidne žlijezde.

Postoje dvije teorije koje nastoje objasniti način djelovanja parathormona. Jedna, čiji je glavni nosilac *Albright* (112) smatra da je bubreg organ na koji paratiroideja primarno djeluje. Prema toj bi teoriji pojačana ekskrecija fosfora kroz bubrege dovela do sniženja sadržaja fosfata u serumu, a to izaziva intenzivno prelaženje kalcijskog fosfata iz kosti i time povišenje serumskog kalcija. Mnogi su autori kasnije posumnjali o ispravnosti ove teorije. Tako su *Stewart* i *Bowen* (113) uspjeli i kod nefrektomiranih pasa parathormonom izazivati povišenje serumskog kalcija, a *Talmage* (114) je sa suradnicima 1953. godine uspio nefrektomiranim i paratiroidektomiranim štakorima održavati konstantnu koncentraciju kalcija u serumu dodavanjem parathormona.

Prema shvaćanju druge grupe autora, parathormon djeluje direktno na kost otapajući je. *McLean* (116) također misli da se radilo o primarnom djelovanju na kost, a tek sekundarno na bubrege. Prema njegovoj bi teoriji cijeli proces održavanja serumskog kalcija na konstantnom nivou bio ovakav: ako količina kalcija u serumu opadne, nuzštitnjača pojačano luči svoj hormon, a to dovodi do aktivnog otapanja koštanih kristala pa time i do prelaza kalcija (i fosfora) u ekstracelularnu tekućinu. U tom momentu stupaju u akciju bubrezi, koji nastoje da se prapratno otopljeni fosfor izluči kroz urin. Pod djelovanjem parathormona,

naime, smanjuje se tubularna reapsorpcija fosfata (117, 118). *Albright* je svoju teoriju kasnije nešto modificirao prihvativši da parathormon u izvjesnim okolnostima djeluje direktno na kost, ali je u osnovi ostao pri mišljenju da je glavna aktivnost parathormona u reguliranju metabolizma kalcija i fosfora i da su koštane promjene, ako se one jave, rezultat pasivnih fizičko-kemijskih procesa.

U održavanju serumskog kalcija na konstantnom nivou pripada važna uloga i novo opisanom, hipokalcemičnom hormonu glandule paratiroideje – kalcitoninu. On snizuje količinu kalcija u krvi, a do njegovog lučenja dolazi kad se vrijednost serumskog kalcija povisi za otprilike 5% (120, 121). Prema mišljenju nekih autora, međutim, kalcitonin je hormon štitne žlijezde i njegova je produkcija neovisna o nuzštitnjači (122, 123).

Spomenimo ovdje da u posljednje vrijeme neki autori smatraju da prisustvo parathormona pospješuje apsorpciju kalcija iz gastrointestinalnog trakta (124). *Wasserman* i *Comar* (1961) nisu došli do jednakih rezultata (125).

Istraživanjem utjecaja parathormona na metabolizam stroncija bavio se *Tweedy* (126) još 1945. god. (na štakorima). On je našao da 500 Hansonovih jedinica toga hormona (apliciranog jednokratno) ne djeluje na retenciju i ekskreciju radioaktivnog stroncija. Ponavljajući istu dozu parathormona nakon 24 sata, primijetio je dosta značajne promjene. U odnosu na kontrolne životinje smanjila se retencija stroncija u femurima i njegova fekalna ekskrecija, a povećala se eliminacija stroncija urinom i deponiranje tog minerala u bubrežnom tkivu.

Da se ekstraktom paratiroideje povećava urinarna ekskrecija stroncija, pokazali su 1956. i *Bacon*, *Patrick* i *Hansard* (127). Oni su kod štakora tretiranih parathormonom zapazili i povećano deponiranje radioaktivnog stroncija u bubrezima.

Wasserman i *Comar* (125) tvrde da odstranjenje nuzštitnjače ne mijenja stupanj apsorpcije Sr-85 i Ca-45 5 i 24 dana iza operacije. Do tih su rezultata došli i pokusima in vivo (sa štakorima) i in vitro (s izoliranim segmentom tankoga crijeva).

Utjecajem hormona paratiroideje na metabolizam stroncija i kalcija bavio se dosta *Lengemann* (128) koji je koristio kosti pilećeg embrija. Ustanovio je da i mala količina ekstrakta paratiroideje (0.01, 0.1, 1.0 i 10 i. j./ml) smanjuje količinu stroncija-85 u kosti. On je smatrao da parathormon djeluje na sniženje sadržaja Sr-90 u kostima tako da povećava njegovo kretanje od kosti u tekućinu. Za cijelog njegova pokusa se pokazalo da prisutnost parathormona, u neku ruku, smanjuje diskriminaciju prema stronciju. U Institutu za medicinska istraživanja u Zagrebu vršeni su pokusi u kojima je jednoj grupi štakora operativno odstranjena nuzštitnjača, a drugoj je grupi životinja injiciran i. m. parathormon svakodnevno tokom 3 sedmice (ukupno 525 i. j.). Rezultati pokazuju jednako veliku skeletnu retenciju radiaktivnog kalcija i stroncija u obje grupe životinja (89).

MINERALNI METABOLIZAM Ca I Sr U MLADOM ORGANIZMU

Skelet je obično u stanju dinamičke ravnoteže, a to znači da su anabolički procesi u balansu s kataboličkim. To, međutim, ne vrijedi za organizam u rastu. Tada stvaranje kosti prevladava nad resorpcijom kosti. Ispitivanje mineralnog metabolizma kod mladog organizma i promjene koje nastaju ovisno o dobi bile su predmet mnogih istraživanja.

Rast skeleta obuhvata akreciju i remodeliranje minerala kosti, a to konačno rezultira u definitivnom obliku i veličini kosti. (Pod akrecijom razumijevamo ugrađivanje koštanih soli u neizmjenljivu frakciju kosti.) *Carlsson* (129) je pokusima na kostima štakora pokazao da je akrecija proporcionalna porastu tjelesne težine u cjelini, a da se starenjem akrecija smanjuje. *Carlsson* je našao da je akrecija u tibijama mladih štakora 2.4%, dok je po *Baueru* (130) ona kod odraslih štakora svega 0.7% od ukupnog sadržaja kalcija na dan.

Copp (131) je, također 1951. god., ispitivao utjecaj dobi i hrane s niskim sadržajem fosfora na kalcifikaciju i depoziciju nekih radioaktivnih metala u kost. Primijećeno je da skelet odraslih štakora prima radioizotope neprekidno prvi i drugi sat i maksimum postiže u četvrtom satu, dok skelet mladih štakora prihvata izotope mnogo brže i maksimum postiže u roku od 30 do 60 min.

Hansard je sa suradnicima (132) u pokusima na teladi zapazio da je apsorpcija radiokalcija najintenzivnija kod teladi najmlađe dobi, a smanjuje se sa starošću životinje. Svoje je rezultate *Hansard* potvrdio pokusima što ih je 1957. izvršio zajedno s *Crowderom* (133). I u tim je eksperimentima bila apsorpcija, retencija i ekskrecija kalcija najveća kod najmlađih štakora, rapidno se smanjivala u spolnoj zrelosti, a od onda se do starosti smanjivala postepeno. Ti rezultati potvrđuju i zaključke *Freydberga-Lukasa* i *Verzara* (134).

Pickering je sa suradnicima (135) ispitivao dinamiku rasta na skeletu mladih štakora. On je u svojim pokusima koristio čitave skelete ili duge kosti mladih, muških štakora u dobi od 1 do 75 dana. Primijetio je da je taj period života karakterističan po neprekidnim promjenama u kemijskom sastavu kosti. Zapazio je porast u mineralnim sastojcima kosti i relativno smanjenje u organskom matriksu. Količina kalcija (i magnezija) se u skeletu izvanredno brzo povećavala. Dok je kod poroda bilo u skeletu svega 12 mg kalcija, u 75. danu bilo ga je 1700 mg. U doba rasta, 65% kalcija primljenog hranom ušlo je u skelet, a 95% inkorporiranog kalcija-45 je bilo retinirano u skeletu usprkos intenzivnoj izmjeni koja se u to doba u skeletu odigrava. Na temelju svojih eksperimenata *Pickering* je zaključio da veličina promjena u kemijskom rastu i izmjeni nije jednaka u dugim kostima i cijelom skeletu.

Zbog karakteristika koje pokazuje mladi organizam (veća apsorpcija, brža i trajnija fiksacija kalcija u kostima) zanimljivo je znati kako se

takav organizam ponaša prema stronciju koji je u mnogočemu sličan kalciju. *Tutt* i *Vaughan* (136) su (još 1949) ispitivali ovisnost retencije i eliminacije Sr-89 i Sr-90 o dobi životinja (zečeva). I oni su našli da i retencija i eliminacija radioaktivnog stroncija ovise o starosti eksperimentalnih životinja. Kod zečeva od 6 tjedana retencija je iznosila 55%, od 6 mjeseci 20%, a kod odraslih svega 10% doze primljene intravenozno. Ekskrecija je varirala od 40% kod najmlađih do 70 ili 80% kod starijih životinja.

Isti su autori došli do zanimljivih zapažanja na temelju ispitivanja retencije radiostroncija kod dojilja i nedojilja. Pokazalo se da nedojilje retiniraju više od dojilja iste dobi. Kod dojilja od 6 mjeseci nađeno je svega 10% retinirane doze, dok je kod njihovih mladih količina radionuklida iznosila 20% majčine doze.

Postoji dosta studija o kretanju stroncija i kalcija između majke i fetusa. Tako je *E. M. Widdowson* (137) 1962 g. objavila sa suradnicima radnju o metabolizmu kalcija, stroncija i nekih drugih minerala u perinatalno doba. Primijetili su da je u amniotskoj tekućini viša koncentracija većine minerala nego u fetalnom urinu, jedino su stroncij i odnos Sr/Ca pokazivali više vrijednosti u obratnom smislu. Diskriminacija stroncija u odnosu na kalcij započinje već 24 sata iza rođenja većom reapsorpcijom kalcija u bubrežnim tubulima. Činjenica da mekonijum sadržava veće količine svih minerala nego fetalni urin i da je omjer Sr/Ca u njemu mnogo veći nego u amniotskoj tekućini pokazuje da se apsorpcija kalcija preferira u fetalnom gastrointestinalnom traktu.

Budući da je mlijeko glavna hrana dojenčadi, u praksi je od naročito značaja prvo: odnos stroncija (eventualno stroncija-90) i kalcija u mlijeku, i drugo: taj odnos u kostima dojenčadi. Takvim se ispitivanjima bavio *Loutit* (138) iz Jedinice za radiobiološka istraživanja u Harwellu. On je (1964) na temelju svojih pokusa pretpostavio da se s dosta sigurnosti može pretpostaviti da je odnos Sr-90/Ca u kostima dojenčadi (u prvoj godini njihova života) jednak otprilike jednoj četvrtini tog odnosa u mlijeku. On je našao da se ukupna diskriminacija prema stronciju, od mlijeka koje dojenče prima do njegova skeleta (faktor »kost/mlijeko«) može izraziti vrijednošću 0.25. Upozorio je da se faktor »kost/mlijeko« (Sr/Ca u kosti : Sr/Ca u mlijeku) ne smije zamijeniti sa OR faktorom (Sr/Ca u kosti : Sr/Ca u ukupno primljenoj hrani).

Da retencija radioizotopa i diskriminacija prema stronciju ovisi o dobi eksperimentalnih životinja pokazao je i *McClellan* (139) svojim pokusima koje je vršio na mladim svinjama. Životinje od 15 do 240 dana primile su jednokratno kalcij-45 i stroncij-90. Kod najmlađih prašćića bila je primijećena najveća retencija obaju izotopa. S povećavanjem dobi smanjivala se retencija. Diskriminacija Sr-90 (u odnosu na kalcij) također se povećavala s dobi eksperimentalnih životinja, a najintenzivnije promjene nastajale su u prvih 6 tjedana. On je time potvrdio svoje

ranije rezultate u kojima je OR za životinje od 6 tjedana iznosio 0.7 do 0.8; za one od 6 tjedana do 3 mjeseca 0.4, a za najstariju grupu životinja (iznad 3 mjeseca) 0.25.

Lough (140) je našao da je kod ljudske dojenčadi OR (observed ratio) 0.9, a i to je znatno veća vrijednost od one kod odraslih osoba koja iznosi oko 0.3.

Čini se da se tako velika frakcija peroralno primljenog radioaktivnog stroncija i kalcija nalazi u skeletu mladih životinja zbog promjena u apsorptivnom mehanizmu gastrointestinalnog trakta sa skoro kompletnom apsorpcijom i stroncija i kalcija. To je, po svoj prilici, i glavni uzrok promijenjene diskriminacije. *McClellan* (139) smatra da različitoj diskriminaciji stroncija kod mladih i odraslih životinja može biti uzrok i drukčija skeletna izmjena stroncija i kalcija, koja nastaje starenjem životinja.

Literatura

1. *Weinmann, J. P., Sicher, H.*: Bone and Bones, 2. izd., Mosby, St. Louis, 1955.
2. *Neuberger, A., Slack, H. G. B.*: The Metabolism of Collagen from Liver, Bone, Skin and Tendon in the Normal Rat, *Biochem. J.*, 47 (1953).
3. *Speckman, T. W., Norris, W. P.*: Bone Crystallites as Observed by Use of the Electron Microscope, *Science*, 126 (1957) 7.
4. *Falkenheim, M., Underwood, E., Hodge, H. C.*: Calcium Exchange; the Mechanism of Adsorption by Bone of Ca-45, *J. Biol. Chem.*, 188 (1951) 805.
5. *Carlström, D., Engström, A.*: Ultrastructure and Distribution of Mineral Salts in Bone Tissue, *The Biochemistry and Physiology of Bone*, Ed. Bourne, G. H., Academic Press, New York, 1956, str. 49.
6. *Dallemagne, M. J.*: Some Facts about the Properties of Tricalcium Phosphate and the Composition of the Bone Salt, *Trans. 4th Josiah Mac Jr. Conference on Metabolic Interrelations*, 1952, str. 154.
7. *Neuman, W. F., Neuman, M. W.*: The Chemical Dynamics of Bone Mineral, Univ. Chicago Press, Chicago, Illinois, 1958.
8. *Glimcher, M. J., Krane, S. M.*: Studies of the Interaction of Collagen and Phosphate, u: *Radioisotopes and Bone*, ed. F. McLean, P. Lacroix, A. M. Budy, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1962, str. 393.
9. *Sobel, A. E., Burger, M., Nobel, S.*: Mechanism of Nuclei Formation in Mineralizing Tissues, *Clin. Orthop.*, 17 (1960) 103.
10. *Duckworth, J., Hill, R.*: The Storage of Elements in the Skeleton, *Nutr. Abs. Rev.*, 23 (1953) 1.
11. *Bauer, G. C. H., Carlsson, A., Lindquist, B.*: Metabolism and Homeostatic Function of Bone, u: *Mineral Metabolism*, ed. Comar, C. L., Bronner, F., Academic Press, New York and London, 1961, str. 342.
12. *Bauer, G. C. H., Carlsson, A., Lindquist, B.*: Use of Isotopes in Clinical Studies of Skeletal Metabolism, u: *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*, ed. K. Fellingner, H. Vetter, Vol. III, Urban und Schwarzenberg, München, 1958, str. 125.
13. *Harrison, H. E., Kostial-Simonovič, K., Howells, G. R.*: The Turnover of Calcium and Strontium in the Skeletons of Growing Rats on High Strontium Diets, *Intern. J. Rad. Biol.*, 4 (1962) 623.
14. *Mitchell, H. H., Hamilton, T. S., Steggerda, F. R., Bean, H. W.*: The Chemical Composition of the Adult Human Body and its Bearing on the Biochemistry of Growth, *J. Biol. Chem.*, 158 (1945) 625.

15. Recommended Dietary Allowances, Natl. Acad. Sci. Nat. Research Council, Publ. No. 589, 1958, str. 20.
16. *Cramer, C. F.*: In Vivo Measurement of Radiophosphorus and Radiostrontium Absorption in Rats, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 100 (1959) 364.
17. *Harrison, H. E., Harrison, H. C.*: Intestinal Transport of Phosphate; Action of Vitamin D₃, Calcium and Potassium, Am. J. Physiol., 201 (1961) 1007.
18. *Howard, J. E.*: Normal Calcium and Phosphorus Transport and Body Fluid Homeostasis, u: Metabolic Interrelations, ed. E. C. Reifenshtein, Trans. of the 5th Conference Osiah Macy, Jr. Foundation, New York, 1954, str. 11.
19. *Lax, L. G., Sidlorsky, S., Wrenshall, G. A.*: Compartmental Contents and Simultaneous Transfer Rates of Phosphorus in the Rat, J. Physiol., 132 (1956) 1.
20. *Steendijk, R.*: Skeletal Calcification and Phosphate Metabolism, Ruysendaal, Amsterdam, 1959.
21. *McLean, F., Urist, M. R.*: Bone, an Introduction to the Physiology of Skeletal Tissue, u: Bone, 2. izd., Ed. P. P. H. DeBruyn, The University of Chicago Press, Chicago, 1961.
22. *Davies, R. E., Kornberg, H. L., Wilson, G. M.*: Non-exchangable-Sodium in the Body, Biochem. J., 52 (1952) 15.
23. *Buchanan, D. L., Nakao, A.*: Turnover of Bone Carbonate, J. Biol. Chem., 198 (1952) 245.
24. *Bauer, G. C. H., Carlsson, A., Linqvist, B.*: A Comparative Study on the Metabolism of Ba-140 and Ca-45 in Rats, Biochem. J., 63 (1956) 535.
25. *Bauer, G. C. H., Carlsson, A., Lindquist, B.*: Metabolism of Ba-140 in Man, Acta Orthopaed. Scand., 26 (1957) 241.
26. Documenta Geigy, Scientific Tables, 6. izd., Ed. K. Diem, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N. Y., 1963.
27. *Bronner, F.*: Dynamic and Function of Calcium, u: Mineral Metabolism, eds. C. L. Comar, F. Bronner, Academic Press, New York-London (1964), str. 342.
28. *Comar, C. L., Wasserman, R. H., Nold, M. M.*: Sr - Ca Discrimination Factors in the Rat, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 88 (1956) 232.
29. *Kornberg, H. A.*: Radioisotopes and Environmental Circumstances: the Passage of Paris of Elements Through Food Chain, u: Radioisotopes in the Biosphere, eds. R. S. Caldecott, L. A. Snyder, Mincapolis, 1960, str. 255.
30. *Lengemann, F. W.*: Over-all Aspects of Calcium and Strontium Absorption, u: The Transfer of Calcium and Strontium Across Biological Membranes, ed. R. H. Wasserman, Academic Press, New York-London, 1963, str. 85.
31. *Jones, H. G., Mackie, W. S.*: The Metabolism in Sheep of the Alkaline Earth Products of Fission. The Absorption and Excretion of Ca⁴⁵ and Sr⁹⁰ by Blackface Wethurs, Brit. J. Nutr., 13 (1959) 355.
32. *Spencer, H. L., Samachson, J., Laszlo, D.*: Metabolism of Strontium-85 and Calcium-45 in man, Metabolism, 9 (1960) 916.
33. *Schachter, D., Rosen, S. M.*: Active Transport of Ca-45 by Small Intestine and its Dependence on Vitamin D, Am. J. Physiol., 196 (1959) 357.
34. *Wasserman, R. H., Comar, C. L.*: Annotated Bibliography of Strontium and Calcium Metabolism in Man and Animals, Misc. Publ. No. 821, Agricultural Research Service, U. S. Dept. of Agriculture, Washington, D. C. 1961.
35. *Jones, H. G., Coid, C. R.*: The Passage of Strontium Across the Intestinal Wall of the Rat, Clin. Sci., 15 (1956) 541.
36. *Dumont, P. A., Curran, P. F., Solomon, A. K.*: Calcium and Strontium in Rat Small Intestine. Their Fluxes and Their Effect on Na Flux, J. Gen. Physiol., 43 (1960) 1119.
37. *Wasserman, R. H., Comar, C. L.*: Metabolic Basis of Calcium and Strontium Discrimination, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 104 (1960) 92.
38. *Samachson, J., Lederer, H.*: Comparative Ultrafiltration of Calcium and Strontium in Serum, Proc. Soc. Expt. Biol. Med., 93 (1958) 867.
39. *Samachson, J., Kabakow, B., Spencer, H.*: Comparative Passage of Sr-85 and Ca-45 from Plasma into Body Fluids in Man, Proc. Soc. Expt. Biol. Med., 103 (1960) 570.

40. Samachson, J., Kabakov, B., Spencer, H., Laszlo, D.: Comparative Passage of Calcium and Strontium from Plasma into Cerebrospinal Fluid in Man, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 102 (1959) 287.
41. Carr, C. W., Woods, K. R.: Studies on the Binding of Small Ions in Protein Solutions with the Use of Membrane Electrodes. V. The Binding of Magnesium Ions in Solutions of Various Proteins, Arch. Biochem. Biophys., 55 (1955) 1.
42. Carr, C. W., Singer, L., Spurrell, F. A.: The Relative Binding of Calcium and Strontium with Serum Proteins and Other Substances, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 110 (1962) 80.
43. Kara, M., Samaschson, J., Spencer, H.: Ultrafiltration of Calcium and Strontium from Serum of Patients with the Radioisotope Technique, J. Clin. Endocrinol. Metabolism, 23 (1963) 981.
44. MacDonald, N. S., Lorick, P. C.: Discrimination of Calcium and Strontium by the Kidney, J. Physiol., 188 (1957) 131.
45. Comar, C. L., Wasserman, R. H., Twardock, A. R.: Secretion of Calcium and Strontium into Milk, Health Phys., 7 (1961) 69.
46. Comar, C. L., Wasserman, R. H.: Strontium, in: Mineral Metabolism, ed. Comar, C. L., Bronner, F. Academic Press, New York, 1964, str. 523.
47. Samachson, J., Spencer-Laszlo, H.: Urinary Excretion of Calcium and Strontium-85 in Man, J. Appl. Physiol., 17, 525.
48. Walser, M., Robinson, B. M. B.: Renal Discrimination Between Calcium and Strontium, Bull. Johns Hopkins Hosp., 111 (1962) 20.
49. Bauer, G. C. H., Carlsson, A., Lindquist, B.: Comparative Study on Metabolism of Sr⁹⁰ and Ca⁴⁵, Acta Physiol. Scand., 35 (1955) 56.
50. Lengemann, F. W.: Comparative Metabolism of Sr-89 and Ca-45 by Bone Grown in Vitro, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 94 (1957) 64.
51. Lengemann, F. W.: Studies on the Discrimination against Sr by Bone Grown in vitro, J. Biol. Chem., 235 (1960) 1859.
52. Samachson, J., Lederer, H.: The Uptake of Calcium-45 and Strontium-85 by Bone in Vitro, Arch. Biochem. Biophys., 88 (1960) 355.
53. Lihns, R. C., McCann, H. G., Posner, A. S., Slott, D. B.: Comparative Fixation of Calcium and Strontium by Synthetic Hydroxyapatite, J. Biol. Chem., 235 (1960) 2152.
54. Talmage, R. U., Schooley, J. C., Comar, C. L.: Differential Removal of Strontium-85 and Calcium-45 from Rat Skeleton by Peritoneal Lavage, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 95 (1957) 413.
55. Haggroth, S., Hoglund, G.: Determination of Sr-90 and Stable Strontium in Bones from Sheep Ewes and Their Fetuses, Exptl. Cell Res., 24 (1961) 80.
56. Comar, C. L., Whitney, J. B., Lengemann, F. W.: Comparative Utilization of Dietary Sr⁹⁰ and Ca by Developing Rat Fetus and Growing Rat, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 88 (1955) 232.
57. Wasserman, R. H., Comar, C. L., Nold, M. M., Lengemann, F. W.: Placental Transfer of Ca and Sr in the Rat and Rabbit, Am. J. Physiol., 189 (1957) 91.
58. MacDonald, N. S., Hutchinson, D. L., Hepler, M.: The Indirectional Transport of Radiostrontium Across the Primate Placenta, Radiation Res., 17 (1962) 752.
59. Rivera, J.: Strontium-Calcium Discrimination by the Human Placenta, Nature, 200 (1963) 269.
60. Twardock, A. R., Prinz, W. H., Comar, C. L.: The State of Calcium and Strontium in Goat's Milk, Arch. Biochem. Biophys., 88 (1960) 309.
61. Twardock, A. R., Comar, C. L.: Calcium and Strontium Secretion from Blood to Milk, Am. J. Physiol., 201 (1961) 645.
62. Eisenberg, E., Gordan, G. S.: Skeletal Dynamics in Man Measured by Non-radioactive Strontium, J. Clin. Invest., 40 (1961) 1809.
63. Dreisbach, R. A.: Calcium-Strontium Discrimination by Rat Salivary Glands, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 100 (1959) 719.
64. Wasserman, R. H., Comar, C. L., Nold, M. M.: The Influence of Amino Acids and Other Organic Compounds on the Gastrointestinal Absorption of Ca-45 and Sr-89 in the Rat, J. Nutr., 59 (1956) 371.

65. *Wasserman, R. H., Comar, C. L.*: Carbohydrates and Gastrointestinal Absorption of Radiostrontium and Radiocalcium in the Rat, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, *101* (1959) 314.
66. *Lengemann, F. W., Comar, C. L.*: Distribution of Absorbed Strontium-85 and Calcium-45 as Influenced by Lactose, *Am. J. Physiol.*, *200* (1961) 1051.
67. *Bruce, R. S.*: Influence of Calcium Phosphate on the Absorption of Radioactive Strontium, *Naturc.*, *199* (1963) 1107.
68. *Rubanovskaya, A. A., Ushakova, U. F.*: Effect of Daily Injection into the Stomach of Nonradioactive Strontium Lactate and Magnesium Sulfate on the Elimination from the Skeleton of Deposited Radioactive Strontium, *Mater. Toxikol. Radioaktiv. Vesch. Sborn.*, *1* (1957) 197.
69. *Rubanovskaya, A. A., Ushakova, U. F.*: Materials on the Toxicology of Radioactive Substance, Part I: Strontium, Cesium, Ruthenium and Radon, *AEC-tr* 3794, 1962, str. 229.
70. *Kostial, K., Uojvodić, S., Gruden, N.*: Djelovanje stabilnog stroncija sulfata i fosfata u hrani i vodi na apsorpciju stroncija iz probavnog trakta, *IMI-C-7*, 1963.
71. *Volf, U.*: Treatment of Radiostrontium Uptake in Man. u: *Diagnosis and Treatment of Radioactive Poisoning*, IAEA, Vienna, 1963, 131.
72. *Gross, W. J., Taylor, J. F., Watson, J. C.*: Factors Influencing the Metabolism of Radiostrontium by Animals, *U. S. Atomic Energy Comm., UCLA - 274*, 1954, str. 20.
73. *Kidman, B., Tutt, M. L., Vaughan, J. M.*: The Retention and Excretion of Radioactive Strontium and Yttrium (Sr^{89} , Sr^{90} and Y^{90}) in the Healthy Rabbit, *J. Pathol. Bacteriol.*, *62* (1950) 209.
74. *Harrison, G. E., Jones, H. G., Sutton, A.*: The Effect of Carrier Strontium on the Absorption of Oral Doses of Radioactive Strontium in Rats, *Brit. J. Pharmacol.*, *12* (1957) 336.
75. *Hegsted, D. M., Breshnahan, M.*: Dietary Strontium and Calcium and Deposition of Sr^{89} and Ca^{45} in the Bones of Rat, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, *112* (1963) 579.
76. *Wasserman, R. H., Comar, C. L., Papadopoulou, D.*: Dietary Calcium Levels and Retention of Radiostrontium in the Growing Rat, *Science*, *126* (1957) 1180.
77. *Wasserman, R. H., Comar, C. L.*: Effect of Dietary Calcium and Phosphorus Levels on Body Burdens of Ingested Radiostrontium, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, *103* (1960) 124.
78. *Palmer, R. F., Thompson, R. C.*: Discrimination in Intestinal Absorption of Strontium and Calcium, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, *108* (1961) 296.
79. *Palmer, R. F., Thompson, R. C.*: Strontium-Calcium Interrelationships in the Growing Rat, *Am. J. Physiol.*, *207* (1964) 561.
80. *Cohn, S. H., Spencer, H., Samachson, J., Feldstein, A., Gusmano, E. A.*: Influence of Dietary Stable Strontium and Calcium on the Turnover of Bone Fixed Sr^{85} in Man, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, *110* (1962) 526.
81. *Nelson, A.*: Attempts to Influence the Uptake, Retention and Excretion of Radiostrontium in Animals, *Diagnosis and Treatment of Radioactive Poisoning*, IAEA, 1963, Beč.
82. *Kostial, K., Uojvodić, S.*: *IMI-C-13*, 1964.
83. *Yto, Y., Tsurufuji, S., Shikita, M., Matsushima, Y.*: Detoxication and Excretion of Radioactive Strontium, *Yakugaku Zasshi*, *78* (1958) 76.
84. *Ray, R. D., Stedman, D. E., Wolf, N. K.*: Bone Metabolism III. The Effect of Various Diets on the Mobilization of Strontium from the Rat Skeleton, *J. Bone and Joint Surg.*, *38 A* (1956) 637.
85. *Copp, D. H., Hamilton, J. G., Jones, D. C., Thompson, D. M., Cramer, C.*: The Effect of Age and Low Phosphorus Rickets on Calcification and the Deposition of Certain Radioactive Metals in Bone, *Conf. on Metabolic Interrelat. Trans.*, *3* (1951) 226.
86. *Yto, Y., Tsurufuji, S.*: *AEC-4482*, 1961.

87. *Widdowson, E. M., Slater, J. E., Harrison, G. E., Sutton, A.*: Absorption, Excretion and Retention of Strontium by Breastfed and Bottle-fed Babies, *Lancet*, 29 (1960) 941.
88. *Kostial, K., Lutkić, A., Gruden, N., Ujvodić, S., Harrison, G. E.*: The Effect of Dietary Phosphorus on the Metabolism of Calcium and Strontium in the Rat, *Intern. J. Radiation Biol.*, 6 (1963) 431.
89. *Gruden, N.*: Utjecaj nekih faktora na mineralni metabolizam skeleta, Doktorska disertacija, Zagreb, 1965.
90. *Thompson, R. C., Palmer, R. F.*: Strontium-Calcium Interrelationships in the Mature Rat, *Am. J. Physiol.*, 199 (1960) 94.
91. *Williams, K.*: Strontium Studies, AERE-R 3423, 1960.
92. *Ujvodić, S.*: Utjecaj nekih kemijskih agensa na metabolizam radioaktivnog stroncija, Doktorska disertacija, Zagreb, 1965.
93. *Schachter, D., Finkelstein, J. D., Kowarsky, S.*: Vitamin D₃. Direct Action on the Small Intestine of the Rat, *Science*, 143 (1964) 3602.
94. *Williams, G. A., Bowser, E. N., Henderson, W. J., Uzgiries, U.*: Effect of Vitamin D and Cortisone on Intestinal Absorption of Calcium in the Rat, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 106 (1961) 664.
95. *Wasserman, R. H.*: Studies on Vitamin D₃ and the Intestinal Absorption of Calcium and Other Ions in the Rachitic Chicks, *J. Nutr.*, 77 (1962) 69.
96. *Schachter, D., Kinberg, D. U., Schnecker, H.*: Active Transport of Calcium by Intestine: Action and Bio-assay of Vitamin D., *Am. J. Physiol.*, 200 (1961) 1263.
97. *Harrison, H. E., Harrison, H. C.*: Transfer of Ca-45 Across Intestinal Wall in Vitro in Relation to Action of Vitamin D and Cortisol, *Am. J. Physiol.*, 199 (1960) 265.
98. *Harris, L. J.*: The Mode of Action of Vitamin D. The »Parathyroid« Theory: Clinical Hypervitaminosis, *Lancet*, 1 (1932) 1031.
99. *Mellanby, E.*: The Rickets-Producing and Anti-Calci-fying Action of Phytate, *J. Physiol.*, 109 (1949) 488.
100. *Carlsson, A., Lindquist, B.*: Comparison of Intestinal and Skeletal Effects of Vitamin D in Relation to Dosage, *Acta Physiol. Scand.*, 35 (1955) 53.
101. *Migicovsky, B. B.*: Influence of Vitamin D on Calcium Resorption and Accretion, *Can. J. Biochem. Physiol.*, 35 (1957) 1267.
102. *Carlsson, A., Hollungerm, G.*: Effect of Vitamin D on the Citric Acid Metabolism, *Acta Physiol. Scand.*, 31 (1954) 317.
103. *Neuman, W. F., Firschein, H., Chen, P. S. Jr., Mulryan, B. J., Di Stefano, U.*: On the Mechanism of Action of Parathormone, *J. Am. Chem. Soc.*, 78 (1956) 3863.
104. *Dikshit, P. K., Joshi, J. G., Patwardhan, U. N.*: The Influence of Vitamin D on the Citric Acid Content and Citrogenase Activity of Rachite Epiphyseal Cartilage of Albino Rat, *Indian J. Med. Research*, 44 (1956) 719.
105. *Nicolaysen, R., Eeg-Larsen, N.*: The Biochemistry and Physiology of Vitamin, Vitamins and Hormones, 11 (1953) 29.
106. *Mraz, F. R., Bacon, J. A.*: Influence of Excessive Amounts of Vit. D₃ on Strontium-89 Metabolism in the Rat, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 104 (1960) 1.
107. *Worker, N. A., Migicovsky, B. B.*: Effect of Vitamin D on the Utilization of Beryllium, Magnesium, Calcium, Strontium and Barium in the Chick, *J. Nutr.*, 74 (1961) 490.
108. *Wasserman, R. H.*: Vitamin D and the Absorption of Calcium and Strontium in vivo, u: The Transfer of Calcium and Strontium Across Biological Membranes, izd. R. H. Wasserman, Academic Press, New York and London, (1963) str. 221.
109. *Greenberg, D. M.*: Tracer Experiments with Radioactive Calcium and Strontium on the Mechanism of Vitamin D in Rachitic Rats, *J. Biol. Chem.*, 157 (1945) 99.
110. *Mraz, F. R.*: Influence of Dietary Calcium Phosphorus and Vitamin D₃ on Ca-45, P-32 and Sr-85 Uptake by Chicks, *J. Nutr.*, 73 (1961) 409.
111. *Gruden, N., Duraković, A., Maljković, T.*: Neobjavljeni rezultati.
112. *Albright, W. F., Ellsworth, R.*: Studies on the Physiology of the Parathyroid Glands, *J. Clin. Invest.*, 7 (1929) 183.

113. *Stewart, G. S., Bowen, H. F.*: The Parathyroid Control of Serum Calcium Independent of Renal Mediation, *Endocrinology*, 48 (1951) 568.
114. *Talmage, R. U., Krantz, F. W., Frost, R. C., Krantz, L.*: Evidence for a Dual Action of Parathyroid's Extract in Maintaining Serum Calcium Phosphates Levels, *Endocrinology*, 52 (1953) 318.
115. *Thompson, D. L., Collip, J. B.*: The Parathyroid Glands, *Physiol. Rev.*, 12 (1932) 309.
116. *McLean, F. C., Lipton, M. A., Bloom, W., Barrov, E. G.*: Conference on Metabolic Aspects of Convalescence, Transactions of the 14th Meeting, November 12-13, 1946, str. 9-19, distributed by Josiah Macy, Jr. Foundation, New York.
117. *Samiy, H. H., Hirsch, P. F., Ramsay, A. G., Giordano, C., Merrill, J. P.*: Lokalisation of the Renal Tubular Action of Parathyroid Hormone, *Endocrinology*, 67 (1960) 266.
118. *Barter, C. F.*: Parathyroid Hormones and Phosphate Metabolism, *J. Dent. Res.*, 43 (1964) 6.
119. *Ingalls, T. H., Donaldson, G. A., Albright, F.*: The Locus of Action of the Parathyroid Hormone, *J. Clin. Invest.*, 22 (1943) 603.
120. *Cobb, D. H., Cameron, E. C., Cheney, B. A., Davidson, A. G., Henze, K. O.*: Evidence for Calcitonin a New Hormone from the Parathyroid that Lowers Blood Calcium, *Endocrinology*, 70 (1962) 638.
121. *Coop, D. H.*: The Parathyroid Glands and Regulation of Blood Calcium, *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology*, 16 (1963) 1249.
122. *Baghdiantz, A., Foster, G. U., Edwards, A., Kumar, M. A., Slack, E., Soliman, H. A., MacInture, L.*: Extraction and Purification of Calcitonin, *Nature*, 203 (1964) 1027.
123. *Foster, G. U., MacInture, L., Pearse, A. G. E.*: Calcitonin Production and the Mitochondrion - Rich Cells of the Dog Thyroid, *Nature*, 203 (1964) 1029.
124. *Cramer, C. F., Suiker, C. F., Cobb, D. H.*: Parathyroid Influence on Ca and P Absorption by the Gut, in: *The Parathyroids* ed. Greep R. V., Talmage, R. V., Springfield, Illinois, (1961), str. 158.
125. *Wasserman, R. H., Comar, C. L.*: The Parathyroids and the Intestinal Absorption of Ca, Sr and P Ions on the Rats, *Endocrinology*, 69 (1961) 1074.
126. *Tweedy, W. R.*: The Effect of Parathyroid Extract upon the Distribution, Retention and Excretion of Labeled Strontium, *J. Biol. Chem.*, 161 (1945) 105.
127. *Bacon, J. A., Patrick, H., Hansard, S. L.*: Some Effects of Parathyroid Extract and Cortisone on Metabolism of Strontium and Calcium, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 93 (1956) 349.
128. *Lengemann, F. W.*: Some Effects of Parathyroid Hormone on the Metabolism of ^{85}Sr and ^{45}Ca by Embryonic Chick Bone Culture in Vitro, *Endocrinology*, 72 (1963) 364.
129. *Carlsson, A.*: Metabolism of Radiocalcium in Relation to Calcium Intake in Young Rats, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 7 (1951) 74.
130. *Bauer, G. C. H.*: Rate of Bone Salt Formation in a Healing Fracture Determined in Rats by Means of Radiocalcium, *Acta Orthoped. Scand.*, 23 (1954) 169.
131. *Cobb, D. H., Hamilton, J. G., Jones, D. C., Thompson, D. M., Cramer, C.*: The Effect of Age and Low P Rickets on Calcification and the Deposition of Certain Radioactive Metals in Bone, *Conf. on Metabolic Interrelat. Trans.*, 3 (1951) 226.
132. *Hansard, S. L., Comar, C. L., Plumlee, M. P.*: The Effect of Age upon Calcium Utilization and Maintenance Requirements in the Bovine, *J. Anim. Sci.*, 13 (1954) 25.
133. *Hansard, S. L., Crowder, H. M.*: Physiological Behaviour of Ca in the Rat, *J. Nutr.*, 62 (1957) 325.
134. *Freydberg-Lukas, U., Verzar, F.*: Turnover of Calcium-45 in Young and Old Animals, *Experientia*, 4 (1956) 88.
135. *Pickering, D. E., Foran, R. F., Scott, K. G., Crane, J. T.*: Chemical Growth Dynamics of the Skeleton in the Immature Rat, *Am. J. Dis. Child.*, 92 (1956) 276.

136. *Tutt, M., Vaughan, J.*: Metabolism of Radioactive Strontium in the Rabbit, *Biochem. J.*, **44** (1949) 35.
137. *Widdowson, E. M., McCance, R. A., Harrison, G. E., Sutton, A.*: Metabolism of Ca, Sr, and Other Minerals in the Perinatal Period, *Lancet*, **25** (1962) 373.
138. *Loutit, J. F., Scott Russell, R., Bruce, R. S., Bartelett, B. O.*: Ratios of Sr-90 to Ca in Milk and in the Bones of Infants, *Nature*, **201** (1964) 770.
139. *McClellan, R. O.*: Calcium-Strontium Discrimination in Miniature Pigs as Related to Age, *Nature*, **202** (1964) 104.
140. *Lough, S. H., Rivera, J., Comar, C. L.*: Retention of Sr, Ca and P in Human Infants, *Proc. Soc. Exptl. Biol.*, **112** (1963) 631.

Summary

SOME FACTORS INFLUENCING THE METABOLISM OF CALCIUM AND STRONTIUM

In the first section the structure of the bone is shortly described with special regard to calcium and phosphorus as its most important inorganic constituents.

The paper is mainly devoted to the reviewing of the literature on the comparative metabolism of calcium and strontium. The behaviour of calcium and strontium is analyzed from their entry into the organism by way of the gastrointestinal tract, in tissue fluids, placenta, mammary glands and kidneys. The literature quoted shows that in all membranes in which the two ions come into contact the organism makes discrimination against strontium.

Data on the effect of some nutritional factors, vitamin D and parathormone on calcium and strontium metabolism are reviewed.

The last section deals with reduced Sr-discriminating ability of the young organism.

*Institute for Medical Research
incorporating the Institute of
Industrial Hygiene, Zagreb*

*Received for publication
November 24, 1965.*