

Podstawy zaburzeń gospodarki wapniowo- fosforanowej i choroby przystalczyc

Jadwiga Szymczak

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Rola fosforu w ustroju

- Podstawowy składnik kośćca
- Składnik kwasów nukleinowych, fosfolipidów, błon komórkowych, związków wysokoenergetycznych
- Bierze udział w:
 - regulacji osteogenezy i osteolizy, biosyntezy wit. D
 - procesach glikolizy i glikogenezy
 - fosforylacji białek co jest istotą przetwarzania bodźców hormonalnych

Fosfor- stanowi ok. 1% masy ciała

- 85% – w kościach (hydroksyapatyt i fosfoproteiny tkanki podporowej kości)
- 6% - w mięśniach
- 9% - inne tkanki

Łatwo dostępny z pokarmów, dobrze się wchłania w przewodzie pokarmowym, jego niedobór występuje niezwykle rzadko.

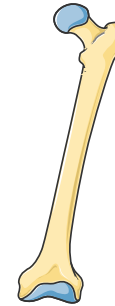
Rola wapnia w ustroju

- Składnik kości, błon komórkowych, organelli komórkowych
- Wpływa na:
 - przewodnictwo nerwowe i nerwowo-mięśniowe
 - kurczliwość mięśni
 - krzepnięcie krwi
 - czynność enzymów
 - wydzielanie i czynność hormonów

Formy wapnia u człowieka

Hydroksyapatyt ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) w kościach

99%



Wapń w surowicy i płynach pozakomórkowych:

45 % - wolny, zjonizowany ← forma fizjologicznie
aktywna

45% - związany z białkami (głównie albuminy)

10% - połączony z anionami (np. cytryniany, siarczany,
fosforany)

wapń całkowity
w badaniu krwi

Organizm człowieka zawiera około 1200 g wapnia

Stężenie wapnia w surowicy









W zaburzeniach białkowych stężenie wapnia całkowitego może się zmieniać, ale stężenie wapnia zjonizowanego pozostaje stałe → oznaczyć Ca^{+2} , albo skorygować oznaczenie:

Wapń skorygowany = całkowity wapń zmierzony (mg/dl) + 0,8 x (4 - albuminy (g/dl))

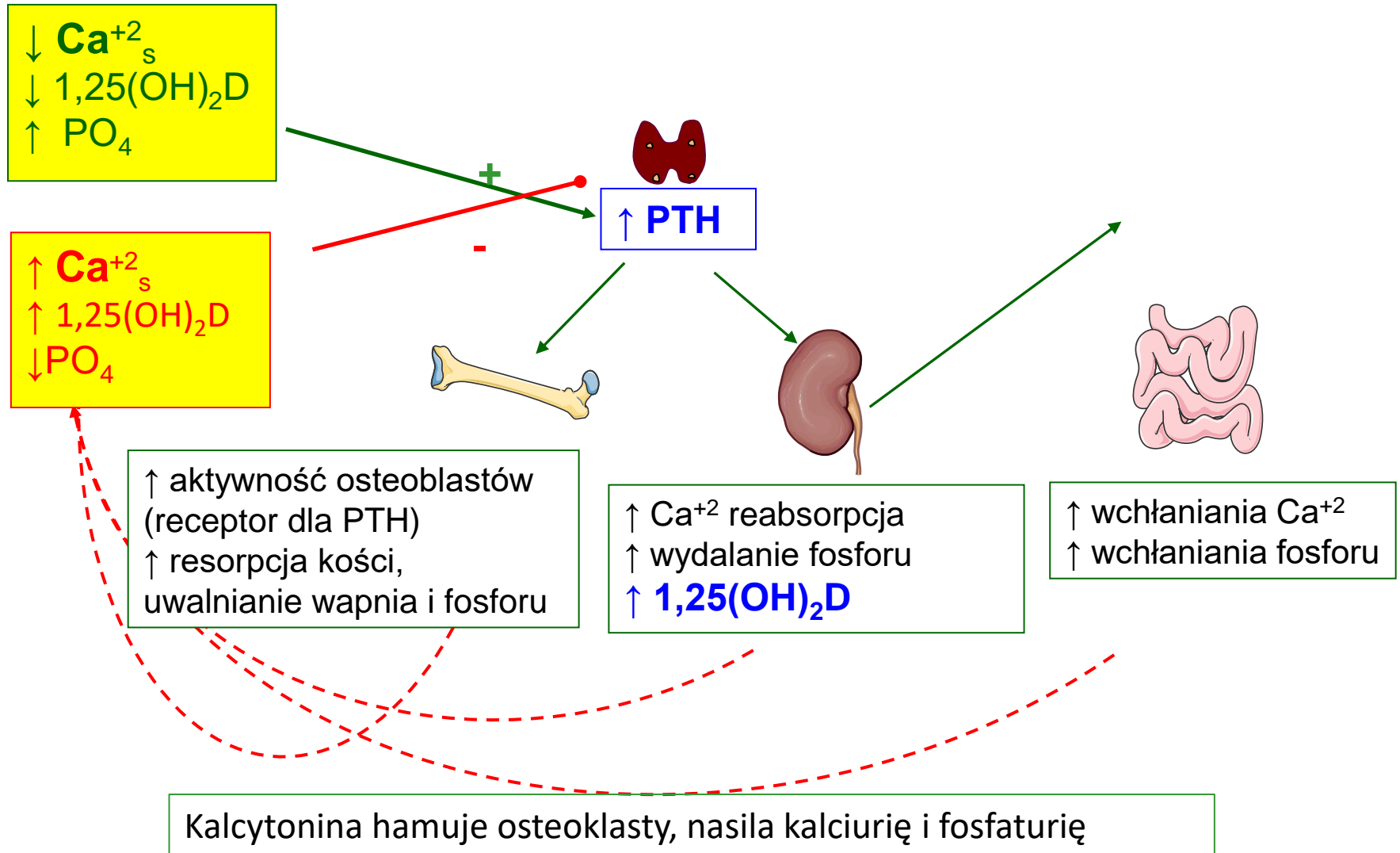
Wiązanie wapnia z białkami zależy też od pH krwi:

- kwasica - $\uparrow \text{Ca}^{+2}$
- zasadowica - $\downarrow \text{Ca}^{+2}$ (np. tężyczka hiperwentylacyjna)

Główne regulatory równowagi wapniowo-fosforanowej

	Surowica	
	Wapń	Fosfor
Parathormon (PTH) <ul style="list-style-type: none">• zwiększa uwalnianie wapnia i fosforu z kości• stymuluje tworzenie aktywnej wit. D w nerkach (aktywacja 1 α hydroksylazy)• zmniejsza kalciurię, zwiększa fosfaturię		
Witamina D <ul style="list-style-type: none">• zwiększa wchłanianie wapnia i fosforu z przewodu pokarmowego		
Kalcytonina (niewielkie znaczenie fizjologiczne) <ul style="list-style-type: none">• zmniejsza resorpcję kości• zmniejsza wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego• nasila kalciurię i fosfaturię		
FGF 23 (czynnik wzrostu fibroblastów 23) <ul style="list-style-type: none">• zwiększa fosfaturię• hamuje przekształcenie 25(OH)D do 1,25 (OH)₂D		

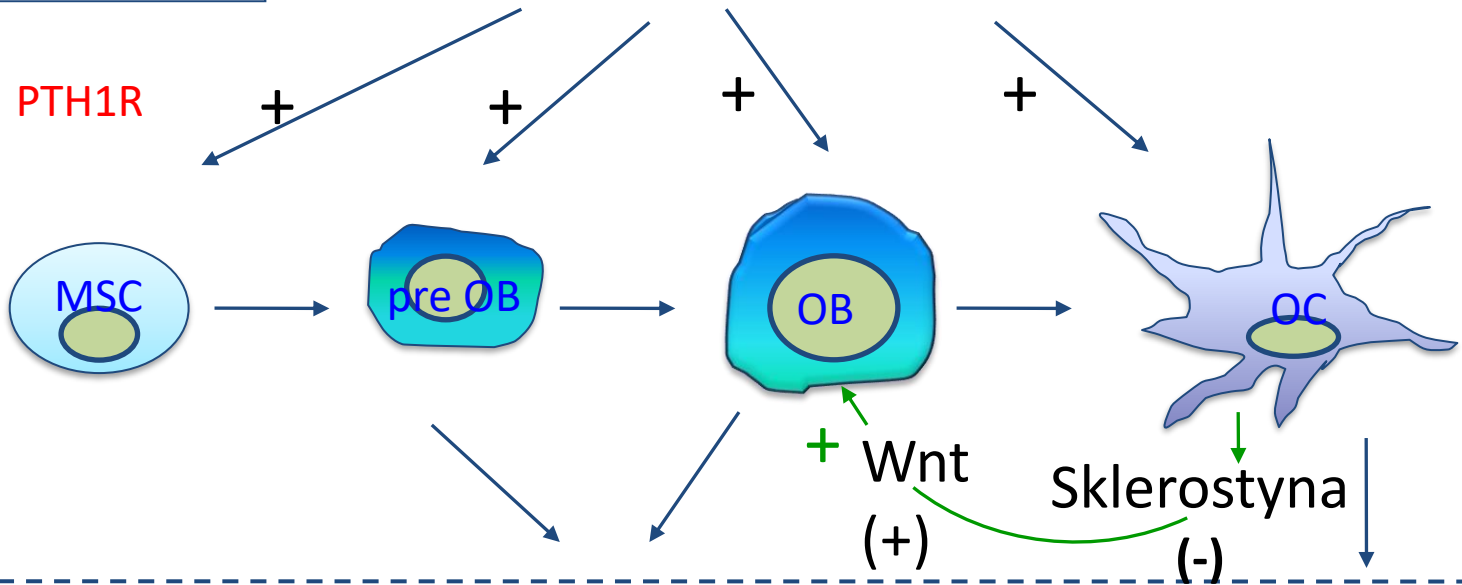
Podstawowa regulacja równowagi wapniowo-fosforanowej



anaboliczny

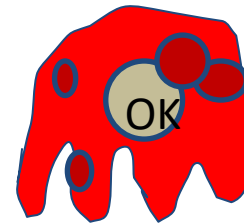
wpływ PTH na kości

PTH1R



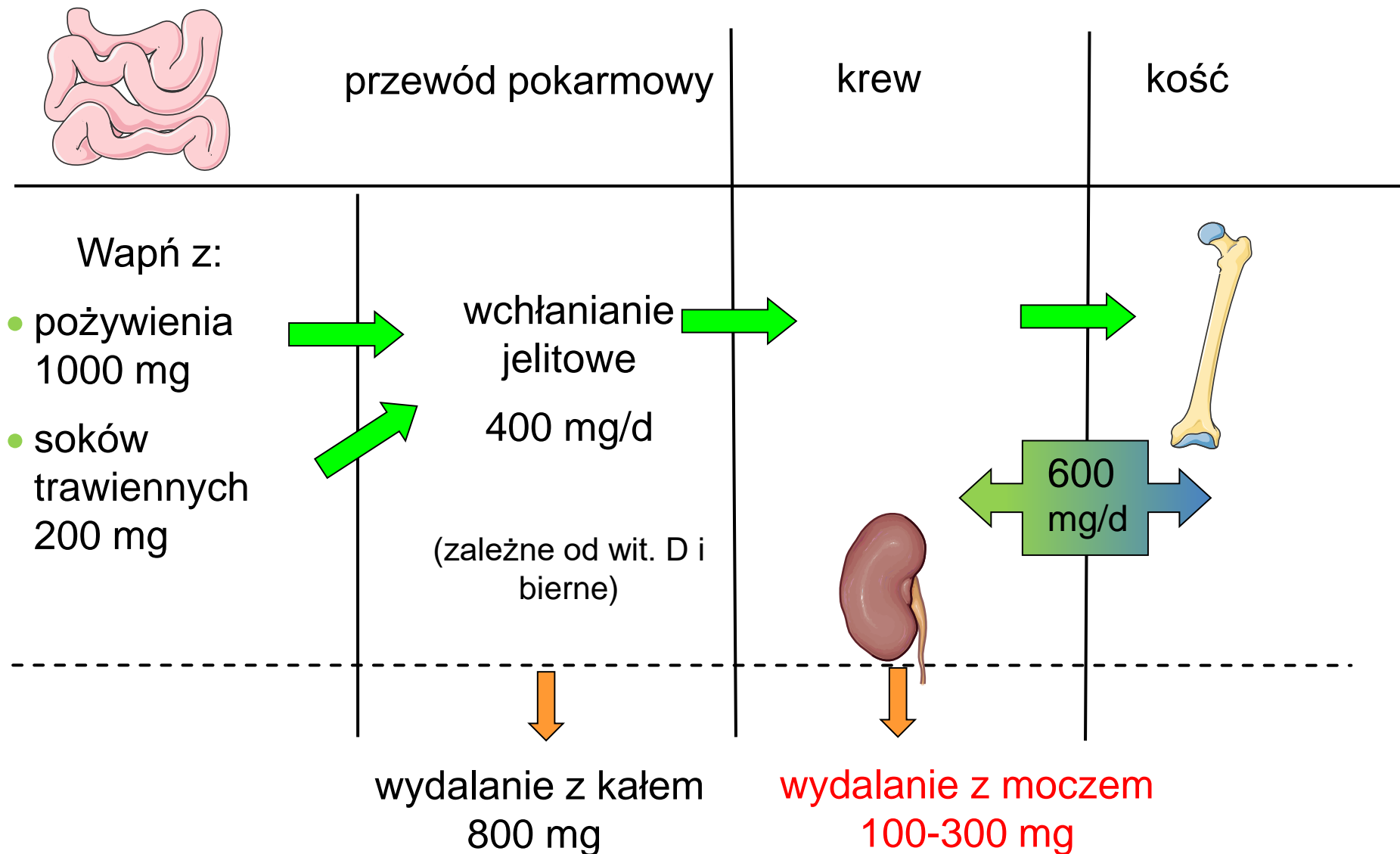
RANKL

RANKL ?



kataboliczny

Dobowy obrót wapnia w ustroju



Pacjent jest najczęściej diagnozowany w kierunku zaburzeń gospodarki wapniowo- fosforanowej z powodu:

- dolegliwości kostnych (i/lub złamania kości)
- kamicy nerkowej
- choroby nowotworowej
- nieprawidłowego stężenia wapnia we krwi, lub zmniejszonej gęstości mineralnej kości (DPX)
- objawów hipokalcemii np. tężyczka

Wywiad (leki!)

i podstawowe badania laboratoryjne umożliwiają wstępne rozpoznanie, lub kierunkują dalszą diagnostykę zaburzeń gospodarki wapniowo- fosforanowej

Wstępnie surowicy krwi należy zbadać stężenia:

- wapnia (Ca_s)
- fosforanów nieorganicznych (P_s)
- kreatyniny

W moczu dobowym: **wydalenie dobowe wapnia (Ca_{m24})**

W dalszej kolejności badamy stężenia:

- Witaminy 25(OH)D
- Parathormonu (PTH)
- Albumin
- Aktywność fosfatazy alkalicznej

Przyczyny hiperkalcemii

Pierwotna nadczynność przytarczyc

(0,3-1,0 populacji , 1-3% kobiet pomenopauzalnych) *

Hiperkalcemia nowotworowa

(20-30 % chorych z nowotworem ?)

> 90%
przypadków

Hiperkalcemia **umiarkowana i ciężka u 1,3 %** pacjentów z spośród 7667 chorych z nowotworem, przy pierwszym zgłoszeniu do onkologa (*Vassilopoulou-Sellin R., Cancer, 1993*)

* Yu N et al., *QJM*, 2011; Lundgren E. et al., *Surgery*, 1997; Fraser WD, *Lancet* 2009

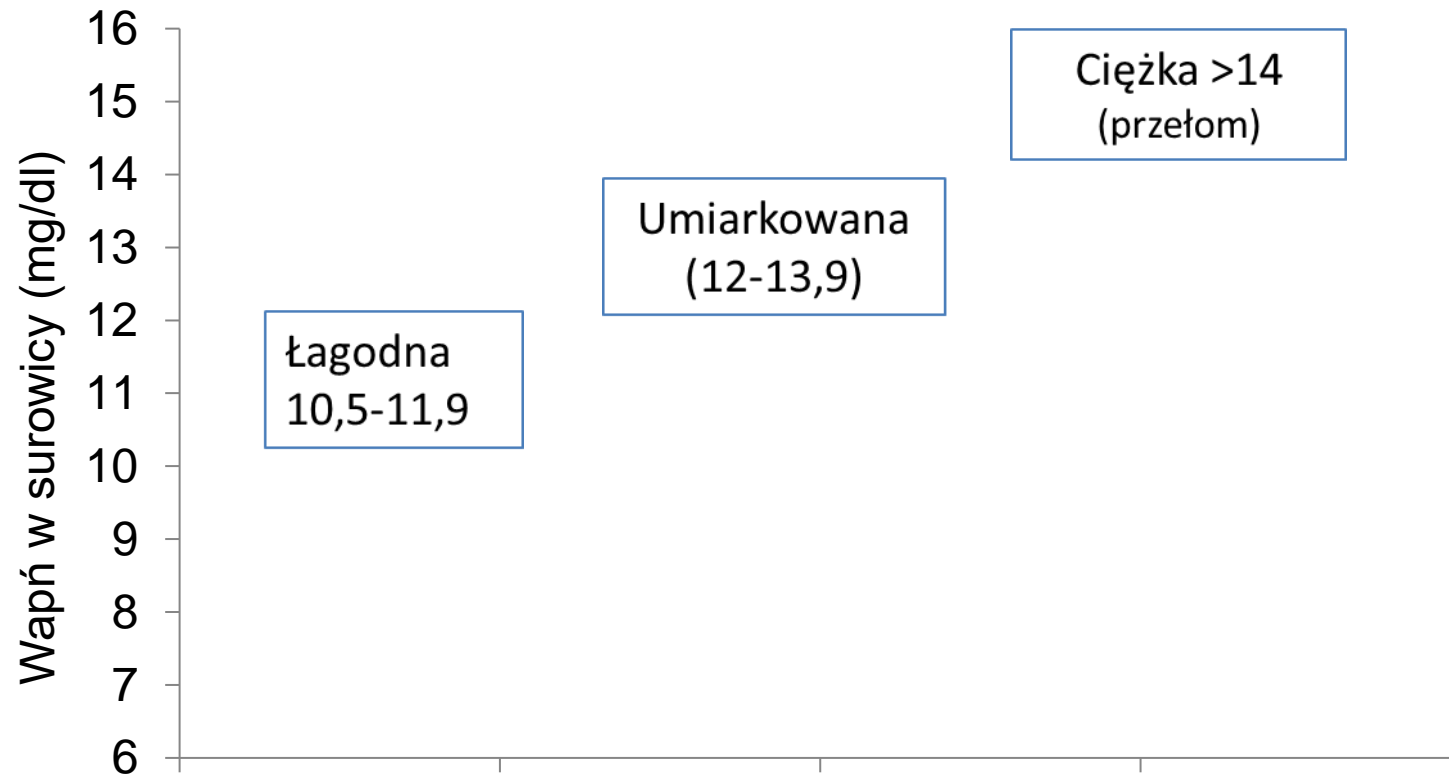
Przyczyny hiperkalcemii – wg mechanizmu powstania

Z nadmiarem PTH	Niezależna od PTH			
<p><u>Nadczynność przytarczyc:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotna • wtórna (↓ Wit. D) • trzeciorzędowa 	<p><u>Nowotworowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czynniki humoralne (PTHrP) • przerzuty osteolityczne • ↑ 1,25(OH)₂D 	<p>Nadmiar witaminy D</p>	<p>Nadmierne spożycie wapnia</p>	<p>Leki</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Rodzinna łagodna hiperkalcemia hipokalciiuretyczna (FHH) • Ciężka pierwotna nadczynność przytarczyc noworodków <p>(mutacje inaktywujące w genie CaSR)</p>	<p>Endokrynopatie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadczynność tarczycy • niedoczynność nadnerczy • akromegalia • guz chromochłonny (głównie przez PTHrP) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ spożycie wit. D • Ektopowa produkcja 1,25(OH)₂D (ziarnica, chłoniaki, ziarniniaki) 	<p>Zespół mleczno-alkaliczny</p> <p>(z. wapniowo-alkaliczny - ↑ spożycie CaCO₃)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tiazydy: ↓kalciurii • ↑ Wit. A lub jej analogów (↑aktyw. osteoklastów)
<p>Węglan litu (antagonista CaSR):</p> <p>PTH ↑ ↔, Kalciuria ↓ ↔</p>	<p>Nadmierna resorpcja kości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba Pageta • unieruchomienie 			

CaSR – calcium-sensing receptor (receptor wapniowy)

PTHrP - parathyroid hormone-related peptide (peptyd PTH podobny)

Hiperkalcemia – stężenie wapnia w surowicy > 10,5mg/dl (2,62 mmol/l)



Hiperkalcemia łagodna (wapń <12 mg/dl)

zwykle nie powoduje objawów klinicznych.

Objawy umiarkowanej hiperkalcemii (12-14 mg/dl)

Układ , narządy	Objawy
Nerki	Hiperkalciuria, wapnica, kamica, wielomocz, odwodnienie
Przewód pokarmowy	Brak apetytu , nudności, wymioty, zaparcie, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zapalenie trzustki, kamica żółciowa
Układ krążenia	Nadciśnienie tętnicze, arytmie, zwapnienie zastawek, przerost lewej komory
Nerwowo-mięśniowy	Oslabienie siły mięśni, przemijające porażenie mięśni twarzy
Mózg	Ból głowy, depresja, zaburzenia orientacji, senność

Przełom hiperkalcemiczny

(ciężka hiperkalcemia > 14-15 mg/dl, zwłaszcza ostra)

- Odwodnienie (moczówka hiperkalcemiczna)
- Splątanie
- Zamroczenie
- Nudności, wymioty, ból brzucha
- Bradykardia, skrócenie QT w EKG
- Zaparcie, niedrożność porażenna jelit

Leczenie hiperkalcemii

1) Leczenie przyczynowe jeśli jest to możliwe

2) Leczenie objawowe:

- łagodna (< 12 mg/dl) – zwykle nie wymaga leczenia
- umiarkowana (12- 14 mg/dl) u pacjentów bezobjawowych – nawadnianie
- umiarkowana z objawami lub ciężka (> 14 mg/dl) – intensywna terapia

Leczenie przełomu hiperkalcemicznego:

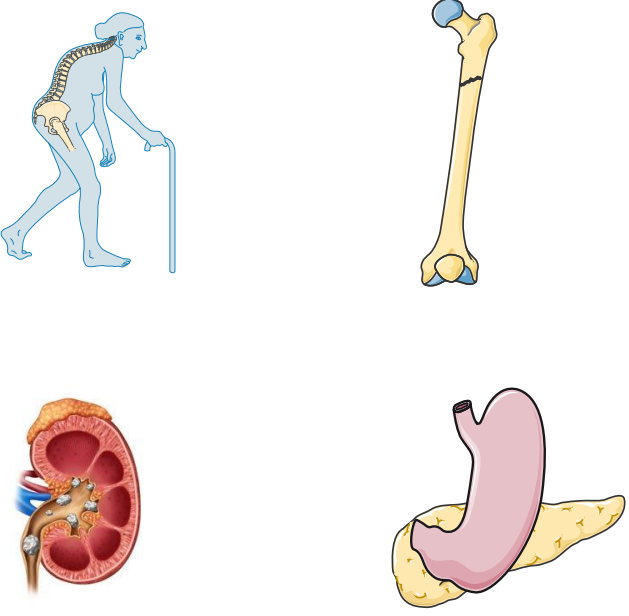
1. Nawodnić chorego (0,9% Na Cl , 5% glukoza 200-500 ml/h *i.v.*), ew. uzupełnić K^+ , HCO_3^-).
2. Furosemid po nawodnieniu – 20-40 mg *i.v.*
3. Bisfosfoniany *iv* (pamidronian 60–90 mg w 200 ml 0,9% NaCl w ciągu 2 h, zoledronian 4 mg w 50 ml 0,9% NaCl w ciągu 15 min, ibandronian 4mg - 15 min)
4. Kalcytonina -200-600 j/dobę (~4IU/kg co 6-12 h) *s.c.*, *im.*
5. Glikokortykoidy (hyrokortyzon 100 mg *i.v.* co 6 h. , Prednizon 10-40 mg/d)
6. Cinacalcet - 10-80 mg/d

Leki stosowane w hiperkalcemii

Lek	Mechanizm działania	Efekt po	Efekt utrzymuje się
NaCl 0,9%	nawodnienie , nasila kalciurię	1- 2 h	w czasie podawania
Furosemid	zmniejszenie rabsorpcji wapnia w pętli Henlego	1-2 h	w czasie podawania
Bisfosfoniany	Zmniejszenie resorpcji kości – hamowanie rekrutacji i czynności osteoklastów. Najbardziej skuteczne przy przerzutach do kości.	1-2 dni	2-kilka tyg.
Kalcytonina	hamuje osteoklasty, nasila kalciurię	4-6 h	2 dni
Glikokortykoidy	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszają produkcję $1,25(OH)_2D$ w komórkach ziarniniaków i chłoniaków • zmniejszają wchłanianie wapnia z przew. pok. • zmniejszają konwersję $25(OH)D$ do $1,25(OH)_2D$ 	2-4 dni	kilka tyg.
Kalcimimetyki (cinacalcet)	agoniści receptora wapniowego (CaSR), zwiększają wrażliwość CaSR na wapń → zmniejszają produkcję PTH	2-3 dni	w czasie podawania
Denosumab	antagonista RANKL (przeciwciało), hamuje rekrutację i czynność osteoklastów	2 dni	ok. 4 tyg.

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) to nadmierne

wydzielanie parathormonu nieadekwatne do kalcemii i potrzeb organizmu, wynikające z pierwotnego defektu komórek przytarczyc (gruczolak, przerost, rak)

Wyniki badań laboratoryjnych	Objawy
<p>↑ PTH</p> <p>↑ Ca_s</p> <p>↑ Ca_{m24}</p> <p>↓ P_s</p> <p>↑ F. Alk.</p>	 <p>The 'Objawy' column contains four illustrations. Top left: A blue-tinted illustration of an elderly person with a hunched back and a cane, representing osteoporosis. Top right: A yellow illustration of a long bone with a fracture line, representing hypercalcaemia-induced bone fragility. Bottom left: A cross-section of a kidney with blue arrows pointing outwards, representing hypercalcaemia. Bottom right: A pink illustration of the liver and spleen, which are enlarged, representing hypercalcaemia.</p>

Pierwotna nadczynność przytarczyc- epidemiologia

0,3-1,0%

w populacji ogólnej

1-3 %

kobiet pomenopauzalnych

Kobiety: mężczyźni

3-4 : 1

PNP jest trzecią co do częstości występowania endokrynopatią

Podłoże PNP

- **Pojedynczy gruczolak** 80%
 - Mnogie gruczolaki 2-4%
 - Przerost przytarczyc 15-20%
 - Rak przytarczyc <1%
-
- Przerost przytarczyc w zespołach MEN – 2-4%

Klasyczne następstwa kliniczne PNP

Destrukcja kości	Hiperkalciuria	Hiperkalcemia
Osteopenia	Kamica nerkowa	Choroba wrzodowa
Osteoporoza	Nefrokalcynoza	Zapalenie trzustki
Złamania kostne	Moczówka nerkowa	Zaparcie
Zwyrodnienie włóknisto-torbielowate kości		Zaburzenia rytmu serca
		Nadciśnienie tętnicze
		Oslabienie, zmęczenie
		Zaburzenia neuro-psychiczne
		Przełom hiperkalcemiczny

Częstość następstw klinicznych PNP

(n=134, materiał własny)

	% badanych
Osteoporoza (DPX)	68
Osteopenia	23
Kamica nerkowa	49
Złamania kostne	10
Kamica żółciowa	19
Zapalenie trzustki	3 osoby

91%

Podstawowa diagnostyka PNP

1) Badania laboratoryjne:

↑ Ca w surowicy

↓ fosforany nieorg. w surowicy

↑ Ca w moczu dobowym

↑ PTH

- witamina 25(OH)D
- kreatynina w surowicy i moczu 24h
- f. alkaliczna

2) Densytometria (3 miejsca szkieletu: sz.k.ud, kręgosłup, przedramię)

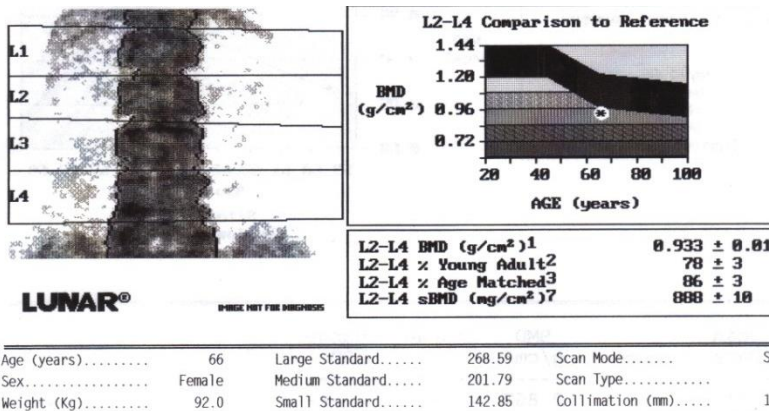
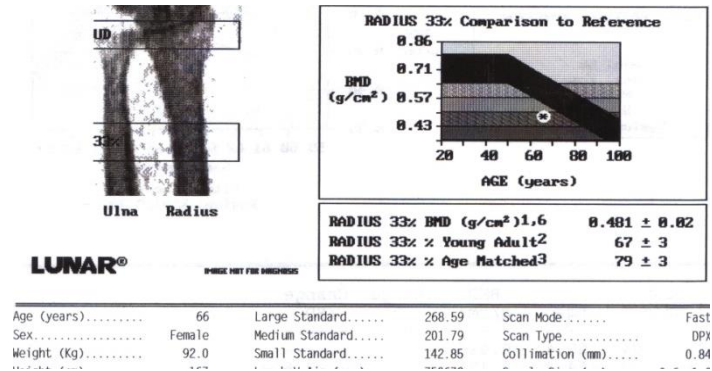
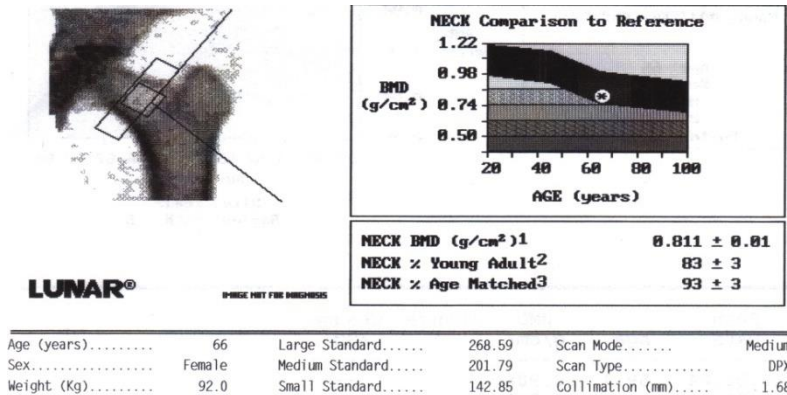
3) USG jamy brzusznej (kamica moczowa?)

4) RTG bolesnych, lub zdeformowanych odcinków szkieletu

Pierwotna nadczynność przytarczyc – zmiany kostne

- PTH działa na kości anabolicznie i katabolicznie. W PNP obrót kostny jest zwiększony i przesunięty w kierunku resorpcji kości. Powoduje to destrukcję kości, uwalnianie wapnia i **zmniejszenie gęstości mineralnej kości** (BMD).
- W ciężkich przypadkach kora jest znacznie ścieńczała, a jama szpikowa wypełnia się tkanką włóknistą, tworzą się torbiele kostne, pojawiają się ogniska krwotoczne (**osteitis fibrosa cystica**).
- Nagromadzenie osteoklastów, reaktywnych komórek olbrzymich i ognisk krwotocznych powoduje czasem postanie guzów, które mogą być mylone z nowotworami (**guzy brunatne**).

Gęstość mineralna kości w PNP (densytometria(DXA))



	T- score
Szyjka kości udowej	-1,41
Kręgosłup lędźwiowy	-2,23
Przedramię (1/3 dystalna-głównie kość korowa)	-3,26

Ubytek BMD w PNP w większym stopniu dotyczy kości korowej niż beleczkowej

Objawy PNP są wskazaniem do leczenia chirurgicznego

- wybiórczej paratyreoidektomii (PTX), najlepiej z kontrolą śródoperacyjną stężenia PTH.

Wskazania do leczenia operacyjnego w pierwotnej nadczynności przytarczyc skąpobjawowej lub bezobjawowej

- hiperkalcemia > 1 mg% od górnej granicy normy
- osteoporoza (T-score < - 2,5)
- kalciuria dobową > 400 mg (przy kamicy nerek, lub ↑ jej ryzyku)
- klirens kreatyniny < 60ml/min
- kamica nerkowa lub nefrokalcynoza
- wiek < 50 r.ż.

Jednoznaczne wskazania do operacji ma 50% chorych
Silverberg i wsp. Nat.Clin.Pract.Endoc&Metab. 2006

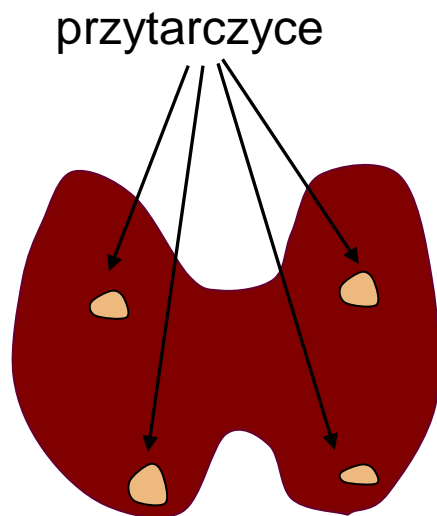
Badania lokalizujące nadczynne przytarczycy

Nie służą do rozpoznania PNP, wykonuje się je tylko u chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego.

- USG szyi (zmiana hipoechogeniczna)
- Scyntygrafia przytarczyc z zastosowaniem sestamibi (^{99m}Tc -MIBI), najlepiej SPECT/CT
- MR, TK – rzadko w wybranych przypadkach

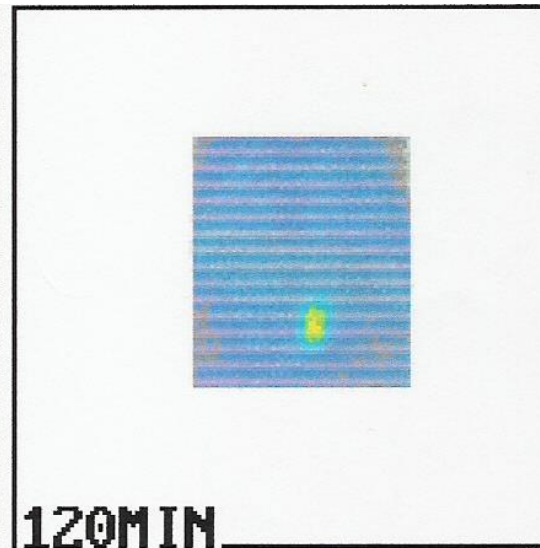
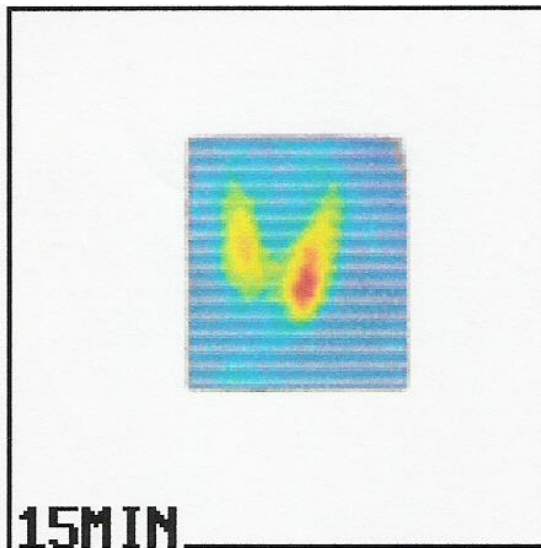
Przytarczycy, zwykle w ilości 4-6, są zlokalizowane od strony grzbietowej w okolicy biegunów płatów tarczycy, ale mogą być położone ektopowo w innych miejscach szyi lub w obrębie klatki piersiowej.

Tarczycza (widok od tyłu)

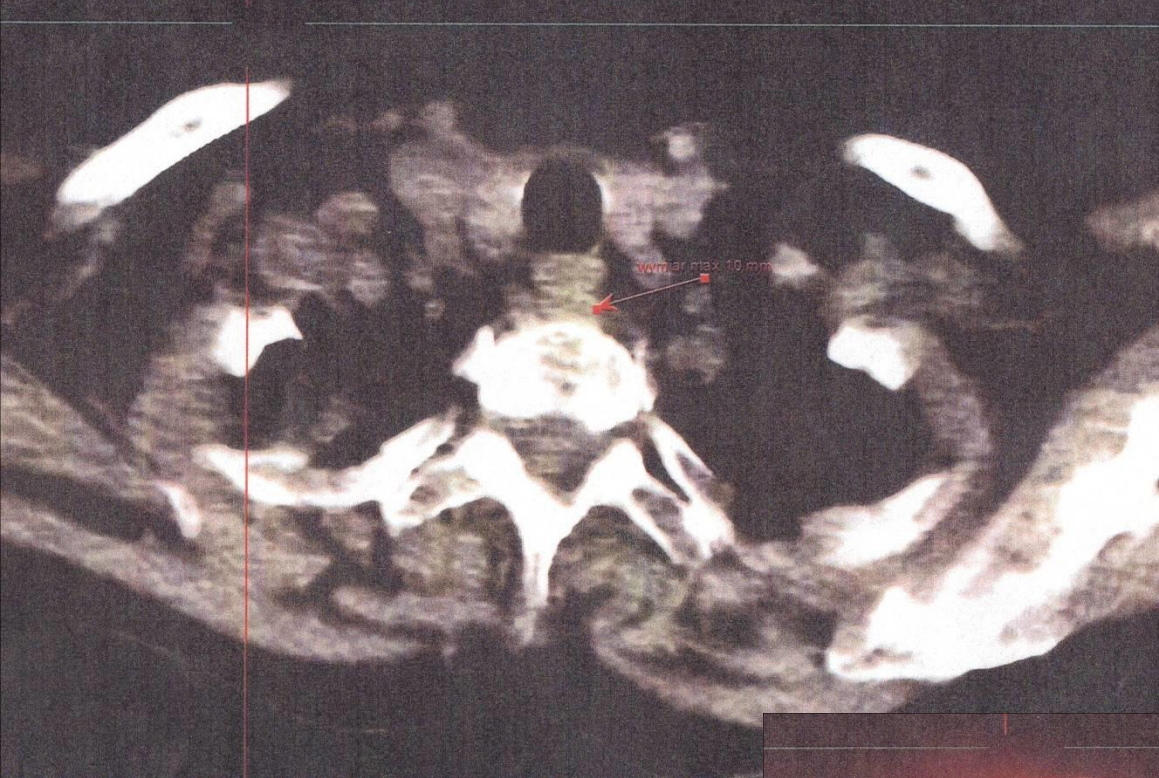


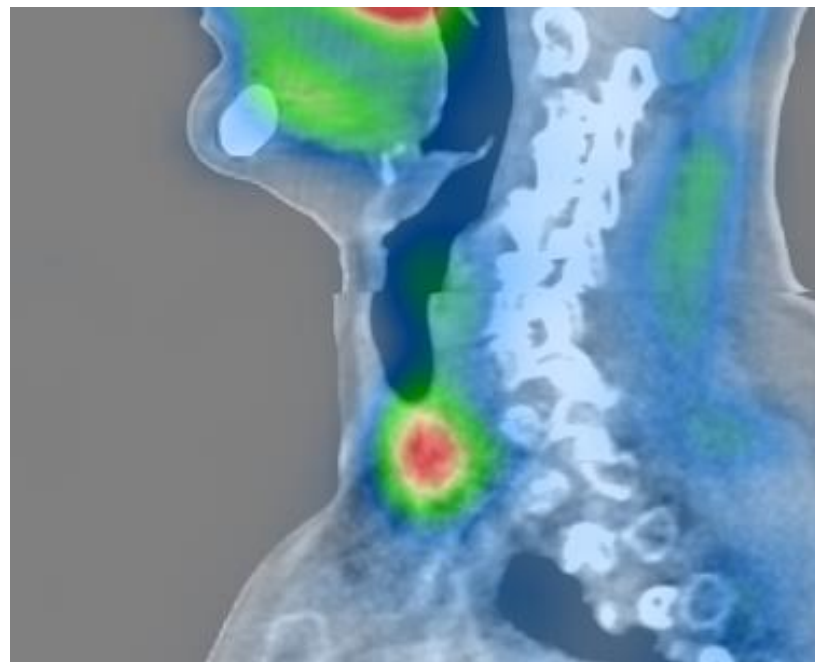
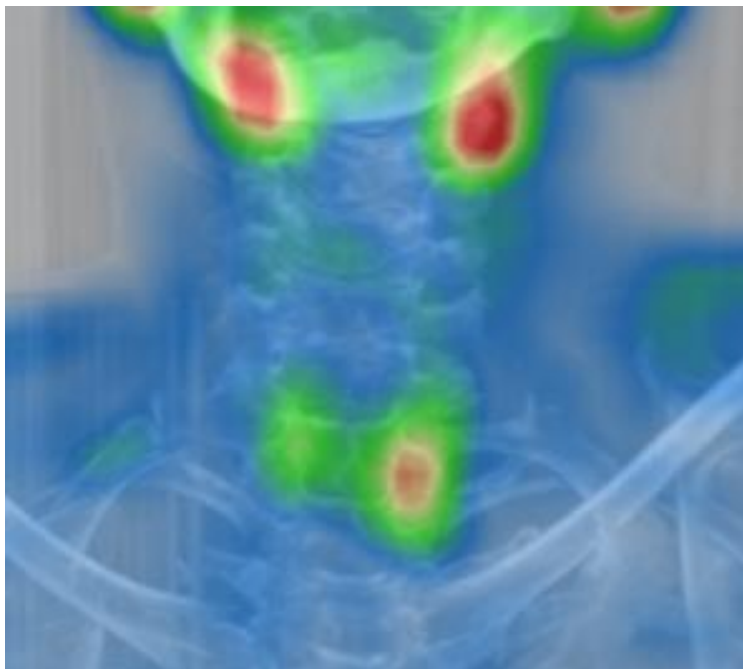
Zdrowych przytarczyc nie uwidaczniają badania obrazowe .

Scyntygrafia przytarczyc (^{99m}Tc -MIBI) planarna



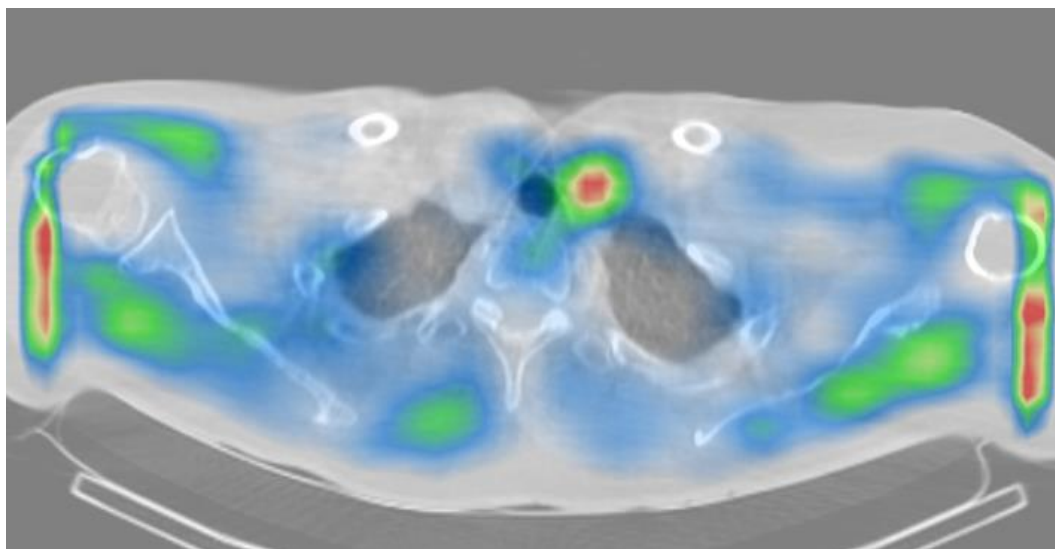
CPECT/CT przytarczyc





SPECT/CT
przytarczyc

Gruczolak
przytarczycy dolnej
lewej



Efekt leczenia operacyjnego w pierwotnej nadczynności przytarczyc

1. Normalizacja zaburzeń biochemicznych
kalcemii, kalciurii i hipofosfatemii
2. Zmniejszenie nasilenia kamicy nerkowej
3. Poprawa gęstości mineralnej kości,
odbudowa tkanki kostnej

Przyrost BMD po PTX zależy głównie od nasilenia obrotu kostnego a nie od wieku chorych. Jest tym większy im bardziej nasiloną była choroba przed leczeniem, oraz najbardziej intensywny w pierwszych miesiącach po operacji

PNP- hipokalcemia pooperacyjna

Hipokalcemia	Przyczyna hipokalcemii
Niewielka, przemijająca	Supresja pozostałych przytarczyc
Przedłużona, z normo lub hipofosfatemią i podwyższonym PTH (zespół głodnych kości)	Nasilona inkorporacja wapnia , fosforanów i magnezu do zdemineralizowanej kości
Z hipofosfatemią i niskim PTH	Niedoczynność przytarczyc

Leczenie zespołu głodnych kości

- Wapń doustnie (calcium carbonicum) – kilka g/dobę między posiłkami, żeby nie wiązać fosforanów
- Aktywne metabolity witaminy D (Calcytriol) lub alfacalcidol 2-4 ug/dobę
- Preparaty magnezu doustnie, lub iv

Bezobjawowa hipokalcemia występuje u wielu chorych, co wymaga stosowania powyższych leków w mniejszych dawkach.

Leczenie zachowawcze w pierwotnej nadczynności przytarczyc

1. **Bisfosfoniany** *p.o.* w dawkach „osteoporotycznych” (np. alendronian (70 mg/tydz.)

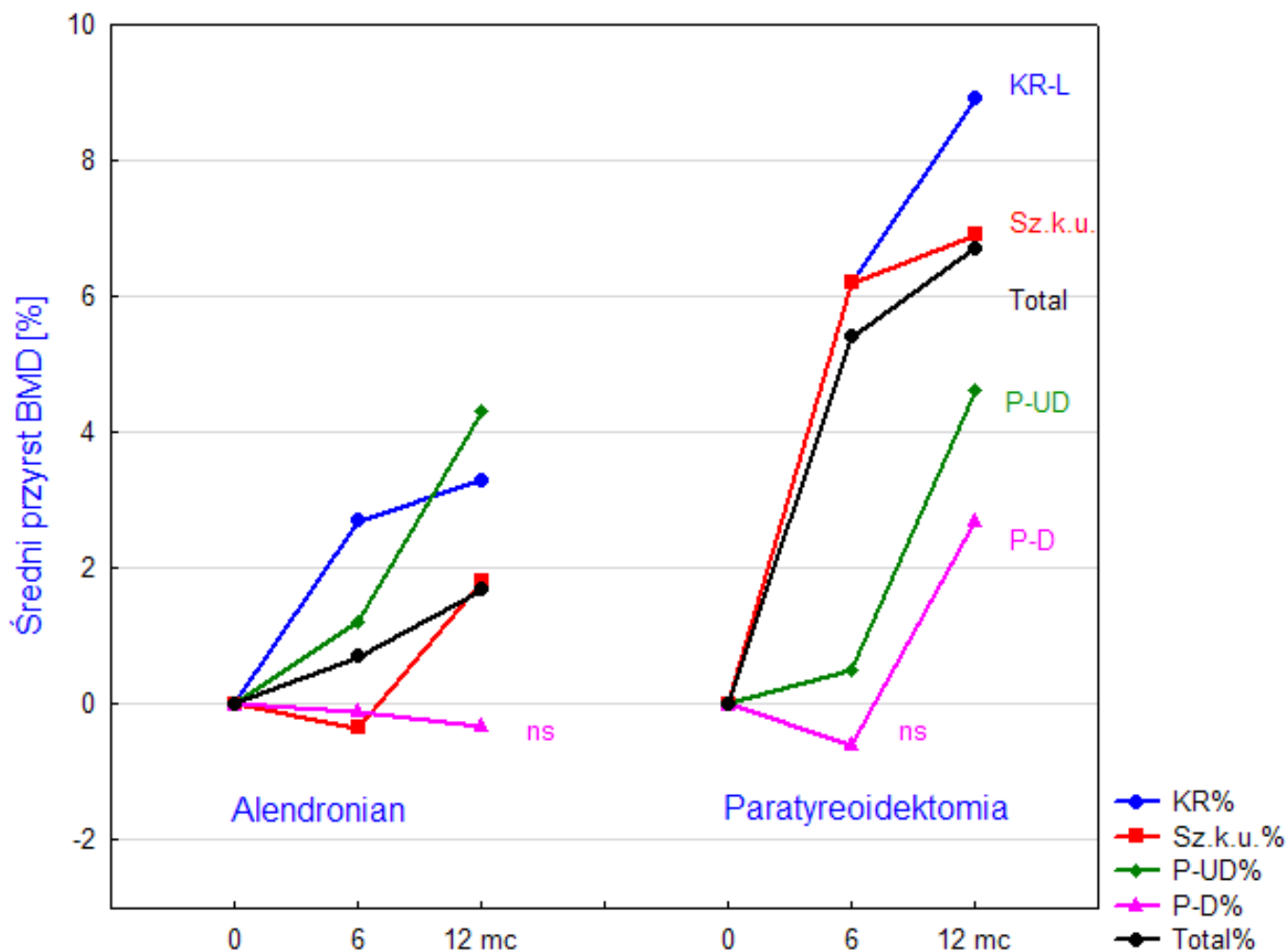
- poprawiają BMD
- nie zmieniają stężenia PTH ani kalcemii

2. **Cinakalcet** (kalcimimetyk)

- normalizuje kalcemię i kalciurię u większości chorych
- zmniejsza, ale nie normalizuje stężenia PTH w surowicy
- nie zmienia BMD

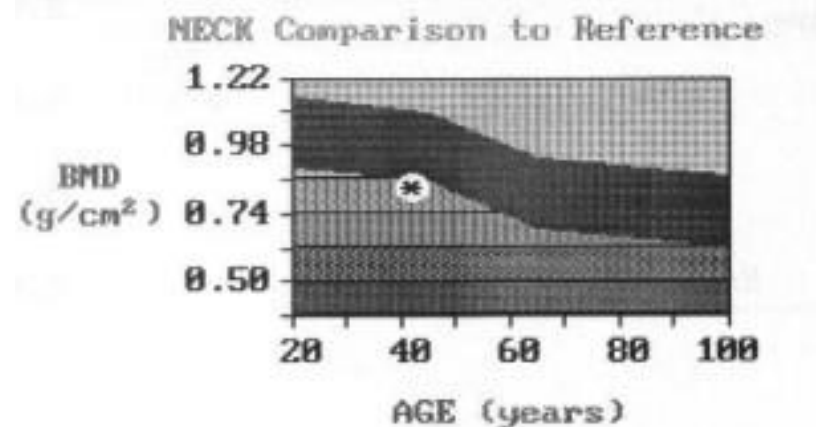
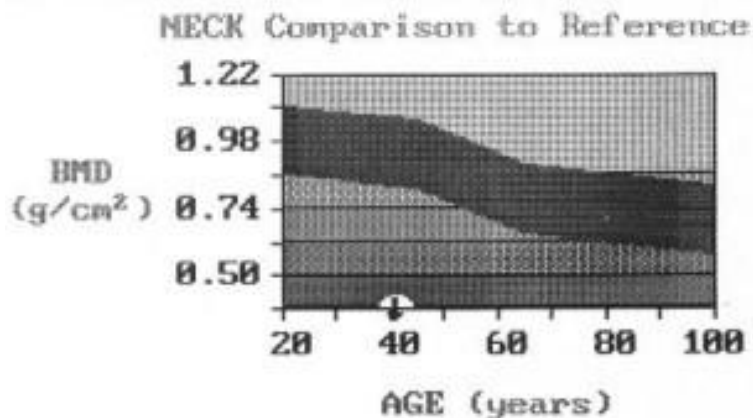
3. **Denosumab** (?) - antagonistą RANKL , zmniejsza resorpcję kości. Wiele przykładów skuteczności w raku przytarczyc, również w leczeniu łączonym z kalcimimetykiem

Przyrost % BMD u chorych z PNP po leczeniu alendronianem (70mg 1x/tydz.) lub po paratyreoidektomii



Przyrost BMD 6 mies po PTX u kobiety z PNP (lat 42)

	Z score przed	Z score po 6 mc	Przyrost [%]
Kręgosłup L2-L4	(-) 2,42	(-) 1,46	17,9
Szyjka kości udowej	(-) 4,67	(-) 1,21	121,7
Przedramię k. gąbczasta	(-) 3,72	(-) 0,91	39,4
Przedramię k. korowa	(-) 5,38	(-) 3,72	31,6



Przed PTX: PTH 1000-2000 ng/ml , Ca_s -5,9-9,0 mEq/l, Ca_{u24}-46-52mEq

Hiperkalcemia nowotworowa

Masywna resorpcja kości

20%

Lokalna osteoliza

przerzuty ++++
(cytokiny)

Sporadycznie ektopowa sekrecja
PTH (↑PTH)

PTH



80%

Czynniki humoralne

przerzuty +/-

- PTHrP
- cytokiny, prostaglandyny
- ↑1,25 (OH)₂D (ziarnica, chłoniaki } ~1%
nieziarnicze)

PTHrP - *PTH related protein*

Niedoczynność przytarczyc

To grupa chorób charakteryzująca się hipokalcemią spowodowaną :

- 1) Zmniejszonym, lub nieadekwatnym do zapotrzebowania wydzielaniem parathormonu (PTH)
- 2) Wydzielaniem PTH o zmienionej strukturze
- 3) Opornością poreceptorową na PTH (rzekoma niedoczynność przytarczyc)

Przyczyny niedoczynności przytarczyc

Nabyta	Wycięcie przytarczyc, radioterapia, terapia ^{131}J , hipomagnezemia (hamowanie syntezy PTH), hemochromatoza, cinakalcet
Autoimmunologiczna	Izolowana lub APS1
Wrodzona	Zespół Di George'a i inne
Rzekoma	Oporność poreceptorowa na PTH

Objawy niedoczynności przytarczyc wynikają z:

1. Niedoboru wapnia:

tężyca, parestezje, objawy neurologiczne

2. Odkładania się złogów wapniowo- fosforanowych w tkankach miękkich z powodu nadmiaru fosforanów

(w zwojach podstawy mózgu, torebkach stawowych, tkance podskórnej, szklistce oka, mięśniach, kościach- wzrost BMD)

Zwapnienia ektopowe w jadrach podkorowych mózgu i jądrze zębatym mózdzku → wzmożone napięcie mięśniowe, zubożenie ruchowe, drżenie.

Diagnostyka w niedoczynności przytarczyc

1. Badania krwi

↓ wapń

↑ fosforany

↓ PTH (Uwaga! PTH podwyższony lub prawidłowy w rzekomej niedoczynności przytarczyc)

↔ f. alk

↔ magnez

↔ kreatynina

↓ 1,25(OH)₂D

2. ↓ kalciuria dobowa

3. Konsultacja okulistyczna (zaćma)

4. ew. CT głowy (zwapnienia śródmózgowe), konsultacja neurologiczna

5. EKG: wydłużony QT

Cele leczenia w niedoczynności przytarczyc:

- **Stężenia wapnia w surowicy utrzymywać w dolnych granicach normy**, tak, aby pacjent czuł się dobrze i nie miał tężyczki
- **Obniżyć stężenia fosforanów** w surowicy przynajmniej do górnych granic normy (profilaktyka zwapnień w tkankach miękkich)
- Kalciuria nie powinna przekraczać normy (profilaktyka kamicy nerkowej)

Sposób leczenia w niedoczynności przytarczyc:

- Dieta niskofosforanowa
- Suplementacja wapnia:
 - Calcium Carbonicum 1-4 g/dobę (do posiłków i między posiłkami)
- Aktywne metabolity witaminy D (Calcitriol) lub analogi (alfacalcidol 1-4 ug/dobę)
- Suplementacja witaminy D (400-800j/d)
- Wyrównanie niedoborów magnezu
- Tiazydy
- Rekombinowany ludzki PTH (rhPTH, Natpara), dostępny w USA jako leczenie wspomagające. Uwaga! Ryzyko osteosarcoma

Hipokalcemia- przyczyny

1) Pierwotne zaburzenia gospodarki wapniem

Upośledzenie wchłaniania w p. pok., nadmierna utrata Ca z moczem, nadmierne odkładanie soli Ca (np. zap. trzustki), niedobory pokarmowe

2) Niedobór witaminy D

Upośledzenie podaży i wchłaniania z p. pok, niedobór światła słonecznego, zaburzony metabolizm (choroby nerek i wątroby), oporność na witaminę D

3) Niedobór parathormonu (PTH)

Niedoczynność przytarczyc samoistna, rzekoma, jatrogena (głównie pooperacyjna)

4) Nadmiar fosforanów (wiążą Ca)

Dieta, leki, niewydolność nerek, rozpad komórek nowotworowych przy chemioterapii

5) Leki:

kalcytonina, bisfosfoniany, mitramycyna, cytrynian, kolchicyna, wersenian sodu

6) Niedobór białek (znaczący)

Hipokalcemia-objawy

- 1. Tężyca jawna lub utajona** (dodatni Trousseau, Chwostek (+/-), mrowienia, drętwienia, parestezje (głównie kończyn i wokół ust)
- 2. Równoważniki tężyczki:** skurcze powiek, krtani, naczyń wieńcowych, naczyń palców, naczyń trzewnych i mózgowych (migrena, utrata świadomości)
- 3. Bezobjawowa** (np. w przewlekłej niewydolności nerek – prawidłowy Ca zjonizowany)
- 4. Upośledzenie mineralizacji kości**
5. Zmiany psychiczne (depresja, niepokój, psychoza)
6. Zmiany neurologiczne (parkinsonizm, plasawica)
7. Zmiany troficzne skóry i przydatków skóry, zmiany zębów (hipoplazja szkliwa) (w postaciach wrodzonych)
8. Zaćma

A photograph of a garden bed filled with crocuses. The flowers are in various stages of bloom, showing colors of purple, white, and yellow. They are growing through a layer of brown, fallen leaves and are surrounded by bare, woody branches of shrubs or trees. The background shows a glimpse of a paved area and more greenery.

Dziękuję za uwagę