

Hiperkalsemi

Doç Dr Mazhar Müslüm Tuna

**SBÜ Ümraniye SUAM
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniđi**

Kasım, 2019

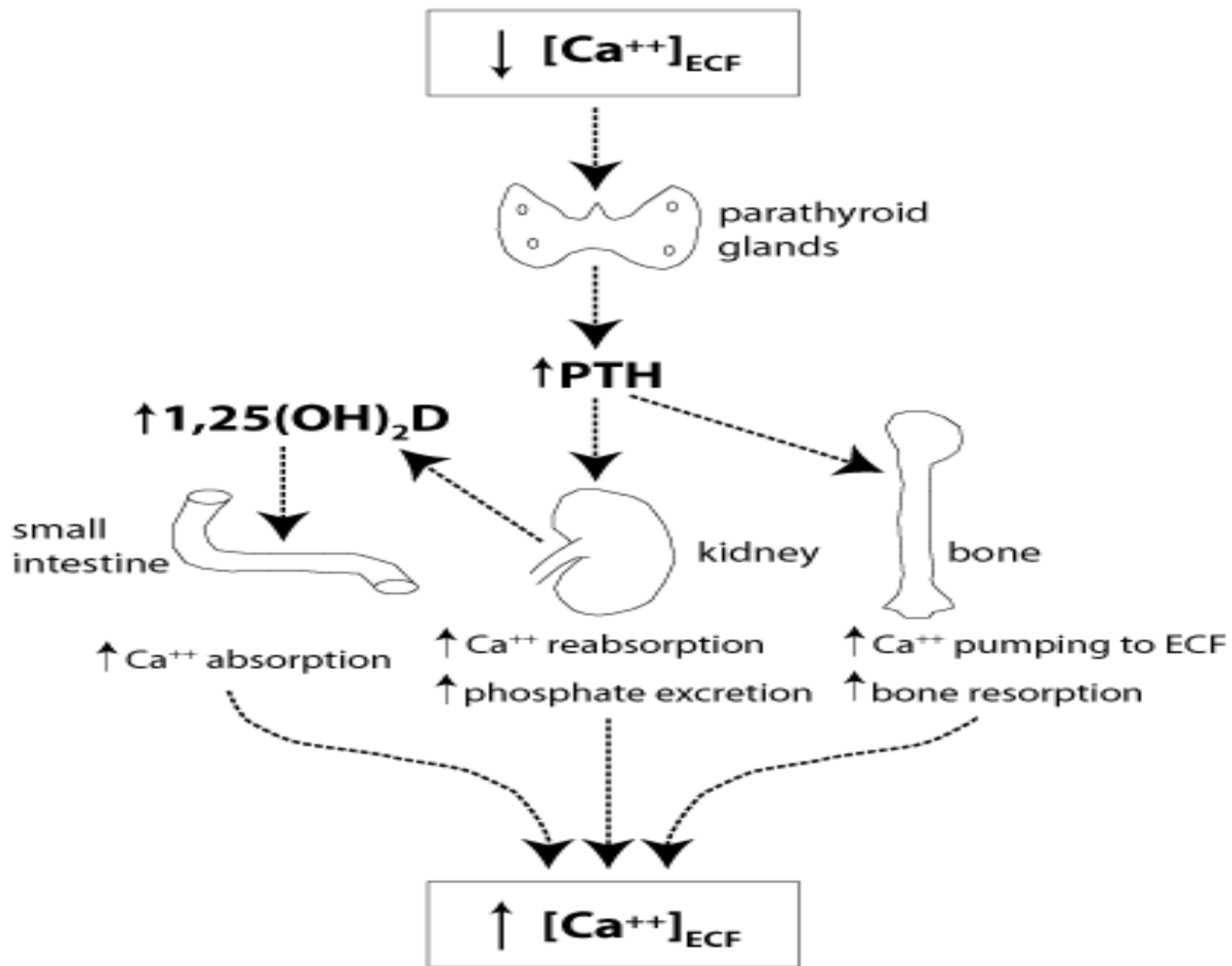
Kalsiyum

- Vücudumuzda **en çok** bulunan mineral (1000-1300gr)
%99'u kemik, diş (hidroksi apetit kristalleri)
%1'i çözünmüş olarak bulunur
- %50 serbest
- Günlük 500-1000 mg alımı gerekli
- **En çok** süt ve süt ürünlerinde bulunur, besinle alınanın ~ %35'i emilir

Kalsiyum

Etkileri ;

- Kardiyak ve diğerk kaslarda uyarılma-kasılma
- Sinaptik ileti
- Trombosit agregasyonu, koagulasyon
- Hormon sekresyonu ve ekzositoz
- İkinci haberci



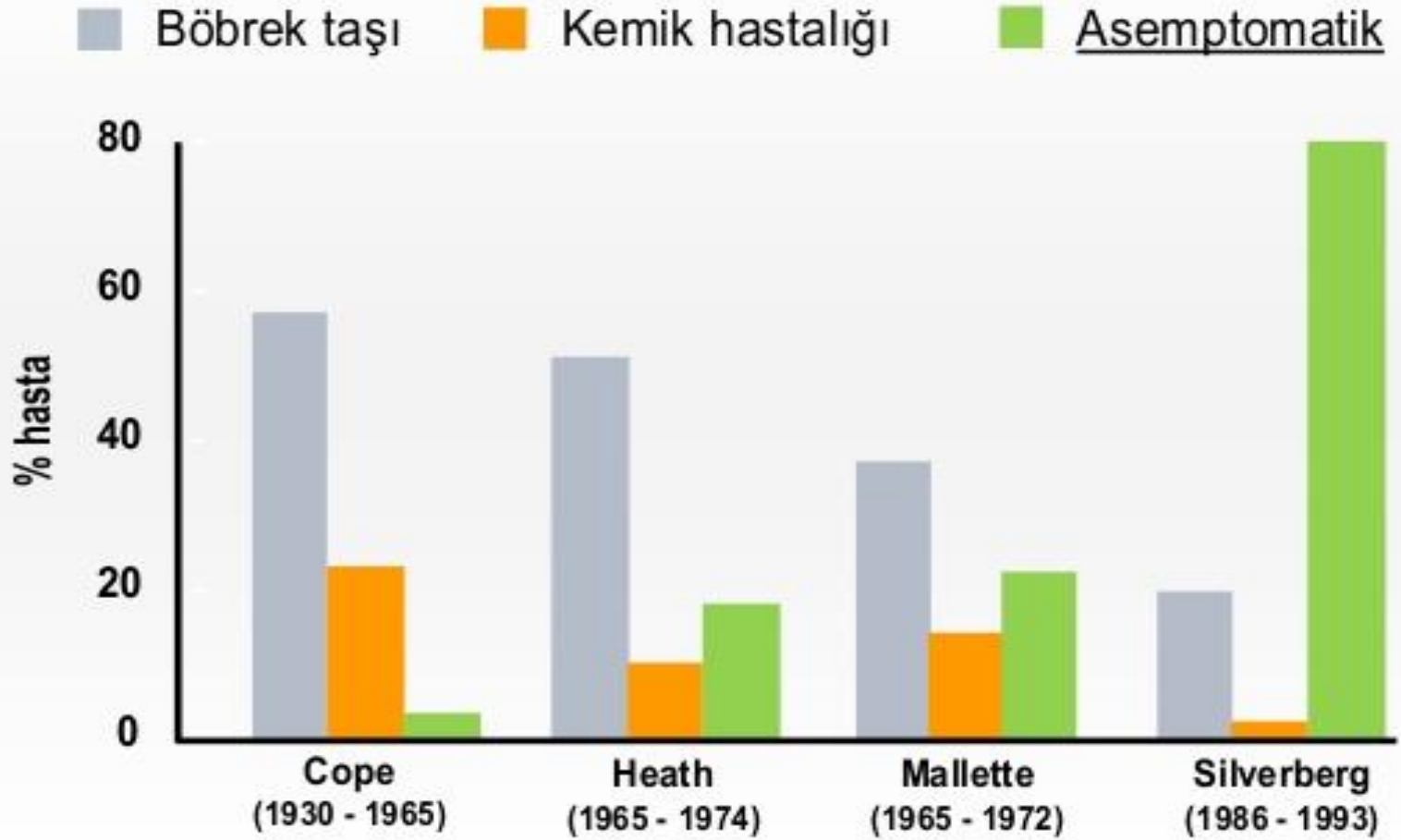
Kalsiyum

- Plazma Ca: 8.5-10.2 mg/dl
- Ca (düzeltilmiş) = $Ca + 0.8 \times (4 - \text{albumin})$

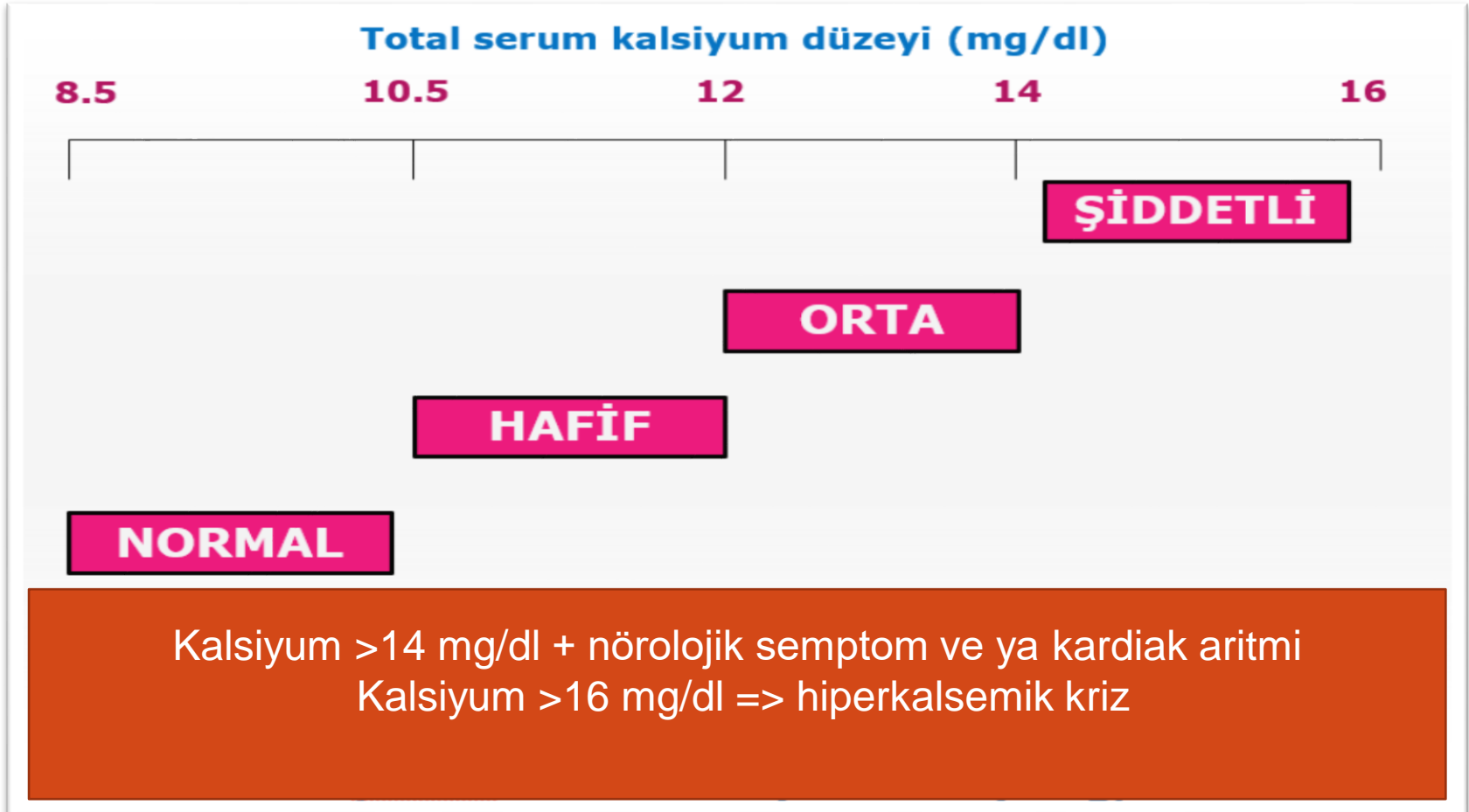
Hiperkalsemi

- Prevelans; %1
- Etyoloji; % 90 Pr HPT ve Malignite
- Malign hastaların % 5 inde görülür, kötü prognoz

PHPT klinik gidiş



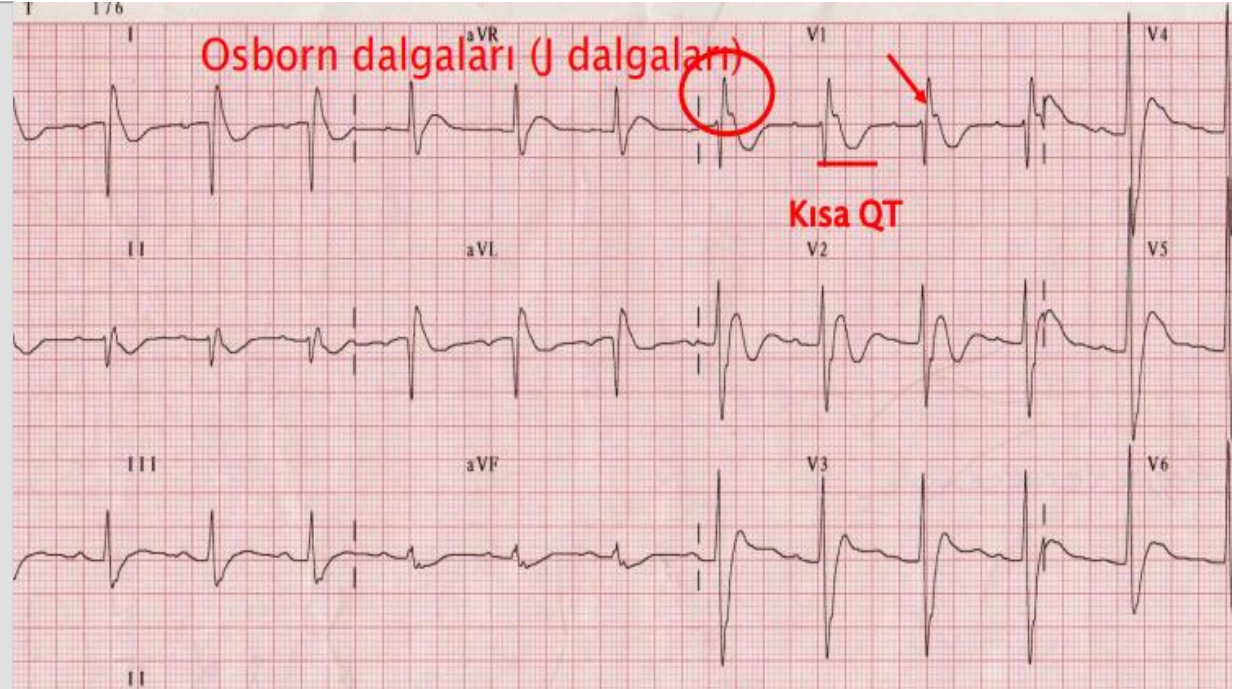
Sınıflama

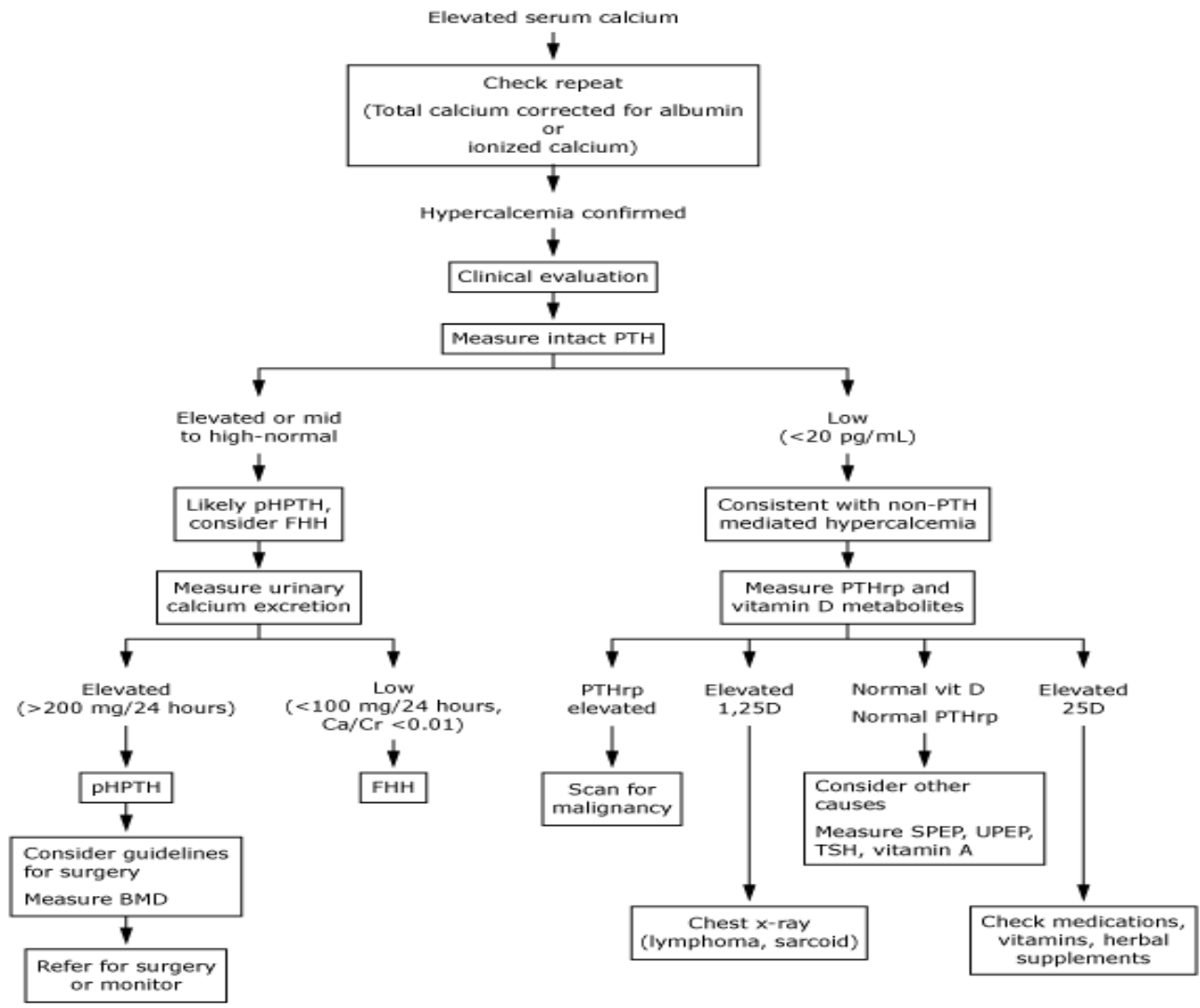


EKG



- Kısa QT
- ST-T değ
- Geniş T
- Osborn (J) dalgası
- Ventriküler irritabilite
- VF





Klinik Değerlendirme

- $\text{Ca} < 12 \text{ mg/dL} \rightarrow$ Primer hiperparatiroidi
- $\text{Ca} > 13 \text{ mg/dL} \rightarrow$ Malignite
- Ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve ilaç öyküsü

PTH- ilişkili hiperkalsemi

Primer Hiperparatiroidi

- PTH'un kalsiyumdan bağımsız olarak otonom salgılanması
- pHPT, serumda **yüksek PTH, kalsiyum ve düşük fosfor** düzeyleri ile karakterizedir
- Poliklinik hastalarında hiperkalseminin en sık nedenidir.
- Prevelans 1/1000' dir.

PTH- ilişkili hiperkalsemi

Primer Hiperparatiroidi

- pHPT nedenleri; paratiroid adenomu, paratiroid hiperplazisi ve paratiroid karsinomudur
- pHPT olgularınınin %80-90'nında soliter **paratiroid adenomu** vardır
- Paratiroid hiperplazisi %10
- Çoklu adenom ise %3-5 arasında bildirilmektedir
- Paratiroid karsinom oranı %1'den düşüktür.

PTH- ilişkili hiperkalsemi

Tersiyer hiperparatiroidizm

- Sekonder hiperparatiroidizme yol açan esas hücreli hiperplazinin otonomi kazanmasıdır
- Bu nadir durum en çok uzun süren böbrek yetmezliğinde görülür.

PTH- ilişkili hiperkalsemi

Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi

Paratiroid ve böbrek hücrelerinde Ca-SR fonksiyon kaybı mutasyonu

Nadir, OD, hafif hiperkalsemi, hipokalsiüri (artmış renal tübüler kalsiyum Emilimi), hafif artmış magnezyum, Normal/normal yüksek PTH

Tedavi genellikle gereksiz

PTH- ilişkili hiperkalsemi

İlaçlar

- **Lityum**
Kalsiyumun PTH eşik değerinin artması, hafif hiperkalsemi
10 yıldan fazla alan hastaların %54' ünde
- **Tiazid diüretikleri**
Kalsiyum ekskresyonunu azaltır

Hiperkalsemi- Kanser

- Yatan hastalardaki hiperkalseminin en sık nedeni
- Kanserli hastaların %5-20 sinde görülür
- Solid organ tm, hematolojik maligniteler..
- En sık meme, böbrek, akciğer ve m. myelom

Hiperkalsemi- Kanser

3 mekanizma

- Tümörden paratiroid hormon-related protein (PTHrP) sekresyonu
- Osteolitik metastazlar (Lokal sitokin salınımı ve osteoklast aktive edici faktör salınımı)
- Tümörden 1,25-OH vitamin D üretimi

Diğer nedenler

- **Tirotoksikoz**
Hafif hiperkalsemi, %15-20
- **İmmobilizasyon**
- **Kemiğin Paget hastalığı**
- **Östrojen ya da antiöstrojen (tamoksifen gibi) verilmesi:** Meme kanserli ve yaygın kemik metastazlı hastalarda
- **Hipervitaminozis A :** günde 50000 IU'den daha fazla alım ya da tümör nedeniyle kullanım, %30

Diğer nedenler

- **Feokromositoma**

Volüm deplesyonu

Hiperparatiroidinin eşlik etmesi (MEN tip II)??

PTHrp üretimi?

- **Adrenal yetmezlik**

Artmış kemik rezorpsiyonu, volüm kontraksiyonu, artmış proksimal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonu, hemokonsantrasyon

ve belki de kalsiyumun serum proteinlerine artmış bağlanması

Kortizol verilmesi hiperkalsemiyi günler içinde tersine çevirir.

- **Rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği**

ABY diürez fazında

Hasar görmüş kasta depolanmış kalsiyumun salınımına bağlıdır.

Diğer nedenler

- **Teofilin toksisitesi**

Hafif hiperkalsemi, beta adrenerjik antagonist

- **Metafizyel kondrodizplazi**

Nadir, cücelik tipi, hiperkalsemi ve hipofosfate mi
PTH/PTHrp reseptör geni mutasyonu, reseptör
sürekli aktivasyonu

PTH, PTHrp normal, düşük

- **Konjenital laktaz eksikliği**

Hiperkalsemi ve medüller nefrokalsinozis ,
laktozsuz diyet

TEDAVİ

- ✓ Dehidratasyonu düzeltmek
- ✓ Renal kalsiyum klirensini artırmak
- ✓ Kemik rezorpsiyonunu azaltmak
- ✓ İntestinal kalsiyum emilimini azaltmak
- ✓ Etiyolojiye yönelik tanı ve tedavi planı

TEDAVİ

Hafif hiperkalsemi (Kalsiyum <12 mg/dl)

Hiperkalsemiyi arttıracılabilecek ;

- Tiazid diüretik ve lityum kullanımı,
- Volüm azalması,
- Uzamış yatak istirahatı ve inaktivite,
- Yüksek kalsiyumlu diyet (>1000 mg/gün) ten kaçınması önerilmelidir.
- Yeterli hidrasyon (altı-sekiz bardak su/ gün) nefrolithiasis riskini en aza indirmek için önerilir.

TEDAVİ

Orta derecede hiperkalsemi (Kalsiyum 12-14 mg/dl)

- Asemptomatik ya da hafif semptomatik hastalarda hemen tedavi gerekli olmayabilir.
- Akut bir şekilde yükselme varsa daha agresif tedavi gerekebilir, şiddetli hiperkalsemili hastalar gibi tedavi edilmelidirler.

TEDAVİ

Şiddetli hiperkalsemi (Kalsiyum > 14 mg/ dl)

- Agresif tedaviyi gerektirir. Bu hastaların akut tedavisi üç ayaktan oluşur:
- Başlangıçta 200-300 ml/saat hızla verilen sonra idrar çıkışı 100-150 ml/saat olacak şekilde ayarlanan izotonik salinle volüm ekspansiyonu
- Renal yetmezlik ya da kalp yetmezliği olan hastalarda kalsiyum ekskresyonunu arttırmak için lüp diüretik tedavisi
- Medikal tedavi- diyaliz

Hiperkalsemi tedavisi

| Tedavi | | Etki yolu | Etki başlama zamanı | Etki süresi |
|-------------------------------|--|---|---------------------|--------------------|
| Salin infüzyonu | 200-300 ml/saat Kardiyak, renal durumu ve idrar çıkışına göre verilecek sıvı miktarı belirlenir | İntravasküler volüm restorasyonu Üriner kalsiyum ekskresyonunun artması | Saatler | İnfüzyon süresince |
| Lup diüretikleri | Yeterli hidrasyon sonrası 80-200 mg/ g | Henle lupunda kalsiyum reabsorbsiyonunun inhibisyonuyla üriner kalsiyum ekskresyonunun artması | Saatler | Tedavi boyunca |
| Kalsitonin | 6-8 Ü/kg, 6 saatte bir sc uygulama | Osteoklast matürasyonunu değiştirmekle kemik rezorbsiyonunun inhibisyonu Üriner kalsiyum ekskresyonunun artması | 4-6 saat | 48 saat |
| Bisfosfonatlar | Zoledronate (Zometa) 4 mg 15 dk lık infüzyon Ibandronate (Bonviva) 3 mg IV | Osteoklastların çoğalması ve fonksiyonunu etkileyerek kemik rezorbsiyonunun inhibisyonu | 24-72 saat | 2-4 hafta |
| Glukokortikoidler | Lenfoma, sarkoidoz, granülamatoz hast. Devit intox.. Maligniteler, multipl myelom 20-40 mg/gün prednizolon | İntestinal kalsiyum absorpsiyonunun azalması Granüloamatöz hastalıklar ya da lenfomada aktive mononükleer hücreler tarafından 1,25-dihidroksivitamin D üretiminin azalması | 2-5 gün | Günler- haftalar |
| Denosumab | 60 mg sc | RANK L monoklonal antikoru. Osteoklast bağımlı kemik rezorbsiyonunun inhibisyonu | 3-5 gün | 2 hafta |
| Kalsimimetikler (Sinakalset) | 60 mg/ gün | Kalyium algılayıcı reseptör agonisti, PTH'u düşürür (paratiroid karsinomunda, tersiyer hiperparatiroidizm) | 2-3 gün | Tedavi boyunca |
| Diyaliz | Medikal tedaviye dirençli vakalarda | Düşük kalsiyumlu ya da kalsiyumsuz diyalizat | Saatler | Tedavi süresince |

Sinakalset HCl

- **Pr HPT**
- Serum kalsiyum düzeyleri temelinde paratroidektomi endike olduğu halde (ilgili tedavi kılavuzlarında tanımlandığı şekilde) paratroidektominin klinik açıdan uygun olmadığı veya kontrendike olduğu primer hiperparatroidili hastalarda hiperkalseminin düşürülmesi endikasyonunda;
 - a) **ASA-IV grubu hastalar veya**
 - b) **Opere olmuş ancak nüks olan hastalardan;** bifosfonatlar ile hiperkalsemisi kontrol altına alınamamış ve albümin ile düzeltilmiş **serum kalsiyum değeri $\geq 10,5$ mg/dl** olan hastalar, için üçüncü basamak sağlık hizmeti sunucularında, bu durumların belirtildiği endokrinoloji, genel cerrahi ve anestezi uzman hekimlerinin bulunduğu **6 ay süreli sağlık kurulu raporuna istinaden endokrinoloji uzman hekimlerince reçetelenebilir:**
- Cinacalcet; paratroid karsinomu endikasyonunda; opere olmuş ancak nüks olan hastalarda, bifosfonatlar ile hiperkalsemisi kontrol altına alınamamış ve albümin ile düzeltilmiş serum kalsiyum değeri $\geq 10,5$ mg/dl olduğu belirtilen endokrinoloji uzman hekimince düzenlenen bir yıl süreli uzman hekim raporuna dayanılarak iç hastalıkları uzmanlarınca reçetelenebilir.

Sinakalset HCl

- Hemodiyaliz ya da periton diyaliz tedavisi altında bulunan
- $\text{Ca} > 10,5 \text{ mg/dl}$ ve $\text{PTH} > 700 \text{ pg/ml}$
- $\text{PTH} > 1000 \text{ pg/ml}$

Zorluklar

hypercalcemia rare etiology - Pub... Recognition of primary hyperpar... Google Çeviri

ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31561989

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed US National Library of Medicine National Institutes of Health

Format Abstract - Send to -

Surgery, 2019 Sep 24; pii: S0039-6060(19)30567-7; doi: 10.1016/j.surg.2019.07.031. [Epub ahead of print]

Recognition of primary hyperparathyroidism: Delayed time course from hypercalcemia to surgery.

Naples R¹, Shin JJ¹, Berber E¹, Jin J¹, Krishnamurthy VD¹, Siperstein AE².

Author information

- 1 Department of Endocrine Surgery, Cleveland Clinic Foundation, OH.
- 2 Department of Endocrine Surgery, Cleveland Clinic Foundation, OH. Electronic address: sipersa@ccf.org.

Abstract

BACKGROUND: Under recognition of primary hyperparathyroidism can lead to delays in diagnosis and surgical management. We aimed to establish a time course for primary hyperparathyroidism from initial hypercalcemia to surgery and evaluate the impact of guidelines for surgical referral on this time course.

METHODS: A retrospective review was conducted on all patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in 2013 at the Cleveland Clinic. Patients were stratified by adherence to 2008 indications for surgery guidelines, age, calcium values, osteoporosis, history of nephrolithiasis, 24-hour urinary calcium values, and estimated glomerular filtration rate.

RESULTS: 219 patients with sporadic primary hyperparathyroidism underwent initial surgery. Twenty-three (10.5%) normocalcemic patients were excluded. Time course from initial hypercalcemia to surgery was 3.9 years for 137 (70%) patients who met objective guideline criteria versus 3.8 years for 59 (30%) patients who did not meet objective guideline criteria (P = .87). Stratification by age <50 years and calcium value >11.5 mg/dL revealed earlier times to surgery. However, osteoporosis, nephrolithiasis, 24-hour urinary calcium values, and estimated glomerular filtration rate had no impact.

CONCLUSION: There is a delayed time course for patients with sporadic primary hyperparathyroidism from initial hypercalcemia to surgery. Despite published objective criteria, one third of the patients who underwent surgery did not meet criteria, signifying the importance of clinician and patient decision making. Furthermore, patients with osteoporosis and nephrolithiasis who can significantly benefit from surgical cure have no apparent impact on the time to surgery. Overall, the objective guideline criteria have no effect in referral patterns suggesting a call for revision.

Copyright © 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

PMID: 31561989 DOI: 10.1016/j.surg.2019.07.031

LinkOut - more resources

Full text links

ELSEVIER FULL-TEXT ARTICLE

Save items

Similar articles

Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism Ac [JAMA Intern Med. 2019]

The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 dec [Arch Surg. 2008]

Normocalcemic hyperparathyroidism: A Collaborative Endocrine Surgery I [Surgery. 2019]

Review Current opinions on nephrolithiasis associated with primary hyper [Urolithiasis. 2018]

Review A summary of the new phenomenon of normocalcemic hyperpar [Curr Opin Oncol. 2012]

See reviews... See all...

Related information

Articles frequently viewed together

MedGen

Recent Activity

Turn Off Clear

- Recognition of primary hyperparathyroidism: Delayed time course from hypercalcer PubMed
- Factors associated with late recurrence after parathyroidectomy for primary hype... PubMed
- hypercalcemia (20585) PubMed
- Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. PubMed

Windows Taskbar: Masaüstü TR 15:38 18.10.2019

Zorluklar

- D vitamini tedavisi

Format: Abstract

Send to

Am J Clin Nutr. 2016 Oct;104(4):1039-1051. Epub 2016 Sep 7.

Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis.

Malihi Z¹, Wu Z¹, Stewart AW¹, Lawes CM¹, Scragg R².

Author information

- 1 School of Population Health, University of Auckland, Auckland, New Zealand.
- 2 School of Population Health, University of Auckland, Auckland, New Zealand r.scragg@auckland.ac.nz.

Abstract

BACKGROUND: Vitamin D supplementation is increasingly being used in higher doses in randomized controlled trials (RCTs). However, adverse events from very large annual doses of vitamin D have been shown in 2 RCTs, whereas in a third RCT, low-dose vitamin D, with calcium supplements, was shown to increase kidney stone risk.

OBJECTIVE: We analyzed the side effects related to calcium metabolism in RCTs, specifically hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones, in participants who were given vitamin D supplements for ≥24 wk compared with in subjects in the placebo arm.

DESIGN: The following 3 main online databases were searched: Ovid Medline (PubMed), EMBASE, and the Cochrane Library. Software was used for the meta-analysis.

RESULTS: A total of 48 studies with 19,833 participants were identified, which reported ≥1 of the following side effects: hypercalcemia, hypercalciuria, or kidney stones. Of these studies, kidney stones were reported in only 9 trials with a tendency for fewer subjects reporting stones in the vitamin D arm than in the placebo arm (RR: 0.66, 95% CI: 0.41, 1.09; P = 0.10). In 37 studies, hypercalcemia was shown with increased risk shown for the vitamin D group (RR: 1.54; 95% CI: 1.09, 2.18; P = 0.01). Similar increased risk of hypercalciuria was shown in 14 studies for the vitamin D group (RR: 1.64; 95% CI: 1.06, 2.53; P = 0.03). In subgroup analyses, it was shown that the effect of vitamin D supplementation on risk of hypercalcemia, hypercalciuria, or kidney stones was not modified by baseline 25-hydroxyvitamin D, vitamin D dose and duration, or calcium co-supplementation.

CONCLUSIONS: Long-term vitamin D supplementation resulted in increased risks of hypercalcemia and hypercalciuria, which were not dose related. However, vitamin D supplementation did not increase risk of kidney stones. Additional large RCTs of long-term vitamin D supplementation are required to confirm these findings.

© 2016 American Society for Nutrition.

KEYWORDS: hypercalcemia; hypercalciuria; kidney stones; randomized controlled trials; vitamin D supplements

Comment in

Re: Hypercalcemia, Hypercalciuria, and Kidney Stones in Long-Term Studies of Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. [J Urol. 2017]

PMID: 27604776 DOI: 10.3945/ajcn.116.134981

[Indexed for MEDLINE]



Full text links



Save items

Similar articles

Adverse events from large dose vitamin D supplementation [J Steroid Biochem Mol Biol. 2019]

Noncalcemic adverse effects and withdrawals in randomized controlled trials of lo [Nutr Rev. 2017]

Review Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone [Evid Rep Technol Assess (Full ...)]

Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium [Menopause. 2014]

Review Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Pr [JAMA. 2018]

See reviews...

See all...

Cited by 9 PubMed Central articles

Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bo [JAMA. 2019]

High dose vitamin D exacerbates central nervous system autoimmunity by raising T-cc [Brain. 2019]

Effect of vitamin D supplementation on 24-hour urine calcium in patients wi [Int Braz J Urol. 2019]

See all...

Related information

Articles frequently viewed together

MedGen

PubChem Compound (MeSH Keyword)

Format: Abstract

Send to

J Steroid Biochem Mol Biol. 2018 Jun;180:81-86. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.07.006. Epub 2017 Jul 19.

Can adverse effects of excessive vitamin D supplementation occur without developing hypervitaminosis D?

Razzaque MS¹.

Author information

1 Department of Applied Oral Sciences, Forsyth Institute, Cambridge, MA, USA; Department of Preventive & Community Dentistry, School of Dentistry, University of Rwanda College of Medicine & Health Sciences, Kigali, Rwanda; Department of Oral Health Policy & Epidemiology, Harvard School of Dental Medicine, Boston, MA, USA; Department of Pathology, Lake Erie College of Osteopathic Medicine, Erie, PA, USA. Electronic address: mrazzaque@forsyth.org.

Abstract

Vitamin D is a fat-soluble hormone that has endocrine, paracrine and autocrine functions. Consumption of vitamin D-supplemented food & drugs have increased significantly in the last couple of decades due to campaign and awareness programs. Despite such wide use of artificial vitamin D supplements, serum level of 25 hydroxyvitamin D does not always reflect the amount of uptake. In contrast to the safe sunlight exposure, prolonged and disproportionate consumption of vitamin D supplements may lead to vitamin D intoxication, even without developing hypervitaminosis D. One of the reasons why vitamin D supplementation is believed to be safe is, it rarely raises serum vitamin D levels to the toxic range even after repeated intravenous ingestion of extremely high doses of synthetic vitamin D analogs. However, prolonged consumption of vitamin D supplementation may induce hypercalcemia, hypercalciuria and hyperphosphatemia, which are considered to be the initial signs of vitamin D intoxication. It is likely that calcium and phosphorus dysregulation, induced by exogenous vitamin D supplementation, may lead to tissue and organ damages, even without developing hypervitaminosis D. It is needed to be emphasized that, because of tight homeostatic control of calcium and phosphorus, when hypercalcemia and/or hyperphosphatemia is apparent following vitamin D supplementation, the process of tissue and/or organ damage might already have been started.

Copyright © 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

KEYWORDS: Health hazards; Serum 25(OH)D; Sunlight exposure; Supplements; Vitamin D intoxication

PMID: 28734988 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.07.006

[Indexed for MEDLINE]



Publication type, MeSH terms, Substances +

LinkOut - more resources +

Full text links



Save items

Add to Favorites

Similar articles

Review Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term [Am J Clin Nutr. 2016]

Acute vitamin D intoxication possibly due to faulty production of a [J Clin Res Pediatr Endocrinol....]

Review Vitamin D intoxication. [Turk J Pediatr. 2012]

Hypercalcemia, hypervitaminosis A and 3-epi-25-OH-D3 levels after col [Food Chem Toxicol. 2012]

Adverse events from large dose vitamin D supplementati [J Steroid Biochem Mol Biol. 2019]

See reviews...
See all...

Cited by 8 PubMed Central articles

Comorbidities in multiple sclerosis-a plea for interdisciplin [Degener Neurol Neuromuscul Dis...]

Questioning the Safety of Calcidiol in Hemodialysis Patients. [Nutrients. 2019]

Conditional Recommendations for Specific Dietary Ingredients as an Appro [Pain Med. 2019]

See all...

Related information

Articles frequently viewed together

MedGen

