

Marta Kostecka-Matyja¹
Eliza Radzik³
Agnieszka Byrczek-Michalska²
Marcin Motyka²
Anna Fedorowicz¹
Alicja Hubalewska-Dydejczyk¹

Nadczynność przytarczyc bez hiperkalcemii – przyczyna czy skutek nawrotowej kamicy nerkowej?

**Does hyperparathyroidism without hypercalcaemia is the
cause or effect of recurrent kidney stones?**

¹Katedra i Klinika Endokrynologii,
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum,
Kraków

²Oddział Kliniczny Kliniki Endokrynologii
Szpitala Uniwersyteckiego, Kraków

³Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej
w Sanoku

Słowa kluczowe:

kamica struwitowa
wtórna nadczynność przytarczyc
niedobór witaminy D

Key words:

struvit urolithiasis
secondary hyperparathyroidism
vitamin D deficiency

Przedstawiono przypadek 57-letniej kobiety, u której współistnienie dwóch jednostek chorobowych, kamicy nerkowej oraz wtórnej nadczynności przytarczyc, pozwoliło na dokonanie dokładnej analizy patogenezы chorób współistniejących, w diagnostyce podwyższonego poziomu parathormonu (PTH) bez towarzyszącej hiperkalcemii. W pracy zawarto aktualne poglądy dotyczące patogenezы, diagnostyki i leczenia omawianych zespołów chorobowych.

Przedstawiono przypadek 57-letniej pacjentki, u której współistnienie dwóch jednostek chorobowych: kamicy nerkowej oraz wtórnej nadczynności przytarczyc, pozwoliło na zwrócenie uwagi na znaczenie dokładnej analizy patogenezы chorób współistniejących w diagnostyce podwyższonego poziomu PTH.

Kamica nerkowa jest częstym schorzeniem układu moczowego. W ponad połowie przypadków ma przebieg nawrotowy. Szczyt zachorowań u kobiet przypada między 30. a 40. oraz między 50. a 65. rokiem życia. Związki mineralne wydalane fizjologicznie drogą układu moczowego w sprzyjających warunkach (zagęszczony mocz o zwolnionym lub turbulentnym przepływie, małe stężenie w moczu koloidów ochronnych i magnezu, obecność organicznych jąder krystalizacji, zakażenia układu moczowego) ulegają krystalizacji, a następnie zwiększają swoje rozmiary przez nawarstwianie i agregację. Kamienie tworzące się w układzie moczowym są w 70-80% zbudowane z soli wapnia, najczęściej szczawianu, rzadziej fosforanu lub węglanu. Około 5-10% stanowią złogi z kwasu moczowego, kolejne 5-10% to złogi zbudowane z fosforanu amonowo-magnezowego, czyli struwitu, a około 1-2% z cystyny. Często jednak tworzą się kamienie mieszane, w których otoczka zbudowana jest z innego materiału niż jądro [1,2]. Czynniki sprzyjającymi krystalizacji są: hi-

The article presented a case of a 57-year-old woman, whose case of two coexisting diseases, kidney stones and secondary hyperparathyroidism, allows for an accurate analysis of the pathogenesis of coexisting diseases in the diagnosis of elevated levels of the parathyroid hormone (PTH). The work includes current views on pathogenesis, diagnosis and treatment of these syndromes.

perurykozuria, hiperkalciuria, hiperoksaluria, niskie pH moczu (złogi cystynowe i moczanowe), wysokie pH moczu (złogi zawierające fosforan magnezowo-amonowy), zakażenie układu moczowego [2]. Około 1/3 pacjentów z kamicą wapniową charakteryzuje się hiperkalciurią, a jedynie u ok. 5% badanych stwierdzono hiperkalcemię [1]. Silniejszym jednak czynnikiem litogennym niż hiperkalciuria wydaje się być hiperoksaluria. Natomiast złogi struwitowe, zbudowane z 6-wodnego fosforanu amonowo-magnezowego ($MgNH_4PO_4 \times 6 H_2O$), tworzą się niemal wyłącznie w moczu zainfekowanym bakteriami syntetyzującymi ureazę - enzym rozkładający mocznik do amoniaku i dwutlenku węgla. Powstające w wyniku tej reakcji kationy amonowe są substratem do budowy fosforanu amonowo-magnezowego, a aniony wodorotlenkowe powodują ciągłą alkalizację moczu i tworzą sprzyjające warunki do krystalizacji struwitu. Zdolność syntetyzowania ureazy posiadają szczepy bakterii z rodzaju *Proteus sp.*, *Providentia sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia sp.*, *Haemophilus*, *Yersinia*, *Corynebacterium urealyticum*, *Ureaplasma urealyticum* [1,2]. Złogi struwitowe występują częściej u kobiet oraz u pacjentów z przewlekłą niedrożnością dróg moczowych [3]. Rozpoznanie kamicy układu moczowego stawiane jest najczęściej na podstawie badania USG. Ba-

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Marta Kostecka-Matyja
Katedra i Klinika Endokrynologii,
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum,
31-501 Kraków, ul. Kopernika 17
e-mail: annafedorowicz@gmail.com

danie ultrasonograficzne może jednak nie uwidocznić złożeń w środkowej części moczowodu. Dlatego kojarzone jest ono zwykle z przeglądowym zdjęciem radiologicznym jamy brzusznej, na którym są widoczne nie tylko kamienie zawierające wapń, ale także cystynowe oraz struwitowe. Kamienie struwitowe są najczęściej kamieniami odlewowymi. Istotnych informacji na temat rodzaju złożeń dostarcza obecność w moczu składników mineralnych. Wśród nieprawidłowości w badaniach u osób z kamicą nerkową najczęściej stwierdza się hiperkalcurię, która z kolei jest najczęściej idiopatyczna, ale też może mieć charakter wtórny do innych schorzeń t.j. pierwotna nadczynność przytarczyc [1,2]. Pomimo, że stwierdzono czterokrotny wzrost rozpuszczenia bezobjawowej kamicy nerkowej u pacjentów z potwierdzoną PNP (pierwotną nadczynnością przytarczyc) w porównaniu do osób zdrowych [4], u większości pacjentów, u których stwierdzono dużą hiperkalcemię i hiperkalcurię bez innych czynników sprzyjających, nie pojawia się kamica nerkowa [5]. Pułapką diagnostyczną mogą stanowić przypadki normokalcemicznej PNP, gdzie niezwykle istotne dla prawidłowego rozpoznania jest wykluczenie innych przyczyn podwyższonego poziomu PTH przy prawidłowym lub obniżonym poziomie wapnia w surowicy [6]. Z kolei hiperkalcuria nerkowa może prowadzić do wtórnej nadczynności przytarczyc poprzez obniżenie stężenia wapnia w surowicy krwi. Jak wynika z powyższego, kamica nerkowa może być powiązana patogenetycznie zarówno z pierwotną, jak i wtórną nadczynnością przytarczyc poprzez mechanizmy regulujące homeostazę wapniową. Kamica nerkowa i nadczynność przytarczyc mogą również współistnieć niezależnie od siebie, mając całkowicie odrębne przyczyny i mechanizmy prowadzące do rozwoju choroby.

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) jest definiowana jako odwracalny stan zwiększonego wydzielania PTH w odpowiedzi na przewlekłą hipokalcemię lub w wyniku zaburzeń czynności receptora wapniowego. Najczęstszymi przyczynami WNP są przewlekła choroba nerek i zespół upośledzonego wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym [7, 8]. Głównymi regulatorami sekrecji PTH przez przytarczycy są kalceミア, fosfatemia i stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ w osoczu krwi. Hipokalcemia, hiperfosfatemia i niedobór $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ pobudza

ją sekrecję PTH, natomiast hiperkalcemia, hipofosfatemia i nadmiar $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ wykazuje działanie przeciwne t.j. zmniejszają sekrecję PTH [9]. Zasadnicze znaczenie w kontroli wydzielania PTH przez przytarczycy odgrywa ujemne sprzężenie zwrotne ze stężeniem wapnia zjonizowanego w osoczu [8]. Zwiększenie wydzielania PTH spowodowane hipokalcemią zachodzi tylko wtedy, gdy nie ma niedoboru magnezu [7]. Wzmoczone wydzielanie PTH działając na poziomie kości, nerek i przewodu pokarmowego (za pośrednictwem $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$) uruchamia mechanizmy przywracające normalne stężenie wapnia w surowicy. Parathormon w dużym stężeniu, w obecności $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ działając na poziomie kości wywołuje efekt głównie osteolityczny (osteoliza osteoklastyczna i osteocytowa), natomiast w stanach niedoboru aktywnych metabolitów witaminy D występuje oporność kości na osteolityczną aktywność PTH [7,8]. W nerkach PTH zwiększa syntezę $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ w cewkach bliższych i wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach dalszych, a hamuje wchłanianie zwrotne fosforanów. W jelitach PTH zwiększa wchłanianie wapnia i fosforu za pośrednictwem $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ [7]. Aktywny metabolit witaminy D ($1,25(\text{OH})_2\text{-D}$) działając na poziomie jelit, nerek, kości i przytarczyc pełni wiodącą rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. W odróżnieniu od PTH $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ stymuluje w nerkach zarówno zwrotne wchłanianie wapnia, jak i fosforanów. [10]. $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ hamuje syntezę i uwalnianie PTH poprzez hamowanie genu PTH przez receptor witaminy D (VDR). VDR działa jako aktywowany ligandem czynnik transkrypcyjny [9, 11]. Obraz kliniczny wtórnej nadczynności przytarczyc zależy od choroby podstawowej i czasu jej trwania. W odróżnieniu od pierwotnej nadczynności przytarczyc u chorych z WNP stężenie wapnia jest obniżone lub znajduje się na dolnej granicy normy. Wartość fosfatemii, fosfaturii oraz aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy zależy od przyczyny hipokalcemii. Hiperfosfatemia z hipofosfaturią stwierdza się w przewlekłej chorobie nerek oraz rzekomej niedoczynności przytarczyc, natomiast w chorobach powodujących trwałe uszkodzenie mięszu wątroby oraz w stanach niedoboru witaminy D obserwuje się hipofosfatemię. We WNP stwierdza się również zwykle małe lub na dolnej granicy normy stężenie 25OH-D . W przewlekłej chorobie nerek oraz rzekomej nie-

doczynności przytarczyc stężenie 25OH-D zwykle mieści się w granicach normy. Badania obrazowe mogą ujawnić powiększenie przytarczyc. Rozpoznanie ustala się na podstawie hipokalcemii i zwiększonego stężenia PTH w surowicy. Leczenie jest przyczynowe, a w razie braku możliwości leczenia przyczynowego stosuje się w leczeniu objawowym węglan wapnia, aktywne metabolity witaminy D lub jej analogi, niewapniowe związki chelatujące fosforany w przewodzie pokarmowym, kalcymimetyki [7, 8].

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na możliwość odrębnej patogenezy zespołu objawów występujących zazwyczaj w obrazie jednej jednostki chorobowej.

Opis przypadku

57-letnia kobieta została przyjęta do Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w styczniu 2010r. celem diagnostyki w kierunku pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP). W dzieciństwie nie miała problemów zdrowotnych. W czerwcu 2003r. u chorej wystąpiło lewostronne wodonercze ze znacznym poszerzeniem moczowodu. W trakcie hospitalizacji na Oddziale Urologicznym w wykonanej urografii stwierdzono również obecność nerki podkowiastej. Cystoskopia ujawniła wyższe, niesymetryczne położenie oraz nieznaczne zwężenie lewego ujścia moczowodowego. Rtg przeglądowe układu moczowego nie wykazało cieni złożeń mineralnych. Wykonane rtg klatki piersiowej bez istotnych patologii. Badanie ogólne moczu ujawniło obecność zakażenia układu moczowego (ZUM). Zalecono nitrofurantoinę. We wrześniu 2003 wystąpił kolejny epizod ZUM, z obecnością *Staphylococcus epidermidis* w mianie $10^7/\text{ml}$, wrażliwego na nitrofurantoinę i ofloksacynę. Podczas kolejnej hospitalizacji na Oddziale Urologicznym w październiku 2003 z powodu nawrotu dolegliwości wykonano operację m. Hendren oraz ureterocystoneostomię lewostronną metodą Michałowskiego. Kontrolne rtg przeglądowe układu moczowego i urografia nie wykazały obecności złożeń. W wykonanym badaniu histopatologicznym wycinków z moczowodu i pęcherza moczowego stwierdzono obecność przewlekłego ropnego zapalenia. W 2004r. wykonano kontrolną uroografię, w której stwierdzono prawidłową czynność wydzielniczą obu nerek oraz mierne poszerzenie podmiędziczekowego odcinka moczowodu. Wykonane po raz kolejny rtg przeglądowe

we układu moczowego nie wykazało cieni złogów mineralnych. W styczniu 2005 ponownie wystąpiły objawy infekcji dróg moczowych. W wykonanym posiewie moczu stwierdzono obecność *Staphylococcus chromogenes* w mianie 10^5 /ml. W 2005r. Chorą ponownie hospitalizowano na Oddziale Urologicznym celem wykonania badań kontrolnych. Stwierdzono zakażenie układu moczowego przy ujemnym posiewie moczu, w urografii wodonercze lewostronne, obecność złogów w dolnym kielichu nerki lewej, w cystoskopii zwężenie przeszczepionego ujścia moczowodu lewego, w rtg przeglądowym układu moczowego trzy cienie złogów mineralnych po stronie lewej, w USG układu moczowego zaawansowane wodonercze nerki lewej z widocznymi dużymi złogami o charakterze odlewu w kolbowatych kielichach. Poszerzono ujście lewego moczowodu, chorą skierowano do przezskórnej nefrolitotrypsji (PCNL), której nie wykonano z powodu nawrotu dolegliwości bólowych lewej okolicy lędźwiowej we wrześniu 2006r. Pacjentkę hospitalizowano po raz kolejny i w wykonanych badaniach (rtg przeglądowe układu moczowego, USG jamy brzusznej, KT jamy brzusznej) stwierdzono wodonercze oraz obecność złogów odlewowych po stronie lewej, a także obecność złogu w pęcherzyku żółciowym. Wykonany posiew moczu był jałowy. Chorą skierowano ponownie do PCNL, którą wykonano w październiku 2007r. Analiza składu kamienia usuniętego z miedniczki nerki lewej wykazała, że głównym składnikiem był fosforan amonowo-magnezowy (struwit) (50%), występował również szczawian wapnia (30%). Od września 2008r. chora była diagnozowana w Poradni Endokrynologicznej z powodu utrzymujących się podwyższonych wartości PTH intact (między 96 a 195pg/ml), przy prawidłowych poziomach wapnia całkowitego i fosforu w surowicy. W wykonanym w maju 2008r. USG tarczycy stwierdzono drobne zmiany: w górnym biegunie płata prawego zmiana normoechogenna 8mm, w dolnym biegunie płata lewego zmiana o nieco obniżonej echogeniczności 7 mm. W scyntygrafii przytarczyc ^{99m}Tc -MIBI, wykonanej w marcu 2009r. nie uwidoczniło typowego gromadzenia znacznika w przytarczycach Chorą skierowano do Kliniki celem dalszej diagnostyki utrzymujących się podwyższonych wartości PTH.

W Klinice Endokrynologii w badaniu fizykalnym poza otyłością (BMI - 37

kg/m²) oraz żyłakami kończyn dolnych nie stwierdzono nieprawidłowości. W wywiadzie chora podawała nadciśnienie tętnicze od 3 lat, utrwalone migotanie przedsionków od 2 lat (w zapisie EKG przy przyjęciu migotanie przedsionków z akcją komór 75-150/min). Pacjentka przyjmowała przewlekłe bisoprolol, pantoprazol, acenokumarol oraz 1 x w tygodniu furosemid z suplementacją potasu. W wywiadzie rodzinnym podawała nowotwór płuca u ojca oraz udar mózgu, prawdopodobnie krwotoczny u matki i brata. Wśród nieprawidłowości w badaniach biochemicznych wykazano: obniżony poziom wapnia zjonizowanego w surowicy: 0,91 mmol/l (N: 0,98-1,13 mmol/l) i obniżony poziom fosforu w surowicy: 0,82 mmol/l (N: 0,87-1,45 mmol/l). Stężenia wapnia całkowitego oraz magnezu w surowicy oraz wapnia i fosforanów nieorganicznych w dobowej zbiórce moczu były prawidłowe i wynosiły odpowiednio: wapń całkowity - 2,35 mmol/l (N: 2,02-2,61 mmol/l), magnez - 0,87 mmol/l (N: 0,70-1,05 mmol/l), w dobowej zbiórce moczu: wapń - 3,02 mmol/24h (N: 2,5-6,2 mmol/24h), fosfor - 21,34 mmol/24h (13,5-70 mmol/24h). Ponadto w badaniu ogólnym moczu stwierdzono: pH 8, białko 0,72 g/l, liczne erytrocyty wpw, 10-20 leukocytów wpw oraz obecność dość licznych trójfosforanów amonowo-magnezowych. Wynik posiewu moczu był bakteriologicznie i mykologicznie ujemny, przedłużona inkubacja na specjalnej pożywce nie ujawniła obecności *Corynebacterium urealiticum*. Nie stwierdzono również obecności chlamydii i ureaplazmy w wymazie z cewki moczowej. Parametry nerkowe, glukoza na czczo, krzywa cukru, profil lipidowy osocza oraz fosfataza alkaliczna były prawidłowe a wskaźnik INR terapeutyczny (2,92). Badania hormonalne ujawniły nieznacznie podwyższony poziom parathormonu (PTH): 73,8 pg/ml (N: 15-65 pg/ml), niski poziom 25OH-D₃: 8,07 ng/ml (N: 30-80 ng/ml) oraz prawidłowe stężenie TSH-1,99 uIU/ml (N: 0,3-4,3 uIU/ml). W USG tarczycy stwierdzono obecność 4 zmian ogniskowych: w płacie prawym zmianę hipoechogenną o wymiarach 0,7 x 0,7 x 0,7 cm, na granicy płata lewego i cieśni zmianę hipoechogenną o wymiarach 1,9 x 0,9 x 1,3 cm z cechami zwyrodnienia torbielowatego, w płacie lewym zmianę hipoechogenną o wymiarach 0,7 x 0,5 x 0,8 cm z cechami zwyrodnienia torbielowatego, w cieśni zmianę o charakterze torbieli prostej i wielkości 0,4 cm. Nie uwidoczniło zmian odpowiadających

powiększonym przytarczycom. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową zmiany zlokalizowanej na granicy płata lewego i cieśni. Otrzymany wynik cytologiczny w ilości 5 rozmazów był nie-diagnostyczny. W wykonanym miesiąc przed hospitalizacją USG jamy brzusznej z odchył od normy stwierdzono: obecność złogu w pęcherzyku żółciowym, progresję wielkości złogów w miedniczce nerki lewej w stosunku do opisywanych w USG wykonanym w marcu 2008r., obecność dużych kamieni we wszystkich grupach kielichów nerki lewej - największe w kielichach górnych do 18 mm. Moczowód nerki lewej kręty, poszerzony do 20 mm, zwęża się przypęcherzowo, bez uchwytnej przyczyny. Nerka prawa bez obecności złogów, nieznacznie poszerzony UKM. Po mikcji stwierdzono: zaleganie moczu w pęcherzu ok. 100 ml, zmniejszenie poszerzenia lewego moczowodu do 6mm, ustąpienie poszerzenia UKM nerki prawej. Wykonane badanie densytometryczne wykazało osteopenię bliższego odcinka kości udowej - 24% ubytku gęstości kości (T score minus 1, 68 SD).

Na podstawie obrazu klinicznego (dieta ubogowapniowa i niskobiałkowa, niska ekspozycja na promieniowanie słoneczne) oraz wyników badań laboratoryjnych (obniżony poziom wapnia zjonizowanego i fosforu w surowicy, prawidłowy poziom wapnia (dolna granica normy) i fosforu w dobowej zbiórce moczu, podwyższony poziom PTH i niski poziom 25OH-D₃ w surowicy) rozpoznano niedobór witaminy D z wtórną nadczynnością przytarczyc oraz współistniejącą niezależnie kamicią nerkową. Chorej zalecono leczenie preparatami wapnia i witaminy D oraz okresowe kontrole w Poradni Przyklinicznej. W wykonanych po 6 tygodniach badaniach kontrolnych oznaczono poziom wapnia całkowitego- 2,37 mmol/l, wapnia zjonizowanego- 0,91 mmol/l, oraz fosforanów nieorganicznych -1,08 mmol/l. Poziom PTH intact wyniósł 143,4 pg/ml. Pacjentka przyznała się do przerwania leczenia preparatami wapnia i witaminy D, których nie przyjmowała od ok. 3 tygodni.

Omówienie

W każdym przypadku nawrotowej kamicy nerkowej należy określić obecność czynników ryzyka oraz przeprowadzić pełne postępowanie diagnostyczne [2]. U pacjentki analiza usuniętego złogu wykazała występowanie struwitu (w 50%)

oraz szczawianu wapnia (30%). Obecność wady anatomicznej nerek i wodonercza z poszerzeniem lewego moczowodu oraz pojawienie się kamicy struwitowej po przebytych zabiegach operacyjnych w obrębie układu moczowego a także nawrotowy charakter zakażeń układu moczowego, przy prawidłowym dobowym wydalaniu wapnia z moczem, pozwala jednoznacznie wskazać na zakażenie układu moczowego bakteriami produkującymi ureazę. Jak wyżej wspomniano w układzie moczowym często tworzą się złoży mieszane. W tym przypadku obecność dodatkowo szczawianu wapnia najpewniej wynika ze zwiększonego wydalania kwasu szczawianowego spowodowanego dietą niskowapniową [3,12]. Co ciekawe, od czasu stwierdzenia kamicy nerkowej u chorej, wykonywane podczas nawracających zakażeń układu moczowego posiewy moczu były ujemne. Biorąc pod uwagę czynniki ryzyka (zabiegi operacyjne w obrębie dróg moczowych, antybiotykoterapia, hospitalizacje) za najbardziej prawdopodobny czynnik etiologiczny zakażeń układu moczowego u opisanej pacjentki można uznać *Corynebacterium urealyticum*. *C. urealyticum* należy do fizjologicznej flory skóry człowieka i wywołuje głównie zakażenia układu moczowego (zapalenie pęcherza, odmiedniczkowe zapalenie nerek, bezobjawowa bakteriuria), przede wszystkim w warunkach szpitalnych. Duże ilości wytwarzanej przez *C. urealyticum* ureazy mogą spowodować powstanie w zakażonym moczu złągów struwitowych nawet w ciągu 24 godzin [12]. Do czynników predysponujących należą: zabiegi operacyjne w obrębie dróg moczowych, długotrwała antybiotykoterapia, immunotransplatacja nerki. Niewiele jest dotychczas doniesień na temat zakażeń z udziałem *C. urealyticum*, co może wynikać z trudności w hodowli tego drobnoustroju, gdyż w odróżnieniu od typowych uropatogenów, *C. urealyticum* wymaga podłoża selektywnego wzbogaconego krwią, inkubacji do 72 h oraz atmosfery wzbogaconej CO₂. Jest oporny na trimetoprim/sulfametoksazol i nitrofurantoinę, a także w większości na β-laktamy, aminoglikozydy, fluorochinolony i tetracykliny [13]. Wykonany w standardowych warunkach posiew moczu nie wykaże więc obecności *C. urealyticum*, czego wynikiem będzie brak skuteczności leczenia zakażenia układu moczowego. Leczenie kamicy struwitowej wymaga przede wszystkim całkowitego usunięcia złągów

celem eliminacji ewentualnego rezerwuaru bakterii oraz korekty anatomicznych lub czynnościowych czynników ryzyka. W leczeniu zachowawczym stosuje się antybiotykoterapię zgodnie z antybiogramem, celem wyjałowienia moczu, metioninę w dawce 1-3 g/d, witaminę C 1,5-3,0 g/d, chlorek amonu 2-3 g/d, sok żurawinowy. W zapobieganiu i leczeniu kamicy wapniowej ograniczenie podaży wapnia nie jest zalecane. W wielu badaniach wykazano, że większe spożycie wapnia jest w rzeczywistości związane z mniejszą liczbą przypadków kamicy wapniowej zarówno u mężczyzn jak i u kobiet. W czasie stosowania diety niskowapniowej w porównaniu do diety o prawidłowej zawartości wapnia, pomimo zmniejszenia stężenia wapnia w moczu, ryzyko kamicy jest większe, ponieważ większe jest wydalanie szczawianów. Wynika to z faktu, że wapń obecny w przewodzie pokarmowym ma zdolność wiązania szczawianów [1-3,21].

W trakcie diagnostyki zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej stwierdzono u chorej znacznie obniżony poziom 25OH-D₃: 8,07 ng/ml. Oznaczenie stężenia 25-hydroksywitaminy D w surowicy krwi jest najlepszym biochemicznym wskaźnikiem odzwierciedlającym zasoby witaminy D w organizmie. Zaobserwowano, że wydzielanie PTH jest minimalne, a efektywność wchłaniania wapnia w jelitach największa przy stężeniu 25OH-D przekraczającym 30 ng/ml (75 nmol/l). Stało się to podstawą uznania za minimalne prawidłowe stężenie 25OH-D wartości 30 ng/ml (75 nmol/l). Wartości 21-29 ng/ml uważa się za niewystarczające, ponieważ nie powodują odpowiedniej supresji wydzielania PTH (iPTH zaczyna znacząco rosnąć) i nie wiążą się też z optymalnym wchłanianiem wapnia w jelitach. Oznaczenie u pacjentki stężenie 25OH-D w surowicy wskazuje na ciężki niedobór witaminy D, który rozpoznawany jest przy wartości <10 ng/ml. Niedobór witaminy D jest na świecie jest częsty wśród osób we wszystkich grupach wiekowych i ma tendencję wzrostową. W ciągu ostatnich 10 lat zaobserwowano znaczący spadek poziomów 25OH-D w surowicy w populacjach światowych [14, 15, 16]. W Europie niedobór witaminy D stwierdzono u 32,1% osób, a niewystarczający jej poziom aż u 79,6% badanych [10]. W Polsce również u znacznego odsetka osób z różnych grup wiekowych stwierdza się niedobór witaminy D [17]. Do przyczyn niedoboru witaminy D należą: zmniejszona podaż z pożywieniem,

upośledzona synteza skórna, upośledzona 25-hydroksylacja witaminy D u chorych z mięsowym uszkodzeniem wątroby, upośledzona 1α-hydroksylacja u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek przy wartości GFR poniżej 60 ml/min./1,73m², niedostateczne wchłanianie witaminy D z przewodu pokarmowego u chorych z żółtaczką zastoinową lub zespołem upośledzonego wchłaniania, zwiększona inaktywacja witaminy D u chorych przyjmujących niektóre leki przeciwpadaczkowe (pochodne hydantoiny i kwasu barbiturowego), hiperfosfatemia, oporność na witaminę D, ostra lub przewlekła niewydolność nerek, zespół lizy nowotworów [7,8,10]. Znaczna część witaminy D₃ (cholekalcyferolu) znajduje się w pokarmach (tłuste ryby nie hodowlane, np. łosoś, jaja, wątroba zwierzęca, produkty mleczne) i ulega wchłanianiu w ponad 80% w przewodzie pokarmowym, głównie w odcinku czczym jelita cienkiego. Natomiast większa część (około 80%) znajdującej się w ustroju witaminy D₃ pochodzi z syntezy skórnej. Witamina D₂ (ergokalcyferol) dostarczana jest do organizmu tylko doustnie w spożytych pokarmach roślinnych oraz grzybach. Jedyną drogą osiągnięcia stężenia 25(OH)D > 30 ng/ml (>75 nmol/l) bez dodatkowej suplementacji jest regularna ekspozycja na słońce [10, 14]. W naszej szerokości geograficznej synteza skórna zachodzi od kwietnia do września, przy zapewnieniu minimum 15-minutowej ekspozycji na słońce 18% powierzchni ciała (odsłonięte przedramiona i częściowo nogi) w godzinach 10-15, bez stosowania filtrów ochronnych. Natomiast od października do marca synteza skórna praktycznie nie zachodzi. Powszechne dziś stosowanie kremów z filtrami przeciwsłonecznymi może redukować wydajność syntezy skórnej pod wpływem promieniowania UVB nawet o 90% [17]. Jednak na syntezę skórą witaminy D mają wpływ także inne czynniki, t.j. zanieczyszczenie środowiska, wpływy genetyczne [18,19]. Coraz większa jest ilość dowodów na wysoką częstość występowania niedoboru witaminy D również w krajach o obfitym nasłonecznieniu oraz u osób młodych [20, 21]. U opisywanej pacjentki w wywiadzie stwierdzono niską ekspozycję na słońce, stosowanie diety ubogiej w witaminę D oraz brak suplementacji witaminy D₃. Obliczone u chorej BMI pozwala ponadto rozpoznać otyłość. W wielu badaniach wykazano, że osoby otyłe mają istotnie niższe stężenie 25-hydroksywitaminy D

[25OH-D] niż osoby o prawidłowej masie ciała oraz częściej występuje u nich niedobór witaminy D, co prawdopodobnie wynika głównie z kumulacji witaminy D w tkance tłuszczowej oraz upośledzonej syntezy skórnej [10,22,23]. Niedobór witaminy D prowadzi do hipokalcemii, rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc i hipofosfatemii. Występowanie tych trzech zaburzeń stwierdzono u opisywanej chorej. Skutki pierwotnych niedoborów witaminy D dla kości (osteomalacja - zaburzenie mineralizacji przy prawidłowej masie kostnej i osteoporoza - zmniejszenie masy kostnej prawidłowo zmineralizowanej) zależą od stężenia 25OH-D we krwi. Należy podkreślić, że okres pełnoobjawowego niedoboru witaminy D poprzedzony jest zazwyczaj wieloletnim okresem subklinicznych zmian niecharakterystycznych. Stężenie 25OH-D w zakresie 5-10 ng/ml (12,5-25 nmol) powoduje umiarkowane podwyższenie PTH i obniżenie stężenia 1,25(OH)₂-D, co doprowadza do szybkiego obrotu kostnego i obniżenia masy kostnej [10]. Jest to zgodne z zaobserwowaną w opisywanym przypadku osteopenią stwierdzoną w badaniu densytometrycznym.

Obecnie wyraźnie podkreśla się 2 etapy diagnostyki i leczenia niedoboru witaminy D. W pierwszej kolejności zaleca się oznaczenie stężenia wapnia w surowicy, 25OH-D i poziomu iPTH celem stwierdzenia obecności niewystarczającej ilości lub niedoboru witaminy D oraz nasilenia wtórnej nadczynności przytarczyc, jeżeli jest obecna. Następnie należy wykluczyć współistniejącą hiperkalcemię, hiperkalcymię i pierwotną nadczynność przytarczyc. Pierwszy etap leczenia polega na przywróceniu poziomu 25OH-D ponad 30 ng/ml. Drugim etapem jest utrzymanie stężenia 25OH-D surowicy w tym zakresie. Należy również pamiętać o powtórnych oznaczeniu poziomu iPTH w surowicy w celu upewnienia się, czy nie zwiększył się w stosunku do poziomu wyjściowego, co mogłoby być przejawem współistnienia nierzadko występującej pierwotnej nadczynności przytarczyc [14]. W ciężkim niedoborze witaminy D zaleca się stosowanie dawek leczniczych przez 3 miesiące u dorosłych - do 7000 IU/24 h. W trakcie leczenia istnieje konieczność monitorowania poziomów 25OH-D, fosfatazy alkalicznej, wapnia w surowicy oraz wydalania wapnia z moczem co 1-3 miesiące [17]. Po uzyskaniu docelowego poziomu witaminy D należy dążyć do jego utrzymania stosując profilaktykę. W profilaktyce niedoboru wita-

miny D zaleca się, by podaż witaminy D z żywności i/lub preparatów farmaceutycznych wynosiła 800-1000 IU/24 h w okresie od października do marca, a także w miesiącach letnich, jeżeli nie jest zapewniona wystarczająca synteza skórna witaminy D. U osób po 65. roku życia ze względu na obniżoną syntezę skórą oraz udowodnione działanie zapobiegające złamaniom i upadkom zaleca się suplementację witaminy D w dawce 800-1000 IU/24 h przez cały rok [17]. Jeśli stężenie 25OH-D nie normalizuje się w ciągu 10-12 tyg., powtarza się schemat suplementacji i monitorowania. Jeżeli poziom 25OH-D w surowicy nadal jest poniżej wartości prawidłowych po 20-24 tyg. uzupełniania witaminy D, wtedy należy podjąć poszukiwanie i leczenie zaburzeń wchłaniania tłuszczów w jelitach [14]. Istnieją dane, że suplementacja wapniem i witaminą D może wspomóc walkę z nadciśnieniem tętniczym, które również występuje u pacjentki. Ostatnio wykazano wzrost skorygowanej śmiertelności z wszystkich przyczyn u osób z poziomem 25OH-D w surowicy poniżej 30 ng/ml, zwłaszcza u kobiet, który można przypisać głównie zgonom z powodu chorób układu krążenia w tej populacji. Częstość występowania choroby wieńcowej, niewydolności serca, choroby tętnic obwodowych znacznie wzrasta wraz ze spadkiem poziomu 25OH-D w surowicy poniżej 30 ng/ml [14]. Obecnie wiadomo, że wpływ witaminy D na ryzyko chorób układu krążenia może się wiązać z jej oddziaływaniem na układ renina-angiotensyna, i że witamina D pełni tu rolę negatywnego regulatora wewnątrzwydzielniczego, poprzez hamowanie ekspresji genu kodującego reninę. Istnieją również doniesienia, z których wynika, że niedobór witaminy D zwiększa ryzyko nadmiernego spadku poziomu HDL, sprzyja wzrostowi triglicerydów we krwi, dyslipidemii, cukrzycy i innych chorób mieszczących się pod pojęciem zespołu metabolicznego [24,25]. Witaminie D przypisuje się ponadto działanie przeciwnowotworowe szczególnie w nowotworach jelita grubego, sutka i gruczołu sterczowego a także modulujący wpływ na odpowiedź immunologiczną i przeciwzapalną ustroju, regulację rozwoju i funkcji skóry oraz włosów, a także czynność mięśni szkieletowych [9]. Powyższe fakty dowodzą, jak ważne jest, by poziom witaminy D był uzupełniany, szczególnie przez osoby otyłe. Ważna jest również odpowiednia dobowo podaż wapnia. U kobiet po menopauzie zapotrzebowanie dobowe na wapń

wynosi 1500 mg. Ze względu na obecne nawyki żywieniowe zazwyczaj nie jest możliwe pokrycie tego zapotrzebowania dietą (mleko i jego przetwory). Dlatego też stosuje się suplementację preparatami wapnia w dawce dobowej 500-1000 mg w przeliczeniu na wapń elementarny [2]. Istnieją też doniesienia, że u osób starszych spożycie wapnia większe niż 800 mg/d może nie być konieczne, o ile podaż witaminy D jest odpowiednia [26]. Wykazano również, że wapń z przetworów mlecznych powoduje zmniejszenie poposiłkowej lipemii, prawdopodobnie na skutek redukcji absorpcji tłuszczu, czego nie obserwowano podczas podawania suplementów diety w postaci trudno rozpuszczalnych węglanów wapnia [24]. Fakt ten jest szczególnie istotny w przypadku osób otyłych.

Brak efektu zaleconego leczenia u pacjentki w głównej mierze wynika z dłuższych przerw w przyjmowaniu preparatów wapnia i witaminy D. Można zastanawiać się również, czy stosowanie inhibitora pompy protonowej nie zmniejsza wchłaniania wapnia poprzez zahamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku mogące utrudniać uwalnianie jonów wapnia z pokarmu i soli wapniowych. Wykazano jednak, że w praktyce obecność kwasów organicznych w przyjmowanych posiłkach zapewnia w świetle proksymalnego odcinka jelita czczego umiarkowanie niskie pH wystarczające do rozpuszczenia i jonizacji soli wapnia oraz jego prawidłowego wchłaniania, nawet przy całkowitej achlorhydrii. Kwas solny jest więc nieodzowny jedynie dla prawidłowego wchłaniania wapnia z trudno rozpuszczalnych soli przyjmowanych na czczo [27]. Wzrost poziomu PTH w obserwacji późniejszej z utrzymującym się niskim stężeniem wapnia zjonizowanego oraz normalizacją poziomu fosforu świadczy o częściowym efekcie leczenia i pośrednio potwierdza wtórną przyczynę podwyższonych wartości PTH.

W diagnostyce różnicowej przyczyn hipokalcemii związanej z wysokim stężeniem PTH w surowicy należy uwzględnić: niedostateczną podaż wapnia w pokarmach (dieta bezwapniowa lub bogata w fityniany), upośledzone wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego (zespół upośledzonego wchłaniania lub trawienia, niedobory witaminy D, przewlekła sterydoterapia), nadmierne odkładanie się wapnia w kościach lub w tkankach miękkich (wzrost wydzielania kalcytoniny (rak rdzeniasty tarczycy),

zespół „głodnych kości” po usunięciu gruczolaka przytarczyc, stosowanie bisfosfonianów, ostre zapalenie trzustki, nadmierną utratę wapnia z moczem (kwasice cewkowe, furosemid, wzmożona sekrecja kalcytoniny, hiperkalciuria idiopatyczna), bezwzględny lub względny niedobór witaminy D, oporność na parathormon (np. rzekoma niedoczynność przytarczyc, hipomagnezemia) oraz ciężkie, ostre stany chorobowe [7,8,28]. Na podstawie danych klinicznych i przeprowadzonych badań u pacjentki wykluczono wszystkie powyższe przyczyny z wyjątkiem bezwzględnego niedoboru witaminy D. Biorąc pod uwagę prawidłowe stężenie wapnia całkowitego u pacjentki, powinno się uwzględnić w diagnostyce różnicowej normokalcemiczną PNP. Przypuszcza się, że pacjenci z normokalcemiczną postacią pierwotnej nadczynności przytarczyc stanowią najwcześniejszą manifestację PNP i są obciążeni większą liczbą powikłań w późniejszej obserwacji [29]. Należy pamiętać również, że przy współistnieniu PNP i niedoboru witaminy D stężenie wapnia w surowicy może utrzymywać się w granicach normy, ale dobowe wydalanie z moczem może być zmniejszone. Jednak do rozpoznania normokalcemicznej PNP, w której poziom wapnia w surowicy jest stale prawidłowy, a stężenie PTH jest stale podwyższone, musi być podjęte rygorystyczne poszukiwanie przyczyn wtórnej nadczynności przytarczyc. Jak wykazano, wielu pacjentów z normokalcemiczną PNP jest zwykle pacjentami z hiperkalcemiczną PNP ze współistniejącym niedoborem witaminy D, który obniża poziom wapnia w surowicy do zakresu normy referencyjnej. Tacy pacjenci stają się hiperkalcemiczni po uzupełnieniu niedoboru witaminy D. Dopiero brak niedoboru witaminy D lub innych przyczyn

wtórnej nadczynności przytarczyc oraz prawidłowy poziom wapnia zjonizowanego u pacjentów pozostających w stałej kontroli potwierdza rozpoznanie normokalcemicznej PNP [30].

Piśmiennictwo

- Talalaj M, Toboła M, Marciniowska-Suchowierska E.** Kamica układu moczowego - prewencja i leczenie farmakologiczne. *Postępy Nauk Medycznych* 2009; 5: 387-394.
- Szczekliak A.** *Choroby Wewnętrzne*. T. 2. Kraków. Med Prakt 2006: 1325-1331
- Hall PM.** Nephrolithiasis: Treatment, causes, and prevention. *Cleve. Clin. J. Med.*, 2009 Oct; 76: 583-591.
- Suh JM, Cronan JJ, Monchik JM.** Primary hyperparathyroidism: is there an increased prevalence of renal stone disease? *Am. J. Roentgenol* 2008; 191: 908-911.
- Berger AD, Wu W, Eisner BH et al.** Patients with primary hyperparathyroidism-why do some form stones? *J Urol* 2009; 181: 2141-5. Epub 2009 Mar 17.
- Eastell R, Arnold A, Brandi ML et al.** Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 340-350.
- Szczekliak A, red.** *Choroby Wewnętrzne*. T. 1. Kraków. Med Prakt 2005: 1083: 1090-1091.
- Syrenicz A, red.** *Endokrynologia w codziennej praktyce lekarskiej*, Szczecin, Pomorska Akademia Medyczna, 2009: 259-294.
- Kokot F, Franek E.** Postępy w badaniach nad gospodarką wapniowo-fosforanową - część I. *Post Nauk Med* 2007; 5: 168-174.
- Walicka M, Jasik A, Paczyńska M i wsp.** Niedobór witaminy D - problem społeczny. *Post Nauk Med* 2008; 1: 14-22.
- Bikle D.** Nonclassic Actions of Vitamin D. *J. Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34. Epub 2008 Oct 14.
- Eberdt-Goląbek B.** Kamica układu moczowego (cz. I). Niemetaboliczne czynniki powstawania kamicy moczowej. *Urol Polska* 2005; 58: 3.
- Mikucka A, Gospodarek E, Paprzycka M.** *Corynebacterium Urealyticum* w zakażeniach szpitalnych. *Urol Pol* 2000; 53: 2.
- Adams JS, Hewison M.** Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 471-478.
- Bordelon P, Ghetu MV, Langan RC.** Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009; 80: 841-6
- Vieth R, Ladak Y, Walfish PG.** Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 185-191.
- Charzewska J, Chlebna-Sokół D, Chybicka A i wsp.** Aktualne (2009) polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoboru witaminy D. *Medycyna Praktyczna Pediaatria* 2010; 1: 40-46.
- Snellman G, Melhus H, Gedeberg R et al.** Seasonal genetic influence on serum 25-hydroxyvitamin D levels: a twin study. *PLoS One* 2009; 4: e7747.
- Manicourt DH, Devogelaer JP.** Urban tropospheric ozone increases the prevalence of vitamin D deficiency among Belgian postmenopausal women with outdoor activities during summer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3893-9. Epub 2008 Jul 15
- Schoenmakers I, Goldberg GR, Prentice A.** Abundant sunshine and vitamin D deficiency. *Br J Nutr* 2008; 99: 1171-1173.
- Calatayud M, Jódar E, Sánchez R et al.** Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population. *Endocrinol Nutr* 2009; 56: 164-9. Epub 2009 Jun 11
- Snijder MB, van Dam RM, Visser M et al.** Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4119-23. Epub 2005 Apr 26
- Linnebur SA, Vondracek SF, Vande Griend JP et al.** Prevalence of vitamin D insufficiency in elderly ambulatory outpatients in Denver, Colorado. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5: 1-8.
- Kosińska J, Billing-Marczak K, Krotkiewski M.** Nowe nieznanne funkcje witaminy D. *Med Rodz* 2008; 2: 34-47.
- Kim MK, Kang MI, Oh KW et al.** The association of serum vitamin D level with presence of metabolic syndrome and hypertension in middle-aged Korean subjects. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2010 Feb 23; Epub ahead of print
- Gau JT, Clay S, Carlsen W.** Parathyroid Hormone, Vitamin D, and Calcium Intake. *JAMA* 2006; 295: 1769.
- Sikorski T, Marciniowska-Suchowierska E.** Osteoporoza wtórna w chorobach przewodu pokarmowego z perspektywy minionych 5 lat. *Post Nauk Med* 2008; 6: 366-380.
- Thakker RV.** Hypocalcaemia. Meet-the-professor handouts, ENDO 2005.
- Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR et al.** Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3001-3005. Epub 2007 May 29.
- Silverberg SJ, Lewiecki ME, Mosekilde L et al.** Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 351-365.