# Хиперкалциемии / Хипокалциемии


**Проф. д-р Михаил Боянов, дмн**

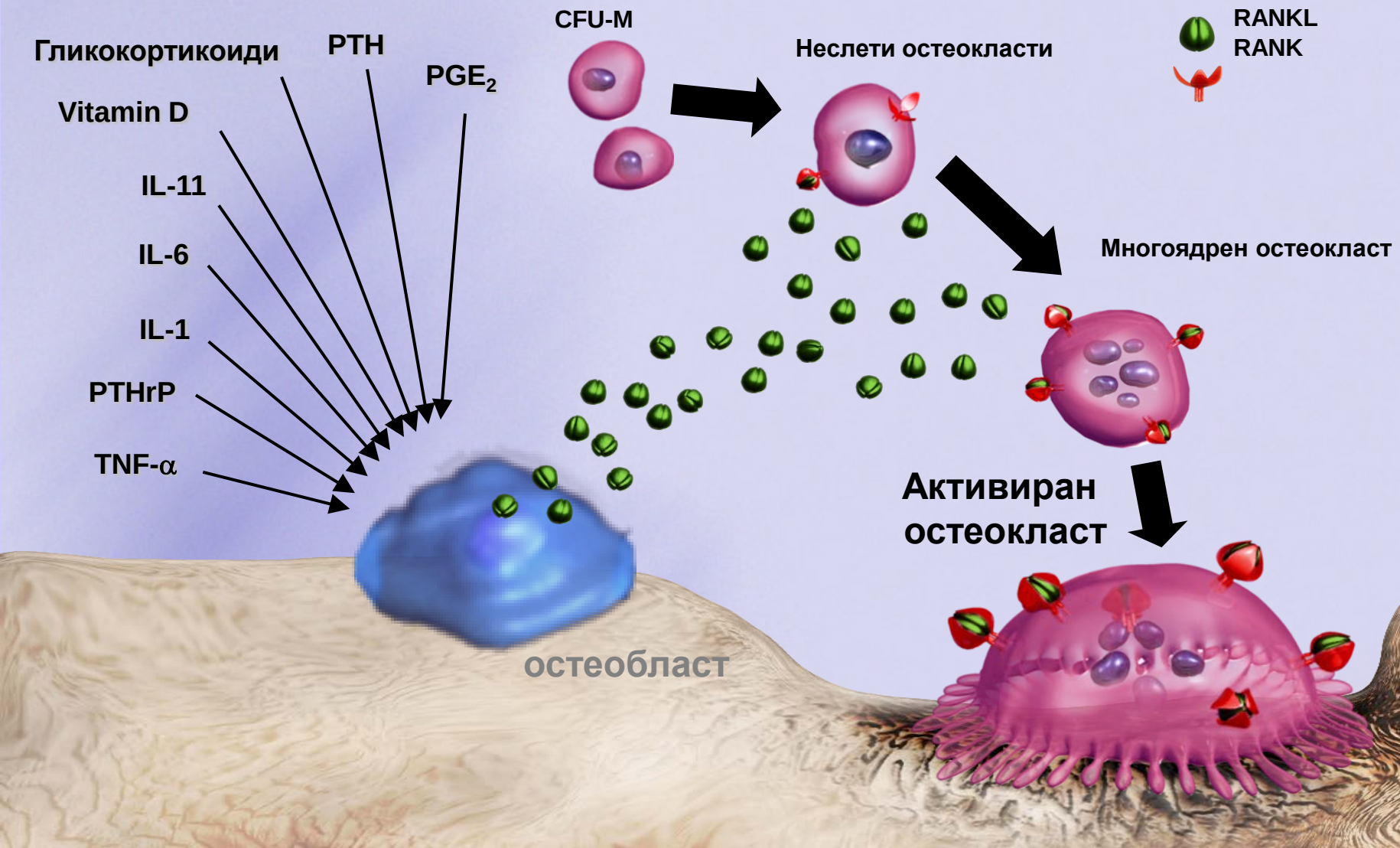
**Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ “Александровска” – София**

**Катедра по вътрешни болести, Медицински университет София**

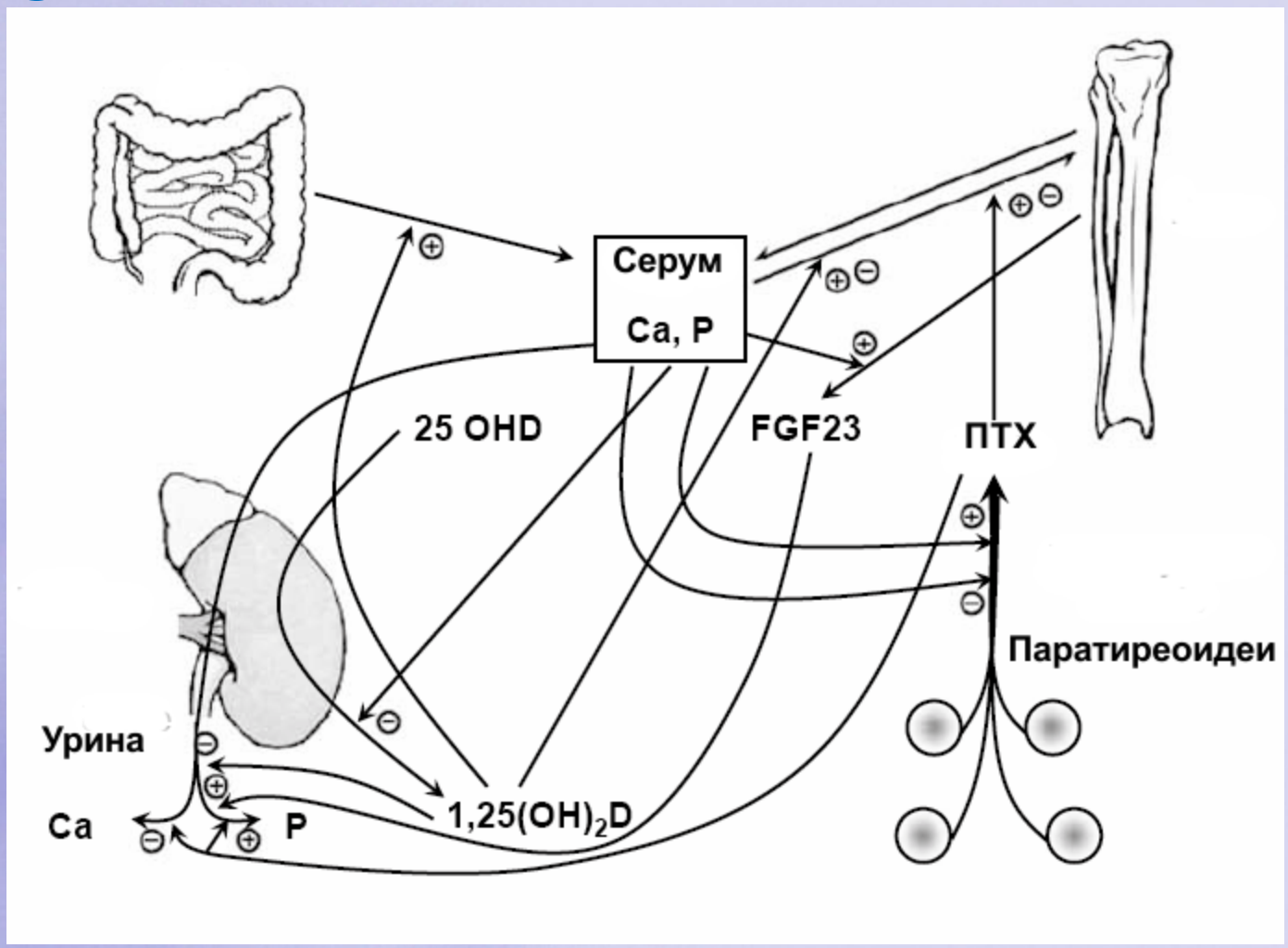
# Патофизиология

- *Чревната резорбция на калция рядко може* да доведе до хиперкалциемия: пасивната резорбция е слаба, а активната (с помощта на мембранните каналчета, наречени Transient Receptor Potential Vanilloid 6, TRPV 6, вътреклетъчния белтък Calbindin-D9, и калциевите АТФ-ази, PMCA1b) е под контрола на витамин D.
- *Най-честата причина за хиперкалциемия е ексцесивната костна резорбция:* **първичен** ***I*** **третичен хиперпаратиреоидизъм или малигнена хиперкалциемия**

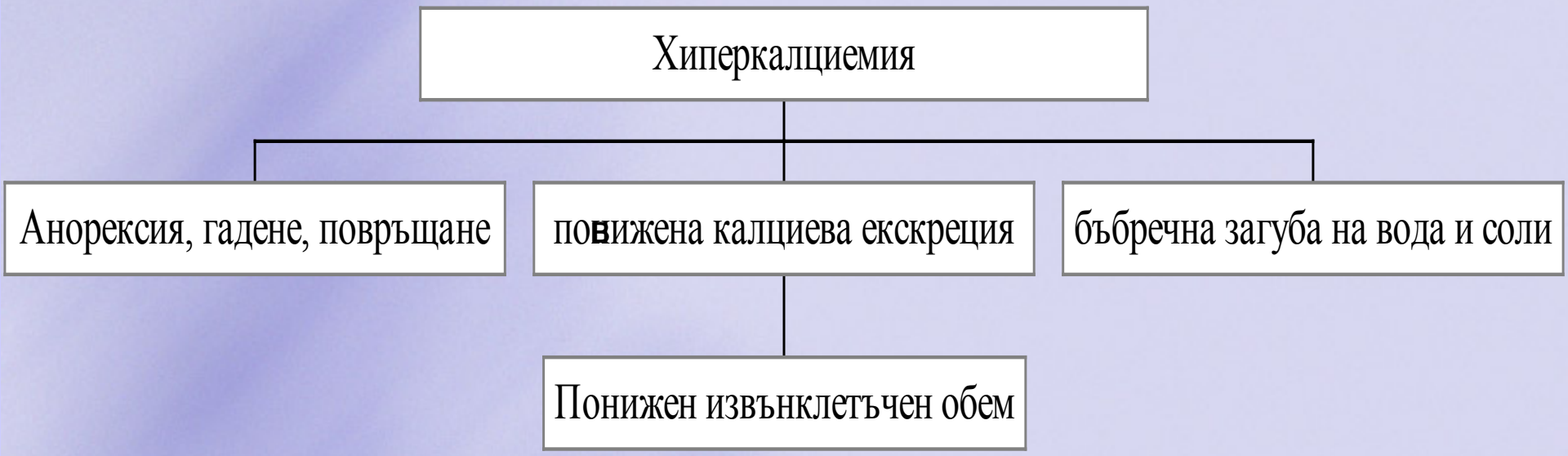
# Остеобластът – диригент на костната обмяна



# Регулация на Ca-P обмяна



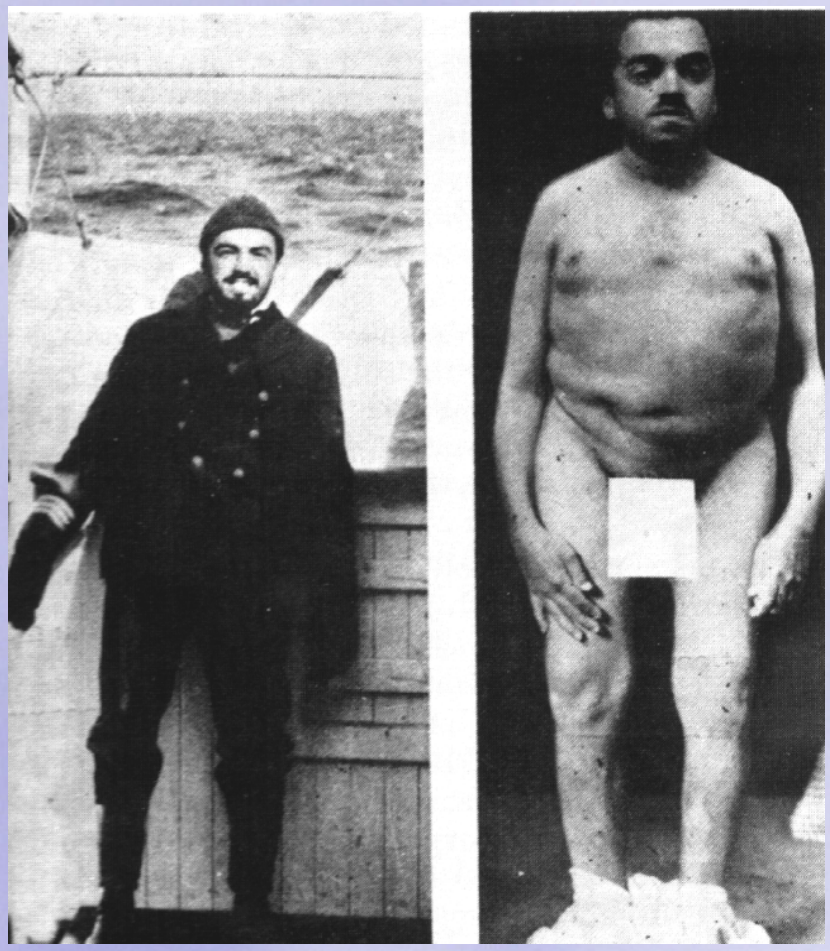
# Патофизиологични последици при хиперкалциемия



# Клинична картина на тежката хиперкалциемия

| Бъбречни | Стомашно-чревни | ЦНС | Сърдечно-съдови |
|---|---|---|---|
| Полиурия | Безапетитие | Объркване | Хипертония |
| Полидипсия с жажда | Гадене | Когнитивен дефицит | Брадикардия |
| Дехидратация | Повръщане | Депресия | ЕКГ-промени (QT) |
| Нефрокалциноза | Запек | Атаксия | Ортостаза |
| Нефролитиаза (рядко!) | Панкреатит (рядко) | Летаргия, мускулна слабост | |
| Бъбречна недостатъчност | | Психози | |
| | | Кома | |

# Еволюция на ПХПТ при американския капитан Мартел, описана от Олбрайт



- Болест на костите, камъните и стенанията (“bones, stones and moans”)

*Lancet. 2018, 13;391(10116):168-178.*

# Епидемиология на ПХПТ

- UK+USA+Швеция:
- **Болестност – 1/1000 (♂) и 2-3/1000 (♀)**
- **Заболеваемост – 3/10 000**
- 2 пика на заболеваемост в регистъра на Mayo Clinic (Rochester) от 1965: **1974 и 1998** год.
- ***Асимптомен ПХПТ*** (aPHPT) – днес ¾ от всички
- ***Нормокалциемичен ПХПТ*** (nPHPT) – до ¼

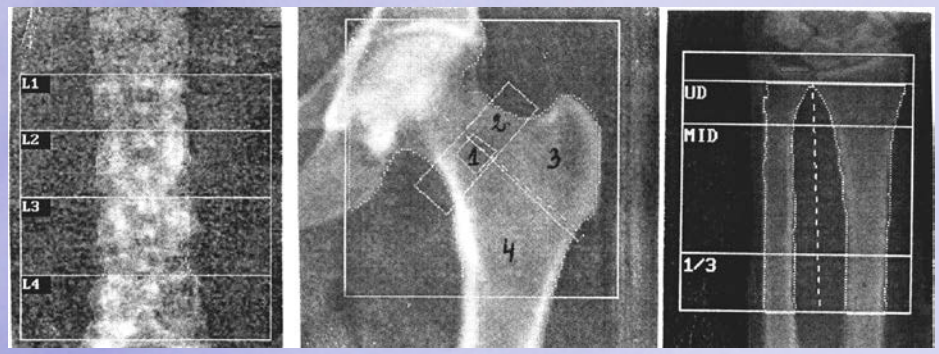
*Brandi ML (ed): Parathyroid Disorders. Focusing on Unmet Needs. Front Horm Res. Basel, Karger, 2019, vol 51, pp 13–22*

# Костите



- Дензитометричен подпис на ПХПТ (DXA): Т-скор намалява на обратно (не винаги!)

> >




- hr-pQCT и TBS – засяга се и трабекуларната кост
- Фактурен риск – вероятно повишен (нарушения и в колагеновия скелет)

*J Clin Endocrinol Metab 99: 3580–3594, 2014*

# Костите




- Дензитометрични данни на 116 пациенти с aPHPT

| | Lumbar DXA | Forearm DXA | Hip DXA |
|---|---|---|---|
| T score (mean ± SD) | −2.65 ± 3.25 | −2.6 ± 4.08 | −2.9 ± 2.87 |
| Patients with OP at this site (n, %) | 52 (45%) | 47 (41%) | 34 (29%) |
| Patients with OP only at this site | 16 (13.8%) | 13 (11.2%) | 6 (5.2%) |

- Измерването на предмишницата би открило **допълнителни 11.2 %** от пациентите с aPHPT

*J Clin Endocrinol Metab 101: 2728–2732, 2016*

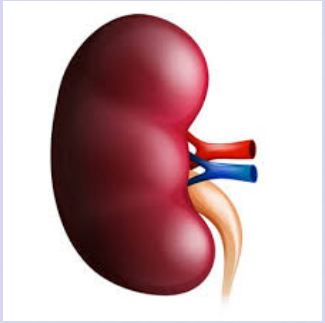
# Костите



- **Костни маркери** (PINP, b-CTX) – повишени в 50 %; роля – неясна
- **FRAX** – вероятно не е точен. За BG пък въобще липсва формула!
- **Вертебрален фрактурен риск** – вероятно повишен; да се прилагат латерални рентгенограми, Vertebral Fracture Assessment (VFA) или Trabecular Bone Score (TBS)
- **Невертебрален фрактурен риск** – вероятно повишен, особено на предмишницата

*J Clin Endocrinol Metab 99: 3580–3594, 2014*

# Бъбреците

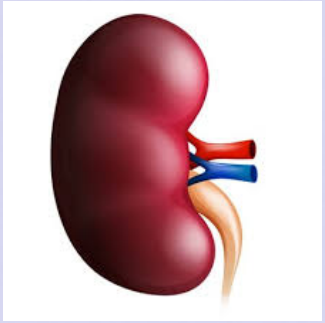


- Реабсорбцията на Ca зависи от PTH-R1, калций-чувствителния рецептор, филтрирания натрий и тубулните калциеви транспортери.
- Хиперкалциурия – в до 30 % (> 250 mg за ♀ и > 300 mg за ♂ за 24 часа); твърде много филтриран Ca
- PTH потиска тубулния натриево-фосфатен транспортер (P-урията ↑)
- Нефрокалкулоза, нефрокалциноза или ХБН – до 20 %

*Brandi ML (ed): Parathyroid Disorders. Focusing on Unmet Needs. Front Horm Res. Basel, Karger, 2019, vol 51, pp 13–22*

*J Clin Endocrinol Metab 99: 3580–3594, 2014*

# Бъбреците



- 15-20 % от ПХПТ – нефролитиаза
- 3 % от нефролитиазата – ПХПТ
- Калциурията не корелира добре с литиазата.
- Други фактори: ниско pH на урината, оксалатите, мъжки пол, висок ИТМ
- Препоръчват се УЗИ, обзорна рентгенография на корема, евентуално КТ

*J Clin Endocrinol Metab 99: 3580–3594, 2014*

# Некласически черти - СС



- Проучване PEARS - ↑ **СС-смъртност**, корелираща и с нивото на ПТХ
- При хиперкалциемия - ↓ **коронарен резерв**, също корелиращ с ПТХ
- ↑ твърдост на съдова стена, ↑ **Intima-media thickness**
- Леко ↑ холестерол и HDL, леко ↓ АН
- Изводи: ***Не се налага специална оценка. Каротидите вероятно са по-рани от коронариите***.

*J Clin Endocrinol Metab 99: 3580–3594, 2014*

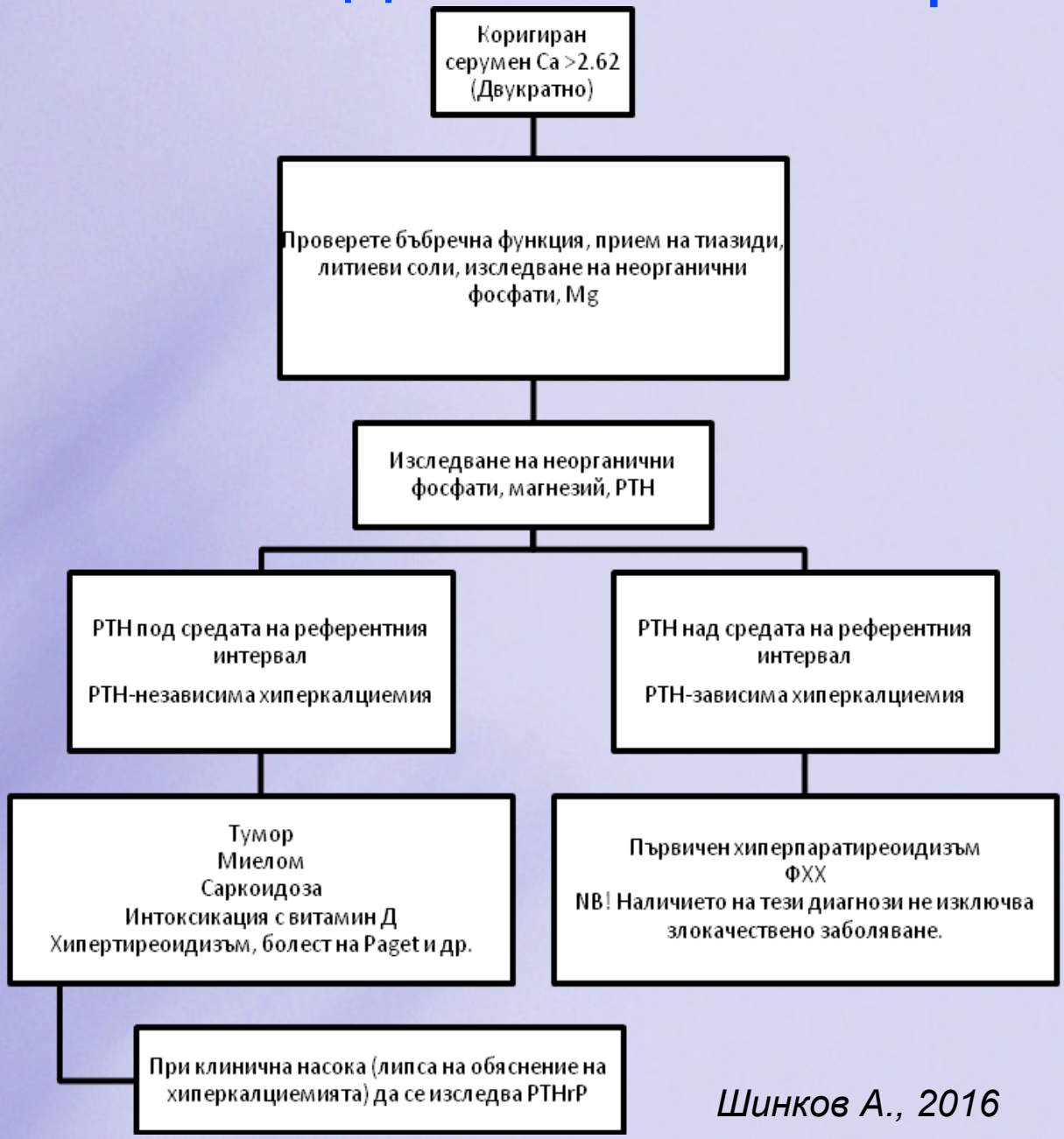
# Некласически черти – нервно-психични



- **Неспецифични** оплаквания: умора, слабост, тревожност, потиснатост, влошена памет (изглежда се подобряват след операция)
- ↑ честота на **депресия** – отделни проучвания
- ↓ **когниция** – речева памет и неречево абстрактно мислене – отделни проучвания
- **Заключение:** ***Не се налага специална оценка. Данните са недостатъчни засега*****.**

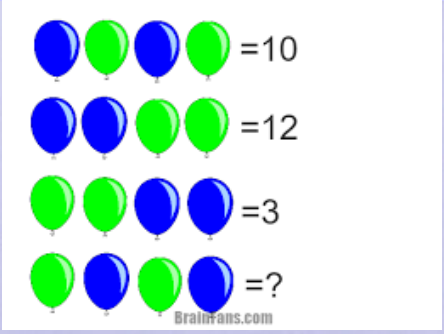
*J Clin Endocrinol Metab 99: 3580–3594, 2014*

# Алгоритъм за диагноза: хиперкалциемия




*Шинков А., 2016*






# Какво да измерим ?

- 1-ва стъпка: серумни Ca, P, креатинин (eGFR), АФ, PTH, 25(OH)D.
- ***Йонизиран Ca*** *– по-добър от албумин коригиран Ca*
- Общ серумен калций да се мери с ***методиката AAS***!

- 2-ра стъпка: 24-ч. калциурия, фосфатурия, креатининурия (или поне uCa/Cr от еднократна порция), $Mg^{2+}$, ТСХ (?)

*J.-C.Souberbielle et al. Annales d'Endocrinologie 76(2015)134–141.*

# Лабораторни проблеми

- Преданалитични (псевдохиперкалциемия): дехидратация, веностаза (>1 min. = лактати, ацидоза) – общ Ca ↑ с 0.12-0.25 mmol/L; iCa – 2-3 %
- Високите липиди „маскират“ хиперкалциемията
- Хиперглобулинемия (моноклонална) - ↑общ, но не йонизиран Ca
- Физическа активност, хипервентилация

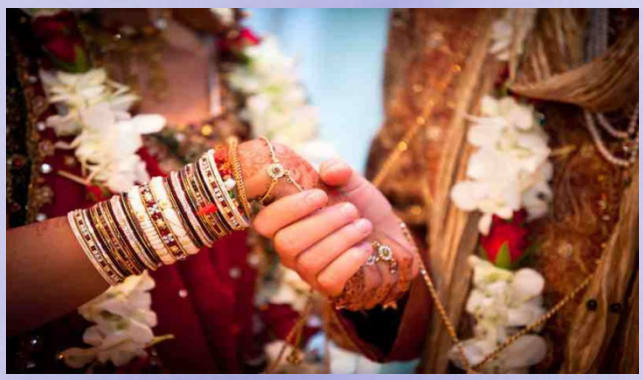
# Особености в лабораторията

- Степени на хиперкалциемия:
- Лека - <3.0 mmol/l (12 mg/dL)
- Умерена – 3.0-3.5 mmol/L
- Тежка - >3.5 (4.0) mmol/L

- ↑ бикарбонати – млечно-алкален синдром
- ↑ $1,25(OH)_2D_3$ – саркоидоза или грануломатозни / лимфомни болести

# Първи насоки към диагнозата

**Серумни Ca и P – щастливи заедно**



- Витамин D е виновен

**Серумни Ca и P – разнопосочни (разведени)**

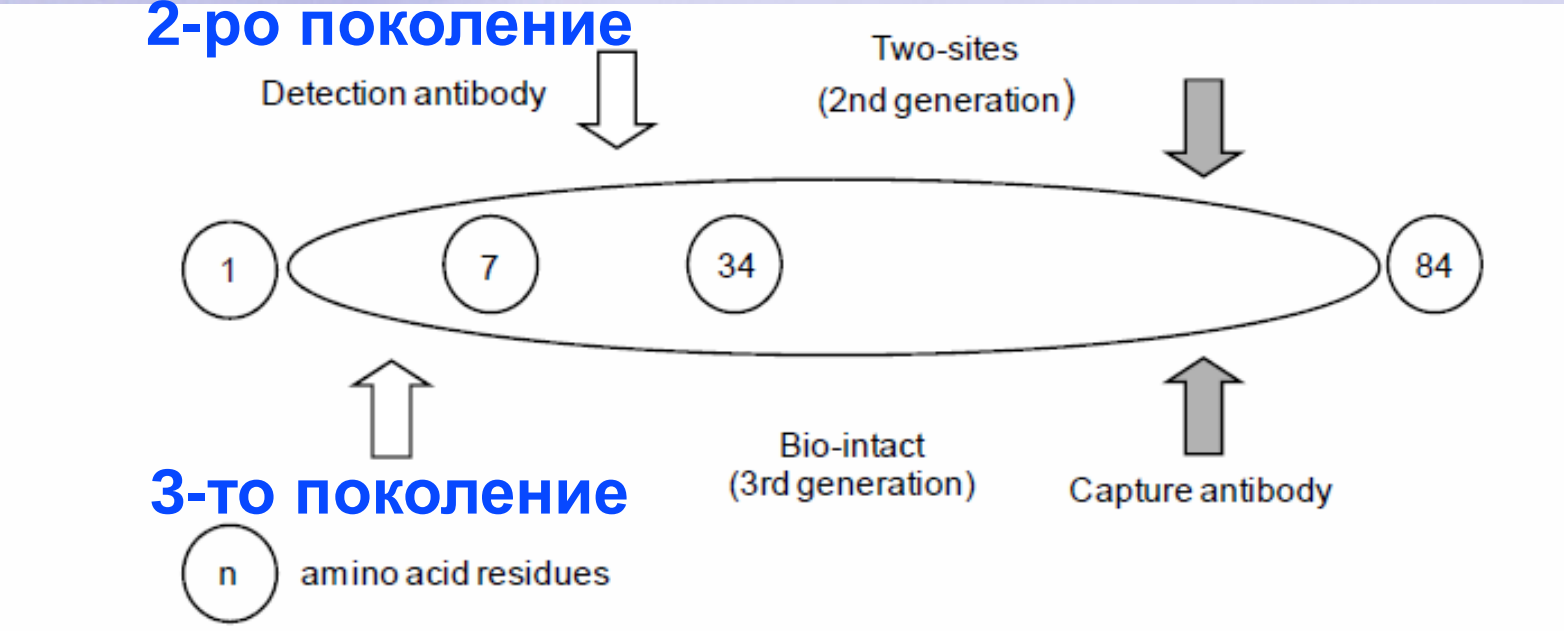


- Търси проблем с PTH
- **Съотношение Ca/P > 2.7 –** 75 % шанс за ПХПТ

*JBMR Plus, Vol. 2, No. 2, March 2018, pp 109–117*

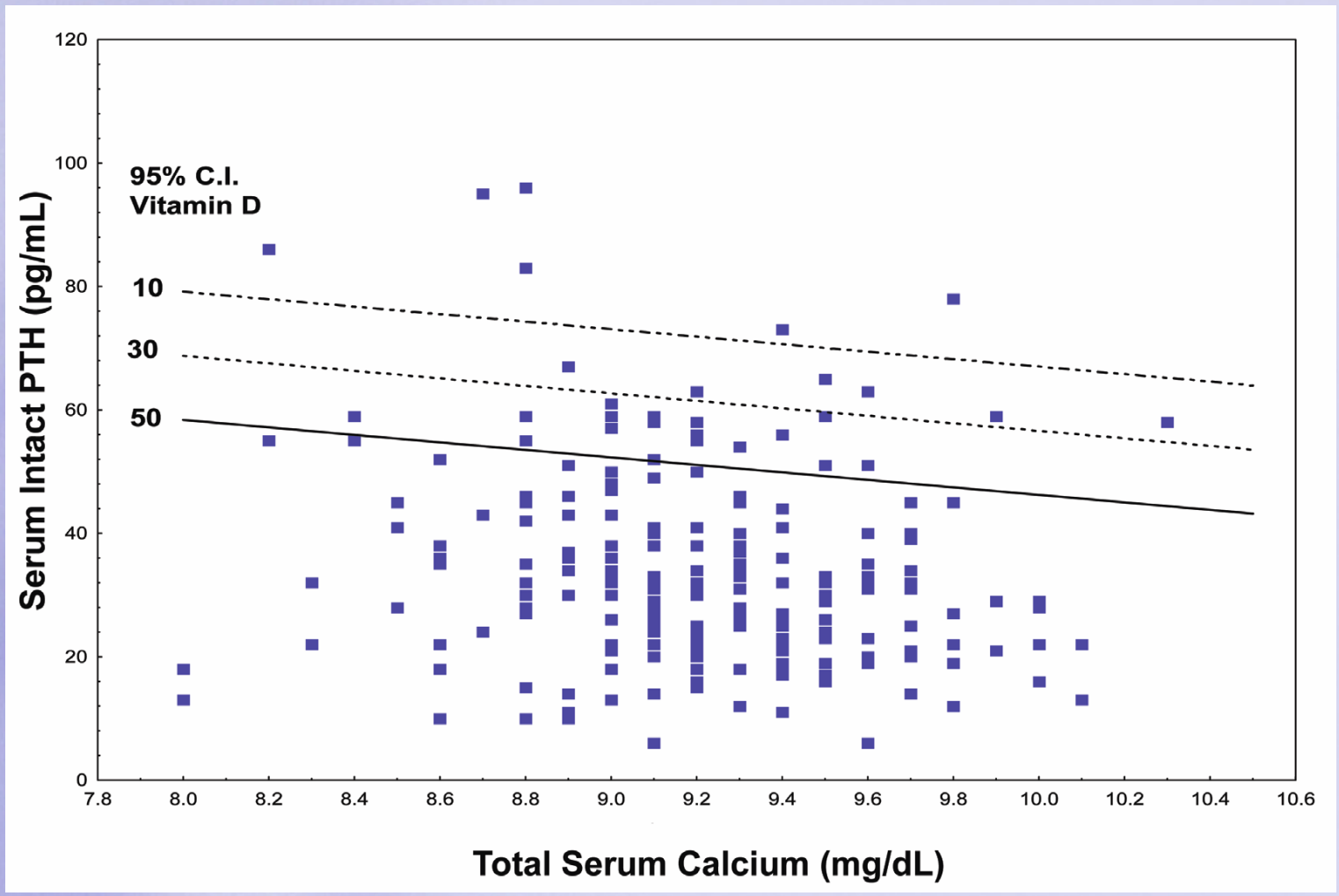
# 2-ра и 3-а генерация китове за PTH

(Elecsys Cobas на Roche е 2-ра генерация)



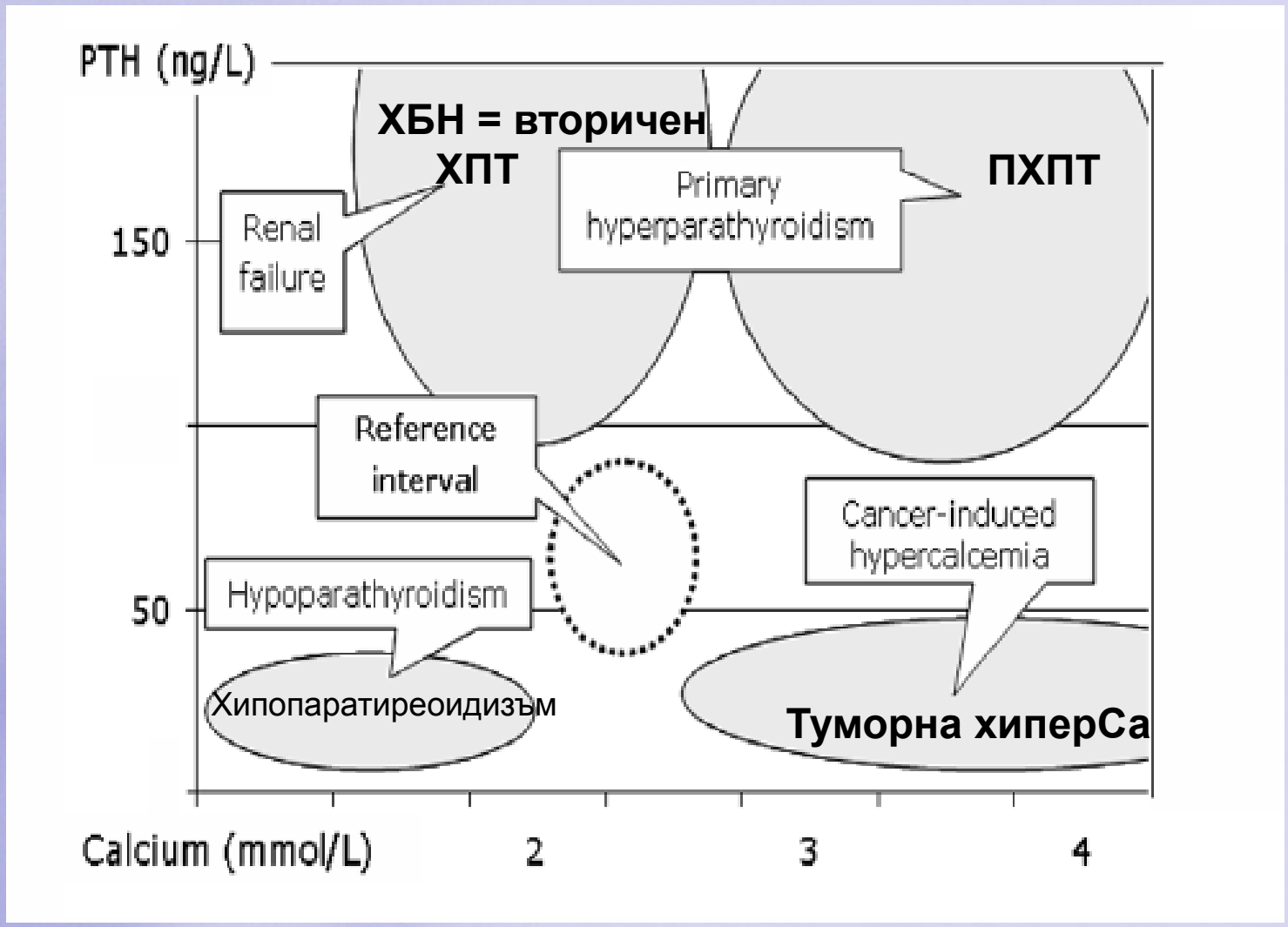
# Номограми за съотношение Ca / ПТХ

## Дефицитът на витамин D измества съотношението към високо ПТХ




*Endocr Pract. 2012;18:124-131*

# Серумен калций и ПТХ - DD

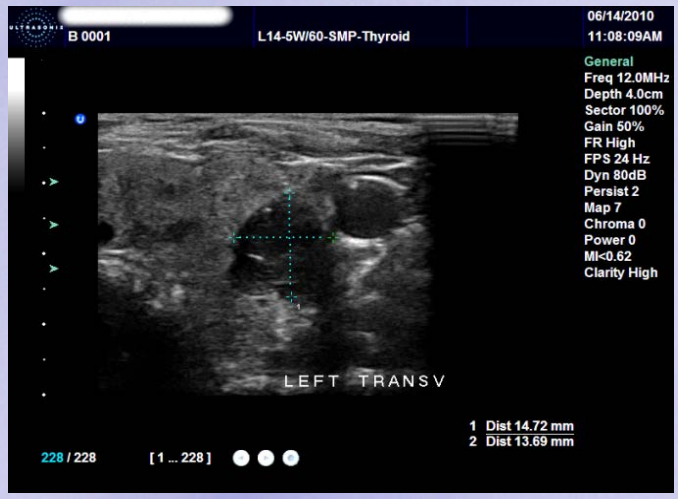


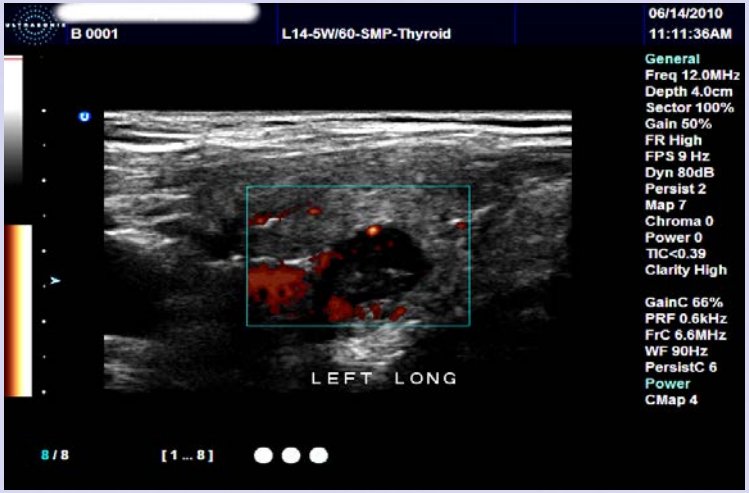
# Тест с калциево обременяване за оценка автономността на ПТХ

- **Методика**:
- i.v. 2 mg/kg тегло йонизиран калций (15 mg/kg калциев глюконат) за 3 часа и и измерване на $Ca^{2+}$ и PTH – на 4-ия час.
- **Интерпретация**: йонизиран калций да е > 1.35 – 1.40 mmol/l); PTH да спадне под медианата на нормата (с > 35 %, 50 % ?)
- И все пак – ПТХ може да спадне (но недостатъчно) и при ПХПТ!

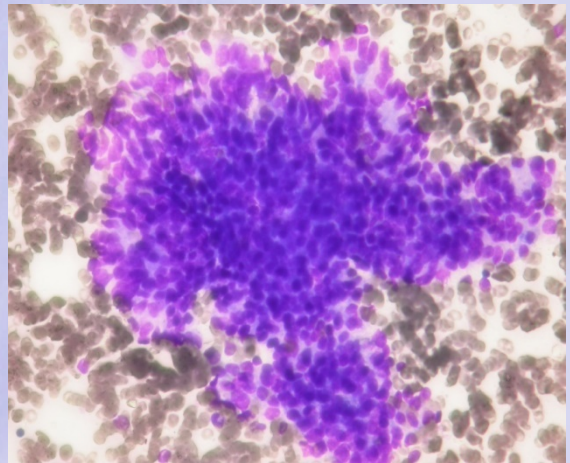
*J.-C.Souberbielle et al. Annales d'Endocrinologie 76(2015)134–141.*

# УЗИ

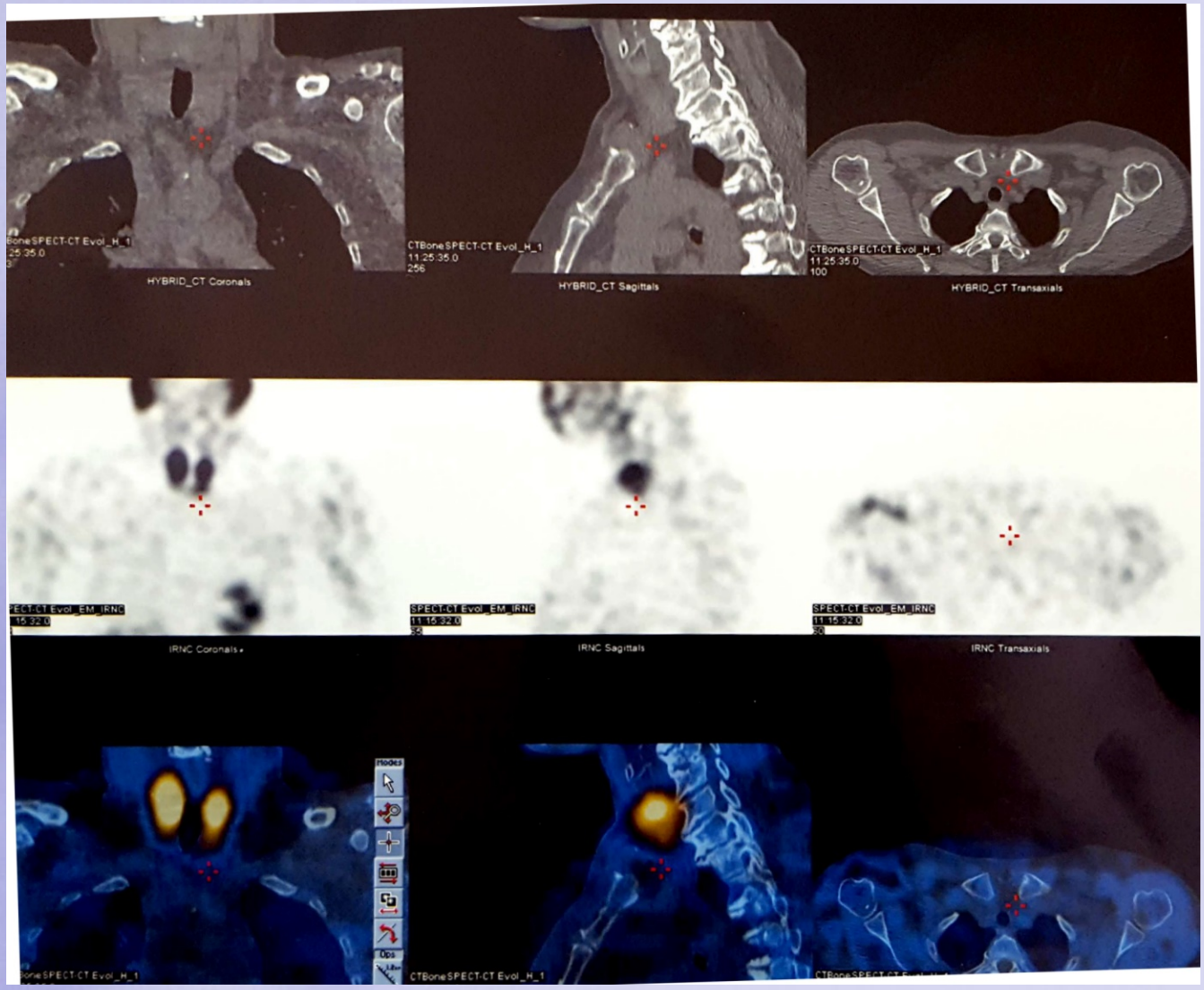

B 0001
L14-5W/60-SMP-Thyroid
06/14/2010
11:08:09AM
General
Freq 12.0MHz
Depth 4.0cm
Sector 100%
Gain 50%
FR High
FPS 24 Hz
Dyn 80dB
Persist 2
Map 7
Chroma 0
Power 0
MI<0.62
Clarity High
LEFT TRANSV
1 Dist 14.72 mm
2 Dist 13.69 mm
228 / 228
[1 ... 228]


B 0001
L14-5W/60-SMP-Thyroid
06/14/2010
11:11:36AM
General
Freq 12.0MHz
Depth 4.0cm
Sector 100%
Gain 50%
FR High
FPS 9 Hz
Dyn 80dB
Persist 2
Map 7
Chroma 0
Power 0
TIC<0.39
Clarity High
GainC 66%
PRF 0.6kHz
FrC 6.6MHz
WF 90Hz
PersistC 6
Power
CMap 4
LEFT LONG
8 / 8
[1 ... 8]

# ТАБ



# SPECT-CT


HYBRID_CT Coronals
HYBRID_CT Sagittals
HYBRID_CT Transaxials
IRNC Coronals
IRNC Sagittals
IRNC Transaxials

# Хирургично лечение - показания



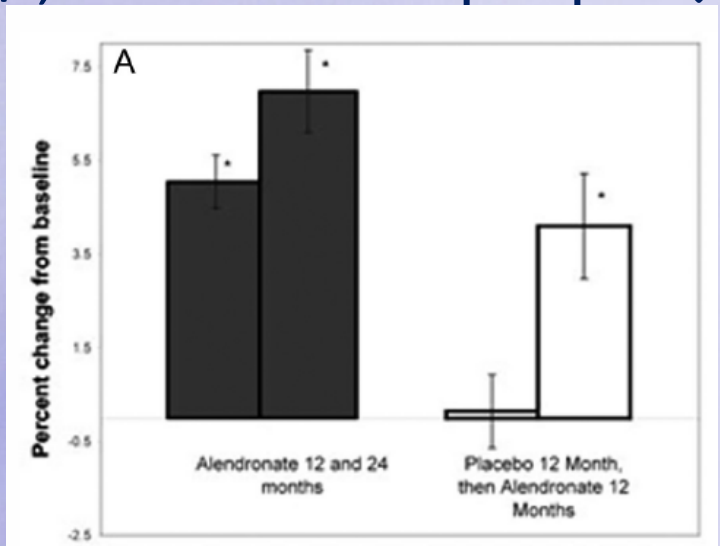
| Вид показание | |
|---|---|
| Възраст | < 50 год. |
| sCa | 1.0 mg/dl (=0.25 mmol/l) >горна граница |
| Скелетни | DXA T-score < -2.5 на прешлени, бедро или предмишница |
| | Прешленни фрактури (рентгенограми, КТ, МРТ или VFA) |
| Бъбречни | Креатининов клирънс < 60 ml/min. |
| | 24-часова калциурия > 400 mg/ден (> 10 mmol/ден) и повишен риск за образуване на камъни (биохимичен риск) |
| | Нефрокалкулоза или нефрокалциноза (рентгенограми, КТ, УЗИ) |

*J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(10):3561–3569*

# Медикаментозно лечение – бифосфонати (алендронат – проучен най-добре)

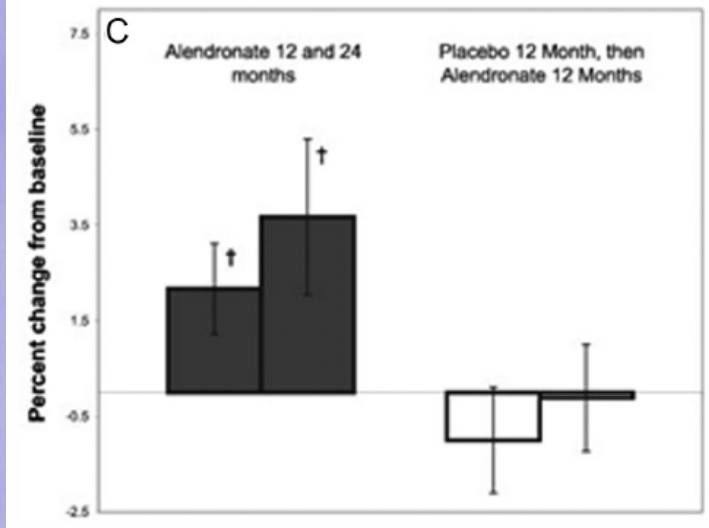


- КМП ↑, костните маркери ↓, sCa и PTH – без промяна
-




КМП
L1-L4

Няма данни за антифрактурна ефективност

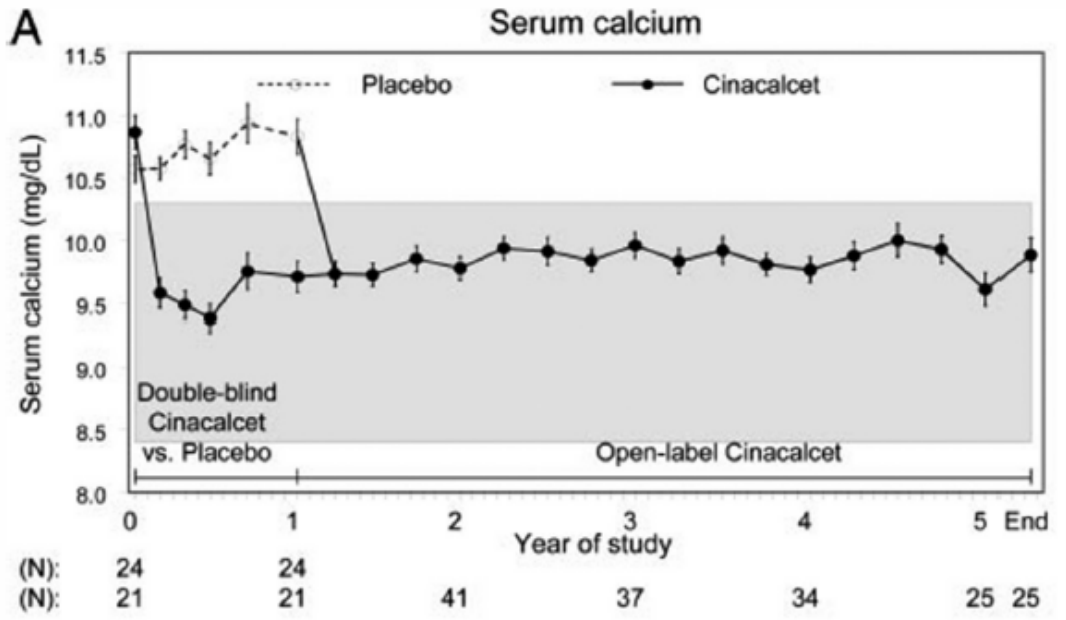


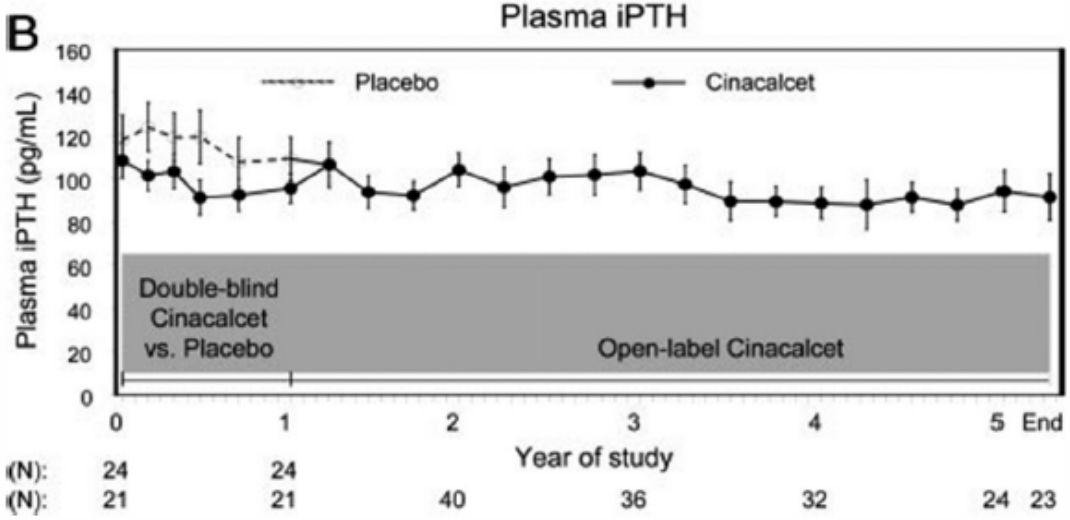

КМП
Бедрена шийка

*J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(10):3607–3618.*

# Медикаментозно лечение – калцимиметици






- **sCa се нормализира** в до ¾ от пациентите
- **PTH спада** с до 10-30 %
- **КМП** не се променя
- **СД** (артралгия, миалгия, диария, гадене, хипокалциемия

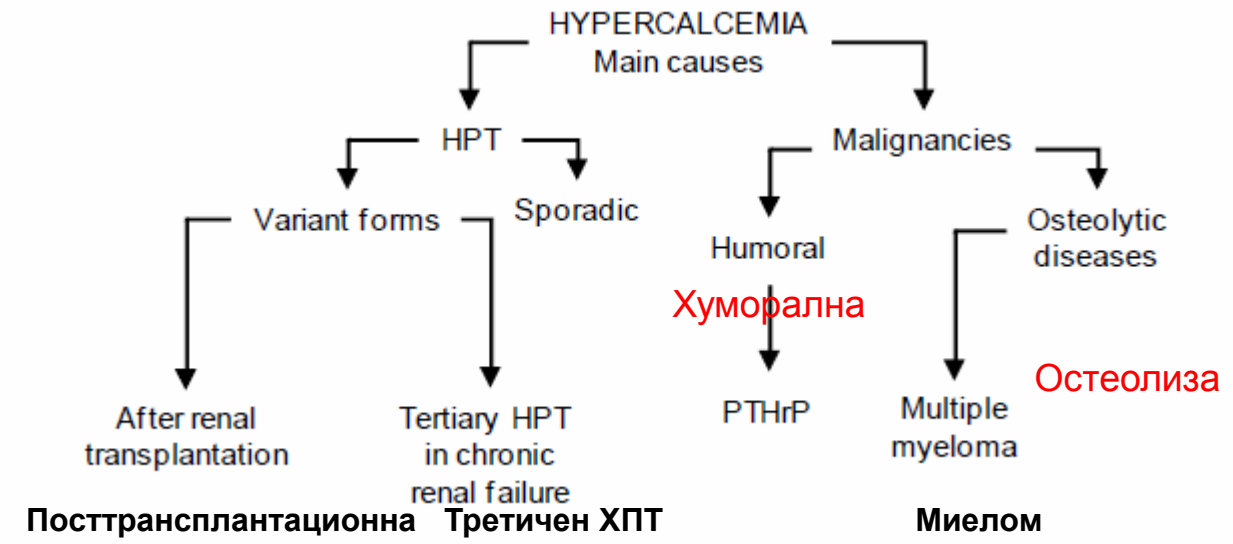
*J Clin Endo. Metab, 2014, 99(10):3607–3618.*

# За какво да мислим, ако не е ПХПТ

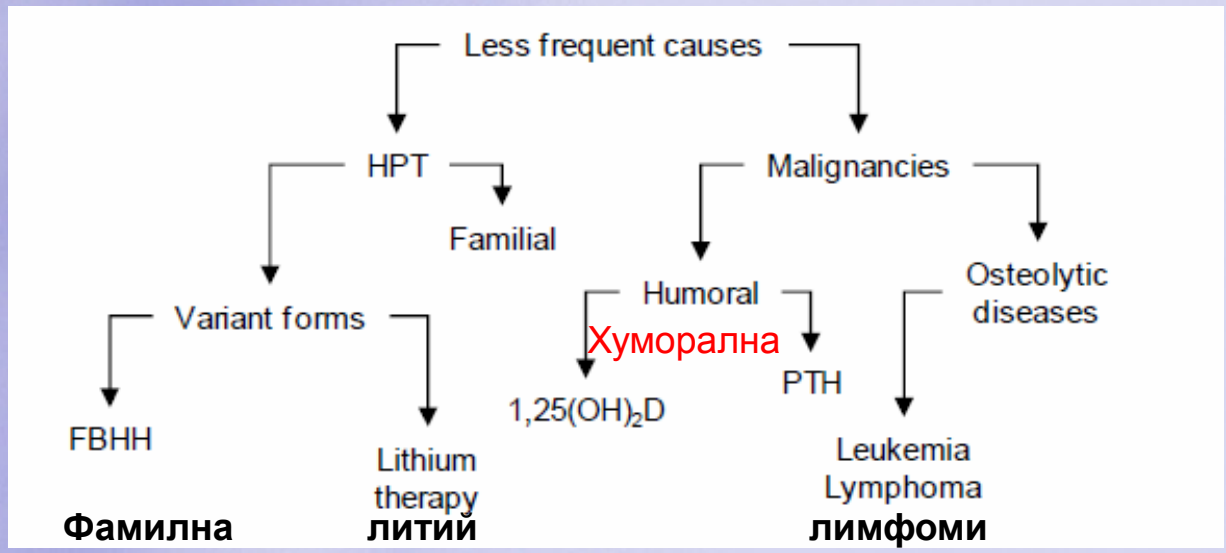
- Малигнена хиперкалциемия в 80% (метастази, мултиплен миелом, лимфом)
- Лекарства: тиазиди (в до 10%), литий (също)
- Грануломатозни болести (саркоидоза, лимфом)
- Тежка тиреотоксикоза
- Имобилизация
- Остра бъбречна / надбъбречна недостатъчност
- Отравяне (предозиране) с витамин D
- Млечно-алкален синдром
- Доброкачествена фамилна хиперкалциемия
- Лечение с Teriparatide
- Феохромоцитом (MEN 2A) – секретира PTHrP

# Стъпки в диференц. диагноза

## Чести причини

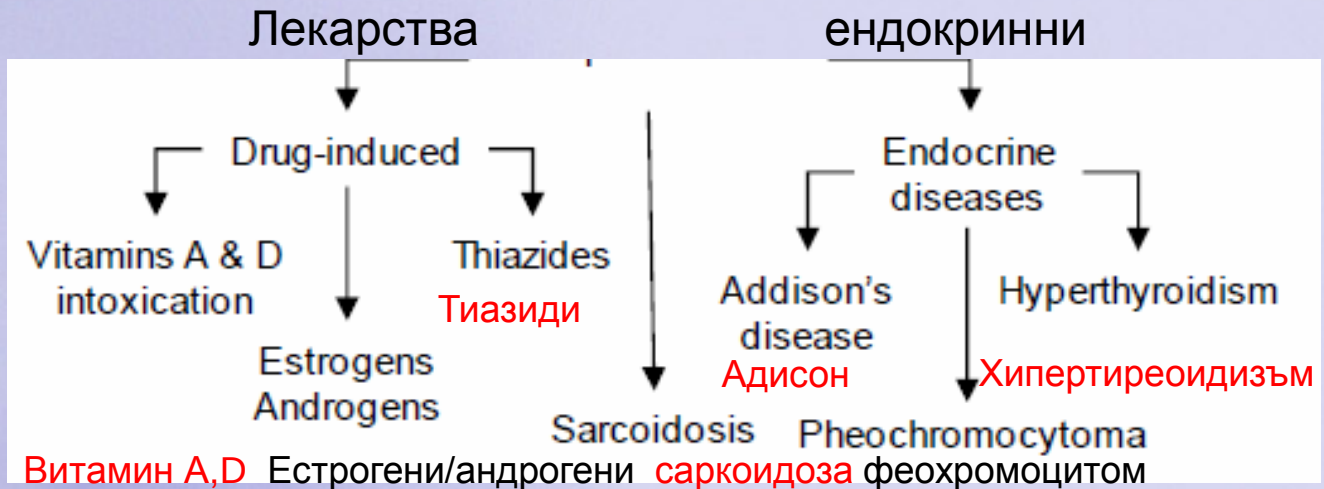



## По-редки причини



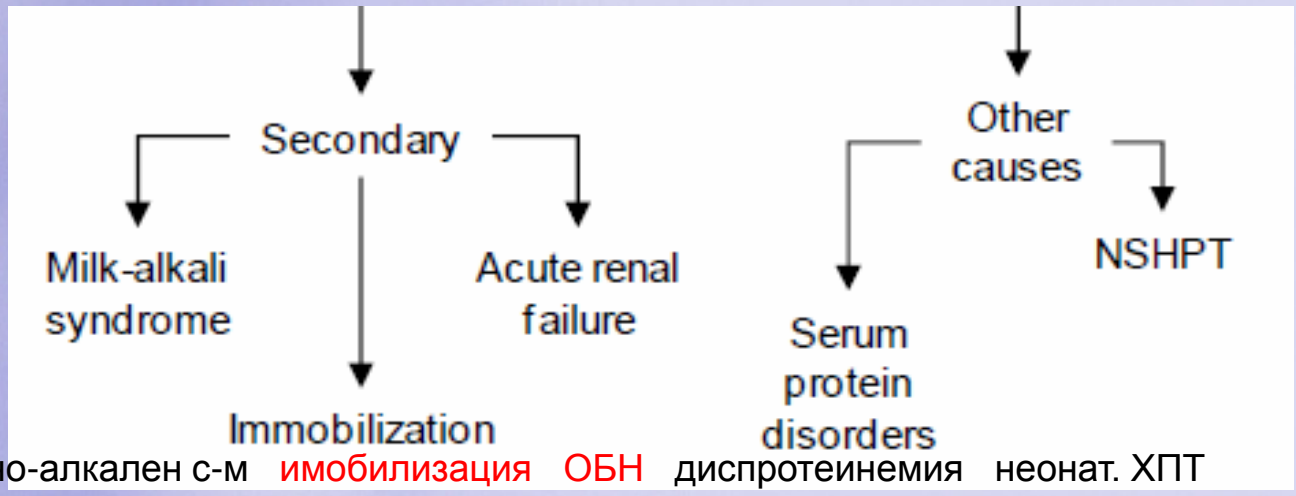
# Стъпки в диференц. диагноза

## Редки причини




Витамин A,D Естрогени/андрогени саркоидоза феохромоцитом

## Изключително редки причини




Млечно-алкален с-м имобилизация ОБН диспротеинемия неонат. ХПТ

# DD: ПХПТ / малигнена хиперкалциемия

| Параметър | ПХПТ | Малигнена хиперCa |
|---|---|---|
| Общ  sCa, mmol/L | < 3.13 | > 3.13 |
| iPTH | Високо нормален или ↑ | ↓ |
| Cl, mmol/l | > 103 | <103 |
| P, mmol/l | нормален или ↓ | всякакъв |
| Отношение Cl/PO4 | > 102 | < 102 |
| Калциурия | ↑ | ↑↑ |

Toffaletti JG. Blood Gases and Electrolytes. 2nd Ed. Washington, DC: AACC Press 2009.

# Тумори, причиняващи малигнена хиперкалциемия

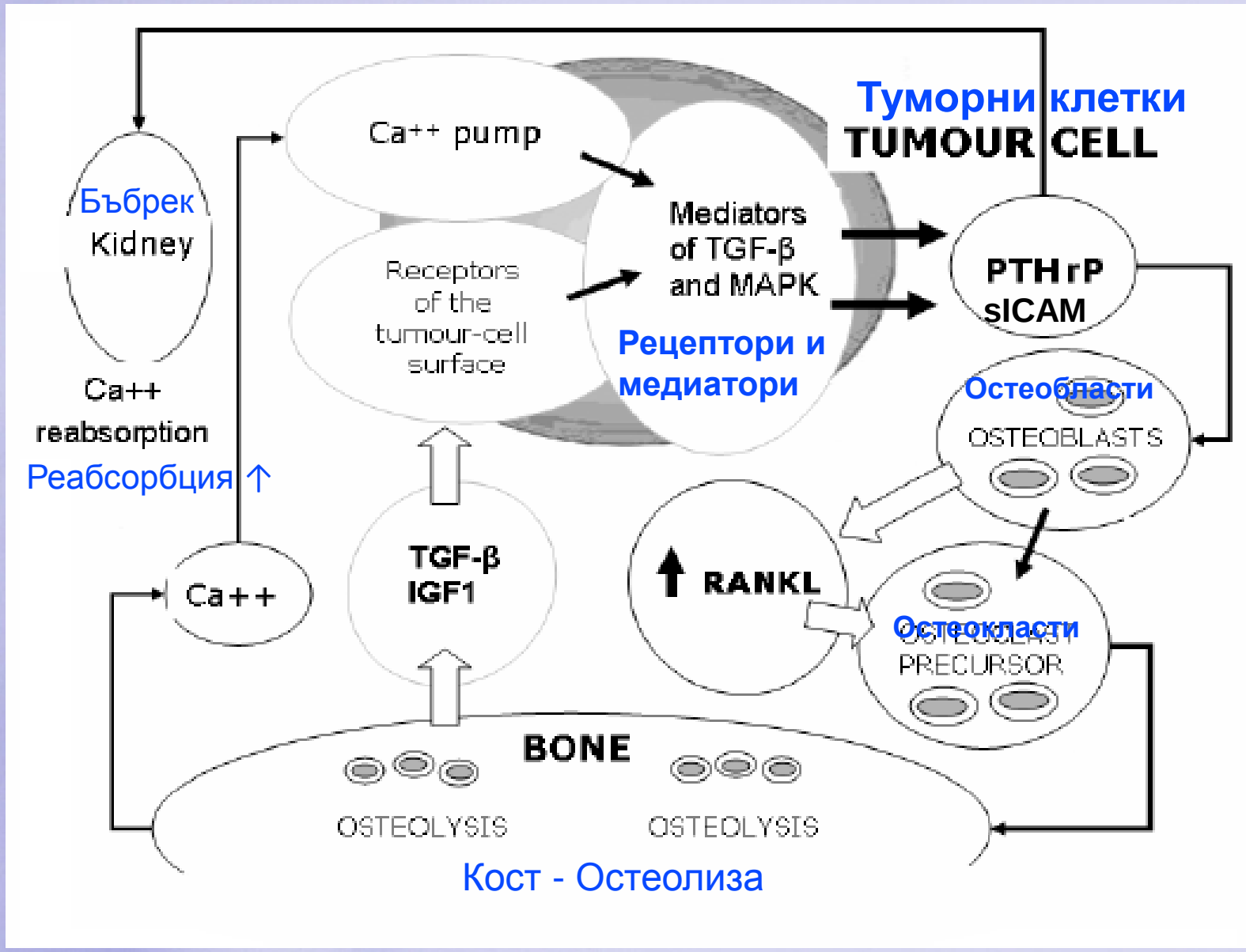
| Често има ↑ Ca (10-30%) | Рядко има ↑ Ca (< 10%) | Много рядко има ↑ Ca (< 1%) |
|---|---|---|
| Мултиплен миелом | Гастро-езофагеален Ca | Остеосарком |
| Белодробен Ca | Колоректален Ca | Мекотъканен сарком |
| Карцином на гърдата | Простатен Ca | Меланом |
| Бъбречен карцином | Лимфом | |
| Паратиреоиден Ca | | |
| Т-клет. левкемия (възрастни) | | |

# Патогенеза на хиперкалциемията

| Тип | Честота | Костни метастази | Фактор | Обичаен тумор |
|---|---|---|---|---|
| Локална остеолиза | 20% | Да | Цитокини, PTHrp | Са на гърда Мултиплен миелом, белодробен Са |
| Хуморална хиперкалциемия | 80% | + / - | PTHrp | Сквамозен Са, яйчник, гърда, ендометриум, HTLV-лимфом |
| Ектопична секреция на ПТХ | < 1% | + / - | ПТХ | разни |
| Секреция на 1,25(OH)2D3 | < 1% | + / - | 1,25(OH)2 D3 | Лимфома, грануломатози, солидни Ту |

PTHrp ↑ в до 80 % от малигнената туморна хиперкалциемия

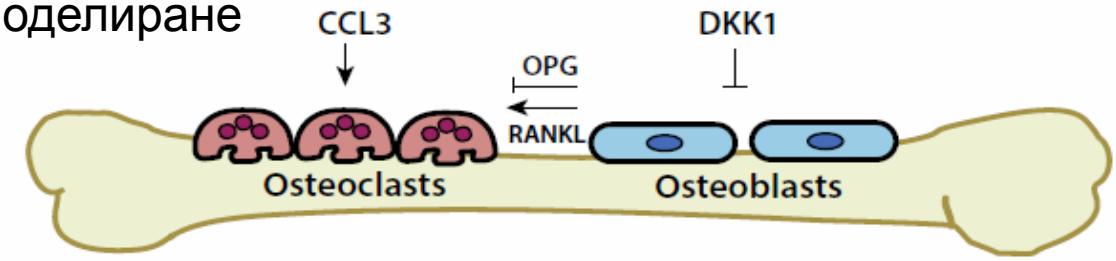
# Лоши другарчета



# Миеломна костна болест

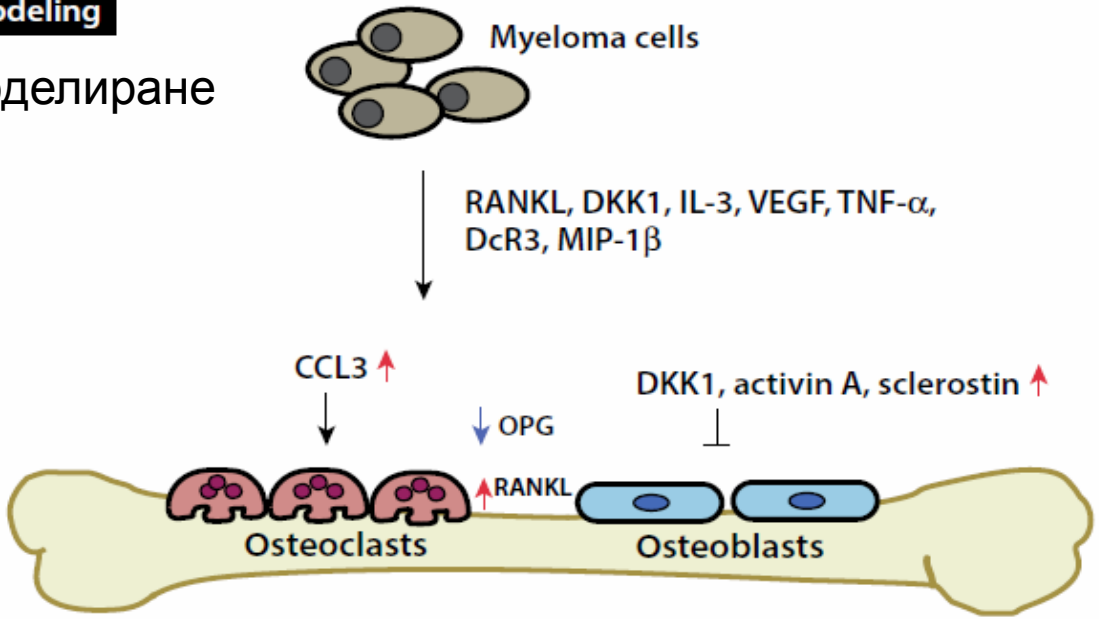
**A. Normal Bone Remodeling**

Нормално ремоделиране




**B. Myeloma Bone Remodeling**

Миеломно ремоделиране




O'Donnell EK et al. Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 15, Issue 4 April 2017

# Подходи за лечение на малигнена хиперкалциемия

- Памидронат i.v. 2-4 ч. – нормокалциемия при до 80%
- Zoledronate 4 mg инфузия (по-мощен)
- Ibandronate 3 mg i.v. – ефект след 2-4 дни
- Нормокалциемия – до 3 седмици
- Нова доза – след 7-10 дни при липса на ефект
- Denosumab 60 mg s.c. – трупат се данни
- Резерва (при ХБН!) – calcitonin 100 E на 6-8 ч. +/- преднизон 30-40 mg

# DD: ПХПТ / доброкачествена фамилна хиперкалциемия (FBHH/NSPHT)

| Параметър | Спорадичен ПХПТ | Фамилен ПХПТ | FBHH/NSPHT |
|---|---|---|---|
| Възраст при диагнозата | 63 (31-93) | 26 (12-74) | 4 (0.1 – 26) |
| Общ серумен Ca, mmol/L | 2.78 (2.41-4.36) | 2.79 (2.57-3.36) | 2.91 (2.84-3.30) |
| Серумен PTH, pg/ml | 137 (69-1301) | 174 (84-414) | 43.5 (34.1-56) |
| Остеопороза, % | 60.2 % | 66 % | 0 % |
| Нефрокалкулоза, % | 43.1 % | 40 % | 0 % |

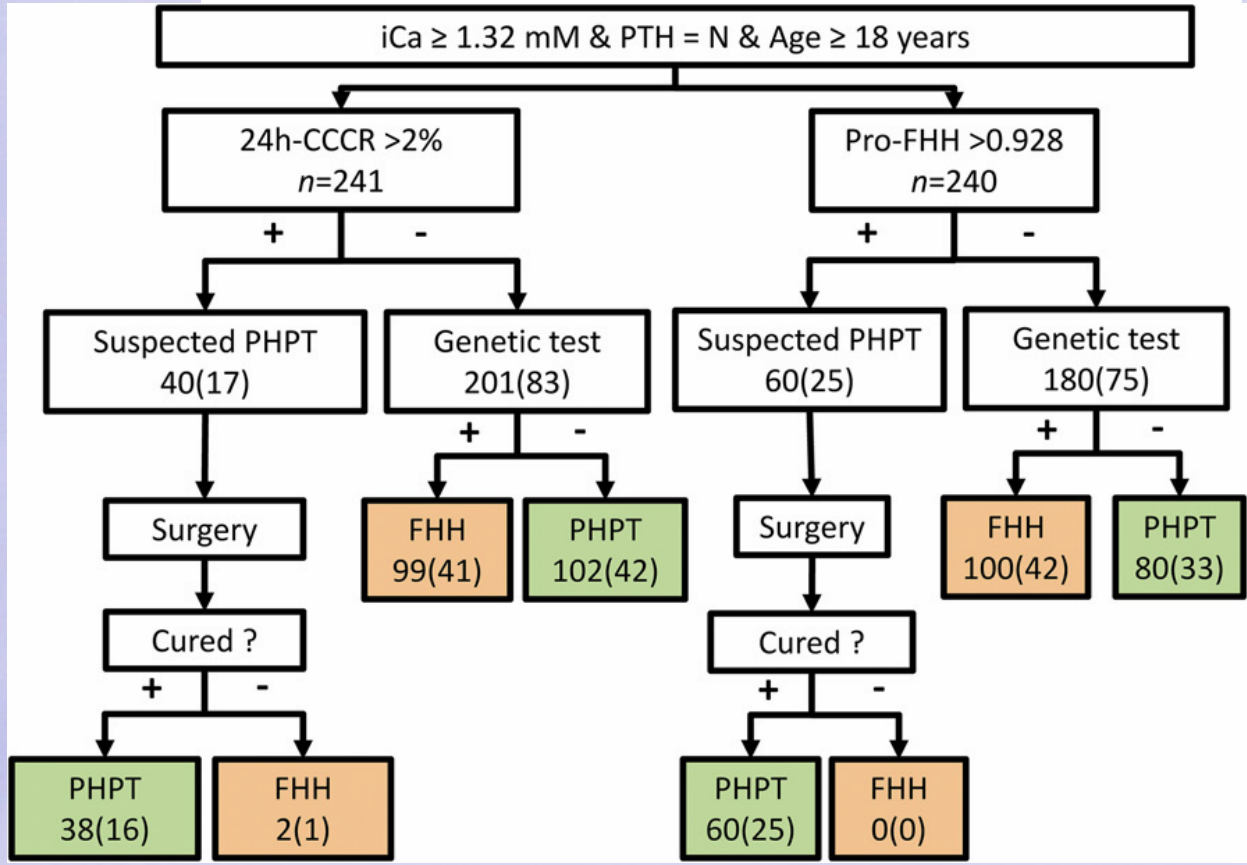
Wien Klin Wochenschhr 2009; 121: 236-245.

# Фамилна доброкачествена хипокалциурична хиперкалциемия



- Хиперкалциемия от млада възраст
- Фамилност
- Ca/Cr в урина < 0.01
- Генетика (CaSR)

$$p = \frac{1}{1+e^{-23.19+11.17\times P_{Ca}-7.77\times \text{PTH ratio}-3.09\times \text{Ln(24h}-\text{CCCR)}-2.89\times \text{Ln(MBR ratio)}}}$$




*J Clin.Endo.Metab, 2018, 103(7):2534–2542*

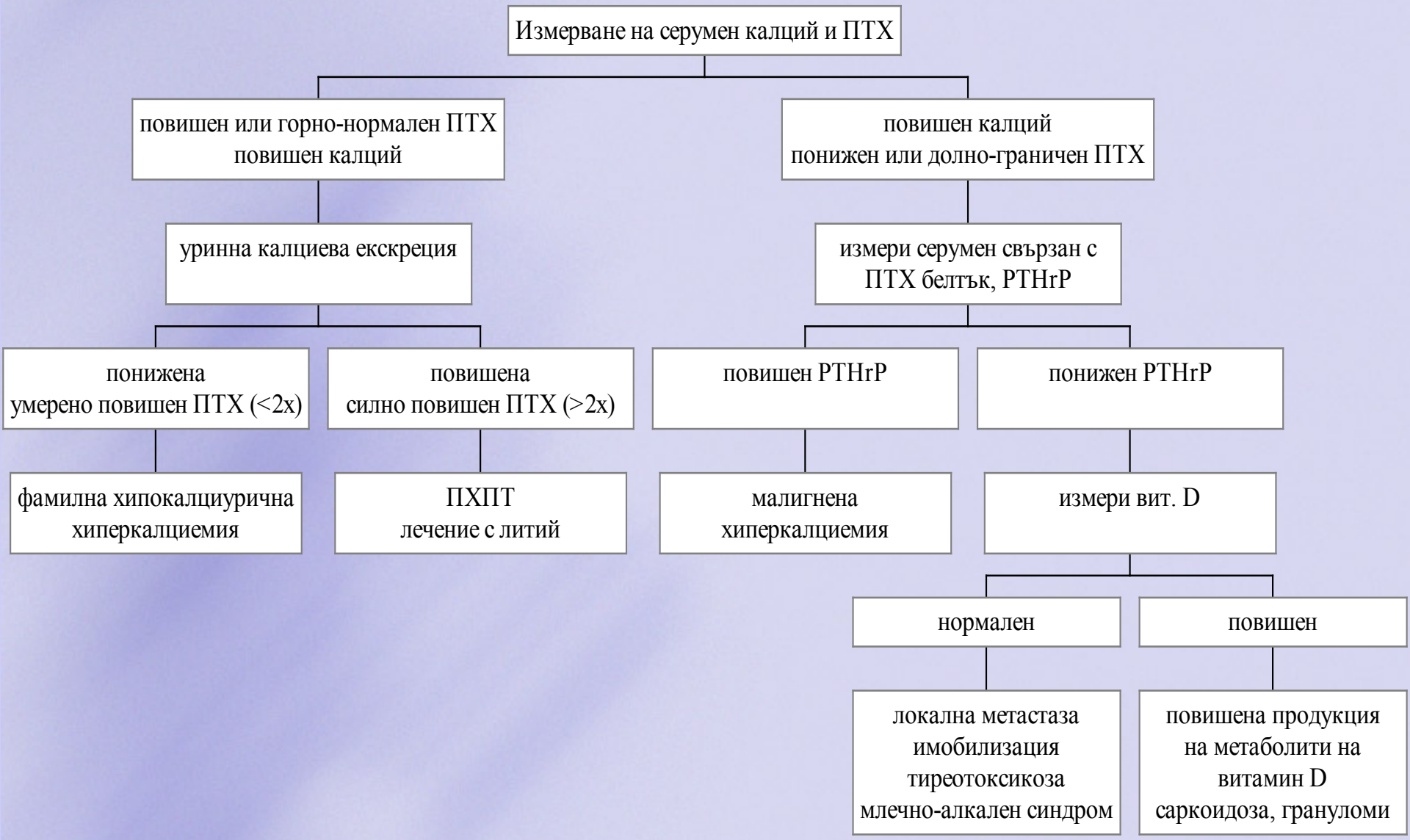


# Вторични причини за ↑ ПТХ

- Недостатъчност на **витамин D** (по-добре > 30 ng/dl = 75 nmol/l)
- Нисък хранителен прием на **Ca с храната** (< 620 mg) – у нас средно 500 mg
- **Малабсорбция** (целиакия и други)
- ХБН 3 ст. – **eGFR < 60** ml/min.
- ↓ **$Mg^{2+}$**
- **Лекарства** (бифосфонати, **деносумаб** – до 3 мес. след инжекцията)
- **Ренална хиперкалциурия** (↑натриурия, чай, кафе, фурантрил, генетични дефекти: paracellin 1, TRV5 и други)
- **Псевдохипопаратиреоидизъм** (↓ Ca)
- **Редки причини**: болест на Paget, тежък хипотиреоидизъм

*J.-C.Souberbielle et al. Annales d'Endocrinologie 76(2015)134–141.*

# Алгоритъм за диференциална диагноза на хиперкалциемиите



# Хипокалциемии

# Общи данни

- Хипокалциемията е състояние, при което йонизираният калций в серума е под нормата (< 1.0 – 1.1 mmol/l) или албумин-коригираният общ серумен калций е < 2.1 mmol/l.

# Етиология на хипокалциемиите

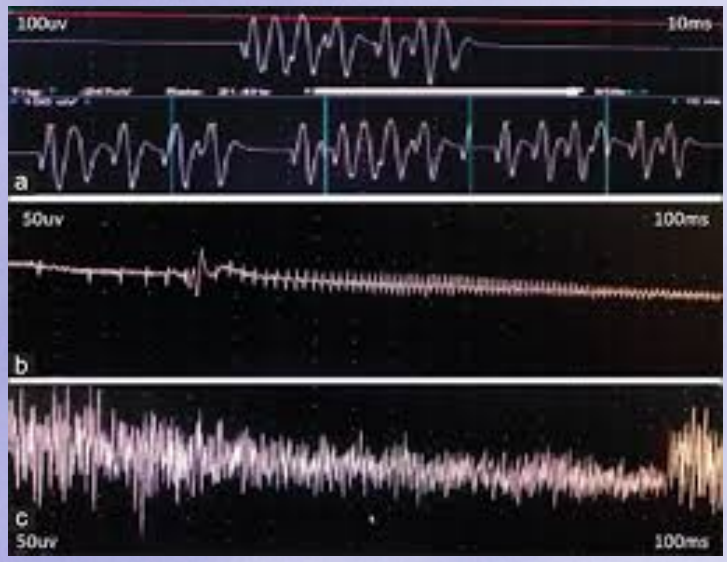
- *Липса на биологично активен витамин D* (дефицит на витамин D, 1α-хидроксилазна недостатъчност, ХБН)
- *Липса на ПТХ - хипопаратиреоидизъм* (хирургичен, автоимунен, неонатален, фамилен, активираща мутация на калций-чувствителния рецептор)
- *Нечувствителност към действието на ПТХ или витамин D* – псевдохипопаратиреоидизъм, витамин D резистентен рахит, лечение с бифосфонати (блокират действието на ПТХ върху костта)
- *Остро настъпило отлагане на калций в тъканите* – хиперфосфатемия (при crush-синдром, туморен разпад), остър панкреатит, преливане на цитратна кръв (хелатор), ексцесивна минерализация на костта (остеобластни метастази, начален ефект на заместителното лечение с витамин D, „жадни кости“ след отстраняване на паратиреоиден аденом).

# Клинична картина

| По системи | Симптоматика |
|---|---|
| ЦНС | Депресия, раздразнителност, обърканост, гърчове, психози, уморяемост, тревожност, деменция или понижена концентрация, екстрапирамидни симптоми (при калцификати в мозъка) |
| Невро-мускулни | Изтръпване, мравучкане (парестезии), основно в крайниците<br>Спазми, крампи, мускулна слабост, ларингоспазъм или бронхоспазъм |
| Сърдечно-съдови | Тахи- или брадикардия, ритъмни нарушения, застойна сърдечна недостатъчност |
| Стомашно-чревни | Коремни болки, дисфагия, жлъчни колики |
| Бъбречни | Евентуално кризи (калкулоза) или бъбречна недостатъчност |
| Белодробни | Задух, стягане в гърлото, свиркане на гърдите (стридор) |
| Ектодермални (кожа, коса, нокти) | Суха кожа, чупливи нокти, алопеция, хипоплазия на зъбния емайл, къси корени на премоларите, забавено поникване на зъбите, кариеси, ектопична екзема, псориазис, импетиго |
| Очни | Субкспсуларна катаракта, едем на папилата |

# Клинична картина

- **Водещата симптоматика при остра или бързо влошаваща се хипокалциемия е повишената нервно-мускулна възбудимост**. Готовността за тетания се доказва при **клиничен преглед** от наличието на положителни **симптоми на Хвостек и Трусо** (Trousseau):



# DD на гърчовете

- DD на тетанията и гърчовете. В *практиката обаче хипокалциемия се търси най-често при болни с тревожна напрегнатост, повишена възбудимост, чувство за мравучкане и потрепване на мускулни групи*.
- *Нормокалциемичните тетании* - хипомагнезиемия (напр. при алкохолици или лица с тежка малабсорбция), на хиперкалиемия, хипонатриемия, алкалоза
- *Тетаноидни мускулни гърчове* се наблюдават при хипогликемии, мозъчни тумори, тежка мускулна преумора, инфекциозни заболявания и някои отравяния


Хипокалциемия
Измери фосфати
↑ фосфати
Измери серумен креатинин
↓ фосфати
Измери калциурия или 25(OH) вит. D
↑ креатинин или гломерулна филтрация
нормален креатинин или филтрация
Измери ПТХ
Дефицит на витамин D, малабсорбция
Бъбречна недостатъчност
↓ ПТХ
Хипопаратиреоидизъм
↑ПТХ
Псевдохипопаратиреоидизъм

# Лечение на острата хипокалциемията

- Вливане на ***калциеви соли*.** 1 mmol калций се равнява на 40 mg. 1 g елементарен калций повишава серумните му нива с 0,5-1,0 mmol/l, например в 100 ml 10%-ен разтвор на калциев глюконат (10 амп. от 10 ml 10% Calcium gluconas).

# ХипоПТ – общи данни

- *Хипопаратиреоидизмът* (хипоПТ) обединява всички състояния, резултат от понижена секреция на паращитовиден хормон, които се характеризират с хипокалциемия и евентуално с хиперфосфатемия.
- Ключовите критерии са ниското ниво на серумния калций в съчетание с неадекватно ниски нива на ПТХ.
- Хроничен следоперативен хипопаратиреоидизъм е налице при задържане на хипокалциемията след шестия месец от операция на щитовидната жлеза или ПЩЖ.
- С термина *псевдохипопаратиреоидизъм* се описва липсата на чувствителност на прицелните за биологично активния ПТХ тъкани.

# Причини за хипопаратиреоидизъм

| Водеща причина | Клинични форми |
|---|---|
| Агенезия на ПЩЖ | Изолирана или част от синдроми на развитието, напр. на DiGeorge |
| Разрушаване на ПЩЖ | Хирургични намеси в областта на шията<br>Лъчелечение в областта на шията<br>Инфилтрация от метастази или системни болести (хемохроматоза, амилоидоза, таласемия, болест на Уилсън) |
| Автоимунна | Изолиран автоимунен хипоПТ<br>Част от автоимунния полигландуларен синдром (APS) тип 1 |
| Понижена функция на ПЩЖ | Дефекти на гена за ПТХ<br>Хипомагнезиемия<br>Неонатална хипокалциемия (заради майчина хиперкалциемия)<br>Болест на «жадните кости» (след паратиреоидектомия)<br>Мутации на калций-чувствителния рецептор, CaSR |

# Специфични форми на хипоПТ

- **Постоперативен хипоПТ**
- 20-40% честота на преходен хипоПТ и съответно 0-3% - на траен хипоПТ след резекция на ЩЖ
- *Дефицитът на витамин D* увеличава шанса за хипоПТ.
- **„Синдром на жадните кости“**

# Придружаващи заболявания, с по-висока честота при хипоПТ

| Орган / система | Придружаващи хипоПТ заболявания |
|---|---|
| Бъбреци | Бъбречно-каменна болест, нефрокалциноза и понижена eGFR |
| Имунна система | Инфекции |
| Нервно-псхихични | Психични болести, депресия, гърчове, влошено качество на живот |
| Мускуло-скелетна | Мускулна ригидност, болки; счупване на хумеруса |
| Сърдечно-съдова | Исхемична болест |
| ЦНС | Вътремозъчни калцификати |
| Око | Катаракта |

# Диагноза

- Основава се на съчетанието на хипокалциемия с ниво на коригиран общ серумен калций под 2.0 mmol/l или йонизиран калций под 1.0 mmol/l и серумен ПТХ под 15 pg/ml при най-малко две изследвания през поне двуседмичен интервал.
- Условие за правилна оценка на съотношението калций/ПТХ е наличието на нормално серумно ниво на магнезия. *Хипомагнезиемията* индуцира «функционален хипоПТ» и следва да се коригира ПРЕДИ изследването на серумните калций и интактен ПТХ.
- При изследване на калциево-фосфорната екскреция с урината типичната констелация включва хипокалциурия до хиперкалциурия, хипофосфатурия, намален клирънс и повишена тубулна реабсорбция на фосфатите

# DD на хипокалциемията

- *Тежък хранителен дефицит на калций и витамин D*.
- *Малабсорбционни синдроми* – например след бариатрична хирургия, резекции на стомах или черва), глутенова непоносимост болест на Крон и други.
- *Смутен метаболизъм или резистентност към действието на витамин D* – най-честият пример е бъбречната недостатъчност.
- *Ренална хиперкалциурия* .
- *Синдром на жадните кости* – основно след операция по повод на паратиреоиден аденом.
- *Антирезорбтивно лечение за остеопороза* – главно след приложение на Золедронова киселина и Деносумаб.

# DD на хипокалциемията

- *Мобилизация на калция при особени ситуации* – остър панкреатит (калцият се свързва с мастната некроза; диагнозата се пропуска трудно – силна болка!), преливане на цитратна кръв, инфузия на гадолиний и други.
- *ПсевдохипоПТ* – много рядък. Основната разлика са високите нива на ПТХ (за разлика от истинския хипоПТ).
- *Други редки заболявания*: разстройства във фосфатния метаболизъм, неонатална хипокалциемия, хипокалциемия при критични състояния.

# Лечение на хипоПТ - цели

- *Целта на лечението е премахване на симптомите, дължащи се на хипокалциемията, профилактика на усложненията (например тетания, хиперкалциурия) и подобряване качеството на живот*. Допълнително се цели *избягване на хиперкалциемия или хиперкалциурия, както и отлагане на калциеви соли извън скелета*.
- **Биохимичната цел на лечението е албумин-коригираният серумен калций да се поддържа в нисконормални граници (2.1 – 2.3 mmol/l; йонизиран Ca 1.05 – 1.15 mmol/l), фосфатите – в норма; калциево-фосфорното произведение да бъде под 4.4 $mmol^2/l^2$ (< 55 $mg^2/dl^2$) и да няма хиперкалциурия**

# Лечение на хипоПТ - показания

- Абсолютно показани за лечение са пациентите със **симптоматична хипокалциемия и/или албумин-коригиран серумен калций < 2.0 mmol/l (йонизиран Ca < 1.0 mmol/l)**.
- Относително показани са **безсимптомните** пациенти с хроничен хипоПТ, но с **албумин-коригиран серумен калций между 2.0 mmol/l и долната граница на нормата (у нас обичайно 2.12 mmol/l)**

# Лечение на хипоПТ - калций

- ***Калциеви препарати***
- Предлагат се за прием през устата в дневна доза от 800 до 2000 mg
- табл. Ideos® (могат да се дъвчат или разтварят във вода; 1 табл. = 500 mg $Ca^{+}$), Sandostatin Calcium forte® (разтворими във вода, 1 табл. = 1000 mg $Ca^{+}$), Osteovital forte® (табл. по 1000 mg, както и ефервесцентни) и много други

# Лечение на хипоПТ – вит. D

| Метаболит | Плазмен полуживот (часа) | Начало на действие (дни) | Край на действие (дни) | Дневна доза | Обичайно разпределение |
|---|---|---|---|---|---|
| Calcitriol | 3 - 6 | 1 - 2 | 2 - 3 | 0.25 – 3.0 mcg | 0.25 – 1.0 mcg 1-2 пъти дневно |
| Alfacalcidol | 3 | 1 - 2 | 5 - 7 | 0.5 – 4.0 mcg | 0.5 – 2.0 mcg 1-2 пъти дневно |
| Dihydrotachy-sterol | 19 - 25 | 4 - 7 | 7 - 21 | 0.3 – 1.0 mg | Дневната доза наведнъж |
| Cholecalciferol Ergocalciferol | 19 - 48 | 10 - 14 | 14 - 75 | 25 000 – 200 000 IU | Дневната доза наведнъж |

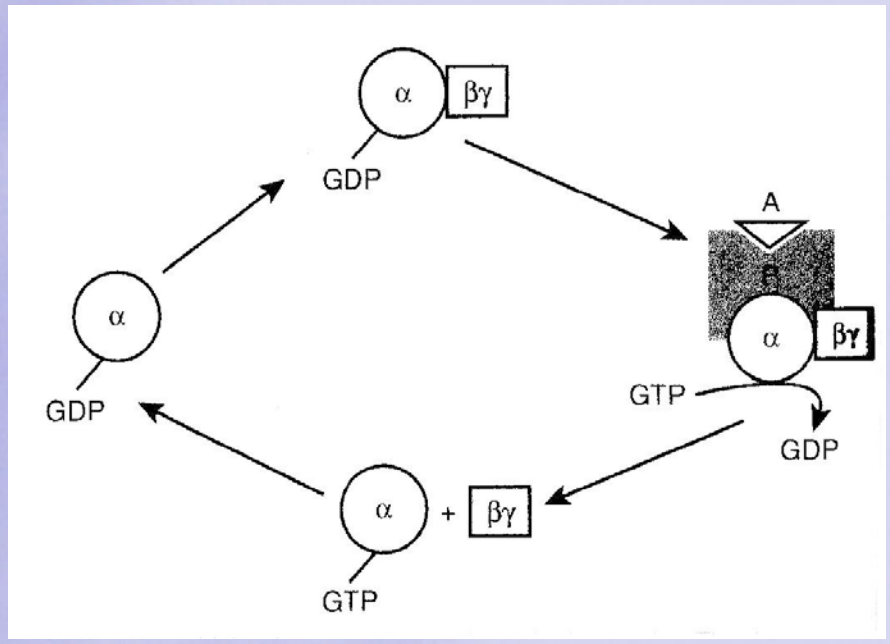
# Лечение на хипоПТ – други

- ***Рекомбинантен човешки ПТХ***
- **Ограничаване приема на готварска сол**
- **Тиазиден диуретик**, например Hydrochlorothiazide в доза 25-100 mg дневно; **Amiloride** (табл. 5 mg)
- **Магнезиеви препарати**
- **Ограничаване на фосфатите** в храната

# Състояния и медикаменти, които променят калциевата хомеостаза

| Състояние / медикамент | Механизъм | Последствия при хипоПТ | Мерки |
|---|---|---|---|
| Бримкови диуретици | ↑ уринна екскреция на Ca | Нефролитиаза, - калциноза, хипокалциемия | Спиране / Избягване |
| Тиазидни диуретици | ↓ уринна екскреция на Ca | Хиперкалциемия | Ползват се в внимание ! |
| Системни глюко-кортикоиди | ↑ уринна екскреция и ↓ чревна абсорбция на Ca | Хипокалциемия | Избягване / внимание ! |
| Антирезорбтивни средства | ↓ костен обмен | Хипокалциемия | Внимание ! (особено Prolia®) |
| Инхибитори на протонната помпа | ↓ йонизиране на Ca; ↓ чревна абсорбция на Mg | Хипокалциемия Хипомагнезиемия | Избягване / заместване с магнезий |
| Химиотерапия (cisplatin,5-fluoroura-cil) | Хипомагнезиемия | Хипокалциемия Хипомагнезиемия | Заместване с магнезий |
| Диария / ентерити | ↓ чревна абсорбция на Ca и витамин D | Хипокалциемия | Контрол / промяна в дозировката |
| Имобилизация | ↑ костна резорбциия | Хиперкалциемия | Контрол / промяна в дозировката |

# ПсевдохипоПТ – болест на рецептора (G-свързан протеин)



# ПсевдохипоПТ – болест на рецептора

| | Тип 1A | Тип 1B | Тип 1C | Тип 2 | Псевдо-псевдохипоПТ |
|---|---|---|---|---|---|
| Олбрайтова дистрофия | + | - | + | - | + |
| sCa+ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | нормален |
| sPO4 | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | нормален |
| iPTH | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | нормален |
| След i.v.PTH<br>Уринен цАМФ<br>Уринни $PO_4$ | <br>↓<br>↓ | <br>↓<br>↓ | <br>↓<br>↓ | <br>↑<br>↓ | <br>↑<br>↑ |
| Gsα активност | ↓ | нормална | нормална | нормална | ↓ |
| Унаследяване | Авт.-дом. | Авт.-дом. | Авт.-дом. | спорадично | Авт.-дом. |
| Дефект | Ген GNAS1 | Ген GNAS1 ? | Аденилат-циклаза ? | Каскада след цАМФ | Ген GNAS1 |

# Благодаря за вниманието!