

Hyperkalcémie a AKI - Případ akcelerované formy laktací indukované osteoporózy?

Ivan Zahrádka

I. Interní klinika FNKV a 3.LF UK

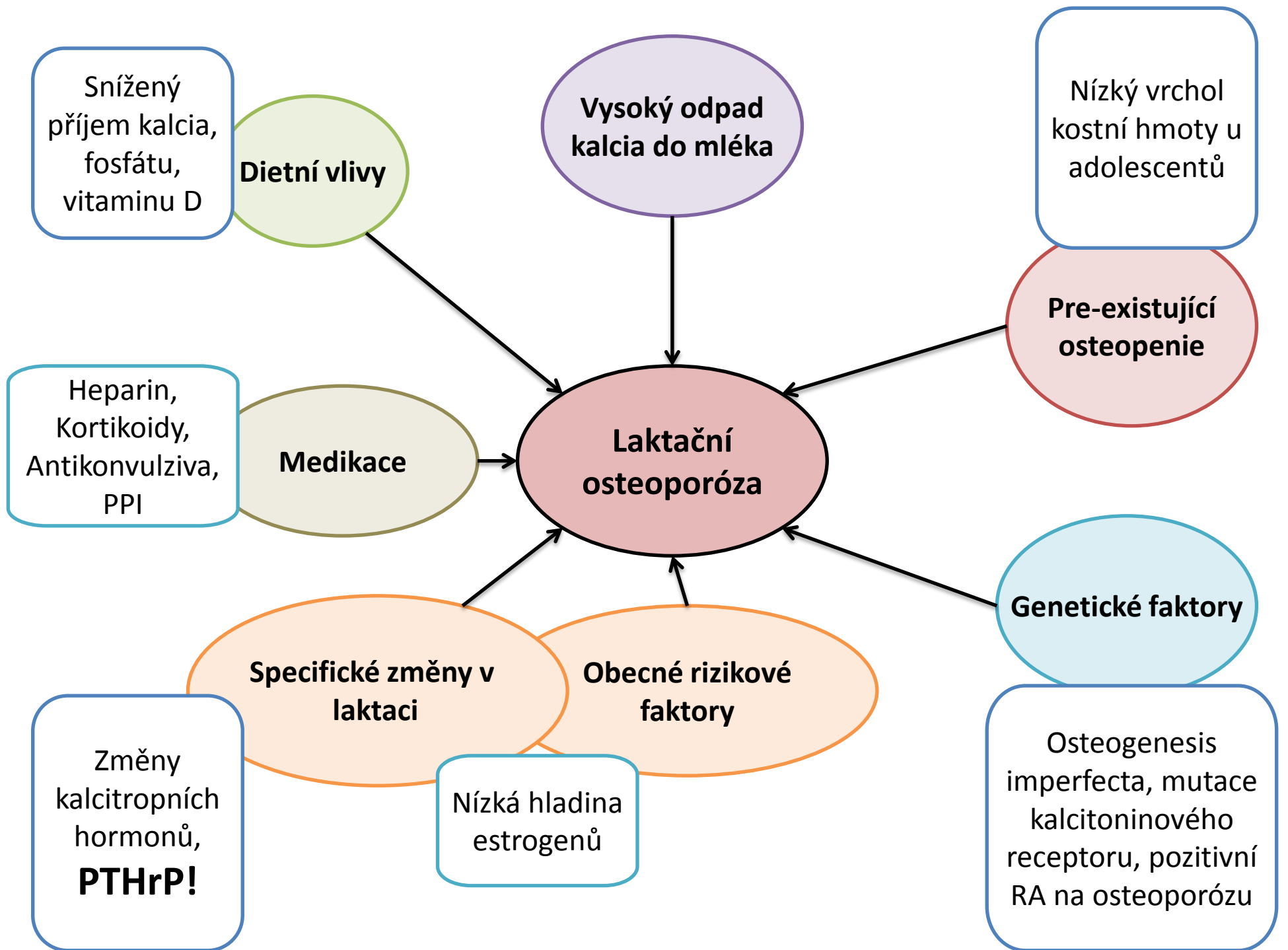


Osteoporóza asociovaná s těhotenstvím a kojením

- Vzácná jednotka charakterizovaná poklesem kostní denzity a rozvojem osteoporotických fraktur v souvislosti s těhotenstvím a kojením
- V těhotenství i během kojení jsou zvýšené nároky na dodávku kalcia, v obou periodách odlišné kompenzační mechanismy a tudíž rozdílné patofyziologické mechanismy vzniku.

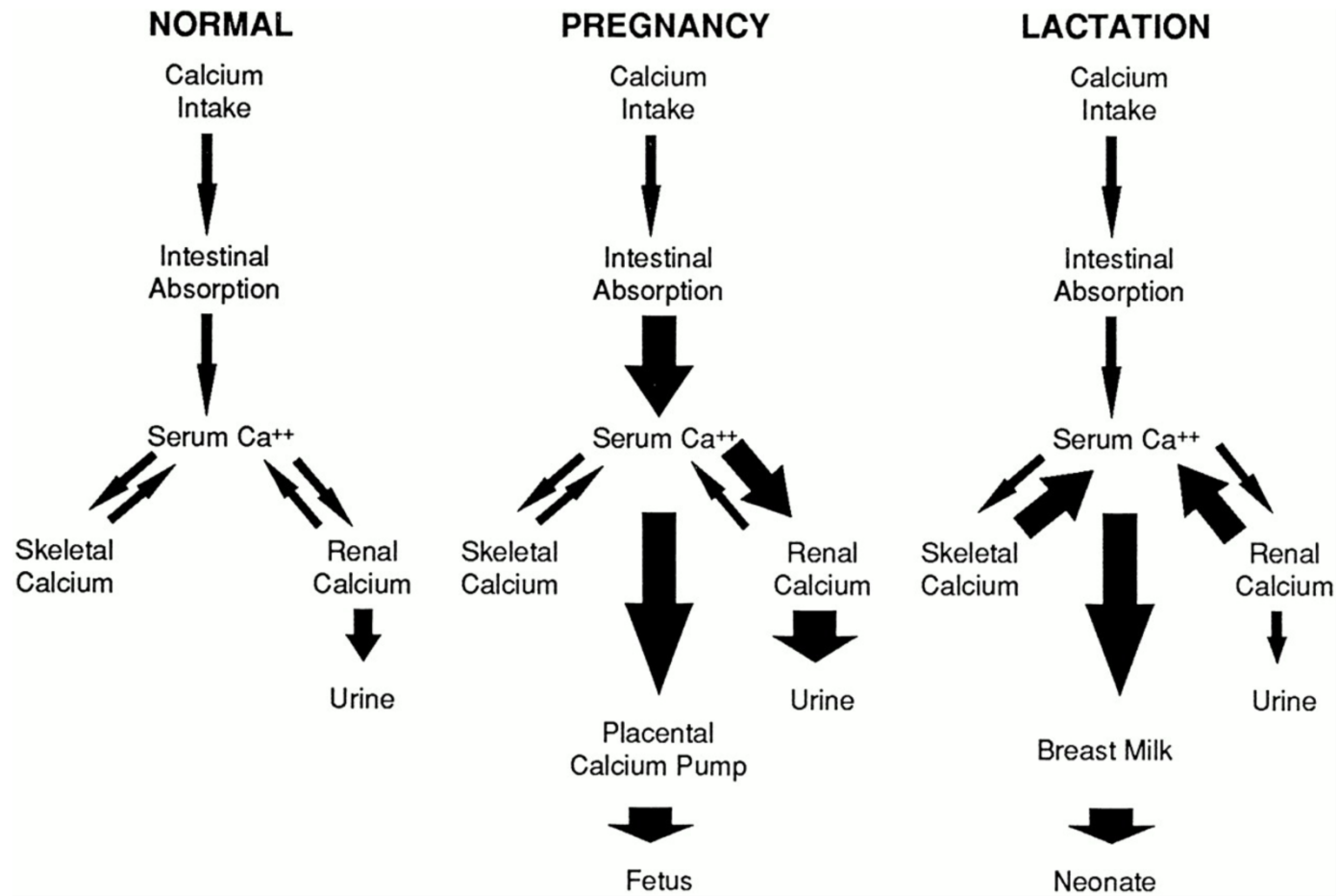
Osteoporóza asociovaná s těhotenstvím a kojením

- Typicky jsou prvním projevem bolesti zad při osteoporotické fraktuře
- Běžně stanovované parametry kalciofosfátového metabolismu mohou být zcela v normě
- Projevy symptomatické hyperkalcémie bývají přítomny velmi zřídka



PTHrP/PTHLP

- Skupina izoformem polypeptidů svou funkcí blízké PTH (společný PTH/PTHrP receptor)
- Velká řada dalších funkcí
- Fyziologicky exprimován pouze v malém množství, auto/parakrinní funkce
- Zvýšeně exprimován v těhotenství a laktaci
- Patologicky řadou tumorů (humorálně podmíněna hyperkalcémie)



Maternal-Fetal Calcium and Bone Metabolism During Pregnancy, Puerperium, and Lactation*

Endocr Rev. 1997;18(6):832-872. doi:10.1210/edrv.18.6.0319

Endocr Rev | Copyright © 1997 by The Endocrine Society

Těhotenství

- Převod celkem 30 g kalcia, 80 % z toho ve třetím trimestru (200-250 mg/den)
 - zvýšená intestinální resorpce kalcia
 - zvýšené ztráty do moči, výrazně ovlivněné příjmem
 - důkazy o zvýšeném kostním turnoveru obzvláště ve 3. trimestru, za normálních okolností fyziologické těhotenství nevede ke ztrátě kostní hmoty

Kojení

- Až 4x vyšší nároky kalcia než v těhotenství, 280-400 (ale až 1000) mg/den kalcia secernováno do mateřského mléka
- Resorpce kalcia střevem se vrací do původního stavu
- **Role PTHrP produkovaného mléčnou žlázou, vysoká hladina prolaktinu a nízké hladiny estrogenu stimulují resorpci kosti**
- Snížená exkrece kalcia ledvinami
- Během laktace fyziologická ztráta 3-8 % BMC (bone mineral content), úprava po odstavení

Gastrointestinální
resorpce

Renální absorpce

Kostní resorpce

Protektivní vlivy
na kost

Rizikový faktor

Hormon	Těhotenství	Laktace
PTH	- / ↓	-
PTHrP	- / ↑	↑↑↑
kalcitonin	↑	↑
D3	↑	-
estrogeny	↑	↓
Placentární laktogen	↑	-
Prolaktin	↑	↑

Další působky s předpokládanou funkcí na Ca-P metabolismus: leptin, oxytocin, IGF-1, IL-1, IL-6, TNF-A/B

Vliv těhotenství a kojení na skelet matky

- Během těhotenství spíše k významným ztrátám kostní hmoty nedochází
- Během laktace ztráta 3-8 % BMC
- Brzká remineralizace kosti po odstavení
- Nadměrná suplementace nesnižuje kostní ztráty ani v těhotenství, ani během laktace
- Riziko těhotenství u adolescentů

Data dále nejednoznačná.

- Parita spíše není dlouhodobým rizikovým faktorem, možná je protektivním

Diferenciální diagnostika hyperkalcémie

Stavy asociované s \uparrow PTH

- **Primární hyperparathyreóza**
- **Terciální hyperparathyreóza**
- **Užívání lithia**
- **Inaktivační mutace CaSR**
- **Ektopická produkce PTH**

Malignity

- **Přímé osteolytické léze**
- **Produkce PTHrP**
- **Ektopická produkce PTH**
- **Produkce kalcitriolu / alfa1-hydroxylázy**

Stavy asociované s ↑ vitamínu D

- **Granulomatózní onemocnění**
- **Lymfomy**
- **Intoxikace vitamínem D**

Zvýšený příjem kalcia

- **Milk-alkali syndrome**
- **Parenterální podání kalcia**

Farmakologické navození

- **Thiazidová diuretika**
- **Milk-alkali syndrome**
- **Lithium**
- **Intoxikace vitamínem A, D**
- **Intoxikace ASA**
- **Antiestrogeny**

Další vzácné příčiny hyperkalcémie

- **Adrenální insuficience**
- **Feochromocytom**

Falešná hyperkalcémie

- **Hyperalbuminémie**
- **Hypergamaglobulinémie**

Zvýšení kostní resorpce

- **Imobilizace**
- **Poruchy štítné žlázy**
- **Antiestrogeny a hypoestrinní stavy**
- **Ztráty kostní hmoty v laktaci**

Akutní poškození ledvin a hyperkalcémie

- Porucha renální autoregulace
- Akcelerace arteriální hypertenze
- Hypovolémie
- Agravace akutní tubulární nekrózy

Porucha renální autoregulace – Pokus na psech

- **Nižší rychlost infuse (0,01 mmol/kg/min)**
- s-Ca → 2,5 mmol/l → 3,76 mmol/l
- Bez změny vaskulární rezistence
- 9,5% snížení průtoku krve ledvinami
- GFR 82,9 ml/min → 65,9 ml/min
- **Vyšší rychlost infuse (0,02 mmol/kg/min)**
- s-Ca → 2,3 mmol/l → 6,15 mmol/l
- Výrazné zvýšení vaskulární rezistence
- 21,4% snížení průtoku krve ledvinami
- GFR 78,7 ml/min → 43 ml/min

„Stanovení **PTHrP** je stále v České republice velkým problémem.“

(Interní medicína pro praxi)

„Hmm, hmm, **PTHrP**... poměrně zajímavé téma, na kongresech to probíráme...“ (profesor XY)

„Tady voláte na oddělení steroidních hormonů, zkuste oddělení kalciofosfátového metabolismu...“
(laborant XY)

PTHrP?

„Když už ani Tonda Jabor neví...“
(prim. MUDr. XY)

Jmenován v poptávce nových vyšetření v Registru raritních vyšetření ČLS – již od 19.4.2012...



Základní použitá literatura

- Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-Fetal Calcium and Bone Metabolism During Pregnancy, Puerperium, and Lactation. *Endocrine Reviews* 1997; 18(6):832–872. doi:10.1210/edrv.18.6.0319.
- Kovacs CS. Calcium Metabolism during Pregnancy and Lactation. [Updated 2015 Mar 10]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- Sánchez A, Zanchetta MB, Danilowicz K. Two cases of pregnancy- and lactation- associated osteoporosis successfully treated with denosumab. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2016;13(3):244-246. doi:10.11138/ccmbm/2016.13.3.244.
- Segal E., Hochberg I., Weisman Y., *et al.* Severe postpartum osteoporosis with increased PTHrP during lactation in a patient after total thyroidectomy and parathyroidectomy. *Osteoporos Int*. 2011, Nov;22(11):2907-11. doi:10.1007/s00198-010-1515-8.
- More C, Bettembuk P, Bhattoa HP, Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2001;12(9):732-7. doi:10.1007/s001980170048.
- Kövér G, Tost H. Effects of hypercalcemia on kidney function in anesthetized dogs. *Acta Physiol Hung*. 1993;81(4):371-93.
- Green TE. Hypercalcemia in Emergency Medicine. Online at: <http://emedicine.medscape.com/article/766373-overview> (accessed 23.8.2017).
- Edelson GW, Kleerekoper M. Hypercalcemic crisis. *Med Clin North Am*. 1995;79(1):79-92.
- Lafferty FW. Differential Diagnosis of Hypercalcemia. *Journal of Bone and Mineral research*. 1991; 6(2).