

Ryszard Gellert

Klinika Nefrologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

Hipo- i hiperkalcemia — patogeneza i problemy terapeutyczne

Hypo- and hypercalcemia — pathogenesis and treatment dilemma

ABSTRACT

Ionized calcium, presents a tiny, but functionally the most important, fraction of this ion concentration in plasma, interstitial fluid and cytoplasm, each under a strict and independent control of numerous feedback mechanisms. The stability of calcemia is assured mainly by the synchronized action of parathormone, calcitonin, vitamin D₃, and phosphates, plasma proteins, and hydrogen concentrations (pH). Several medications and disease interfere into these control mechanisms. The slight and mild deviations from normocalcemia are usually symptomless or cause only unspecific symptoms, respectively. The severe dyscalcemia trigger either tetany or its equivalents (hypocalcemia) or polyuria and dehydration (hypercalcemia). These are the only dyscalcemia to

be instantly treated symptomatically regardless of the symptoms resulting from acute or exacerbated chronic conditions. In symptomatic hypocalcemia the intravenous calcium is given till the symptoms' cessation. Hydration with 0.9% NaCl is the treatment of choice in symptomatic hypercalcemia, which is supplemented by inhibition of osteolysis with calcitonin and bisphosphonates. Hemodialysis is an alternative method of treating both, hypo- and hypercalcemia, provided these are symptomatic. The article presents the most important causes of dyscalcemias, the principles of diagnosing, differentiating and treating in the acute and the chronic conditions.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 4, 373–383

Key words: hypocalcemia, hypercalcemia, hemodialysis, calcium metabolism

Zawartość wapnia w organizmie jest około 5-krotnie większa niż sodu i wynosi, przeciętnie, 1000 g. Większość, bo ponad 98% jest związana z fosforanami, tworząc mineralną część kośćca. Tylko 1% z tej ilości stanowi pulę wymiennalną, która może szybko uzupełniać okresowe ubytki zawartości jonu w płynie pozakomórkowym, a dobową kostno-pozakostną wymiana wapnia sięga 500 mg. Pozakomórkowa pula wapnia, osoczowa i międzykomórkowa, to tylko 22–23 mmol (~900 mg), z czego 40% (9 mmol, 360 mg) znajduje się w osoczu, w większości związana z białkami (46%) oraz cytrynianami, fosforanami i innymi anionami buforującymi (6%). Stężenie wapnia rozpuszczonego w wodzie osocza (47%, 170 mg, 4,2 mmol) oraz w wodzie pozanaczyniowych

płynów pozakomórkowych (13–14 mmol, 520–560 mg) podlega ściślejszej regulacji, tak jak i stężenie wapnia w cytoplazmie komórek. Mimo możliwości oznaczania stężenia wapnia zjonizowanego osoczu przy użyciu elektrod jonoselektywnych, laboratoria zwykle podają stężenie wapnia całkowitego w osoczu, to znaczy — łączne stężenie jego 3 frakcji:

wzór 1:

wapń całkowity = wapń zjonizowany + niebiałkowy niezjonizowany + wapń związany z białkami osocza

gdzie wapń zjonizowany i niebiałkowy niezjonizowany tworzą frakcję filtrowalną wapnia osoczowego.

Stężenie wapnia w płynie pozakomórkowym jest niższe niż w osoczu i wynosi około

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ryszard Gellert
Klinika Nefrologii, Centrum Medyczne
Kształcenia Podyplomowego,
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80
01–809 Warszawa
e-mail: gellert@people.pl

▶▶ Stężenie wapnia w osoczu jest regulowane przede wszystkim przez PTH, witaminę D i kalcytoninę ◀◀

1,18 mmol/l (4,72 mg/dl) [1]. Może się ono zmieniać lokalnie w krótkim czasie [2], a w różnych obszarach organizmu różni nieznacznie, głównie stężeniem wapnia niezjonizowanego. Zmiany stężenia wapnia w surowicy nie muszą indukować odpowiednio dużych zmian stężenia wapnia w tkankach, na przykład w korze nerek hiperkalcemia zwiększa stężenie wapnia tkankowego tylko w obecności parathormonu (PTH, *parathyroid hormone*) [3].

Procesy życiowe wszystkich komórek zależą od okresowych zmian stężenia wapnia w cytoplazmie. W warunkach podstawowych stężenie to jest niezwykle niskie — 20 nmol/l, 300 nmol/l i rzadko przekracza 1 μ mol/l. Wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia jest zatem 1000–50 000 razy mniejsze niż w wodzie osocza i płynu śródkomórkowego, a przez błonową różnicę stężeń tego jonu jest 80–3000 razy większa niż sodu, którego stężenie w osoczu przewyższa wewnątrzkomórkowe raptem 12–13-krotnie. W tkankach pobudliwych wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia zmienia się zależnie od stanu czynnościowego. Przykładowo, stężenie wapnia w cytoplazmie komórki mięśnia serca zmienia się z 0,1 μ mol/l w rozkurczu do 1 μ mol/l w skurczu.

REGULACJA STĘŻENIA WAPNIA WENĄTRZKOMÓRKOWEGO

Oba stężenia wapnia — cytoplazmatyczne i w wodzie międzykomórkowej, są regulowane w bardzo wąskich granicach. Praktycznie każdy proces wewnątrzkomórkowy: sygnalizacja wewnątrzkomórkowa (drugi przekaźnik), skurcz, bramkowanie, aktywacja enzymów, wymaga obecności wapnia. Jon ten jest albo uwalniany z zasobów wewnątrzkomórkowych (mitochondria, retikulum endoplazmatyczne), albo napływa z przestrzeni pozakomórkowej w wyniku otwarcia kanałów jonowych, specyficznych dla wapnia (bramkowanych napięciem lub ligandem) i/lub aktywowanych przejściowym potencjałem (kanały TRP [*transient receptor potential channels*]).

Z kolei błonowe transportery, jak między innymi wymiennik sodowo-wapniowy (NCX, Na(+)-Ca(++) *exchanger*) i adenozyntrifosforanozależne (ATP-zależne) (ATP, *adenosine-5'-triphosphate*), zależne pompy wapniowe (Ca-ATPazy: błonowe — PMCA1–4 i retikuloplazmatyczne — SERCA [*sarcoplasmic reticulum*]) usuwają wapń z cytoplazmy, zarówno na zewnątrz komórki, jak i do magazynów mitochondrialnych oraz retikuloplazmatycznych. Do utrzymania stałego niskiego stężenia wap-

nia w komórce przyczynia się obecność specyficznych białek, między innymi kalmoduliny, parwalbuminy, troponiny C i aneksyn.

REGULACJA STĘŻENIA WAPNIA POZAKOMÓRKOWEGO

Białka osocza, głównie albumina wiążąca 2/3 związanego z nimi wapnia, przyczyniają się do stabilizacji stężenia wapnia pozakomórkowego, co warunkuje właściwe funkcjonowanie wszystkich tkanek, a zwłaszcza pobudliwych: nerwów, mięśni, serca oraz układu krzepnięcia. Stężenie wapnia w osoczu jest regulowane przede wszystkim przez PTH, witaminę D i kalcytoninę. Wpływają one na jelitową resorpcję, wymianę kostno-pozakostną (głównie resorpcję kości przez osteoklasty) i nerkową reabsorpcję. Kwasica zwiększa, a alkalozja zmniejsza odsetek wapnia zjonizowanego w osoczu. Poniżej omówiono krótko poszczególne składowe tego złożonego układu kontrolnego.

Parathormon zmniejsza stężenia wapnia zjonizowanego w płynie międzykomórkowym przytarczyc, zmniejsza stymulację sprzężonego z białkiem G receptora błonowego hamującego produkcję i uwalnianie PTH z komórek przytarczyc. Podobne prosekrecyjne działanie ma zmniejszenie gęstości receptorów na powierzchni błony komórkowej obserwowane w zaawansowanych postaciach przewlekłych chorób nerek. Zwiększenie stężenia PTH aktywuje uwalnianie wapnia z kości i zwiększa jego reabsorpcję w kanalikach nerkowych. Zwiększa też produkcję aktywnej witaminy D (przez aktywację α -1 hydroksylazy), która nasila jelitowe wchłanianie wapnia. Kalcymimetyki (cinakalcet) i witamina D hamują, a sole litu i fosforany (hiperfosfatemia) nasilają wydzielanie PTH.

Kalcytonina jest wydzielana przez komórki C tarczycy w odpowiedzi na wzrost stężenia wapnia w przestrzeni pozakomórkowej. Jej działanie sprowadza się do zmniejszenia resorpcji kostnej przez osteoklasty, które wskutek stymulacji tym 32-aminokwasowym hormonem zmniejszają swoją ruchliwość i modyfikują powierzchnię błony komórkowej przylegającej do kości (*ruffled border*), co przekłada się na zmniejszenie tempa resorpcji i przezosteoeklastycznego transportu wapnia oraz zwolnionego uwalniania wapnia do płynu międzykomórkowego. Efekt ten jest krótkotrwały. Kalcytonina stymuluje też produkcję 1,25(OH)₂D (poprzez hydroksylację 1- α) i wtórne wchłanianie jelitowe wapnia.

Witamina D₃ — 1,25(OH)₂D jest produkowana w nerkach, a PTH nasila jej syntezę.

▶▶ Zwiększenie stężenia PTH aktywuje uwalnianie wapnia z kości i zwiększa jego reabsorpcję w kanalikach nerkowych. Zwiększa też produkcję aktywnej witaminy D, która nasila jelitowe wchłanianie wapnia ◀◀

Zwiększa wchłanianie jelitowe wapnia, aktywuje osteoklasty, zwiększając w ten sposób resorpcję kości i, najprawdopodobniej, zwiększa nerkową reabsorpcję wapnia, choć to ostatnie nie zostało wykazane ponad wszelką wątpliwość.

Kości — ich stałą prawidłową przebudowę zapewnia zrównoważona czynność osteoblastów i osteoklastów. Kościotworzenie jest procesem zależnym od kalcemii i bezpośrednio nie wpływa istotnie na stężenie wapnia w surowicy. Dla stałości kalcemii istotne znaczenie ma czynność osteoklastów, które intensywnie rozpuszczają i resorbują kość. Osteoklasty mogą być pobudzane nie tylko przez PTH, ale i przez witaminę A, co ma być przyczyną hiperkalcemii obserwowanej w jej przedawkowaniu/zatruciu. Z kolei dwufosfoniany hamują aktywność osteoklastów — niezawierające azotu indukują apoptozę osteoklastów poprzez wiązanie z ATP, a zawierające azot hamują farmazy syntezę pirofosforanową, co zaburza strukturę cytoszkieletu tej komórki [4].

Przewód pokarmowy — wchłanianie wapnia zachodzi głównie w dwunastnicy i początkowym jelicie cienkim. Wapń napływa do wnętrza enterocyta przez selektywny kanał TRPV6 (*transient receptor potential V6*), jest wiązany przez kalbindynę i wraz z nią transportowany na bazolateralną powierzchnię komórki, gdzie jest wydalany do przestrzeni pozakomórkowej przez pompę wapniową. Proces ten jest zależny od 1,25(OH)2D i nasila się w warunkach alkalozji. Mniejszą rolę dla wchłaniania wapnia w jelicie cienkim ma bierny transport okołokomórkowy, niezależny od witaminy D, a także transport poprzez błonowy transporter metali dwuwartościowych (*DMT1, divalent metal transporter 1*). Zaleca się spożywanie 700–1300 mg/dobę wapnia [5]. Większe ilości mogą prowadzić do hiperkalcemii, zwłaszcza przy równoczesnym podawaniu witaminy D i/lub alkaliów. Wchłania się około 200 mg wapnia pokarmowego (15–30%). Podobna ilość jest wydalana przez nerki.

Nerki — wydalanie wapnia zależy od wielkości filtracji kłębuszkowej, stężenia w osoczu wapnia niezwiązanego z białkami (zjonizowanego i związanego w solach organicznych i nieorganicznych) oraz cewkowej reabsorpcji, której ulega około 98% z przesączanych w ciągu doby 7–8 g wapnia. Większość, bo 2/3 przesączanego ładunku wapnia podlega wchłanianiu w cewce proksymalnej w sprzężeniu z transportem sodu i wody. W tym odcinku nefronu bezpośredni wpływ PTH na reabsorpcję wapnia jest minimalny [6], choć to właśnie w tej

części nefronu związane PTH lub PTHrP z receptorem PTH/peptyd PTH-podobny (PTHrP, *parathyroid hormone-related protein*) typu I powoduje zarówno internalizację transportera dla fosforanów, co zmniejsza ich reabsorpcję, jak i stymuluje hydroksylazę 1- α , co w konsekwencji zwiększa produkcję i wydzielanie 1,25(OH)2D3. To wreszcie w tej części nefronu PTH hamuje wymiennik Na/H na powierzchni apikalnej [7] i Na/K-ATPazę na powierzchni bazolateralnej [8], co zmniejsza wchłanianie zwrotne wodorowęglanów.

Czynnie wapń jest resorbowany w nefronie dystalnym — 20% w części wstępującej pętli Henlego (paracelularny transport wapnia i magnezu stymulowany aktywnością hamowanego furosemidemtransportera NKCC2), a 14% w cewce krętej dalszej (z udziałem transportera NCC i kanału TRPV5 stymulowanego PTH). Parathormon, witamina D, białko Klotho (modyfikuje reszty cukrowe TRPV5) i estrogeny zwiększają nerkową reabsorpcję wapnia. Nadmierne stężenie wapnia w płynie pozakomórkowym kory i zewnętrznej części rdzenia nerek stymuluje receptory wapniowe (CaSR), obecne na komórkach części grubej wstępującej pętli Henlego (CTAL, *cortical thick ascending limb*) [9], co hamuje wchłanianie wapnia i sodu. W sumie, zwiększenie stężenia wapnia w śródmiązszu okolicy pętli Henlego działa jak diuretyk pętlowy i blokuje działanie PTH. Zwiększona podaż wapnia hamuje wydzielanie PTH, co zwiększa reabsorpcję wodorowęglanów i może prowadzić do alkalozji nieoddechowej, która, indukując wchłanianie wapnia przez kanały TRPV5 w nefronie dystalnym, powoduje hiperkalcemię [10].

ROZPOZNAWANIE ZABURZEŃ METABOLIZMU WAPNIA

Chociaż regulacji ustrojowej podlega stężenie wapnia zjonizowanego, to hipokalcemią nazywa się zmniejszenie poniżej wartości prawidłowej skorygowanego stężenia w osoczu wapnia całkowitego, a hiperkalcemią — jego zwiększenie. Stężenie aktualne wapnia całkowitego słabo koreluje ze stężeniem wapnia zjonizowanego, zależy od objętości osocza (a zatem objętości krwi i hematokrytu), jego kwasności i stężenia albumin (1 g albumin wiąże 0,8 g wapnia). Ponieważ stężenia wapnia zjonizowanego jest trudne do oznaczenia (duża zależność wyniku od pH krwi), w praktyce klinicznej używa się chętnie wartości stężenia skorygowanego (znormalizowanego). Zależność między tymi dwiema wartościami stężeń wapnia całko-

►► Hipokalcemią nazywa się zmniejszenie poniżej wartości prawidłowej skorygowanego stężenia w osoczu wapnia całkowitego, a hiperkalcemią — jego zwiększenie◄◄

►► Objawy hipokalcemii mogą wystąpić nagle. Jej najczęstsze przyczyny to niedobór witaminy D, niedoczynność przytarczyc, hiperfosfatemia, hipomagnezemia i przyjmowanie niektórych leków ◀◀

witego aktualnego i odpowiadającej mu wartości w warunkach normowolemii, normoacidemii i normoalbuminemii określają poniższe relacje:

wzór 2:

wapń całkowity skorygowany [g/dl] = wapń całkowity aktualny [g/dl] + (4,0 — stężenie albumin [g/dl]) *0,8

oraz

wzór 3:

wapń całkowity skorygowany [mmol/l] = wapń całkowity aktualny [mmol/l] + (40 — stężenie albumin [g/l]) *0,02

Z tych wzorów jasno wynika, że u osoby z hipoalbuminemią prawidłowa wartość stężenia wapnia w osoczu może w istocie oznaczać hiperkalcemię, a podwyższone stężenia aktualne wapnia całkowitego nie muszą oznaczać hiperkalcemii u osoby z wysokim stężeniem albumin. Aktualne stężenie wapnia całkowitego — 10,2 mg/dl odpowiada skorygowanemu stężeniu wapnia całkowitego 11,0 mg/dl u osoby ze stężeniem albumin 3,0 g/dl lub 9,8 g/dl u osoby ze stężeniem albumin 4,5 g/dl. W przewlekłych chorobach nerek, niezależnie od okresu choroby, zaleca się korygowanie stężenia wapnia do wartości zawierających się w granicach uznawanych za prawidłowe dla zdrowej populacji — *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) zalecenie 4.1.2 [11].

Prawidłowe stężenia wapnia w surowicy zależą od badanej populacji i metodyki używanej przez laboratorium analityczne. Różne źródła podają odmienne zakresy prawidłowych stężeń wapnia całkowitego i zjonizowanego. Zwykle uważa się, że stężenie wapnia całkowitego skorygowanego powinno się zawierać u zdrowych osób w granicach 8,5–10,5 mg/dl [12] lub 9,0–10,5 mg/dl [13] albo nawet 9,0–11,00 mg/dl [14], natomiast wapnia zjonizowanego w granicach 3,9–4,5 mg/dl (0,98–1,13 mmol/l) [12], 4,65–5,25 mg/dl (1,16–1,31 mmol/l) lub 4,0–5,2 mg/dl (1,0–1,3 mmol/l) [14, 15]. Dlatego rozpoznania hiper- i hipokalcemii należy zawsze dokonywać na podstawie zakresu wartości prawidłowych podanych przez laboratorium wykonujące oznaczenie, a przypisywanie zmianom kalcemii znaczenia klinicznego na podstawie danych z różnych laboratoriów wydaje się co najmniej ryzykowne.

HIPOKALCEMIA

Niewielkie zmniejszenie stężenia wapnia poniżej wartości prawidłowych jest zwykle bezobjawowe. Takie objawy kliniczne ze strony układu nerwowo-mięśniowego, jak: parestezje,

kurcze i osłabienie siły mięśni, drgawki i napady padaczkowe oraz stan padaczkowy, świadczą o znaczącym obniżeniu wartości kalcemii, wskazując na potencjalne zagrożenie życia. Towarzyszą im różnie nasilone objawy neurologiczne: dezorientacja, splątanie, psychoza, niepokój, a także zmiany skórne pod postacią suchości, wyprysku atopowego, łuszczycy, złuszczającego zapalenia skóry, liszajca opryszczkowego czy alopecji. U osób z długotrwałą hipokalcemią częściej spotyka się zaćmę, bóle brzucha, czasem pod postacią kolki żółciowej, dysfagię, a ze strony układu oddechowo-krążeniowego: duszność, kurcze oskrzeli i/lub krtani oraz kardiomiopatię. Przedmiotowo stwierdza się obecność objawów Chvostka i Trousseau, a w zapisie EKG wydłużony odstęp QT wskutek wydłużenia odcinka ST. Zmiany w zapisie EKG nasilają się przy współistnieniu hipomagnezemii. Hipokalcemia występująca przed ukończeniem 5. roku życia prowadzi do zaburzeń uzębienia (niedorozwój przedtrzonowców, osłabienie szkliwa). Objawy hipokalcemii mogą wystąpić nagle jako prezentacja zarówno ostrej, jak i przewlekłej hipokalcemii. Jej najczęstsze przyczyny to niedobór witaminy D, niedoczynność przytarczyc, hiperfosfatemia, hipomagnezemia i przyjmowanie niektórych leków.

NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Spośród wielu przyczyn hipokalcemii spowodowanej hiperfosfatemią (zwiększona podaż, zmniejszone wydalanie, translokacja z uszkodzonych tkanek, nasilony katabolizm, oraz leki, w tym aktywne preparaty witaminy D) niewydolność nerek jest niewątpliwie najczęstszą. Hiperfosfatemia zwiększa iloczyn wapniowo-fosforanowy i doprowadza do wysalania fosforanu wapnia w tkankach miękkich i płynach ustrojowych, głównie w naczyniach krwionośnych, zastawkach serca, skórze. Hiperkalcemia hamuje aktywność 1- α hydroksylazy nerkowej, co zmniejsza produkcję i, w konsekwencji, osoczowe stężenie 1,25(OH)₂D₃ (kalcytriolu). Te 2 czynniki razem powodują hipokalcemię, która stymuluje wydzielanie PTH, co zwiększa uwalnianie wapnia i fosforanów z kości i nasila zwapnienia pozatkankowe, jako że niewydolne nerki nie mogą usunąć fosforanów uwolnionych z kości. W efekcie, prawidłowo funkcjonujący u osób z wydolnymi nerkami mechanizm regulacji kalcemii, zmienia się w mechanizm przesuwający fosforan wapnia z kości do tkanek pozakostnych. Z tego właśnie powodu, w odróżnieniu od innych postaci klinicznych hipokal-

cemii, normalizacja hipokalcemii u pacjentów z niewydolnością nerek polega przede wszystkim na zmniejszeniu hiperfosfatemii, a dopiero wtórnie na zwiększeniu wchłaniania wapnia.

NIEDOBÓR WITAMINY D

Powstaje wskutek niedostatecznej ekspozycji na światło słoneczne lub zaburzeń odżywiania w zespołach złego wchłaniania (choroba Whipple'a, choroba Crohna), marskości wątroby, zespole nerczycowym i niewydolności nerek, a niezwykle rzadko jest wynikiem wrodzonej oporności na witaminę D (krzywicę typu 1 i 2, zależne odpowiednio od niedostatecznej produkcji witaminy D przez nerki wtórnie do braku 1- α hydroksylazy witaminy D oraz defektu receptora dla witaminy D).

Niedobory dietetyczne witaminy D są powszechne u niedożywionych dzieci i osób w starszym wieku. Z najwyższym trudem mogą być one wyrównane dietą. Oprócz tego na niedobory witaminy D narażone są ciężarne vegetarianki będące w ciąży i kobiety w okresie pomenopauzalnym. W badaniu *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) niedobór witaminy D (≤ 20 ng/ml, czyli ≤ 50 nmol/l) stwierdzono u 41,6% badanych [16]. Rzadszą, niż niedobór witaminy D lub oporność na jej działanie, przyczyną hipokalcemii jest niedoczynność przytarczyc: pierwotna, wtórna, czynnościowa (w hipo- i hipermagnezji), rzekoma oraz oporność na PTH.

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYTARCZYC (HIPOPARATYREOIDYZM)

Drugą co do częstości przyczyną hipokalcemii, po niedoborach witaminy D, jest niedoczynność przytarczyc, zwykle przejściowa, najczęściej po zabiegu operacyjnym tarczycy. Do przejściowej hipokalcemii może prowadzić też usunięcie nadczynnego gruczolaka przytarczyc. Pozostawione zdrowe przytarczycy, zahamowane nadmiarem PTH, zwykle po pewnym czasie ponownie podejmują swoją czynność. Przyczyną hipokalcemii jest w obu tych przypadkach zarówno ostry niedobór PTH (hipokalcemia i hiperfosfatemia), jak i „zespół głodnych kości” (hipokalcemia i hipofosfatemia). Trwałą pozabiegową hipoparatyroidemę rozpoznaje się dopiero wtedy, jeśli hipokalcemia trwa ponad 6 miesięcy. Należy pamiętać, że napromienianie okolicy tarczycy może doprowadzić do hipoparatyroidemii, tak jak robi to też wiele chorób naciekowych (sarkoidoza, hemochromatoza, cho-

roba Wilsona, amyloidoza), a także autoimmunologicznych (zespół autoimmunologiczny wielogruczolowy typu 1 [APS-1, *autoimmune polyendocrine syndromes type 1*] spowodowany wrodzonym uszkodzeniem autoimmunologicznego regulatora (AIRE, *autoimmune regulator*) czynności endokrynych — APS: zapalenie przytarczyc, choroba nadnerczy i kandydiaza skóry i śluzówek oraz jego liczne warianty). U dzieci niedoczynność przytarczyc może być genetycznie uwarunkowana (zespół DiGeorge'a, mutacja aktywująca receptora wapnia, defekty mitochondrialne, zespoły HDR (*high dose-rate*) i HRD (*half reduction rate*) – odpowiednio: niedoczynność przytarczyc z głuchotą i wadami nerek oraz niedoczynność przytarczyc z opóźnieniem rozwoju umysłowego i dyzmorfizmem, a także zespoły Kenny'ego-Caffeya i Kearnsa-Sayre'a), ale hipokalcemię pourodzeniową może też powodować nadczynność przytarczyc u matki w czasie ciąży lub występująca u niej rodzinna hipokalceryczna hiperkalcemia (FHH, *familial hypocalciuric hypercalcemia*).

RZEKOMA NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYTARCZYC (PSEUDOHIPOPARATYROIDYZM)

Chorzy prezentują zespół kliniczny typowy dla niedoczynności przytarczyc niereagujący jednak na egzogenny PTH. Stężenia endogennego PTH bywają bardzo wysokie, mimo to upośledzone są: resorpcja wapnia z kości i jelit, reabsorpcja wapnia w kanalikach nerkowych, wydalanie fosforanów z moczem. Dla oporności na PTH typowe są niskie stężenia witaminy D w surowicy.

Wyróżnia się 4 postacie rzekomej niedoczynności przytarczyc: typ 1a, 1b, 2, i pseudorzekomy. W tym ostatnim stężenia wapnia i fosforanów są prawidłowe, egzogenny PTH prawidłowo zwiększa fosfaturię, a mimo to występują cechy wrodzonej osteodystrofii Albrighta (AHO, *Albright hereditary osteodystrophy*) — niskorosłość, brachydaktylia, otyłość, zwapnienia tkanki podskórnej. Cechy AHO obserwuje się także w typie 1a, a nie występują one ani w typie 1b ani 2, w których oporność na PTH wykazują wyłącznie tkanki docelowe dla PTH (w typie 1a stwierdza się również oporność na większość hormonów działających przez receptor sprzężony z białkiem G, np. TSH).

HIPOKALCEMIA JATROGENNA I POLEKOWA

Hipokalcemia wikła przebieg i leczenie wielu chorób — nadczynność tarczycy, tyre-

►► Niedobory dietetyczne witaminy D są powszechne u niedożywionych dzieci i osób w starszym wieku. Z najwyższym trudem mogą być one wyrównane dietą ◀◀

▶▶Przyczyną ostrej hipokalcemii może być szybkie narastanie fosfatemii, będące wskazaniem do pilnej hemodializoterapii◀◀

▶▶Stwierdzenie hipokalcemii w skojarzeniu z hiperfosfatemią i niskimi stężeniami PTH silnie sugeruje niedoczynność przytarczyc◀◀

oidektomię i paratyreoidektomię („zespół głodnych kości”, zwłaszcza po tyreoidiektomii z powodu choroby Gravesa-Basedowa), ostre zapalenie trzustki, rhabdomyolizę, przetoczenia dużej ilości masy erytrocytarnej i leczenie ostrej niewydolności nerek technikami ciągłymi (obecność cytrynianów jako antykoagulanta), leczenie chorób nowotworowych (zespół lizy guza), podawanie bisfosfonianów (zwłaszcza przy niedoborach witaminy D), kontrastów zawierających gadolinę u pacjentów z niewydolnością nerek, a nawet po przygotowaniu do kolonoskopii.

Stosowanie niektórych leków może powodować hipokalcemię — zamierzoną bądź nie. Są to: tokalcymimetyki (cinakalcet), kalcytonina, diuretyki pętlowe (furosemid), hormony steroidowe (glikokortykosteroidy i estrogeny), fosforany doustne lub parenteralne, fenytoina, fenobarbital, cytryniany (w preparatach krwi przetaczanych lub podawanych w zabiegach plazmaferezy), fluorki (woda pitna, zatrucie środkami czyszczącymi), 5-fluorouracyl podany wraz z leukoworyną, cisplatyna (wtórnie do indukowanej hipomagnezemii).

ROZPOZNIANIE PRZYCZYN HIPOKALCEMII

Stwierdzenie hipokalcemii w skojarzeniu z hiperfosfatemią i niskimi stężeniami PTH silnie sugeruje niedoczynność przytarczyc. O rzekomą nadczynność przytarczyc należy podejrzewać każdego pacjenta z hipokalcemią, hiperfosfatemią, prawidłową czynnością nerek i wysokim stężeniem PTH w osoczu. Dalsze różnicowanie wymaga podania egzogennej PTH. Należy przy tym pamiętać, że gadolinium interferuje z odczynnikami używanymi do oznaczania stężenia wapnia, dając obraz pseudohipokalcemii, co u osób z hiperfosfatemią i podwyższonymi stężeniami PTH w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek może prowadzić do pomyłek diagnostycznych. Podobne trudności diagnostyczne mogą wystąpić u pacjentów z hipoalbuminemią.

Odrębny problem diagnostyczny stanowi hipokalcemia spowodowana hipomagnezemią, hiperfosfatemią lub ciężkim stanem klinicznym chorego. W tym ostatnim przypadku hipokalcemia występuje u 88% hospitalizowanych, jest predyktorem niekorzystnego rokowania i współwystępuje z hipomagnezemią (występującą u 10% hospitalizowanych i 70–80% chorych leżących na oddziałach intensywnej terapii), koniecznością przetaczania krwi i ostrą niewydolnością nerek [17].

LECZENIE HIPOKALCEMII

Decyzja o leczeniu hipokalcemii zależy od nasilenia objawów klinicznych, ich rodzaju oraz szybkości ich narastania.

LECZENIE HIPOKALCEMII OSTREJ

Polega na podaniu dożylnym roztworów wapnia — chlorku lub glukonianu. Należy pamiętać o tym, że przyczyną ostrej hipokalcemii może być szybkie narastanie fosfatemii (zespół lizy guza, masywna hemoliza, rhabdomyoliza), będące wskazaniem do pilnej hemodializoterapii. W stanach zagrożenia życia (tężyzka, drgawki, zaburzenia rytmu serca, kurcz głośni), niezależnie od fosfatemii, podaje się początkowo 1 amp. 10-procentowego *Calcium Chloratum* lub 2 amp. *Calcium Gluconicum* (*gluconas, glubionate*), co odpowiada podaniu odpowiednio 272 mg lub 186 mg wapnia elementarnego. Preferowany jest glukonian ze względu na drażniące naczynia działanie chlorku wapnia. Lek podaje się dożylnie przez 10 minut, po uprzednim rozcieńczeniu w 50–100 ml 5-procentowej glukozy. Dawkę należy powtarzać do ustąpienia objawów. W razie konieczności można też podawać lek we wlewie ciągłym w tempie 0,5–2,0 mg/kg/godzinę (0,002–0,007 ml 10%CaCl₂/kg/godz.) i ewentualnie wykonać hemodializę w celu usunięcia fosforanów i dostarczenia jonów wapnia. W tym ostatnim przypadku stosuje się płyn dializacyjny zawierający wapń w stężeniu 1,5 mmol/l (jeśli nie ma zagrożenia życia można stosować płyn zawierający wapń w stężeniu 1,25 mmol/l). Najczęstsze powikłania dożylnej podaży preparatów wapnia to zaburzenia rytmu serca przy zbyt szybkim podawaniu, podrażnienie naczyń (ból), wyznaczenie podawanego roztworu z następową kalcyfikacją i martwicą tkanek, zwapnienia pozakostne w przypadkach z hiperfosfatemią. Po osiągnięciu i ustabilizowaniu stężenia wapnia zjonizowanego w okolicy 1 mmol/l (4 mg/dl), należy jak najszybciej zakończyć suplementację dożylną i rozpocząć suplementację doustną. Równocześnie należy wyrównywać dożylnie niedobory magnezu, z maksymalną szybkością 48 mEq/24/godzinę, gdyż hipomagnezemia zwiększa oporność tkanek na działanie PTH. Przy planowaniu przewlekłego leczenia podtrzymującego należy zawsze ocenić, czy konieczne jest dodatkowo podawanie witaminy D lub jej analogów.

LECZENIE HIPOKALCEMII PRZEWLEKŁEJ

Niewielkie nasilenie klinicznych objawów hipokalcemii jest wskazaniem do rozpoczęcia długotrwałego leczenia doustnymi preparatami wapnia, najczęściej z równoczesnym podawaniem witaminy D lub jej analogów. Leczenie to należy wdrożyć także przy nieobecności jakichkolwiek objawów klinicznych, gdyż zmniejsza ono ryzyko osteopenii. Jedynie przewlekła hipokalcemia w przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc spowodowanej niewydolnością nerek wymaga użycia w początkowej fazie leczenia bezwapniowych związków wiążących fosforany pokarmowe (żywice, sole magnezu, a w krótkich, 2–3-tygodniowych odcinkach czasu — sole glinu) dla obniżenia stężenia fosforanów do wartości prawidłowych. Postępowanie to ma zmniejszyć ryzyko przekroczenia iloczynu wapniowo-fosforanowego, gdyż współistniejąca z hipokalcemią hiperfosfatemia nasila ryzyko zwapnień pozakostnych, zwłaszcza płuc i nerek. Dopiero normalizacja fosfatemii umożliwi włączenie u tych pacjentów doustnych preparatów wapnia. Natomiast utrzymująca się hipokalcemia przy niepełnej normalizacji fosfatemii, może w tych wyjątkowych przypadkach stanowić uzasadnienie włączenia preparatów witaminy D bez podaży preparatów wapnia.

Najczęściej stosowane doustne preparaty wapnia to węglan wapnia (*calcium carbonicum*) i octan wapnia (*calcium acetate*, *calcium aceticum*) w dawce 1–3 g elementarnego wapnia/dobę (2,5–7,5 g/d., wg informacji o leku podanej przez producenta węglanu i 8–12 g/d. octanu wapnia), w czasie posiłku, tak by zapewnić maksymalnie dobre wchłanianie leku. Inne sole wapnia — mleczan, glukonian i cytrynian (szczególnie polecany u pacjentów z achlorhydrią) zawierają mniejsze ilości procentowe wapnia elementarnego i wymagają podania jeszcze większej liczby tabletek. Maksymalna doustna dobową dawką jonu wapnia to 1200 mg.

Celem terapii jest uzyskanie stężenia wapnia w okolicach dolnej granicy normy, a efekt terapeutyczny należy regularnie kontrolować (u pacjentów bez zaawansowanej niewydolności nerek co 3–6 miesięcy). Pacjent powinien być pod stałą opieką okulisty ze względu na możliwy rozwój zaćmy. Przynajmniej raz w roku należy oceniać calciurię, gdyż powikłaniem leczenia doustnymi preparatami wapnia może być hiperkalciuria i kamica moczowa. Kalciuria nie powinna przekraczać 4 mg/kg/dobę, a kalcemia *per se* nie jest niestety do-

brym markerem calciurii [18]. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek częstość oznaczania stężeń wapnia u pacjentów stabilnych, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami KDIGO, zależy od okresu choroby:

- okres 1–3 co 6–12 miesięcy;
- okres 4 co 3–6 miesięcy;
- okres 5 i 5D co 1–3 miesięcy.

U pacjentów z niewydolnością nerek w okresie wyrównywania kalcemii i korekcji nowopowstałych zaburzeń, zaleca się comiesięczne oznaczanie stężenia wapnia w surowicy.

W niedoczynności przytarczyc często staje się konieczne podanie preparatów witaminy D-kalcytriolu ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), cholekalcyferolu lub $1-\alpha(\text{OH})\text{D}_3$. Kalcytriol u osób z wydolnymi nerkami podaje się zwykle w dawce 0,25–0,5 μg 2–4 razy/dzień. Tańszym lekiem jest długodziałający ergokalcyferol (wit. D_2), który podaje się w dawce 50–100 tysięcy jm/dobę.

U pacjentów z niewydolnością nerek należy osobno wyrównywać niedobory kalcytriolu i kalcydiolu. Po obniżeniu stężenia fosforanów w osoczu do wartości bezpiecznych, należy podać doustne preparaty wapnia, a w razie niedostatecznej odpowiedzi dołączyć $1-\alpha(\text{OH})\text{D}_3$, w takiej dawce, poczynając od 0,25 $\mu\text{g}/\text{d}$, by uzyskać normalizację stężenia wapnia. Równocześnie należy regularnie kontrolować stężenie kalcydiolu ($25(\text{OH})\text{D}_3$) w surowicy i korygować jego ewentualne niedobory zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami (u dorosłych 2000–4000 jm./d. cholekalcyferolu w okresie wyrównywania niedoborów i 1000–2000 jm. podtrzymująco). W przypadku wystąpienia hiperkalcemii przy podawaniu obu preparatów należy najpierw zmniejszyć dawkowanie aktywnych postaci witaminy D (kalcytriolu lub $1-\alpha(\text{OH})\text{D}_3$).

U pacjentów z niedoczynnością przytarczyc diuretyki tiazydowe zwiększają nerkową reabsorpcję wapnia i mogą być przydatne do obniżenia dobowego wapnia poniżej granicy 4 mg/kg/dobę. Należy unikać u tych pacjentów stosowania kalciuretycznego furosemidu, a także steroidów, które antagonizują działanie witaminy D, a także estrogenów, które zwiększają jelitową absorpcję wapnia, tak bezpośrednio, jak i poprzez indukcję syntezy witaminy D_3 .

LECZENIE NIEDOCZYNNOSCI PRZYTARCZYC EGZOGENNYM PARATHORMONEM

Idealnym leczeniem niedoczynności przytarczyc, pierwotnej i wtórnej, mogłoby być po-

►►U pacjentów z niewydolnością nerek w okresie wyrównywania kalcemii i korekcji nowopowstałych zaburzeń, zaleca się comiesięczne oznaczanie stężenia wapnia w surowicy◀◀

danie egzogennej PTH, jednak PTH (1–34) i PTH (1–84) mają krótki okres działania — około 12 godzin [19], i wymagają podawania 2 razy dziennie. Próby kliniczne nad zastosowaniem preparatów PTH podawanych 3 razy w tygodniu są w toku.

HIPERKALCEMIA

Hiperkalcemia, czyli wzrost stężenia wapnia w osoczu, skorygowanego lub zjonizowanego, powyżej górnej wartości normy laboratoryjnej może być spowodowana chorobami układu endokrynnego (z podwyższonym stężeniem PTH w surowicy lub bez), nowotworowymi (z podwyższonym stężeniem PTHrP lub bez), zapalnymi (choroby ziarniniakowe, upośledzenie odporności) i przyjmowaniem leków. Dwie pierwsze stanowią ponad 90% wszystkich przyczyn hiperkalcemii, przy czym w nadczynności przytarczyc zwykle przez długi czas przebiega ona skąpoobjawowo, a stężenie wapnia w osoczu nie przekracza 12,0 g/dl (3,0 mmol/l). Z kolei dla hiperkalcemii towarzyszącej chorobom nowotworowym typowe jest nagłe pojawienie się nasilonych objawów. W niewydolności nerek hiperkalcemia zwykle wskazuje na autonomizację przerostłych przytarczyc (nadczynność przytarczyc trzeciorzędowa).

HIPERKALCEMIA JATROGENNA I POLEKOWA

Wśród leków hiperkalcemizujących należy wymienić przede wszystkim: wodorowęglany, sole litu, wapnia (także przyjmowane w produktach mlecznych), glinu, tiazdy (hydrochlorotiazyd, hygroton), kalcytonina, dwufosfoniany, witamina A, witamina D (kalcytriol, ergokalcyferol, aktywne metabolity), estrogeny i antyestrogeny.

ROZPOZNAWANIE PRZYCZYN HIPERKALCEMII

Objawy kliniczne hiperkalcemii zależą od tempa jej narastania i nasilenia. Jeśli hiperkalcemia narasta powoli, to nawet stężenia wapnia w osoczu rzędu 14 mg/dl mogą nie dawać żadnych objawów klinicznych. Powyżej tej wartości znakomita większość pacjentów prezentuje objawy hiperkalcemii, przede wszystkim ze strony układu nerwowo-mięśniowego i nerek. W badaniu EKG odcinek QT może ulec skróceniu wskutek przyspieszonej repolaryza-

cji komór. Mogą wystąpić blok AV I^o i bradykardia. Objawy te nasilają się u osób leczonych preparatami naparstnicy.

Stwierdzenie podwyższonego stężenia wapnia w osoczu powinno prowadzić do oznaczenia stężenia fosforanów, kreatyniny, PTH i 25(OH)D₃ w osoczu, aktywności fosfatazy alkalicznej, badania ogólnego moczu i wydalania dobowego wapnia, fosforanów i kreatyniny.

Hiperkalcemia z hipofosfatemią i wysokim stężeniem 1,25(OH)₂D₃ u pacjentów z wydolnymi nerkami silnie sugerują pierwotną nadczynność przytarczyc, a stwierdzenie hiperkalcemii z hiperfosfatemią i znacznie podwyższonym stężeniem kreatyniny przemawia za trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc. Rozpoznanie w obu przypadkach potwierdza wysokie stężenie PTH. Natomiast bardzo niskie stężenia PTH w osoczu sugerują nowotworową etiologię hiperkalcemii, wymagają oznaczenia PTHrP oraz wskazują na konieczność badań lokalizujących hormonalnie czynny guz. Prawidłowe stężenia PTH, PTHrP i wysokie stężenie 1,25(OH)₂D₃ u osób z hiperkalcemią sugerują chorobę ziarniniakową, najczęściej sarkoidozę. Bardziej szczegółowe omówienie tych zagadnień przekracza jednak ramy niniejszego opracowania.

ROZPOZNIANIE HIPERKALCEMII OSTREJ

W ostrej hiperkalcemii często występuje upośledzenie łaknienia, pojawiają się nudności i wymioty, dołączają się rozlane bóle brzucha (czasem po ekspozycji na promienie słoneczne). Z powodu poliurii obserwuje się polidypsję i ewentualnie cechy odwodnienia oraz hipotensji. Pacjenci są osłabieni, depresyjni, a dezorientacja może się nasilać przez senność, apatię, zaburzenia świadomości, aż do śpiączki.

ROZPOZNIANIE HIPERKALCEMII PRZEWLEKLEJ

W przewlekłej hiperkalcemii zwykle dominuje osłabienie, występują zaparcia i dolegliwości dyspeptyczne, a przebieg może być powikłany kamicą moczową, chorobą wrzodową i ostrym zapaleniem trzustki. Badanie przedmiotowe zwykle nie wykazuje żadnych patognomicznych odchyleń od stanu prawidłowego. Może ono jednak dać pewne istotne wskazówki co do rozpoznania różnicowego — cechy zaawansowanej choroby nowotworowej, nadczynności tarczycy czy skrobiawicy sugerują etiologię hiperkalcemii, tak jak dokładne badanie podmiotowe może ujawnić nadużywanie leków, zatrucie czy też wskazywać na jej tło genetyczne.

▶▶W niewydolności nerek hiperkalcemia zwykle wskazuje na autonomizację przerostłych przytarczyc (nadczynność przytarczyc trzeciorzędowa)◀◀

▶▶Stwierdzenie podwyższonego stężenia wapnia w osoczu powinno prowadzić do oznaczenia stężenia fosforanów, kreatyniny, PTH i 25(OH)D₃ w osoczu, aktywności fosfatazy alkalicznej, badania ogólnego moczu i wydalania dobowego wapnia, fosforanów i kreatyniny◀◀

LECZENIE HIPERKALCEMII

LECZENIE HIPERKALCEMII OBJAWOWEJ

Leczenie ma na celu jak najszybsze obniżenie stężenia wapnia w osoczu poprzez zwiększenie objętości wody osocza i płynów pozakomórkowych (rozcieńczenie), zwiększenie wydalania wapnia oraz zahamowanie jego napływu z tkanki kostnej, będącego główną przyczyną hiperkalcemii. Po ustąpieniu objawów i obniżeniu stężenia wapnia poniżej 12,0 mg/dl (3,0 mmol/l) postępowanie jest takie jak w hiperkalcemii bezobjawowej.

Podstawą leczenia jest podawanie dożylnie fizjologicznych roztworów 0,9% NaCl w celu wyrównania objętości przestrzeni płynowych i zwiększenia filtracji kłębuszkowej. Sprzyja to zwiększeniu wydalania sodu (natriureza) i wtórnie wapnia w moczu. Zwykle wystarcza podanie 3–5 l w pierwszych 24–48 godzinach leczenia. U pacjentów z niewydolnością nerek, ciężką niewydolnością krążenia i we wstrząsie należy diurezę forsować jedynie z największą ostrożnością, tak by nie pogorszyć warunków hemodynamicznych. Zawsze w tych sytuacjach należy rozważyć ewentualne zastosowanie leczenia dializami. Po nawodnieniu podaje się równocześnie kalciuretyki (furosemid) i inhibitory resorpcji kostnej (kalcytonina, bisfosfoniany), a jeśli to uzasadnione, to także glikokortykosteroidy. W wyjątkowych przypadkach, jeśli postępowanie zachowawcze nie przynosi zamierzonego skutku, należy rozpocząć leczenie dializami — przerywaną codzienną hemodializą z użyciem płynu dializacyjnego o stężeniu wapnia początkowo — 1,5 mmol/l, a następnie — 1,25 mmol/l. Dializa jest bardziej wydajna niż diureza forsowana w usuwaniu wapnia — zależnie od stężenia wapnia w płynie dializacyjnym hemodializa może usuwać nawet 682 mg wapnia/godzinę, w porównaniu do 124 mg/godzinę w dializie otrzewnowej i 82 mg/godzinę w diurezie forsowanej [20].

Lekiem z wyboru w leczeniu hiperkalcemii spowodowanej resorpcją kostną (nadczynność przytarczyc, wydzielanie PTHrP, masywna osteoliza nowotworowa) jest bisfosfonian podawany początkowo dożylnie, a następnie, jak najszybciej po unormowaniu kalcemii — doustnie.

Kalcytonina, w dawce 4–8 j.m./kg, podana jednorazowo *s.c.* lub *i.m.* szybko obniża na kilka godzin kalcemię o około 2 mg/dl. Dawkę należy powtarzać, ale po kilku dniach efekt działania kalcytoniny wyraźnie słabnie. Tachyfilaksję obserwuje się czasem już po 24 godzinach, dlatego lek podaje się zwykle razem z, lub na kilka godzin przed podaniem dożylnym

bisfosfonianów. W leczeniu ostrym i przewlekłym można też podawać kalcytonię donosowo, w formie sprayu (zwykle 200 j.m. 1 raz/d.)

Bisfosfoniany (dwufosfoniany) blokują reabsorpcję kostną. Efekt leczenia rozpoczyna się po kilku–kilkunastu godzinach i trwa długo. W stanach ostrych podaje się pamidronat 60–90 mg w 500 ml 0,9-procentowego NaCl lub 5-procentową glukozę przez 4 godziny [21], zoledronat 0,02–0,04 mg/kg w ciągu 15 minut [22] lub inny dwufosfonian do podawania dożylnego. Dawki nie należy powtarzać przed upływem 8 dni, gdyż efekt działania pojedynczej dawki bisfosfonianów jest w pełni widoczny po około 4 dniach i trwa nawet do kilku tygodni. W przypadku wystąpienia hipokalcemii lub hipofosfatemii należy odroczyć podanie kolejnych dawek leków do czasu powrotu hiperkalcemii. Podanie kalcytoniny lub bisfosfonianów hamuje resorpcję kostną, ale nie znosi nerkowego działania PTH ani PTHrP. Z tego powodu dla normalizacji kalcemii konieczne bywa dołączenie małej dawki diuretyków pętlowych (zwykle furosemid w dawce 10–20 mg). Kalciuretyczne działanie leku (przez hamowanie transportu wapnia w części wstępującej pętli Henlego) pozwala w tych przypadkach na dalsze obniżenie stężenia wapnia w osoczu [23]. W stanach przebiegających z podwyższonym stężeniem kalcytriolu bez podwyższenia stężenia PTH lub PTHrP (ziarniniaki, chłoniaki, szpiczaki, i zatrucie wit. D) dobry efekt kliniczny daje podanie glikokortykosteroidów (hydrokortyzon 100 mg 2–3 razy/d., przez 3–5 dni) [24].

LECZENIE HIPERKALCEMII SKĄPO- I BEZOBJAWOWEJ

Bezobjawowa hiperkalcemia nie wymaga normalizacji stężenia wapnia w osoczu, jeśli nie przekracza 12 mg/dl (3,0 mmol/l). W tych przypadkach postępowanie lekarskie ma na celu przede wszystkim rozpoznanie, a następnie usunięcie przyczyny hiperkalcemii. Przy niewielkim nasileniu objawów, wystarczającym postępowaniem jest zastosowanie diurezy forsowanej. U wszystkich pacjentów z bezobjawową hiperkalcemią, a także po ustąpieniu objawów hiperkalcemii, należy wdrożyć intensywną czynną rehabilitację — brak aktywności fizycznej powoduje resorpcję kostną, mimo farmakologicznej blokady [25], a kościotworzenie u pacjentów z hiperkalcemią jest zahamowane. Intensywna rehabilitacja może pozwolić na odstąpienie od farmakologicznej inhibicji resorpcji kostnej, która musi być jednak długotrwale utrzymywana u pacjentów unieruchomionych [26].

▶▶ Lekiem z wyboru w leczeniu hiperkalcemii spowodowanej resorpcją kostną jest bisfosfonian podawany początkowo dożylnie, a następnie, jak najszybciej po unormowaniu kalcemii — doustnie ◀◀

▶▶ Bezobjawowa hiperkalcemia nie wymaga normalizacji stężenia wapnia w osoczu, jeśli nie przekracza 12 mg/dl (3,0 mmol/l) ◀◀

STRESZCZENIE

Wapń zjonizowany osocza, płynu międzykomórkowego i cytoplazmy, stanowi niewielkie, ale najistotniejsze z czynnościowego punktu widzenia, frakcje stężeń tego pierwiastka, podlegające niezależnej, niezwykle precyzyjnej kontroli licznych mechanizmów sprzężenia zwrotnego. Kalcemię kontrolują przede wszystkim: parathormon, fosforany, kalcytonina, witamina D₃, białka osocze i stężenie jonów wodorowych (pH). Wiele leków i chorób zakłóca ich działanie. Niewielkie odchylenia kalcemii od stanu prawidłowego są zwykle bezobjawowe, większe dają objawy niespecyficzne, a dopiero znaczne dają objawy tężyczki i jej ekwiwalentów (hipokalcemia) lub poliurii i odwodnienia (hiperkalcemia). Leczenia

objawowej dyskalcemii wymagają jedynie stany nagłe, pojawiające się zarówno w ostrych zaburzeniach kalcemii, jak i w nagłych pogorszeniach dyskalcemii przewlekłych. W objawowej hipokalcemii podaje się dożylnie preparaty wapnia, aż do ustąpienia objawów. W objawowej hiperkalcemii podstawowym leczeniem jest nawadnianie 0,9% NaCl i zahamowanie resorpcji kostnej kalcytoniną oraz bisfosfonianami. Alternatywnym leczeniem objawowej hiper- i hipokalcemii jest hemodializa. W artykule przedstawiono najważniejsze przyczyny dyskalcemii oraz zasady ich rozpoznawania, różnicowania i leczenia w stanach ostrych i przewlekłych.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 4, 373–382

Słowa kluczowe: hipokalcemia, hiperkalcemia, hemodializa, metabolizm wapnia

Piśmiennictwo

1. Fogh-Andersen N., Altura B.M., Altura B.T., Siggaard-Andersen O. Composition of interstitial fluid. *Clin. Chem.* 1995; 41: 1522–1525.
2. Soraya S., Mazhar H.K., MacLean D.A. i wsp. Muscle interstitial calcium during head-up tilt in humans. *Circulation.* 2004; 109: 215–219.
3. Atchison D.K., Harding P., Beierwaltes W.H. Hypercalcemia reduces plasma renin via parathyroid hormone, renal interstitial calcium, and the calcium-sensing receptor. *Hypertension* 2011; 58: 604–610.
4. Russell R.G., Watts N.B., Ebetino F.H., Rogers M.J. Mechanisms of action of bisphosphonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos. Int.* 2008; 19: 733–759.
5. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A. i wsp. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (1): 53–58. Epub [2010 Nov 29].
6. Nordin B.E., Peacock M. Role of kidney in regulation of plasma-calcium. *Lancet* 2: 1280 1969
7. Azarani A., Goltzman D., Orlowski J.J. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide inhibit the apical Na⁺/H⁺ exchanger NHE-3 isoform in renal cells (OK) via a dual signaling cascade involving protein kinase A and C. *Biol. Chem.* 1995; 25: 270 (34): 20004–20010.
8. Khundmiri S.J., Ameen M., Delamere N.A., Lederer E.D. PTH-mediated regulation of Na⁺-K⁺-ATPase requires Src kinase-dependent ERK phosphorylation. *AJP Renal. Physiol.* 2008; 295: F426–437.
9. Hebert S.C. Extracellular calcium-sensing receptor: implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int.* 1996; 50 (6): 2129–2139.
10. Felsenfeld A.J., Levine B.S. Milk alkali syndrome and the dynamics of calcium homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 641–654.
11. <http://www.kdigo.org/guidelines/mbd/guide4.html#chap41>.
12. Kokot F. (red.). *Choroby wewnętrzne, podręcznik dla studentów.* Wyd. 6., Wydawnictwo Lekarskie PZWL 1996. [strony??]
13. Kokot F., Kokot S. *Badania laboratoryjne. Zakres norm i interpretacja.* Wyd. IV, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
14. Solnica B. *Badania biochemiczne, hematologiczne i koagulologiczne.* W: Szczeklik A., Gajewski P. (red.). *Kompendium medycyny praktycznej. Choroby wewnętrzne.* Wyd. Med. Prakt. 2009.
15. Chudek J., Więcek A. *Zaburzenia gospodarki wapniowej.* W: Myśliwiec M. (red.). *Nefrologia. Wielka Interna.* Medical Tribune Polska 2009.
16. Forrest K.Y., Stuhldreher W.L. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr. Res.* 2011; 31: 48–54.
17. Zivin J.R., Gooley T., Zager R.A., Ryan M.J. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: 689–698.
18. Lienhardt A., Bai M., Lagarde J.P. i wsp. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: Management of hypocalcemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5313–5323.
19. Winer K.K., Yanovski J.A., Sarani B., Cutler G.B. Jr. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1–34 in treatment of hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83 (10): 3480–3486.
20. Cardella C.J., Birkin B.L., Rapoport A. Role of dialysis in the treatment of severe hypercalcemia: report of two cases successfully treated with hemodialysis and review of the literature. *Clin. Nephrol.* 1979; 12 (6): 285–290.
21. Nussbaum S.R., Younger J., Vandepol C.J. i wsp. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am. J. Med.* 1993; 95 (3): 297–304.
22. Body J.J., Lortholary A., Romieu G., Vigneron A.M., Ford J. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J. Bone Miner. Res.* 1999; 14 (9): 1557–1561.
23. Gurney H., Grill V., Martin T.J. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. *Lancet* 1993; 341: 1611.
24. Percival R.C., Yates A.J., Gray R.E., Neal F.E., Forrest A.R., Kanis J.A. Role of glucocorticoids in management of malignant hypercalcaemia. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1984; 289: 287.
25. Bergstrom W.H. Hypercalciuria and hypercalcemia complicating immobilization. *Am. J. Dis. Child.* 1978; 132 (6): 553–554.
26. McIntyre H.D., Cameron D.P., Urquhart S.M., Davies W.E. Immobilization hypercalcaemia responding to intravenous pamidronate sodium therapy. *Postgrad Med. J.* 1989; 65 (762): 244–246.