



Αντιμετώπιση επικίνδυνης, εμμένουσας και χρόνιας υπερασβεστιαμίας

Αθηνά Μάρκου

Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, ΠΓΝΑ "Γ. Γεννηματάς"

.....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή
2. Επικίνδυνη υπερασβεστιαμία
3. Εμμένουσα και χρόνια υπερασβεστιαμία
4. Βιβλιογραφία
5. Ερωτήσεις

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπερασβεστιαμία αποτελεί ένα σχετικά συχνό ιατρικό πρόβλημα. Από τα αίτια της (Πίνακας 1) τα πιό συχνά είναι ο καρκίνος και ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός. Στους ενδονοσοκομειακούς ασθενείς, ο καρκίνος αποτελεί περίπου το 65% των περιπτώσεων υπερασβεστιαμίας, ενώ ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (PHPT) το 25%. Στον εξωνοσοκομειακό πληθυσμό, ο υπερπαραθυρεοειδισμός αποτελεί το αίτιο του 90% των περιπτώσεων της υπερασβεστιαμίας. Υπερασβεστιαμία παρατηρείται συνήθως στους καρκίνους του πνεύμονα, μαστού, κεφαλής και τραχήλου, νεφρού, στο πολλαπλούν μυέλωμα και τα λεμφώματα.

Για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας είναι πολλή σημαντική η διάγνωση του αιτίου. Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ υπερασβεστιαμίας οφειλόμενης σε καρκίνο και σε πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό συνήθως δεν είναι δύσκολη και επιβεβαιώνεται με τη μέτρηση της παραθορμόνης του ορού (iPTH). Η iPTH είναι αυξημένη στον υπερπαραθυ-

Πίνακας 1. Αίτια υπερασβεστιαμίας

Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
Καρκίνος
PTHrP
Εκτοπη παραγωγή 1,25-διδροξυβιταμίνη D
Οστεολυτικές μεταστάσεις
Ενδοκρινικές παθήσεις
Θυρεοτοξίκωση
Φαιοχρωμοκύτωμα
Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Ογκοί που παράγουν VIP
Κοκκιωματώδεις νόσοι (υπερπαραγωγή 1,25-διδροξυβιταμίνης D)
Σαρκοείδωση
Φυματίωση
Ιστοπλάσμωση
Κοκκιδιομύκωση
Λέπρα
Φάρμακα
Θειαζιδικά διουρητικά
Λίθιο
Οιστρογόνα και αντιοιστρογόνα
Milk-Alkali σύνδρομο
Υπερβιταμίνωση A
Υπερβιταμίνωση D
Οικογενής υποκαλσιουρική υπερασβεστιαμία
Ακινητοποίηση
Παρεντερική διατροφή
Οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

ροεοιδισμό και χαμηλή στην περίπτωση καρκίνου. Η υπερασβεσταιμία στον καρκίνο οφείλεται συνήθως στην έκκριση της PTH-related protein (PTH rP) ή και άλλων χυμικών μεταβιαστών (TGF α , IL-1, lymphotoxin) από τον όγκο στην κυκλοφορία, στη δράση τοπικών οστεολυτικών παραγόντων ή στο συνδυασμό τους καθώς και στη μετατροπή της 25υδροξυβιταμίνης D σε 1,25-διυδροξυβιταμίνης D (λεμφώματα). Η μέτρηση της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D σε ασθενείς με χαμηλή iPTH επομένως μπορεί να βοηθήσει στη διαφορογιάγνωση κάποιας κοκκιοματώδους νόσου ή λεμφώματος (υψηλή) από άλλη κακοήθεια (χαμηλή). Εξαιρέση στον γενικό κανόνα της χαμηλής τιμής της iPTH σε όλες τις άλλες παθήσεις που σχετίζονται με υπερασβεσταιμία εκτός του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, αποτελούν η οικογενής υποασβεστιουρική υπερασβεσταιμία, ο τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός που σχετίζεται με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, ο υπερπαραθυρεοειδισμός που σχετίζεται με τη λήψη θειαζιδικών διουρητικών ή λιθίου και η έκτοπη παραγωγή PTH, όπου τα επίπεδα της iPTH μπορεί να είναι υψηλά.

Οι κύριοι ρυθμιστές της ομοιόστασης του ασβεστίου είναι η παραθορμόνη και η βιταμίνη D. Όταν ο έλεγχος του ομοιοστατικού μηχανισμού χάνεται, το 1% του ασβεστίου των οστών κινητοποιείται στην κυκλοφορία και παίζει σημαντικό κλινικό ρόλο. Η φυσιολογική τιμή του ασβεστίου στον ορό κυμαίνεται μεταξύ 8.5 και 10.5 mg/dl. Ένα τμήμα του είναι συνδεδεμένο με την αλβουμίνη(40%) και με σφαιρίνες (8%). Το υπόλοιπο αποτελεί το ιονισμένο ασβέστιο που είναι περίπου 5mg/dl και είναι αυτό που είναι βιολογικά ενεργό και ρυθμιζόμενο από ορμονολογικούς μηχανισμούς. Επομένως είναι απαραίτητο είτε να μετρούμε το ιονισμένο ασβέστιο ή να διορθώνουμε το ασβέστιο ορού ανάλογα με τα επίπεδα της αλβουμίνης του ορού σύμφωνα με τη σχέση κατά την οποία το ασβέστιο ορού αυξάνεται κατά 0.8mg/dl για κάθε μείωση κατά 1.0g/dl (υπό του 4.0g/dl) της συγκέντρωσης της αλβουμίνης του ορού [διορθωμένο Ca = μετρημένο ολικό Ca + (0.8 x (4.0- αλβουμίνη))]. Επίπεδα ασβεστίου ορού μεταξύ 10.5-11.2 mg/dl περιγράφονται ως ήπια υπερασβεσταιμία, μεταξύ 11.2-13.5mg/dl μέτρια υπερασβεσταιμία και υψηλότερα από 13.5mg/dl σοβαρή υπερασβεσταιμία.

Η αντιμετώπιση της υπερασβεσταιμίας έχει στόχο όχι μόνο την ελάττωση του επιπέδου του ασβεστίου αλλά όπου είναι εφικτό και την θεραπεία της υποκείμενης νόσου.

ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΗ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

Επίπεδα ασβεστίου υψηλότερα του 12mg/dl (διορθωμένο για τα επίπεδα της αλβουμίνης) συνοδεύονται από τις κλινικές εκδηλώσεις της υπερασβεσταιμίας και αποτελούν επείγον ιατρικό πρόβλημα. Οι συνηθισμένες εκδηλώσεις υπερασβεσταιμίας αποτελούν συμπτώματα από το γαστρεντερικό (ανορεξία, ναυτία, έμετοι, δυσκοιλιότητα), καρδιαγγειακό (υπέρταση, αυξημένη ευαισθησία στην διγοξίνη, ελαττωμένο QT στο ΗΚΓ), νεφρούς (πολυουρία, νεφρασβέστωση), κεντρικό νευρικό σύστημα (απάθεια, υπνηλία, κόμα). Οι πιο συνηθισμένες αιτίες σοβαρής υπερασβεσταιμίας είναι η σχετιζόμενη με καρκίνο, η οξεία φάση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η

οικογενής υποκαλσιουρική υπερασβεστιαμία, η σαρκοείδωση, η υπερβιταμίνωση D, το milk-alkali σύνδρομο, η επινεφριδιακή ανεπάρκεια και παθήσεις με αυξημένο οστικό μεταβολισμό και ακινητοποίηση (νόσος Paget).

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα. Μόνο η επιθετικότητα της αντιμετώπισης μπορεί να διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και δεν έχει σχέση μόνο με το επίπεδο του ασβεστίου αλλά και με την συμπτωματολογία του ασθενούς η οποία εξαρτάται τόσο από το ρυθμό αύξησης του επιπέδου του ασβεστίου στον ορό όσο και από την ηλικία του ασθενούς. Η μόνη ίσως εξαίρεση στον κανόνα αφορά τον ασθενή που βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου και στον οποίο όλες οι προσπάθειες αντιμετώπισης της νόσου έχουν αποβεί μάταιες.

Οι αρχές αντιμετώπισης σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της υπερασβεστιαμίας. Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις σοβαρής υπερασβεστιαμίας οφείλονται στον μηχανισμό της οστεοκλαστικής απορρόφησης του οστού. Οι οστεοκλάστες ενεργοποιούνται από ουσίες όπως η iPTH και PTHrP με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ασβεστίου από τα οστά στον εξωκυττάριο χώρο. Φυσικά οι μηχανισμοί ομοιοστασίας του ασβεστίου δεν λειτουργούν και ο μόνος μηχανισμός άμυνας αποτελεί η νεφρική λειτουργία. Εάν η νεφρική λειτουργία καταφέρει να οδηγήσει σε αποβολή του όγκου του ασβεστίου, η τάση για υπερασβεστιαμία εξισοροπείται. Παρ'όλα αυτά, σε αυτές τις περιπτώσεις η υπερασβεστιαμία επιδεινώνεται λόγω της αύξησης της επαναρρόφησης του ασβεστίου από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο μέσω της δράσης της PTH ή της PTHrP. Ταυτόχρονα το ασβέστιο μειώνει την ικανότητα συμπύκνωσης του νεφρού οδηγώντας σε πολυουρία και αφυδάτωση του ασθενούς. Η μείωση του ενδαγγειακού όγκου οδηγεί σε ελάττωση του GFR με αποτέλεσμα την αύξηση της παθητικής επαναρρόφησης του ασβεστίου από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και το ανιόν σκέλος της αγγύλης του Henle καθώς συμπαρασύρεται με το νάτριο. Στην μείωση του ενδαγγειακού όγκου και αφυδάτωση συμβάλλει και η μειωμένη πρόσληψη υγρών λόγω της συνυπάρχουσας ανορεξίας και ναυτίας ή και η απώλεια υγρών λόγω εμέτων. Εκτός από τις περιπτώσεις υπερβιταμίνωσης D, η αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου από το γαστρεντερικό δεν αποτελεί σημαντικό μηχανισμό της επικίνδυνης υπερασβεστιαμίας.

Στην θεραπεία της σοβαρής υπερασβεστιαμίας υπάρχουν τέσσερις στόχοι: η ενυδάτωση του ασθενούς, η διευκόλυνση της αποβολής ασβεστίου από του νεφρούς, η αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας στα οστά και η αντιμετώπιση-θεραπεία της υποκείμενης νόσου (1, 2, 3, 4).

Ενυδάτωση

Η ενδοφλέβια χορήγηση *ισότονου διαλύματος NaCl* αποτελεί το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση της σοβαρής υπερασβεστιαμίας. Όταν αποκατασταθεί ο ενδαγγειακός χώρος, τα επίπεδα του ασβεστίου πέφτουν, τουλάχιστον στο βαθμό που οφείλονται στην υποο-

γκαιμία. Συνήθως η μείωση αυτή κυμαίνεται μεταξύ 1.6-2.4mg/dl. Με την ενυδάτωση αυξάνεται το GFR και συνεπώς η διήθηση του ασβεστίου αλλά επίσης μειώνεται και η επαναρρόφιση ασβεστίου και νατρίου από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Ο ρυθμός ενυδάτωσης εξαρτάται από το βαθμό αφυδάτωσης καθώς και από το βαθμό επάρκειας του καρδιαγγειακού συστήματος του ασθενούς. Σε ηλικιωμένους ασθενείς με επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία ή σε ασθενείς στους οποίους είναι δύσκολη η εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου, η παρακολούθηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης είναι απαραίτητη ώστε να αποφευχθεί η πρόκληση ιατρογενούς πνευμονικού οιδήματος. Ο συνηθισμένος ρυθμός χορήγησης είναι 2.5 με 4 λίτρα φυσιολογικού ορού το 24ωρο. Σπάνια όμως η σοβαρή υπερασβεστιαμία αποκαθίσταται μόνο με την ενυδάτωση.

Διουρητικά

Μια συμπληρωματική θεραπεία στην ενυδάτωση μπορεί να αποτελέσουν τα *διουρητικά της αγγύλης του Henle*, όπως η φουροσεμίδη. Αφενώς διευκολύνουν την αποβολή του ασβεστίου από τους νεφρούς (εμποδίζουν την επαναρρόφησή του από το ανιόν σκέλος της αγγύλης) αφετέρου προφυλάσσουν από πιθανή υπερφόρτωση του καρδιαγγειακού συστήματος από την ενυδάτωση. Σε κάθε περίπτωση όμως πρέπει να έχει προηγηθεί ενυδάτωση του ασθενούς γιατί η αποτελεσματικότητά του φαρμάκου εξαρτάται από τη συγκέντρωση του ασβεστίου στο σημείο δράσης του. Η χορήγηση γίνεται ενδοφλέβια και μπορεί να κυμανθεί από 10-20mg κάθε 6-12 ώρες έως 40-100mg κάθε 2-4 ώρες, ανάλογα με την περίπτωση. Είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών γιατί η χορήγηση φουροσεμίδης μπορεί να οδηγήσει σε υποκαλιαιμία και υπομαγνησιαιμία. Η χορήγηση φουροσεμίδης αποφεύγεται εάν δεν συνυπάρχει καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια λόγω πιθανής πρόκλησης ηλεκτρολυτικών διαταραχών και υποογκαιμίας αλλά και λόγω της διαθεσιμότητας για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας, άλλων φαρμάκων όπως η καλσιτονίνη και τα διφωσφονικά, τα οποία εμποδίζουν την οστική απορρόφιση η οποία αποτελεί τον πιο συχνό μηχανισμό της υπερασβεστιαμίας.

Τα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να αποφεύγονται σε κάθε περίπτωση γιατί ευοδώνουν την επαναρρόφιση του ασβεστίου από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο και επομένως μπορεί να επιδεινώσουν την υπερασβεστιαμία.

Αναστολείς οστικής απορρόφησης

Καλσιτονίνη

Η *καλσιτονίνη* δρα αναστέλλοντας την οστική απορρόφιση αλλά και αυξάνοντας την απέκκριση του ασβεστίου από τους νεφρούς. Συνήθως χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια στην μορφή της καλσιτονίνης σολωμού και σε δόση 4 U/kg ανά 12ωρο, παρόλο που δόσεις έως και 8 U/kg ανά 6ωρο έχουν χρησιμοποιηθεί. Έχει ασθενή δράση όσον αφορά την πτώση των επιπέδων του ασβεστίου (έως 1-2mg/dl) αλλά έχει την πιο ταχεία έναρξη δράσης

από όλους τους άλλους παράγοντες. Τα επίπεδα του ασβεστίου αρχίζουν να πέφτουν μέσα σε λίγες ώρες από την χορήγηση, μάλλον λόγω της καλσιουρικής της δράσης και το ναδίρ επιτυγχάνεται σε 12-24 ώρες. Αντίσταση στη δράση της μπορεί να αναπτυχθεί μετά τις 48 ώρες (ανάπτυξη του φαινομένου της ταχυφύλαξης) πιθανώς λόγω downregulation των υποδοχέων. Ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να εμποδίσει την εμφάνιση ταχυφυλαξίας, αυξάνοντας τον αριθμό και την ευαισθησία του υποδοχέα της. Παρόλ' αυτά τα κορτικοστεροειδή δεν επαυξάνουν την υπασβεστιαστική δράση της καλσιτονίνης παρά μόνο στις παθήσεις που ανταποκρίνονται στη δράση τους. Σε σοβαρή και επικίνδυνη για τη ζωή υπερασβεστιαμία, η καλσιτονίνη έχει την πιο ταχεία αλλά μέτρια μείωση των επιπέδων του ασβεστίου. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι πολύ λογική η χορήγηση μίας έως δύο δόσεων καλσιτονίνης μέχρι να δράσουν οι άλλοι, περισσότερο ισχυροί αλλά πιο αργά δρώντες παράγοντες, όπως τα διφωσφονικά και το gallium nitrate. Ανεπιθύμητες ενέργειες της καλσιτονίνης είναι ναυτία, κοιλιακό άλγος και flushing.

Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι μη υδρολυόμενα ανάλογα του πυροφωσφορικού, τα οποία απορροφούνται στη επιφάνεια του οστικού υδροξυαπατίτη, ειδικά σε περιοχές με αυξημένο οστικό μεταβολισμό και εμποδίζουν την απελευθέρωση του ασβεστίου εμπλέκοντας στη μεταβολική δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Είναι σχετικά μη τοξικά, έχουν πιο ισχυρή δραστηριότητα από το φυσιολογικό ορό και την καλσιτονίνη κι επομένως προτιμούνται για την αντιμετώπιση της σοβαρής υπερασβεστιαμίας. Η μέγιστη δράση τους επιτυγχάνεται σε 2-4 μέρες και γι αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ενυδάτωση και καλσιτονίνη. Τα διφωσφονικά που χρησιμοποιούνται σήμερα για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας είναι το ζολενδρονικό οξύ, η παμινδρονάτη, η ετινδρονάτη, η κλονδρονάτη, η ιμπανδρονάτη και η ρεζινδρονάτη (8, 9).

Ζολενδρονικό οξύ

Είναι τρίτης γενιάς διφωσφονικό και αποτελεί σήμερα την θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας του καρκίνου. Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση 4mg ή 8mg διαλυμένο σε 100 ml N/Σή Dextrose 5%, σε όχι λιγότερο από 15 λεπτά. Στοιχεία από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές μελέτες σε ασθενείς με ιστολογικά ή κυταρρολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο και σοβαρή υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού > 14mg/dl), οι οποίοι έλαβαν 4mg ή 8mg ζολενδρονικού οξέως σε 5λεπτη ενδοφλέβια έγχυση ή 90mg παμινδρονάτης σε 2ωρη ενδοφλέβια έγχυση, έδειξαν ότι το ζολενδρονικό οξύ ήταν πιο αποτελεσματικό από την παμινδρονάτη

- στην μείωση των επιπέδων του ασβεστίου στα φυσιολογικά όρια τη 10^η μέρα από τη χορήγηση
- στην ταχύτητα επαναφοράς των επιπέδων του ασβεστίου στο φυσιολογικό

- στη μέση διάρκεια διατήρησης της νορμοασβεστιαϊμίας και στο χρόνο υποτροπής (διπλάσιο χρονικό διάστημα για τους ασθενείς που έλαβαν ζολενδρονικό οξύ)

Επίσης ενώ η παμινδρονάτη ήταν πλιό αποτελεσματική στους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, το ζολενδρονικό οξύ ήταν το ίδιο αποτελεσματικό και στους χωρίς και στους με οστικές μεταστάσεις και στις δύο δόσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν συμπτωματολογία γρίπης (πυρετός, αρθραλγίες, μυαλγίες και οστικά άλγη), κόπωση, γαστρεντερολογικές αντιδράσεις, αναιμία, αδυναμία, δύσπνοια και οίδημα (10).

Παμινδρονάτη

Αποτελούσε τη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας του καρκίνου πριν την εμφάνιση του ζολενδρονικού οξέως. Έχει πλιό ισχυρή και μεγαλύτερης διάρκειας δράσης από την ετινδρονάτη. Χορηγείται σε ενδοφλέβια έγχυση των 30mg, 60mg, 90mg σε διάστημα 2 ωρών. Η μεγαλύτερη απάντηση όσον αφορά την ελάττωση των επιπέδων του ασβεστίου επιτυγχάνεται με τη δόση των 90mg η οποία συνήθως χορηγείται σε επίπεδα ασβεστίου μεγαλύτερα των 13.5mg/dl (6). Η δράση της παμινδρονάτης μπορεί να διατηρηθεί από 2 έως 4 εβδομάδες. Η χορήγηση από του στόματος αποφεύγεται λόγω γαστρεντερικών ενοχλήσεων. Ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν περιστασιακός πυρετός, υποφωσφαταιμία, λευκοπενία και μυαλγίες.

Ετινδρονάτη

Διφωσφονικό πρώτης γενιάς. Μπορεί να χορηγηθεί σε ενδοφλέβια έγχυση είτε 7.5mg/kg σε 250 ml N/S σε διάστημα 4 ωρών για τρεις συνεχόμενες μέρες ή 4.3mg/kg καθημερινά για 7 συνεχόμενες μέρες ή 30mg/kg σε μία μοναδική ημερήσια έγχυση. Παρόλο που έχει σχετικά ασθενή δράση, όταν επιτυγχάνονται φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου μπορεί να διατηρηθούν μέχρι και 7 εβδομάδες. Παρατεταμένη χορήγηση σχετίζεται με υπερφωσφαταιμία λόγω αυξημένης σωληναριακής επαναρρόφησης του φωσφόρου καθώς απίσης και με οστεομαλακία η οποία όμως δεν παρατηρείται σε χρήση μικρής διάρκειας.

Κλονδρονάτη

Διφωσφονικό πρώτης γενιάς. Προτιμάται η ενδοφλέβια χορήγηση σε δόση 4-6mg/kg σε διάστημα 2-5 ωρών για 3-5 μέρες ή σαν ημερήσια έγχυση σε διάστημα έως 9 ωρών. Έχει ασθενή δράση σε σχέση με τα νεώτερα διφωσφονικά. Ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρεται πιθανή νεφροτοξικότητα η οποία αποφεύγεται με ενδοφλέβια χορήγηση διάρκειας τουλάχιστον 2 ωρών (5).

Ιβανδρονικό οξύ

Θεωρείται τόσο αποτελεσματικό όσο και η παμινδρονάτη. Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση 2mg, 4mg ή 6mg ημερησίως σε διάστημα 2 ωρών. Σε μία μελέτη σύγκρισης με την

παμινδρονάτη βρέθηκε να έχουν τα ίδια ποσοστά ασθενών που ανταποκρίθηκαν, αλλά ο μέσος χρόνος διατήρησης σταθερών των επιπέδων του ασβεστίου ήταν μεγαλύτερος με το ιβανδρονικό οξύ (7).

Ρεξινδρονάτη

Είναι τρίτης γενιάς ισχυρό διφωσφονικό το οποίο χορηγείται από του στόματος και βρίσκεται υπό έρευνα για τη χρήση του στην αντιμετώπιση της σοβαρής υπερασβεστιαμίας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας στον ήπιο πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.

Gallium Nitrate

Η δράση του ως αναστολέα της οστικής απορρόφησης επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής μιας ΑΤΡαση εξαρτώμενης αντλίας πρωτονίου στην επιφάνεια των οστεοκλαστών. Είναι αποτελεσματικό τόσο στην ΡΤΗrP εξαρτώμενη όσο και στην μη ΡΤΗrP εξαρτώμενη υπερασβεστιαμία. Χορηγείται στη δόση των 200mg ημερησίως, σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, για 5 μέρες. Μελέτες έχουν δείξει ότι είναι πιο αποτελεσματικό από την παμινδρονάτη, την ετινδρονάτη και την καλσιτονίνη. Φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου μπορούν να διατηρηθούν για 11 περίπου μέρες στο 75% των ασθενών. Ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν η νεφροτοξικότητα, η υποφωσφαταιμία και μικρή μείωση της αιμοσφαιρίνης. Οι ασθενείς πρέπει να είναι καλά ενυδατωμένοι και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Γλυκοκορτικοειδή

Δρούν μέσω της ελάττωσης της απορρόφησης του ασβεστίου από το γαστρεντερικό, της αυξημένης αποβολής του από τους νεφρούς καθώς και μειώνοντας την παραγωγή καλσιτριόλης από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα στους πνεύμονες και τους λεμφαδένες. Για το λόγο αυτό είναι αποτελεσματικά μόνο στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας αιματολογικών καρκίνων όπως μυέλωμα και το λέμφωμα, σε κοκκιωματώδεις νόσους (σαρκοείδωση, φυματίωση) και σε υπερβιταμίνωση D. Δεν είναι καθόλου αποτελεσματικά σε μη αιματολογικούς καρκίνους ούτε και στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Μπορεί να χορηγηθούν 200-300mg υδροκορτιζόνης ενδοφλεβίως για 3-5 μέρες ή 20-40mg πρεδνιζόνης ημερησίως από του στόματος.

Φώσφορος

Η χορήγηση φωσφόρου από του στόματος οδηγεί στην δημιουργία συμπλεγμάτων ασβεστίου-φωσφόρου στο έντερο περιορίζοντας έτσι την απορρόφηση του ασβεστίου αλλά και στο αίμα οδηγώντας σε μείωση των επιπέδων του ασβεστίου. Η συνηθισμένη δόση είναι 250-500mg τέσσερις φορές ημερησίως. Ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η διάρροια. Αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια και σε αυξημένα ή και φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου. Η ενδοφλέ-

βια χορήγησή του, παρόλο που έχει το πλεονέκτημα της άμεσης έναρξης δράσης, αποφεύγεται, λόγω της εναπόθεσης των σχηματιζομένων συμπλεγμάτων ασβεστίου-φωσφόρου στους ιστούς με πιθανή επακόλουθη βαριά οργανική βλάβη ή ακόμη και μηραία υπόταση.

Διάλυση

Η αιμοδιάλυση και η περιτοναϊκή διάλυση αποτελούν αποτελεσματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της σοβαρής υπερασβεστιαϊμίας αλλά είναι λύσεις της εσχάτου ανάγκης. Ενδείκνυνται σε ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαϊμία και νεφρική ανεπάρκεια ή καρδιακή ανεπάρκεια στους οποίους είναι επικίνδυνη η ενυδάτωση. Επίσης σε ασθενείς με επίπεδα ασβεστίου 18-20mg/dl και νευρολογική συμπτωματολογία, αιμοδυναμικά σταθερούς.

Αντιμετώπιση υποκείμενης νόσου

Η θεραπεία της υποκείμενης νόσου αποτελεί τον τελικό στόχο για την αντιμετώπιση όχι μόνο της υπερασβεστιαϊμίας αλλά και για την ίαση του ασθενούς, όπου είναι εφικτό.

Στην περίπτωση του κλασσικού πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού που εκδηλώνεται με τη μορφή συμπτωματικής νόσου (συμπτώματα υπερασβεστιαϊμίας, νεφρολιθίαση, οστική νόσο, νευρομυοσκελετικές διαταραχές) η παραθυρεοειδεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Στην περίπτωση της οικογενούς υπασβεστιουρικής υπερασβεστιαϊμίας, η υπερασβεστιαϊμία συνήθως δεν αντιμετωπίζεται. Στην περίπτωση του υπερθυρεοειδισμού εάν η υπερασβεστιαϊμία δεν υποχωρήσει με την εγκατάσταση ευθυρεοειδισμού, χρειάζεται έλεγχος της PTH.

ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ

Η πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση της χρόνιας υπερασβεστιαϊμίας με επίπεδα ασβεστίου μικρότερα των 12mg/dl είναι σε άμεση εξάρτηση από την αιτιολογία της. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με επίπεδα ασβεστίου 11-12mg/dl θα πρέπει να ενθαρρύνεται η καλή ενυδάτωση και δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι, μαζί με την ταυτόχρονη αιτιολογική θεραπεία της νόσου. Θα επικεντρωθώ περισσότερο στην αντιμετώπιση του ασυμπτωματικού πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (ΠΥΠ) μια και αποτελεί τη συχνότερη αιτία υπερασβεστιαϊμίας στον εξωνοσοκομειακό πληθυσμό και μας αφορά άμεσα.

Ο ΠΥΠ εκδηλώνεται με την κλασσική κλινική του εικόνα (νεφρολιθίαση, ινώδης κυστική οστεϊτιδα) στο 20% των περιπτώσεων ενώ στο υπόλοιπο 80% εκδηλώνεται ως μια πύθια ασυμπτωματική μορφή(21). Επειδή υπήρχε ασάφεια ως προς την κατάλληλη θεραπεία αυτής της μεγαλύτερης κατηγορίας ασθενών, το 1990 έλαβε χώρα στο National Institutes of Health (NIH) ένα συνέδριο, στο οποίο κατέληξαν ότι υπάρχουν κατηγορίες ασθενών ηλικίας πάνω από 50 οι οποίοι μπορούν να παρακολουθηθούν χωρίς χειρουργική επέμβαση ενώ καθορίστηκαν και τα κριτήρια παραθυρεοειδεκτομής (11). Από τότε, διάφορες μελέτες έριξαν φως στη φυσική ιστορία της νόσου, καινούργιες χειρουργικές τεχνικές και μέθοδοι προεγχειρητικού εντοπισμού των παραθυρεοειδών αδένων αναπτύχθηκαν καθώς

και εμφάνιση νέων φαρμάκων για τη συντηρητική αντιμετώπιση της νόσου. Δημιουργήθηκε λοιπόν ανάγκη αναθεώρησης των συμπερασμάτων του συνεδρίου αυτού, η οποία τελικά πραγματοποιήθηκε το 2002 (19).

Τα αναθεωρημένα κριτήρια παραθυρεοειδεκτομής είναι τα εξής:

1. Ασβέστιο ορού μεγαλύτερο από 1 mg/dl από το ανώτερο φυσιολογικό όριο.
2. Ασβέστιο ούρων 24ώρου μεγαλύτερο από 400 mg.
3. Κάθαρση κρεατινίνης ελαττωμένη περισσότερο από 30% συγκρινόμενη με τη φυσιολογική της αντίστοιχης ηλικίας.
4. Οστική πυκνότητα οσφυικής μοίρας σπονδυλικής στήλης, ισχίου ή κερκίδας περισσότερο από 2 SD χαμηλότερη της μέγιστης οστικής πυκνότητας (t-score < -2.5).
5. Ηλικία μικρότερη των 50 ετών.
6. Αδυναμία τακτικής παρακολούθησης του ασθενούς.

Υπάρχουν όμως και άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο και που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την απόφασή μας σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισής της. Τέτοιοι παράγοντες είναι νευροψυχιατρικές διαταραχές, η εμμηνόπαυση, καρδιαγγειακές διαταραχές, συμπτωματολογία από το γαστρεντερικό, δείκτες οστικού μεταβολισμού. Θέλουμε δηλαδή να ξέρουμε ποιά κατηγορία ασθενών με ασυμπτωματική νόσο είναι ασφαλές να παρακολουθηθεί σε μακροχρόνια βάση χωρίς να έχει προηγηθεί παραθυρεοειδεκτομή.

Νευροψυχιατρικές διαταραχές: όπως αδυναμία, εύκολη κόπωση, κατάθλιψη, αυξημένες ανάγκες ύπνου έχουν συσχετισθεί με ηπιώς αυξημένα επίπεδα ασβεστίου σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Μελέτες έχουν δείξει ύφεσή τους και βελτίωση της ποιότητας ζωής μετά από παραθυρεοειδεκτομή (22). Αυτό όμως που δεν είναι δυνατό να προβλεφθεί είναι ποιοί ασθενείς θα επωφεληθούν ως προς αυτές τις παραμέτρους από την παραθυρεοειδεκτομή.

Καρδιαγγειακές διαταραχές: Η υπέρταση σχετίζεται με τον υπερπαραθυρεοειδισμό αλλά έχει δείχθει ότι δεν βελτιώνεται μετά από παραθυρεοειδεκτομή.

Υπάρχουν αναφορές σχετικά με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα από καρδιαγγειακή νόσο όπως αυτή του Steffenelli et al (14) που δείχνει αυξημένη επίπτωση υπερχοληστερολαιμίας της αριστερής κοιλίας και ασβέστωση της αορτικής και/ή της μιτροειδούς βαλβίδας σε ασθενείς με ΠΥΠ. Παρακολούθηση των ασθενών αυτών 12 και 41 μήνες μετά από παραθυρεοειδεκτομή έδειξε υποχώρηση της υπερχοληστερολαιμίας της αριστερής κοιλίας καθώς και μη επιδείνωση της βαλβιδοπάθειας. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με αυτά της μελέτης των Wermers et al (15) που έδειξαν ότι δεν επηρεάζεται η θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο των ασθενών με ήπιο ασυμπτωματικό ΠΥΠ και μόνο η ηλικία και τα υψηλότερα επίπεδα ασβεστίου αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της θνητότητας. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα ασβεστίου στην πρώτη μελέτη ήταν υψηλότερα (11.9 +/- 1.64mg/dl) σε σχέση με τη δεύτερη (10.7 +/- 0.4mg/dl).

Γαστρεντερικές διαταραχές: όπως έλκος(εκτός αν σχετίζεται με MEN1) ή παγκρεατίτιδα δεν σχετίζονται με τον ασυμπτωματικό ΠΥΠ και επομένως δεν θεωρούνται ανεξάρτητα κριτήρια παραθυρεοειδεκτομής.

Εμμηνόπαυση: Παρ'όλο που η ένδεια οιστρογόνων σχετίζεται με μείωση της οστικής πυκνότητας σε περιοχές δοκιδώδους οστού και στον ΠΥΠ έχουμε μείωση της οστικής πυκνότητας του φλοιώδους με διατήρησή της στις περιοχές δοκιδώδους οστού(12), φαίνεται ότι κατά την έναρξη της εμμηνόπαυσης οι γυναίκες με ΠΥΠ δεν προστατεύονται και χάνουν οστό με τον ίδιο ρυθμό όπως οι γυναίκες που δεν πάσχουν από ΠΥΠ (16,19). Επομένως αυτό το σημείο θα πρέπει να αξιολογηθεί στις γυναίκες που βρίσκονται στην αρχή της εμμηνόπαυσης και δεν έχουν άλλα κριτήρια για παραθυρεοειδεκτομή.

Οστική πυκνότητα και δείκτες οστικού μεταβολισμού: Σε μια προοπτική μελέτη των Silverberg et al (16) όπου παρακολούθησαν δύο ομάδες ασθενών (μετά από και χωρίς να έχει προηγηθεί παραθυρεοειδεκτομή) με συμπτωματικό (αρχικό $Ca_{10.8} \pm 0.1mg/dl$) και ασυμπτωματικό (αρχικό $Ca_{10.4} \pm 0.1mg/dl$) ΠΥΠ, για μία 10ετία, παρατηρήκαν τα εξής:

- ασθενείς με ΠΥΠ και παραθυρεοειδεκτομή: μετεγχειρητικά είχαν φυσιολογικές τιμές ασβεστίου, PTH, αλκαλικής φωσφατάσης και ασβεστίου ούρων 24ώρου καθώς και αύξηση της οστικής πυκνότητας σπονδυλικής στήλης και κεφαλής μηριαίου αλλά όχι της κερκίδας, ανεξαρτήτως εάν ήταν συμπτωματικοί ή όχι προεγχειρητικά
- ασθενείς με ΠΥΠ χωρίς παραθυρεοειδεκτομή.

Η ομάδα με συμπτωματική νόσο εμφάνισε επιδείνωση της κλινικής εικόνας. Από τους ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο, το 27% εμφάνισε επιδείνωση της νόσου (αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου και της ασβεστιουρίας και μείωση της οστικής πυκνότητας) μεταβαίνοντας στην κατηγορία των ασθενών με χειρουργική ένδειξη. Το υπόλοιπο 73% της ίδιας κατηγορίας ασθενών δεν εμφάνισε σημαντικές διαφορές στα επίπεδα ασβεστίου, PTH, αλκαλικής φωσφατάσης, και ασβεστιουρίας από τις αρχικές. Επίσης σταθερή ήταν και η οστική πυκνότητα σπονδυλικής στήλης, κεφαλής μηριαίου ή κερκίδας εκτός από ένα ποσοστό 21% αυτών των ασθενών που εμφάνισε ελάτωση >10% σε ένα τουλάχιστον από τα σημεία μέτρησης της οστικής πυκνότητας. Αυτοί οι ασθενείς είχαν αρχικά υψηλότερα επίπεδα ασβεστίου ($Ca_{10.7} \pm 0.5mg/dl$) σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους δεν παρατηρήθηκε αλλαγή της οστικής πυκνότητας ($Ca_{10.3} \pm 0.4mg/dl$), ενώ επίσης μερικές από τις γυναίκες μπόηκαν στην εμμηνόπαυση.

Σύμφωνα με το τελευταίο consensus του NIH, παρόλο που ο ασυμπτωματικός ΠΥΠ σχετίζεται με δείκτες οστικού μεταβολισμού αυξημένους ή στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, δεν είναι φανερό εάν αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για αυξημένη πιθανότητα κατάγματος, όπως ισχύει στα άτομα χωρίς ΠΥΠ. Η επίπτωση των καταγμάτων στους ασθενείς με ΠΥΠ δεν είναι γνωστή. Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων σπονδυλικών, κερκιδικών, λεκάνης και ισχίου σε μια αναδρομική μελέτη από τους Khosla et al (18) καθώς και σε άλλες μικρότερες μελέτες. Φαίνεται όμως ανακόλουθο το γεγονός της

αυξημένης επίπτωσης των σπονδυλικών καταγμάτων μια που έχει δείχθει ότι η οστική πυκνότητα στην περιοχή αυτή διατηρείται σταθερή στους ασθενείς με ασυμπτωματικό ΠΥΠ.

Η οριστική θεραπεία του ΠΥΠ είναι η παραθυρεοειδεκτομή. Μερικοί όμως από τους ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο δεν πληρούν τα κριτήρια για χειρουργική επέμβαση, άλλοι λόγω σύνθετων ιατρικών προβλημάτων δεν αποτελούν καλούς υποψήφιους για χειρουργική αντιμετώπιση και άλλοι προτιμούν να την αποφύγουν. Όπως είδαμε προηγουμένως ένα ποσοστό ασθενών με ασυμπτωματική νόσο και χωρίς ένδειξη για παραθυρεοειδεκτομή θα εμφανίσει επιδείνωση της νόσου. Δυστυχώς δεν είναι δυνατόν να προβλεπτεί ποιά θα είναι αυτή η ομάδα των ασθενών. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς που δεν θα υποβληθούν σε παραθυρεοειδεκτομή θα πρέπει να εκτιμηθούν αρχικά με μέτρηση:

- ασβεστίου και κρεατινίνης ορού
- ασβεστίου ούρων και κάθαρση κρεατινίνης
- υπερηχογράφημα νεφρών ή απλή ακτινογραφία κοιλίας με σκοπό την εντόπιση τυχόν υπάρχουσας νεφρολιθίασης.

Στον Πίνακα 2 απεικονίζονται οι κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά την παρακολούθηση των ασθενών που δεν θα υποβληθούν σε παραθυρεοειδεκτομή που δόθηκαν συγκριτικά το 1990 και το 2002.

Η δίαιτα των ασθενών με ασυμπτωματικό ΠΥΠ θα πρέπει να περιλαμβάνει επαρκείς ποσότητες ασβεστίου. Ο λόγος είναι ότι περιορισμένη πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να ενεργοποιήσει τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που σχετίζεται με την υπερπαραγωγή ΡΤΗ. Σύμφωνα με το τελευταίο consensus του NIH συνιστάται πρόσληψη 1000-1200 mg ασβεστίου ημερησίως. Επίσης τον μηχανισμό που σχετίζεται με την υπερπαραγωγή ΡΤΗ μπορεί να κινητοποιήσουν και επίπεδα 25OH βιταμίνης D χαμηλότερα του 20ng/ml. Για το λόγο αυτό συνιστάται σε αυτά ή χαμηλότερα επίπεδα να χορηγείται η φυσιολογική δόση υποκατάστασης 400-600 IU ημερησίως με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του ασβεστίου (19).

Στους ασθενείς αυτής της κατηγορίας συνιστάται επίσης επαρκής ενυδάτωση και αποφυγή ακινητοποίησης.

Φαρμακευτική αντιμετώπιση του ΠΥΠ δεν έχει εδραιωθεί μέχρι σήμερα. Ερευνες σχετι-

Πίνακας 2. Κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την παρακολούθηση ασθενών με ασυμπτωματικό ΡΗΡΤ που δεν θα υποβληθούν σε παραθυρεοειδεκτομή, συγκριτικά για το 1990 και το 2002

	1990	2002
Ασβέστιο ορού	Ανά εξάμηνο	Ανά εξάμηνο
Ασβέστιο ούρων 24ώρου	Ετησίως	Δεν συνιστάται
Κάθαρση κρεατινίνης	Ετησίως	Δεν συνιστάται
Κρεατινίνη ορού	Ετησίως	Ετησίως
Οστική πυκνότητα (σπονδυλική στήλη, ισχίο, κερκίδα)	Ετησίως	Ετησίως
Υπερηχογράφημα νεφρών	Ετησίως	Δεν συνιστάται

κά με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ήπιας ασυμπτωματικής υπερασβεστιαϊμίας στον ΠΥΠ έχουν στραφεί σε τέσσερις κατηγορίες φαρμάκων: την ορμονική υποκατάσταση με οιστρογόνα και προγεστερόνη, τη ραλοξιφαίνη, τα διφωσφονικά και τα ασβεστιομμητικά.

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Τα οιστρογόνα χρησιμοποιήθηκαν πρώτη φορά στη θεραπεία του ΠΥΠ το 1972. Οι Gallagher et al έδειξαν σε μια μελέτη χορήγησης οιστρογόνων σε 10 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με συμπτωματικό υπερπαραθυρεοειδισμό, μείωση των επιπέδων του ασβεστίου μέσα σε 4 εβδομάδες (24). Εκτοτε διάφορες μελέτες έδειξαν ελάττωση των επιπέδων ασβεστίου περίπου κατά 0.5mg/dl, ελάττωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού (αλκαλικής φωσφατάσης, υδροξυπρολίνης και NTX ούρων) και του ασβεστίου ούρων 24ώρου, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΠΥΠ που έλαβαν θεραπεία με οιστρογόνα και προγεστερόνη (HRT) (25,26). Μελέτες πάνω στο αποτέλεσμα θεραπείας με HRT στην οστική πυκνότητα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπενία και ΠΥΠ έδειξαν ευεργετική δράση και σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη, την κεφαλή του μηριαίου και την κερκίδα σε σχέση με μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΠΥΠ που δεν έλάμβαναν HRT. Σε καμιά μελέτη δεν βρέθηκε διαφοροποίηση των επιπέδων της PTH ούτε της βιταμίνης D (27, 28, 29, 30).

Ραλοξιφαίνη

Η ραλοξιφαίνη είναι ένας εκλεκτικός ρυθμιστής των υποδοχέων οιστρογόνου (SERM) ο οποίος δρα ως αγωνιστής του υποδοχέα στα οστά και στο μεταβολισμό των λιπιδίων και ως ανταγωνιστής του υποδοχέα στο μαστό και τη μήτρα. Έχει ένδειξη για την πρόληψη και την θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Έχειδειχθεί ότι ελαττώνει την επίπτωση των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης και του καρκίνου του μαστού στις οστεοπορωτικές γυναίκες. Επίσης οι Heany et al έδειξαν παρόμοια μείωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού και της νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου μεταξύ ραλοξιφαίνης και οιστρογόνων σε μια μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Δεν υπάρχουν μεγάλες κλινικές μελέτες πάνω στη δράση της ραλοξιφαίνης στον ΠΥΠ. Η πιο πρόσφατη μελέτη των Rubin et al (31) που ήταν τυχαιοποιημένη, placebo-controlled, διπλή-τυφλή μελέτη, όπου χορηγήθηκαν 60mg ραλοξιφαίνης για 8 εβδομάδες και στη συνέχεια διακοπή για 4 εβδομάδες, σε 18 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ήπιο ασυμπτωματικό ΡΗΡΤ έδειξε τα εξής: μείωση του ασβεστίου ορού (από 10.8 ± 0.2 σε 10.4 ± 0.2 mg/dl; $p < 0.05$), της οστεοκαλσίνης του ορού (από 11.4 ± 1.6 σε 9.9 ± 1.6 nmol/l; $p < 0.05$) και του NTX ορού (από 21.2 ± 3.4 σε 17.3 ± 2.8 nmol BCE/l; $p < 0.05$). Δεν υπήρχε αλλαγή στα επίπεδα PTH, φωσφόρου, 1,25 διδροξυβιταμίνης D ορού και ασβεστίου ούρων 24ώρου. Τα επίπεδα ασβεστίου και οι δείκτες οστικού μεταβολισμού επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα

δα μετά τη διακοπή της ραλοξιφαίνης.

Επίσης σε μια άλλη μικρή μελέτη των Zanchetta et al (32), όπου 3 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ήπιο, ασυμπτωματικό ΠΥΠ, έλαβαν ραλοξιφαίνη για 1 χρόνο, βρέθηκε ελάττωση του επιπέδων του ολικού ασβεστίου (από 11.0 σε 10.3mg/dl) και φωσφόρου ορού, του ασβεστίου ούρων 24ώρου καθώς και αύξηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης κατά 3.4% και στην κεφαλή του μηριαίου οστού κατά 2.5%.

Φαίνεται ότι το αποτέλεσμα της ραλοξιφαίνης στα επίπεδα ασβεστίου σε αυτούς τους ασθενείς είναι αποτέλεσμα της αναστολής του οστικού μεταβολισμού και επομένως η ραλοξιφαίνη μπορεί να αποτελέσει μια χρήσιμη μέθοδο αντιμετώπισης των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ήπιο, ασυμπτωματικό ΠΥΠ.

Ασβεστιομιμητικά (calcimimetics)

Η αναγνώριση του ρόλου του μεμβρανικού υποδοχέα του ευαίσθητου στο εξωκυττάριο ιονισμένο ασβέστιο (CaR) μας βοήθησε πολύ στην κατανόηση της ομοιοστασίας του ασβεστίου. Η ενεργοποίηση αυτού του υποδοχέα από μικρές μεταβολές της εξωκυττάριας συγκέντρωσης ιονισμένου ασβεστίου, ρυθμίζει την έκκριση της PTH, της καλσιτονίνης, την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και τελικά τον οστικό μεταβολισμό. Επομένως, η εντόπιση αυτού του υποδοχέα (CaR), βοήθησε στην δημιουργία των ασβεστιομιμητικών, ενώσεων οι οποίες συνδέονται αλοστερικά με τον υποδοχέα στους παραθυροειδείς αδένες, αυξάνοντας την ευαισθησία του στα κυκλοφορούμενα επίπεδα ασβεστίου και προκαλώντας ελάττωση της έκκρισης PTH.

Το R-568, πρώτης γενιάς ασβεστιομιμητικό φάρμακο, έδειξε ότι μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα ασβεστίου και PTH σε ασθενείς με ΠΥΠ. Λόγω της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητάς του και της υψηλής φαρμακοκινητικής μεταβλητότητάς του όμως, εγκαταλήφθηκε η προσπάθεια κλινικής χρησιμοποίησής του (35). Ένα δεύτερης γενιάς ασβεστιομιμητικό, με βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα και ελαττωμένη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα, το cinacalcet, δημιουργήθηκε. Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, placebo-controlled, πολυκεντρική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2003 από τους Shoback et al (33), χρησιμοποιήθηκε το cinacalcet σε δόσεις των 30, 40, 50mg ή placebo, δύο φορές ημερησίως, για 15 μέρες, σε 22 ασθενείς με ΠΥΠ. Οι ασθενείς είχαν ήπια με μέτρια υπερασβεστιαμία (μέση τιμή Ca 10.6 mg/dl, εύρος 9.4-12.7mg/dl) και μέση τιμή PTH 102pg/ml (εύρος 55-186pg/ml). Βρέθηκε ότι το cinacalcet μείωσε τα επίπεδα ασβεστίου στο φυσιολογικό εύρος μετά από μία μέρα χορήγησης και τα διατήρησε στα φυσιολογικά επίπεδα καθόλη τη διάρκεια των 12 ωρών της χρησιμοποιούμενης δοσολογίας και των 15 ημερών. Οι μεγαλύτερες δόσεις των 40mg και 50mg επέφεραν μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων του ασβεστίου. Σημαντική μείωση παρατηρήθηκε και στα επίπεδα της PTH, με μέσο όρο μείωσης 20% για το συνδυασμό όλων των δόσεων. Το ναδίρι της PTH επιτεύχθηκε 2-4 ώρες μετά τη χορηγούμενη δόση και παρόλο που είχε στη συνέχεια ανοδική πορεία, παρέμενε πάντα κάτω από τις αρχικές

τιμές. Επίσης με τη δόση των 50mg επιτεύχθηκε ελάττωση των επιπέδων της PTH στα φυσιολογικά επίπεδα. Δεν παρατηρήθηκαν εμμένουσες μεταβολές στην αποβολή του ασβεστίου των ούρων του 24ώρου και πιθανώς χρειάζονται πιο λεπτομερείς μελέτες για τη διευκρίνιση αυτής της παραμέτρου. Η μελέτη λοιπόν αυτή έδειξε ότι το cinacalcet μπορεί να αποτελέσει μια πιθανή φαρμακευτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση του ΠΥΠ. Σε εξέλιξη βρίσκονται μακροχρόνιες μελέτες με σκοπό να εξετάσουν τις επιπτώσεις της ελάττωσης του ασβεστίου και της PTH από το cinacalcet, στο σκελετό.

Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά αποτελούν μια ελκυστική προοπτική για την αντιμετώπιση του ασυμπτωματικού ΡΗΡΤ στον οποίο έχει δείχθει ότι υπάρχει ελάττωση της οστικής πυκνότητας. Τα διφωσφονικά αυξάνουν την οστική πυκνότητα και ελαττώνουν τον κίνδυνο κατάγματος σε ασθενείς με οστεοπόρωση. Επειδή όμως η απώλεια οστού στον ΠΥΠ (φλοιώδες οστό) είναι διαφορετική απ' ότι στην εμμηνόπαυση (δοκιδώδες οστό), θα πρέπει να αποδειχθεί η χρησιμότητα των διφωσφονικών στη νόσο αυτή.

Αλενδρονάτη

Η πρώτη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, placebo-controlled μελέτη που χρησιμοποιήθηκε την αλενδρονάτη στη δόση των 10 mg ημερησίως, σε 44 ασθενείς με ασυμπτωματικό υπερπαραθυρεοειδισμό και είχε σκοπό να διερευνήσει εάν διατηρείται ή βελτιώνεται η οστική πυκνότητα, διήρκεσε 2 χρόνια και δημοσιεύτηκε από τους Khan et al (36), το 2004. Βρέθηκε σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, στο ισχίο και στην κεφαλή του μηριαίου οστού στο τέλος του πρώτου χρόνου θεραπείας, με μικρότερη αλλά σημαντική αύξησή της στη σπονδυλική στήλη και κεφαλή του μηριαίου στο τέλος του δεύτερου χρόνου θεραπείας. Κατά τον δεύτερο χρόνο θεραπείας η οστική πυκνότητα στο ισχίο παρέμεινε σταθερή. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην οστική πυκνότητα της κερκίδας σε κανένα από τα δύο χρόνια θεραπείας. Στο τέλος του πρώτου χρόνου δεν υπήρξε σημαντική διαφορά σε καμία θέση μέτρησης της οστικής πυκνότητας στην ομάδα placebo. Το δεύτερο χρόνο στην ομάδα placebo χορηγήθηκε αλενδρονάτη. Στο τέλος αυτού του χρόνου παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και στο ισχίο, ώστε να μην διαφέρουν σημαντικά από το δεύτερο χρόνο της πρώτης ομάδας. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην οστική πυκνότητα της κεφαλής του μηριαίου ούτε της κερκίδας στο τέλος του δεύτερου χρόνου (δηλαδή μετά από 1 χρόνο θεραπείας με αλενδρονάτη). Η αλενδρονάτη επηρέασε και τους δείκτες οστικού μεταβολισμού. Στην ομάδα θεραπείας παρατηρήθηκε ελάττωση της νεφρικής απέκκρισης του NTX κατά 66% στους 3 πρώτους μήνες και διατηρήθηκε έτσι καθόλη τη διάρκεια των 2 ετών. Επίσης η αλκαλική φωσφατάση ελαττώθηκε κατά 46% στους πρώτους 6 μήνες και κατά 54% στους 9 και 12 μήνες. Στην ομάδα ελέγχου, τόσο το

NTX ούρων όσο και η αλκαλική φωσφατάση ορού διατηρήθηκαν σε υψηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους, ενώ ελαττώθηκαν κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους, όπου οι ασθενείς έλαβαν αλενδρονάτη. Τα επίπεδα ολικού και ιονισμένου ασβεστίου, του φωσφόρου, της PTH, της 25(OH)βιτ D και 1,25(OH)βιτ D, δεν έδειξαν μεταβολή.

Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και διάφορες μελέτες παρατήρησης (37, 38). Παρόλο που μπορεί κανείς να θεωρήσει ότι η αύξηση της οστικής πυκνότητας σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να συσχετισθεί με ελάττωση του κινδύνου καταγμάτων χρειάζονται κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες για να το επιβεβαιώσουν.

Πιθανές μελλοντικές θεραπείες

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, μια πιθανή προσέγγιση στην αντιμετώπιση του ΠΥΠ είναι η χρήση των ασβεστομιμητικών όπως το cinacalcet (AMG 703). Τα φάρμακα αυτά συνδέονται με τον υποδοχέα του παραθυροειδικού κυττάρου, τον ευαίσθητο στο εξωκυττάριο ιονισμένο ασβέστιο, αυξάνουν την ευαισθησία του στα κυκλοφορούμενα επίπεδα ασβεστίου και προκαλούν έτσι ελάττωση της έκκρισης PTH.

Όσον αφορά την υπερασβεστιαμία που σχετίζεται με τον καρκίνο, μια πιθανή προσέγγιση θα αποτελούσε η αναστολή της απελευθέρωσης της PTHrP. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τα μη-ασβεστιαμικά ανάλογα της καλσιτριόλης, όπως η 22-οξακαλσιτριόλη. Έχει δείχθει ότι *in vitro*, η 22-οξακαλσιτριόλη μπορεί δια μέσου σύνδεσης με τον υποδοχέα της βιτ D, να καταστείλει τόσο τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό όσο και την έκφραση του γονιδίου της PTHrP (39). Μια άλλη μέθοδος προσέγγισης μπορεί να αποτελέσει η ανοσοποίηση δηλαδή η πρόκληση παραγωγής αντισωμάτων εναντίον της ορμόνης της υπεύθυνης για την υπερασβεστιαμία (40).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bagdale JD 1986 Endocrine emergencies. *Medical Clinics of North America* 70:1111-1128.
2. Bilezikian JP 1992 Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 326:1196-1203.
3. Nussbaum SR 1993 Pathophysiology and management of severe hypercalcemia. *Endo Metab Clin N Am* 22:343-362.
4. Bilezikian JP 1994 Management of hypercalcemia. *J Clin Endo Met* 77:1445-1449.
5. O'Rourke NP, Powles TJ, Kanis JA, et al 1993 Effective treatment of malignant hypercalcemia with a single intravenous infusion of clondronate. *Br J Cancer* 67:560.
6. Nussbaum SR, Younger J, Vanderpol CJ, et al 1993 Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60- and 90-mg dosages. 95:297.
7. Ralston SH, Thiebaud D, Herrmann Z, et al Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcemia 75:295.
8. Berenson JR 2002 Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. 29:12.
9. Body JJ 2004 Hypercalcemia of malignancy. *Semin Nephrol* 24:48.

10. Perry CM, Figgitt DP 2004 Zolendronic Acid: a review of its use in patients with advanced cancer. *Drugs* 64:1197-1211.
11. Potts JT 1990 Management of asymptomatic hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1489-1493.
12. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, De la Cruz L, Lindsay R, Bilezikian JP, Dempster DW 1990 The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab* 70:930-938.
13. Silverberg S, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, Bilezikian JP 1995 Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 80:723-728.
14. Stefanelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, Noederle B 1997 Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 82:106-112.
15. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant C, Hodgson SF, O'Fallon M, Melton J 1998 Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med* 104:115-122.
16. Silverberg S, Shane S, Jacobs T, Siris E, Bilezikian JP 1999 A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 341:1249-1255.
17. Silverberg S, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ, Stewart AF 1999 Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism *J Clin Endocrinol Metab* 84:2275-2285.
18. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, Crowson CS, O Fallon WM, Riggs BL 1999 Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 14:1700-7.
19. Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan GEH, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA 2002 Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 87(12):5353-5361.
20. Silverberg SJ, Bilezikian J 2003 "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 88(11):5348-5352.
21. Bilezikian JP, Silverberg SJ 2004 Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 350:1746-51.
22. Talpos GB, Bone HG, Kleerekoper M, Phillips ER, Alam M, honasoge M, Divine GW, Rao DS 2000 Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery* 128:1013-1020.
23. Sheldon DG, Lee FT, Neil NJ, Ryan Jr JA 2002 Surgical treatment of parathyroidism improves health-related quality of life. *Arch Surg* 137:889-893.
24. Gallagher JC, Nordin BE 1972 Treatment with oestrogens of primary hyperparathyroidism in post-menopausal women. *Lancet* 1:503-507.
25. Marcus R, Madvig P, Crim M, et al 1984 Conjugated estrogens in the treatment of postmenopausal women with hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 100:633-640.
26. Selby PL, Peacock M 1986 Etinyl estradiol and norethisterone in the treatment of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. *N Engl J Med* 314:1481-1485.

27. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, et al 1996 Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 125:360-368.
28. Diamond T, Ng AT, Levy S, et al 1996 Estrogen replacement may be an alternative to parathyroid surgery for the treatment of osteoporosis in elderly postmenopausal women presenting with primary hyperparathyroidism: a preliminary report. *Osteop Int* 6:329-333.
29. McDermott MT, Perloff JJ, Kidd GS 1994 Effects of mild primary hyperparathyroidism on bone mass in women with and without estrogen replacement therapy. *J Bone Miner Res* 9:509-514.
30. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB, et al 2000 Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 24;160(14):2161-6.
31. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ 2003 Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88(3):1174-1178.
32. Zanchetta JR, Bogaro CE 2001 Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 16:189-190.
33. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M 2003 The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88(12) 5644-5649.
34. Block GA, Martin KJ, De Francisco ALM, et al 2004 Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350: 1516-1525.
35. Silverberg SJ, Bone HG, Marriott TB, et al 1997 Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 337:1506-1510.
36. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al 2004 Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Met* 89(7): 3319-3325.
37. Chow CC, Chan WB, Li JKY, Chan NN, Chan MHM, Ko GTC, Lo KW, Cockram CS 2003 Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Met* 88(2):581-587.
38. Parker CR, Blackwell PJ, Faibairn KJ, Hosking DJ 2002 Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *J Clin Endocrinol Met* 87(10):4482-4489.
39. Falzon M, Zong J 1998 The nocalcemic vitamin D analogs EB1089 and 22-oxacalcitriol suppress serum-induced parathyroid hormone-related peptide gene expression in a lung cancer cell line. *Endocrinology* 139:1046.
40. Bradwell AR, Harvey TC 1999 Control of hypercalcemia of parathyroid carcinoma by immunization. *Lancet* 353:370.

Ερωτήσεις

1. Στην αντιμετώπιση σοβαρής υπερασβεστιαϊμίας
 - A. Η ενυδάτωση με ισότονο διάλυμα NaCl δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, στους οποίους προτιμάται η χορήγηση διουρητικών
 - B. Τα θειαζιδικά διουρητικά προτιμώνται των διουρητικών της αγγύλης του Henle.
 - Γ. Τα διφωσφονικά είναι πιο δραστικά από τον φυσιολογικό ορό και την καλσιτονίνη και επειδή έχουν ταχεία έναρξη δράσης, αποτελούν τη θεραπεία εκλογής στην υπερασβεστιαϊμία τη σχετιζόμενη με καρκίνο.
 - Δ. Το νιτρικό γάλιο είναι πιο αποτελεσματικό από την παμινδρονάτη και την καλσιτονίνη και έχει ένδειξη στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.
 - E. Η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να επανξήσει τη δράση της καλσιτονίνης στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας του ΡΗΡΤ.

2. Στους αναστολείς της οστικής απορρόφησης περιλαμβάνονται
 - A. Καλσιτονίνη
 - B. Ζολενδρονικό οξύ
 - Γ. Παμινδρονάτη
 - Δ. Γλυκοκορτικοειδή
 - E. Νιτρικό γάλιο

3. Τα γλυκοκορτικοειδή
 - A. Ελαττώνουν την απορρόφηση του ασβεστίου από το γαστρεντερικό και αυξάνουν την αποβολή του από τους νεφρούς
 - B. Μειώνουν την παραγωγή καλσιτριόλης από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα στους πνεύμονες και τους λεμφαδένες
 - Γ. Είναι αποτελεσματικά μόνο στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας του μυελώματος, λεμφώματος, κοκκιωματωδών νόσων και σε υπερβιταμίνωση D
 - Δ. Μπορούν να χορηγηθούν είτε ενδοφλεβίως ή από το στόμα
 - E. Ταυτόχρονη χορήγησή τους με καλσιτονίνη μπορεί να εμποδίσει την εμφάνιση ταχυφυλαξίας

4. Διφωσφονικά
 - A. Η μέγιστη δράση των διφωσφονικών επιτυγχάνεται σε 2-4 μέρες
 - B. Το ζολενδρονικό οξύ αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας του καρκίνου
 - Γ. Το ζολενδρονικό οξύ είναι αποτελεσματικό στους καρκινοπαθείς μόνο με οστικές μεταστάσεις

- Δ. Το ιβανδρονικό οξύ θεωρείται πλιό αποτελεσματικό από την παμινδρονάτη
Ε. Το ζολενδρονικό οξύ και η ρεζινδρονάτη είναι διφωσφονικά τρίτης γενιάς
5. Στην αντιμετώπιση της σοβαρής υπερασβεστιαμίας
Α. Η χορήγηση φωσφόρου από του στόματος έχει ως ανεπιθύμητη ενέργεια τη διάρροια
Β. Η ενδοφρέβια χορήγηση φωσφόρου προτιμάται της από του στόματος λόγω της άμεσης έναρξης δράσης
Γ. Η αιμοδιάλυση αποτελεί το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια
Δ. Η αιμοδιάλυση προτιμάται σε ασθενείς αιμοδυναμικά σταθερούς με επίπεδα ασβεστίου 18-20mg/dl
Ε. Η αντιμετώπιση και της υποκείμενης νόσου αποτελεί το στόχο της θεραπείας
6. Εμμένουσα και χρόνια υπερασβεστιαμία
Α. Η αιτιολογική θεραπεία αποτελεί πάντα τη θεραπεία εκλογής
Β. Συνήθως συνιστάται καλή ενυδάτωση και δίαιτα χαμηλή σε ασβέστιο
Γ. Στον ασυμπτωματικό ΡΗΡΤ με ταυτόχρονη ένδεια βιταμίνης D, αντενδείκνυται η υποκάστασή της
Δ. Ηπίως αυξημένα επίπεδα ασβεστίου σχετίζονται με αδυναμία, κατάθλιψη και εύκολη κόπωση
Ε. Φαρμακευτική θεραπεία του ασυμπτωματικού ΡΗΡΤ δεν έχει εδραιωθεί μέχρι σήμερα
7. Στον ΡΗΡΤ
Α. Το 80% των περιπτώσεων εκδηλώνεται με την κλασσική κλινική εικόνα της νεφρολιθίασης και της ινώδους κυστικής οστεϊτίδας
Β. Τα κριτήρια παραθυρεοειδεκτομής αναθεωρήθηκαν το 2002 στο ΝΙΗ
Γ. Το 25% περίπου των ασθενών με ασυμπτωματική νόσο θα εμφανίσει επιδείνωση μέσα σε μία 10ετία
Δ. Μετά από παραθυρεοειεκτομή παρατηρείται αύξηση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη, κεφαλή μηριαίου και κερκίδα, μέσα στην επόμενη 10ετία
Ε. Μετά από παραθυρεοειδεκτομή αποκαθίστανται οι τιμές ασβεστίου, φωσφόρου, ΡΤΗ, αλκαλικής φωσφατάσης ορού και ασβεστίου ούρων 24ώρου
8. Στον ασυμπτωματικό ΡΗΡΤ
Α. Η θεραπεία με ορμονική υποκατάσταση (ΗΡΤ) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αντενδείκνυται
Β. Η χορήγηση ΗΡΤ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπενία, έχει δειχθεί ότι

επιφέρει σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη, κεφαλή μηριαίου και κερκίδα

- Γ. Η χορήγηση HRT μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα PTH και βιταμίνης D
- Δ. Μελέτες έχουν δείξει μικρού βαθμού μείωση των επιπέδων ασβεστίου και των δεικτών οστικού μεταβολισμού
- Ε. Η χορήγηση ραλοξιφαίνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μπορεί να επιφέρει ελάττωση των τιμών του ασβεστίου και δεικτών οστικού μεταβολισμού

9. Τα ασβεστομιμητικά

- Α. Ενώνονται με τον μεμβρανικό υποδοχέα του ασβεστίου στα κύτταρα των παραθυροειδών αδένων και αυξάνουν την ευαισθησία τους στα κυκλοφορούμενα επίπεδα ασβεστίου
- Β. Το cinacalcet είναι δεύτερης γενιάς ασβεστομιμητικό με βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα και ελαττωμένη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα
- Γ. Το cinacalcet μειώνει τα επίπεδα ασβεστίου αλλά όχι και της PTH
- Δ. Η θεραπεία με cinacalcet έχει ευεργετική δράση και στο σκελετό
- Ε. Το cinacalcet μπορεί να αποτελέσει μια πιθανή φαρμακευτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση του ΡΗΡΤ

10. Στον ασυμπτωματικό ΡΗΡΤ η χορήγηση αλενδρονάτης

- Α. Μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση των επιπέδων ασβεστίου αλλά όχι της PTH
- Β. Δεν επηρεάζει τα επίπεδα βιταμίνης D
- Γ. Επηρεάζει τους δείκτες οστικού μεταβολισμού
- Δ. Μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη, ισχίο, κεφαλή μηριαίου
- Ε. Έχει δείχθει ότι οδηγεί σε ελάττωση της επίπτωσης των καταγμάτων

Απαντήσεις

- | | | |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 1. Α.Λ, Β.Λ, Γ.Λ, Δ.Λ, Ε.Λ, | 2. Α.Σ, Β.Σ, Γ.Σ, Δ.Λ, Ε.Σ, | 3. Α.Σ, Β.Σ, Γ.Σ, Δ.Σ, Ε.Σ |
| 4. Α.Σ, Β.Σ, Γ.Λ, Δ.Λ, Ε.Σ, | 5. Α.Σ, Β.Λ, Γ.Λ, Δ.Λ, Ε.Σ, | 6. Α.Λ, Β.Λ, Γ.Λ, Δ.Σ, Ε.Σ |
| 7. Α.Λ, Β.Σ, Γ.Σ, Δ. Λ, Ε.Σ, | 8. Α.Λ, Β.Σ, Γ.Λ, Δ.Σ, Ε.Σ, | 9. Α.Σ, Β.Σ, Γ.Λ, Δ.Λ, Ε.Σ |
| 10. Α.Λ, Β.Σ, Γ.Σ, Δ.Σ, Ε.Λ | | |