

Diagnostyka zaburzeń gospodarki mineralnej

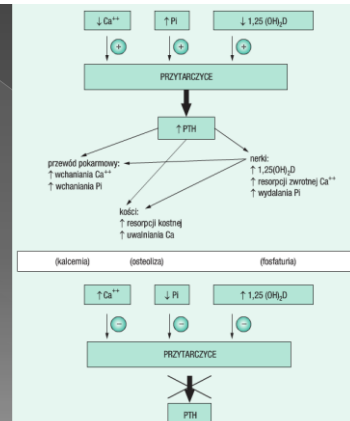
Dr n. med. Justyna Zińczuk
Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Joanna Matowicka-Karna

Czynniki regulujące gospodarkę mineralną

- parathormon
- aktywny metabolit witaminy D – 1,25(OH)₂D
- peptyd podobny do parathormonu (PTHrP)
- receptory dla tych hormonów
- kalcytonina
- glukokortykosteroidy
- hormony płciowe
- fosfatony

Parathormon

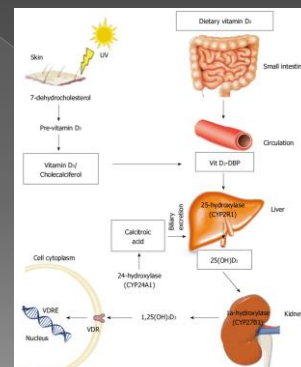
- główny regulator stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy
- synteza i uwalnianie PTH jest regulowane przez:
 - stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy (rec. wapniowy w przytarczycach),
 - stężenie aktywnego metabolitu wit. D (rec. VDR),
 - stężenie jonów fosforanowych we krwi

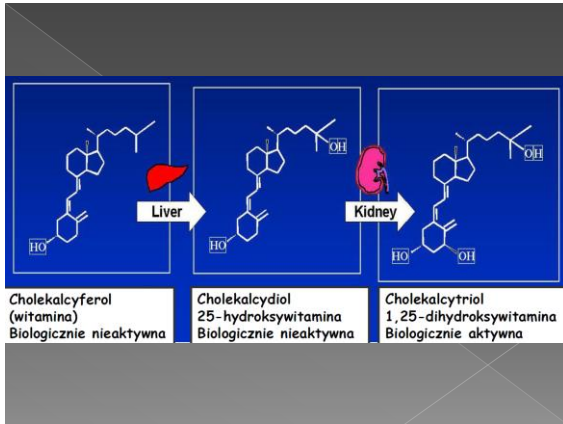


Parathormon

- **wpływ PTH na obrót kostny** – stymulacja kościotworzenia oraz resorpcji kostnej – w warunkach fizjologicznych dodatni bilans kostny → w stężeniach fizjologicznych PTH jest hormonem anabolicznym utrzymującym prawidłowe kościotworzenie i resorpcję
- działanie osteolityczne i osteogenne zależy od dawki PTH oraz sposobu podawania tego hormonu (ciągłe, pulsacyjne)

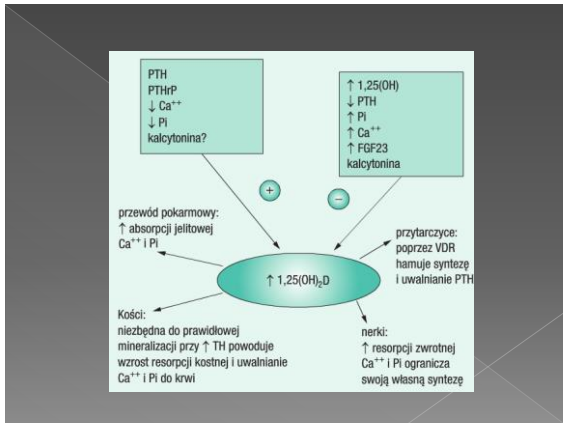
Witamina D





Witamina D

- podstawowa rola – zwiększanie puli wapnia w organizmie w wyniku wzrostu jelitowej absorpcji wapnia i fosforanów
- narządy docelowe w regulacji wit. D – przewód pokarmowy, kości, nerki, przytarczycy
- zwiększa przenikanie wapnia do enterocyty, reguluje transport fosforanów
- w tkance kostnej niezbędna do prawidłowej mineralizacji dzięki utrzymaniu prawidłowych stężeń wapnia i fosforanów w krążeniu, hamowaniu proliferacji osteoblastów i stymulacji ich różnicowania, stymulacji wytwarzania kolagenu, osteopontyny i osteokalcyny



Definicja statusu witaminy D

status	stężenie	objawy
Ciężki niedobór Awitaminaza, brak	0 – 10 ng/ml	Zaburzenia wchłaniania wapnia, krzywica, osteomalacja, ciężka nadczynność przytarczyc, bóle kostne, zniekształcenia kości
Niedobór	10 – 20 ng/ml	Podwyższone PTH, zmniejszone wchłanianie wapnia, wzrost resorpcji kostnej, zmniejszona BMD, ryzyko osteoporozy po latach
Niewystarczająca ilość	20 – 30 ng/ml	Czasem lekko podwyższone stężenie PTH, ilość wystarczająca dla utrzymania zdrowych kości ale nie siły mięśniowej i zdolności nerwowych
Poziom adekwatny	30 – 70 ng/ml	Funkcje witaminy D nie są zaburzone Prawidłowe stężenia wapnia Brak nadczynności przytarczyc Żyjący na równiku: > 40 ng/ml
Toksyczność	> 100 ng/ml	Hiperkalcemia

Peptyd podobny do parathormonu (PTHrP)

- wiąże się z rec. PTH-1-R w kościach i nerce
- PTH i PTHrP mają podobną sekwencję aminokwasową w odcinku N-końcowym i podobne powinowactwo do rec. PTH-1-R na osteoblastach
- odgrywa istotną rolę w regulacji rozwoju embrionalnego tkanek szkieletowych
- regulator proliferacji i różnicowania komórek w tkankach mezenchymalnych, nabłonkowych, endokrynych, w łożysku i OUN
- uczestniczy w dojrzewaniu chondrocytów, rozwoju gruczołu młecznego, w procesie wyrzynania się zębów, rozwoju nabłonka jelitowego płodu, procesie keratynizacji naskórka i wzrostu włosów
- produkowany ektopowo przez niektóre nowotwory może powodować hiperkalcemię

Kalcytonina

- produkowana i wydzielana przez komórki C tarczycy w odpowiedzi na wzrost stężenia wapnia
- obniża stężenie wapnia zjonizowanego poprzez zmniejszenie uwalniania wapnia i fosforanów z tkanki kostnej oraz zwiększeniu wydalania wapnia z moczem, a także wskutek zahamowania wytwarzania aktywnej wit. D, co prowadzi do zmniejszenia absorpcji jelitowej wapnia i fosforanów
- ma działanie przeciwzapalne, antyhistaminowe, przeciwwstrząsowe, przeciwbólowe, moczopędne, obniżające ciśnienie krwi, poprawia tolerancję glukozy, zmniejsza wydzielanie soku żołądkowego i trzustkowego

Hormony płciowe

- estrogeny działają poprzez receptory na osteoblastach i osteoklastach, mają działanie antyresorpcyjne – przeciwdziałają utracie masy kostnej
- estrogeny hamują poszczególne etapy osteoklastogenezy (rekrutację, różnicowanie, fuzję i aktywację), stymulują apoptozę prekursorów i dojrzałych osteoklastów
- niedobór androgenów powoduje wzrost obrotu kostnego, zwiększenie liczby osteoklastów, wzrost tempa utraty masy kostnej
- androgeny pobudzają proliferację i dojrzewanie osteoblastów, zwiększają syntezę TGF- β i kolagenu typu I

Glukokortykosteroidy

- wzrost stężenia glukokortykosteroidów powoduje utratę masy kostnej i wzrost ryzyka osteoporozy
- obniżają syntezę i osoczowe stężenie osteokalcyny, ALP, PINP a podawane w nadmiarze powodują zahamowanie czynności gonad z jednoczesnym hamowaniem anabolicznego wpływu hormonów płciowych na tkankę kostną
- zmniejszają absorpcję wapnia w jelicie oraz zwiększają wydalanie wapnia z moczem

Fosfatoniny

- FGF-23 – produkowany przez osteocyty w odpowiedzi na wit. D i/lub wzrost stężenia fosforanów w surowicy; nadekspresja FGF-23 powoduje hipofosfatemie, obniżenie stężenia aktywnej wit. D oraz krzywicę; prawidłowe stężenie 30 pg/ml
- sFRP-4 – ulega ekspresji na osteoblastach, zwiększa fosfaturię; prawidłowe stężenie 20-40 ng/ml
- MEPE – syntetyzowana przez osteoblasty i osteocyty; hamuje powstawanie zwapnień w drogach moczowych zapobiegając wytrącaniu się kryształów wapniowo-fosforanowych oraz mineralizacji kości

Wapń

- składnik kości
- regulator wrażliwości komórek nerwowych i aktywności enzymów śródkomórkowych
- bierze udział w czynności skurczowej mięśni
- odpowiedzialny za utrzymanie stabilności cytoszkieletu
- uczestniczy w procesach krzepnięcia i fibrylizy
- występuje w dwóch frakcjach: wewnątrzkomórkowej i zewnątrzkomórkowej (osocze)

Wapń pozakomórkowy

- wapń związany z białkami - 40%
 - 90% związany z albuminą
 - pozostała część związana z białkami globularnymi
- wapń zjonizowany 50% (pula aktywna biologicznie)
- wapń skompleksowany ze słabymi kwasami (cytrynianowym, fosforanowym) 10%
 - występuje w postaci niezdysonowanej

Regulacja gospodarki wapniowej

- wchłanianie wapnia w p. pok.** – wzrost stężenia wapnia we krwi – wzrost kalcemii
 - zwiększają: wit. D, zasadowica, zwiększona podaż wapnia w diecie
 - zmniejszają: kwasica, kalcytonina, glukokortykosteroidy

Regulacja gospodarki wapniowej

- o **uwalnianie (mobilizacja) wapnia z kości** – wzrost resorpcji – wzrost kalcemii
- zwiększają: PTH, PTHrP, wit. D, kwasica, unieruchomienie, glukokortykosteroidy, nadmiar hormonów tarczycy, niedożywienie białkowe
- zmniejszają: zasadowica, aktywność fizyczna, podaż wapnia i fosforanów w diecie

Regulacja gospodarki wapniowej

- o **resorpcja zwrotna wapnia w nerkach** – ograniczenie calciurii – wzrost kalcemii
- zwiększają: PTH, PTHrP, wit. D, hipowolemia, zasadowica, diuretyki tiazydowe
- zmniejszają: kalcytonina, kwasice, hiperwolemia, diuretyki pętłowe, glukokortykosteroidy, aminy katecholowe

Mechanizmy obronne przed hipo- i hiperkalcemią

Organ	Hipokalcemia	Hiperkalcemia
Przysadczycze	↑ Wydzielania PTH	↓ Wydzielania PTH
Nerki	↓ GFR i ↓ filtracji Ca ⁺⁺ ↑ Reabsorpcji Ca ⁺⁺ ↑ 1,25(OH) ₂ D	↑ GFR i ↑ filtracji Ca ⁺⁺ ↓ Reabsorpcji Ca ⁺⁺ ↓ 1,25(OH) ₂ D
Przewód pokarmowy	↑ Absorpcji Ca ⁺⁺	↓ Absorpcji Ca ⁺⁺
Tkanka kostna	↑ Resorpcji kostnej	↓ Resorpcji kostnej

Diagnostyka zaburzeń gospodarki wapniowej

- o oznaczenie stężenia wapnia i fosforanów nieorganicznych
- o elektrolity – sód, potas, magnez, chlorki
- o kreatynina, fosfataza alkaliczna
- o różnicowanie przyczyn zmian kalcemii – PTH, markery obrotu kostnego, wydalanie wapnia i fosforanów z moczem, oznaczenie pochodnych witaminy D – 1,25(OH)₂D

Hiperkalcemia

- o Dwukrotne stwierdzenie: Ca całkow. > 2.62 mmol/l
- o Jednorazowo: Ca całkow. > 2.75 mmol/l
- o Wartości krytyczne: >3,25 mmol/l oraz <1,5 mmol/l

Objawy kliniczne hiperkalcemii najczęściej pojawiają się gdy stężenie wapnia całkowitego w surowicy >3,5 mmol/l)

Objawy:

- o **Przewód pokarmowy** – nudności, wymioty, zaparcia, choroba wrzodowa
- o **Układ nerwowy** – encefalopatia, depresja, otępienie, padaczka, śpiączka
- o **Nerki** – wielomocz, wzmożone pragnienie – hipowolemia, hiperkalciuria
- o **Serce** – zaburzenia kurczliwości, arytmie, zatrzymanie pracy serca

Przełom hiperkalcemiczny

- o **wzrost poziomu kalcemii powyżej 3.5 – 3.75 mmol/l**
- o Objawy: wielomocz, wzmożone pragnienie, nudności, wymioty i w konsekwencji wstrząs
- o Objawy biochemiczne: hiperkalcemia, hipofosfatemia, cechy odwodnienia, zaburzenia elektrolitowe, kwasica metaboliczna
- o W sytuacji wystąpienia przełomu hiperkalcemicznego dochodzi do silnego odwodnienia wskutek nerkopochodnej moczówki (hiperkalcemia zaburza działanie wazopresyny).
- o Występują zaburzenia świadomości (śpiączka)
- o Zaburzenia rytmu serca (nagłe zatrzymanie krążenia)
- o U 20% rozwija się ostre zapalenie trzustki. Wstrząs – nagły kliniczny stan zagrożenia życia, w dochodzi do upośledzenia funkcji i niewydolności wielu narządów. Może doprowadzić do zgonu.

Przyczyny hiperkalcemii

- **Hiperkalcemia nowotworowa** (50 – 70% stwierdzonych hiperkalcemii). Główną przyczyną hiperkalcemii jest wzrost resorpcji kostnej spowodowany przez:
 - Hiperwitaminozę D spowodowaną nadmierną aktywacją 1,25(OH)2D w limfocytach chłoniaka
 - Hiperkalcemię humoralną, nadprodukcja PTHrP przez guzy nowotworowe
 - Przerzutami osteolitycznymi (20% hiperkalcemii nowotworowej)
- W hiperkalcemii nowotworowej dochodzi do zahamowania uwalniania PTH (PTH↓, lub niski prawidłowy)
- Hiperkalcemia w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc (20% stwierdzonych hiperkalcemii). Przyczyną jest nadmierne uwalnianie wapnia z kości. Jest to 3-cia (po cukrzycy i chorobach tarczycy) najczęstsza endokrynopatia. Główna przyczyna – gruczolaki przytarczyc (↑Ca, ↑PTH, ↓(N)Pi, ↑wydalania z moczem Ca i Pi).

Przyczyny hiperkalcemii

Choroba	Mechanizm
Choroby ziarniakowate (sarkoidoza, gruźlica) chłoniaki	↑ syntezy 1,25(OH)2D w makrofagach ziarniaków i limfocytów - Wzrost wchłaniania wapnia w jelitach
Tyreotoksykoza	Wzrost resorpcji kostnej spowodowany nadmiarem hormonów tarczycy
Zatrucie witaminą D	Wzrost wchłaniania wapnia w jelitach
Nadmierna podaż wapnia	Wzrost wchłaniania wapnia w jelitach Niekontrolowane stosowanie preparatów wapnia (np. środków alkalizujących)
Leczenie solami litu	Wzrost wydzielania PTH
Choroba Pageta	Wzrost uwalniania wapnia z kości
FHH (rodzinna hiperkalcemia hipokalceryczna)	Inaktywująca mutacja receptora CaR (PTH N lub lekko ↑)

Hipokalcemia

- obniżenie stężenie wapnia <2,02 mmol/l
- Objawy:
 - Wzrost pobudliwości nerwowej
 - Tężyzka
 - Skurcze dłoni i stóp
 - Drgawki spłątanie, otępienie
 - Obniżona kurczliwość mięśnia sercowego, arytmia
 - Spadek ciśnienia krwi
 - Silna hipokalcemia może doprowadzić do zatrzymania akcji serca a długotrwałą do katarakty

Przyczyny hipokalcemii

Przyczyna	Mechanizm rozwoju hipokalcemii
Pierwotna niedoczynność przytarczyc	Pooperacyjna (po tyroidektomii, paratyroidektomii, nowotwory szyi i głowy), po napromieniowaniu, w przebiegu infekcji, w wyniku chorób autoimmunologicznych
Rzeka niedoczynność przytarczyc	Obwodowa oporność na PTH, przy podwyższonym stężeniu PTH profil biochemiczny typowy dla niedoczynności przytarczyc – hipokalcemia i hiperfosfatemia
Obniżone wchłanianie wapnia	Upośledzenie wchłaniania: celiakia, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, Choroba Leśniowskiego-Crohna, długotrwałe żywienie pozajelitowe, zabiegi resekcji jelit
Niedobór magnezu	Upośledzona sekrecja PTH
Niedobór witaminy D	Obniżone wchłanianie wapnia
Leki	Barbiturany hamują syntezę 25OH w wątrobie, leki moczopędne powodują wzrost wydalania wapnia z moczem

Przyczyny hipokalcemii

Przyczyna	Mechanizm rozwoju hipokalcemii
Hiperfosfatemia	Wiązanie wapnia przez fosforany
Ostre zapalenie trzustki	Wiązanie wapnia przez wolne kwasy tłuszczowe
Hipoalbuminemia	Najczęstsza przyczyna. Marskość wątroby, niedożywienie, zespół nerczycowy (gdy Ca ⁺⁺ prawidłowe – hipokalcemia nie wymaga leczenia) Również utrata z moczem białka wiążącego witaminę D
„Zespół głodnych kości”	U chorych po paratyroidektomii może dochodzić do gwałtowne remineralizacji kości, co powoduje nagłe obniżenie stężenia wapnia i pojawienie się klinicznych objawów hipokalcemii
Przewlekła choroba nerek	Odkładanie się fosforanu wapnia ektopowe, niedobór witaminy D

Fosforany nieorganiczne

- Mineralizacja kości (składnik hydroksyapatytu) – 85% fosforu znajduje się w tkance kostnej, 15% w tkankach miękkich, 1% w płynie pozakomórkowym
- Jest niezbędnym składnikiem błon komórkowych (fosfolipidy)
- Jest składnikiem nośników wysokoenergetycznych (ATP, fosfokreatyna) oraz kwasów nukleinowych
- Pełni kluczową rolę w wielu procesach biochemicznych komórki (koenzymy: np. NADP, CoA; w formie przekazańniki: cAMP, cGMP, IP3)
- Fosforany stanowią podstawowy układ buforowy krwi, odpowiadają za transport tlenu

0.87 – 1.45 mmol/l

FGF-23

- FGF-23 produkowany i uwalniany z osteocytów, reguluje nerkową i jelitową absorpcję Pi
- FGF-23 zwiększa nerkowe wydalanie Pi drogą down-regulacji transporterów fosforanowych zależnych od sodu NaP-IIa i NaP-IIc/PiT2, oraz zmniejszenia stężenia krążącej witaminy 1,25(OH)2D
- Jest hormonem fosfatyrycznym, uwalnianym w odpowiedzi na nadmiar fosforanów
- FGF-23 hamuje produkcję PTH i 1,25(OH)2D, podczas gdy aktywna witamina D stymuluje syntezę FGF-23

Hipofosfatemia

- Kliniczne objawy hipofosfatemii obserwuje się gdy stężenie Pi < 0,48 mmol/l (pojawiają się zaburzenia ze strony wielu narządów).
- Gdy Pi < 0,32 mmol/l może dojść do rhabdmiolizy
- Gdy Pi < 0,16 mmol/l dochodzi do hemolizy erytrocytów

Układ	Mechanizm	Objawy
Mięśniowy	Zaburzenia szlaku glikolizy. ↓ATP	Oslabienie siły mięśniowej, niewydolność oddechowa, zmniejszenie pojemności minutowej serca
Krwionośny	↓ 2,3 difosfoglicerol	Wzrost powinowactwa hemoglobiny do tlenu – niedotlenienie tkanek
Nerwowy	↓ATP, niedotlenienie	Hiperwentylacja, drgawki, śpiączka
Kostny	Zaburzenia mineralizacji kości	Krzywica u dzieci, osteomalacja u dorosłych

Hipofosfatemia

- W normalnych warunkach rzadko dochodzi do niedoboru Pi (duża podaż i duża wydajność wchłaniania)
- Ale w alkoholizmie, zespołach złego wchłaniania, w żywieniu pozajelitowym, w przewlekłych biegunkach, wymiotach, deficycie witaminy D
- U pacjentów hospitalizowanych hipofosfatemia występuje często (około 2%)
- Hipofosfatemia osoczowa (nagły wychwyt Pi przez komórki) np. w odpowiedzi na zwiększony metabolizm glukozy (podanie glukozy osobie przewlekle niedożywionej, lub na skutek intensywnego wysiłku fizycznego (np. u maratończyków)
- W zasadowicy (wzrost fosforylacji glukozy)
- W zespole Fanconiego (zaburzenia resorpcji zwrotnej)

Hiperfosfatemia

- Ciężka hiperfosfatemia (>3,23 mmol/l) rozwija się z co najmniej dwóch przyczyn i zawsze jedna z nich jest ostra lub przewlekła choroba nerek

Konsekwencje kliniczne:

- obniżenie stężenia Ca w osoczu
- obniżenie stężenia 1,25(OH)2D
- spadek absorpcji jelitowej Ca
- zwapnienia ektopowe – tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów z wapniem (mogą występować w każdym organie: w naczyniach krwionośnych, spojówkach, mięśniu sercowym, w skórze)

Przyczyny hiperfosfatemii

Przyczyna	Mechanizm rozwoju hiperfosfatemii
PChN, AKI	Retencja fosforanów przy spadku GFR
Niedoczynność przytarczyc, rzekoma niedoczynność przytarczyc	Brak fosfatyrycznego efektu działania PTH
Kwasica (mleczanowa, cukrzycowa, oddechowa)	Wzrost hydrolizy fosforanów organicznych wewnątrz komórek – przesunięcie jonów fosforanowych do przestrzeni pozakomórkowej
Akromegalia	Zwiększenie transportu maksymalnego fosforanów przez insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF1)
Rhabdmioliza, hemoliza wewnątrznaczyniowa, leczenie cytostatykami, zespół lizy nowotworu, białaczki, chłoniaki	Uwalnianie fosforanów z rozpadających się komórek
Zatrucie witaminą D	Wzmocnione wchłanianie fosforanów z przewodu pokarmowego

Wskazania do oznaczania Pi

- Choroby kości
- W słabości mięśni i bólach kostnych
- W przewlekłej chorobie nerek, u pacjentów dializowanych
- Stan po usunięciu tarczycy
- Choroby przytarczyc
- U pacjentów z kamicą nerek
- U alkoholików
- U pacjentów z oddziałów IT (w żywieniu dojelitowym, ze szt. oddychaniem)
- U osób podejrzanych o niedobory wit. D (zespół niedożywienia)

Magnez w organizmie

- 55% w kościach, 45% wewnątrzkomórkowo, 1% w płynie pozakomórkowym
- Wewnątrzkomórkowo jest kofaktorem ponad 300 enzymów, uczestniczy w transporcie przez błony, fosforylacji oksydatywnej, biosyntezie białek, podziale komórek. Wszystkie reakcje z udziałem ATP przebiegają w obecności Mg
- W płynie pozakomórkowym odpowiada za przewodnictwo nerwowe
- W płynie pozakomórkowym:
 - >55% - magnez biologicznie aktywny Mg^{++}
 - >30% związany z białkiem
 - >15% skompleksowany z anionami nieorganicznymi
- Dobowe zapotrzebowanie 300 – 350 mg, u młodzieży i kobiet w ciąży 400 – 700 mg

Hipomagnezemia

- stężenie magnezu $<0,7$ mmol/l
- Przyczyny: utrata Mg w przewodzie pokarmowym, przez nerki, niedostateczna podaż, zaburzone wchłanianie
- Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii, ponieważ brak Mg upośledza sekrecję PTH
- Hipomagnezemia powoduje wyciekanie K^+ z komórek i utratę tego pierwiastka z moczem
- Kliniczne objawy zaawansowanej hipomagnezemii stanowią sumę niedoborów i efekt: hipokaliemii, hipokalcemii i hipomagnezemii, co prowadzi do zaburzeń rytmu serca

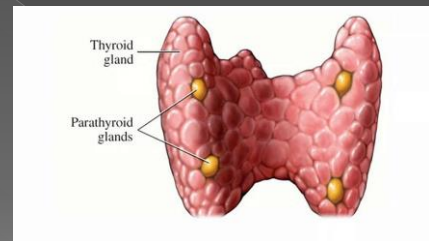
Regulacja hormonalna gospodarki wapniowo-fosforanowej

- parathormon (PTH)
- $1,25(OH)_2D$ - kalcytriol,
- FGF-23

Te trzy hormony regulują homeostazę mineralną poprzez działanie na:

- przysadki
- nerki
- jelita
- kości

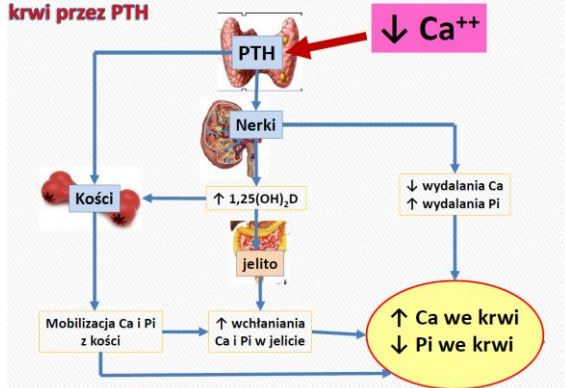
Przysadki



- parathormon – główny regulator stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy

Mechanizm zwiększania stężenia wapnia we krwi przez PTH

10



Wpływ PTH na kości

PTH w stężeniu fizjologicznym:

optymalizuje obrót kostny (stymulacja zarówno kościotworzenia jak i resorpcji kostnej), stymuluje syntezę kolagenu, warunkuje dodatni bilans kostny i optymalizacja geometrii kości

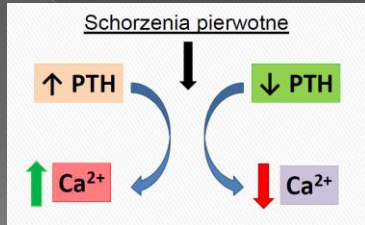
PTH w stężeniu ponadfizjologicznym:

stymuluje resorpcję kostną (pobudza aktywność osteoklastów – proliferację i różnicowanie, hamuje ich apoptozę, hamuje syntezę kolagenu), powodując wzrost stężenia wapnia i fosforanów we krwi

Choroby przytarczyc

nadczynność

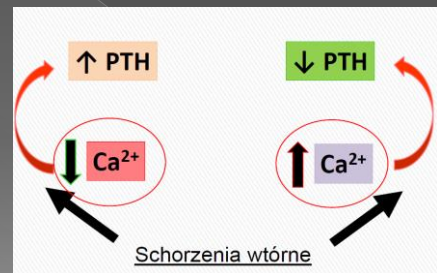
niedczynność



Choroby przytarczyc

nadczynność

niedczynność



Nadczynność przytarczyc

- Pierwotna nadczynność przytarczyc
- Wtórna nadczynność przytarczyc
- Wtórna nadczynność przytarczyc w przebiegu PChN
- Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc
- „Rzekoma” nadczynność przytarczyc

Pierwotna nadczynność przytarczyc

- Przyczyny: gruczolak lub rzadziej rak przytarczyc
- Przerośnięta guzem endokrynnym tkanka nie posiada na swojej powierzchni receptorów CaR i/lub jądrowych VDR
- Nie odbiera zatem sygnałów regulacyjnych i produkuje w sposób ciągły duże ilości PTH

Konsekwencje	↑↑↑ PTH	Ca ²⁺	P	↑1,25(OH) ₂ D
↑ resorpcji kostnej		↑	↑	↑
↑ absorpcji jelitowej Ca		↑	↑	
↑ resorpcji zwrotnej Ca w nerkach		↑		
↑ fosfaturii w nerkach			↓	
Hiperkalcemia, hiperfosfatemia		↑	↓	
Demineralizacja kości powstawanie kamieni nerkowych precypitacja hydroksyapatytu w tkankach miękkich				

Wtórna nadczynność przytarczyc

- Nadmierna aktywność przytarczyc jest stanem adaptacyjnym w stosunku do niedoborów wapnia w surowicy (Zespół upośledzonego wchłaniania, niedobory witaminy D (w zespołach niedożywienia) lub defekty receptora VDR, krzywica, osteomalacja, cięża i karmienie piersią)

Konsekwencje	↑↑ PTH	Ca ²⁺	P	1,25(OH) ₂ D
↑ zaburzenia kostne				↑
↑ absorpcji jelitowej Ca				
↑ resorpcji zwrotnej Ca w nerkach				
↑ fosfaturii w nerkach				
Hipokalcemia, hiper- lub normofosfatemia	↑↑	↓	↑(N)	↑

Konsekwencje: choroba metaboliczna kości
Cechą charakterystyczną WNP jest spadek wydzielania PTH w odpowiedzi na infuzję wapnia (w ciągu ok. 7 minut osiąga wartości prawidłowe), co pozwala na różnicowanie wtórnej i pierwotnej nadczynności przytarczyc

Wtórna nadczynność przytarczyc w przebiegu PChN

- ↑ sekrecji PTH (via CaR) – reakcja w ciągu minut
- ↑ syntezy PTH (via CaR i VDR) – kilka godzin i dni
- Przerost przytarczyc (CaR) – tygodnie, lata
- Hiperfosfatemia pogłębia WNP w PChN

Konsekwencje	↑↑ PTH	Ca ²⁺	P	1,25(OH) ₂ D
↑ zaburzenia kostne				
↓ fosfaturii w nerkach				
Hipokalcemia, hiperfosfatemia	↑↑	↓	↑	↓↑

Konsekwencje: choroba metaboliczna kości, Przerost przytarczyc z deficytem ekspresji receptorów CaR i VDR w przytarczycach, przewlekłe podwyższenie stężenia PTH we krwi

Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc

- Przyczyny: nadczynność wtórna z następową utratą ujemnego sprzężenia zwrotnego CaR – PTH, spowodowana zmniejszeniem gęstości CaR na przytarczycach, przerostem przytarczyc powodującym autonomiczne wydzielanie PTH, wzmoczone niedoborem witaminy D i hiperfosfatemią

Konsekwencje	↑↑ PTH	Ca ⁺⁺	P	1,25(OH) ₂ D
↑ zaburzenia kostne				
↓ fosfaturii w nerkach				
Hiperkalcemia, hiperfosfatemia, deficyt aktywnej witaminy D	↑↑↑	↑	↑	↓
Występuje w schyłkowej niewydolności nerek				

Rzekoma nadczynność przytarczyc

- Przyczyny: „nadczynność” spowodowana nowotworem, wówczas tkanka nowotworowa produkuje duże ilości PTHrP, który działając podobnie do PTH stymuluje resorpcję kostną, jelitowe wchłanianie Ca i resorpcję zwrotną Ca w nerkach, PTH i PTHrP mają podobny wpływ na tkankę kostną (ten sam receptor)

Konsekwencje	↓ PTH	Ca ⁺⁺	P	1,25(OH) ₂ D
↑ resorpcji kostnej				
↑ fosfaturii w nerkach				
Hiperkalcemia, hipofosfatemia	< 40 pg/ml	↑↑	↓	↑
W nowotworowej hiperkalcemii stężenie PTH poniżej 40 pg/ml				

Niedoczynność przytarczyc

- Pierwotna nadczynność przytarczyc
- Wtórna nadczynność przytarczyc
- Wtórna nadczynność przytarczyc w przebiegu PChN
- Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc
- „Rzekoma” nadczynność przytarczyc

Pierwotna niedoczynność przytarczyc

- Przyczyny: „najczęściej” po usunięciu przytarczyc (po usunięciu tarczycy), zniszczenie przytarczyc przez proces chorobowy (zapalny, autoimmunologiczny, nowotworowy, promieniowanie rentgenowskie)
- Brak syntezy PTH, brak biologicznie aktywnego PTH lub mutacja rec. CaR aktywująca (Zespół DiGeorga)

Konsekwencje	↑↑↑ PTH	Ca ⁺⁺	P	↑ 1,25(OH) ₂ D
↑ resorpcji kostnej		↑	↑	↑
↑ absorpcji jelitowej Ca		↑	↑	
↑ resorpcji zwrotnej Ca w nerkach		↑		
↑ fosfaturii w nerkach			↓	
Hiperkalcemia, hiperfosfatemia		↑	↓	
Demineralizacja kości powstawanie kamieni nerkowych precypitacja hydroksyapatytu w tkankach miękkich				

Wtórna niedoczynność przytarczyc

Przyczyny: hiperkalcemia i wtórne zahamowanie syntezy i wydzielania PTH

- W przedawkowaniu witaminy D i A
- W sarkoidozie (hiperwitaminoza D)
- W przerzutach nowotworowych do kości
- W nadczynności tarczycy

Konsekwencje	PTH	Ca ⁺⁺	P	1,25(OH) ₂ D
Hiperkalcemia, hiperfosfatemia,	↓↓	↑	↑	↑↓

Czasem przebiega z hipokalcemią z powodu modyfikacji receptora CaR w przytarczycach wskutek działania przeciwnie aktywujących receptor lub przy nadmiernym stosowaniu kalcyminetyków

Niski poziom PTH pomimo hipokalcemii

Rzekoma niedoczynność przytarczyc

Przyczyna: obwodowa oporność tkanek na działanie PTH (defekt sygnałowania)

- even at a level > 60 pg/ml występuje hipokalcemia i hiperfosfatemia

Konsekwencje	PTH	Ca ⁺⁺	P	1,25(OH) ₂ D
Hipokalcemia, hiperfosfatemia,	↑	↓	↑	↓

Typ I:

Defekt aktywności cykazy adenilanolowej i brak syntezy cAMP w nerkach i komórkach kostnych (Brak cAMP w moczu i hipofosfaturia)

Typ II:

Zaburzona transmisja sygnału na drodze po wytworzeniu cAMP w nerkach i komórkach kostnych (W moczu ↑ cAMP i hipofosfaturia)

Wskazania do oznaczania PTH

- Nieprawidłowa kalcemia, kalciuria i fosfatemia
- Osteopatie
- Przewlekła Choroba Nerek
- Kamica nerkowa
- Podejrzenie radiologiczne nadczynności przytarczyc
- Zespół niedożywienia
- Podejrzenie obecności gruczolaka w przytarczycach
- Operacje tarczycy

Oznaczanie PTH

- Wyniki stężenia PTH zawsze interpretuje się w odniesieniu do istniejącej kalcemii (zmierzonej w tej samej próbce, + oznaczone stężenie albuminy)
- PTH oznacza się metodami immunochemicznymi
- PTH – substancja nietrwała (krążące fragmenty N-końcowe nie posiadające aktywności biologicznej, wydalone drogą nerek i gromadzące się przy zmniejszonym GFR)
- T_{1/2} we krwi 2 – 3 godziny
- Obecnie oznacza się stężenie PTH testami tzw II generacji. Oznaczanie całej nienaruszonej cząsteczki, „intact”PTH
- We wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu PChN dla zapobiegania osteodystrofi nerkowej wymaga się utrzymania należnych stężeń PTH:

GFR 59 – 30	i PTH	35 – 70 pg/ml
GFR 29 – 15	i PTH	70 – 110 pg/ml
GFR < 15 (dializy)	i PTH	150 – 300 pg/ml
Wartości w prawidłowej funkcji nerek: 12 – 72 pg/ml		

Dziękuję za uwagę