

Praca oryginalna

Original paper

© 2014 Instytut Psychiatrii i Neurologii. Wszelkie prawa zastrzeżone.

MARIA ABRAMOWICZ¹, MARIA CHŁOPOCKA-WOŹNIAK¹, AGNIESZKA KRASZEWSKA¹,
STANISŁAW CZEKALSKI², JANUSZ RYBAKOWSKI¹

Hiperkalcemia i nadczynność przytarczyc u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową długotrwale leczonych litem

Hypercalcaemia and hyperparathyroidism in bipolar patients on long-term lithium treatment

1. Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
2. Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

STRESZCZENIE

Cel pracy. Celem badania była ocena wpływu długotrwałego podawania litu na stężenie wapnia w surowicy i funkcję przytarczyc w przypadkach hiperkalcemii u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) oraz porównanie otrzymanych wyników z wynikami uzyskanymi u pacjentów nigdy nie przyjmujących litu, dobranych pod względem wieku i płci.

Materiał i metody. Badaniem objęto 90 pacjentów w wieku 60 ± 10 lat otrzymujących lit średnio przez 16 ± 10 lat oraz 30 pacjentów w wieku 56 ± 12 lat nigdy litem nie leczonych. U wszystkich badanych oznaczono stężenie wapnia w surowicy. U pacjentów leczonych litem oceniono parametry czynności nerek wraz z oznaczeniem nowych biomarkerów uszkodzenia nerek. U pacjentów z hiperkalcemią przyjmujących lit oznaczono surowicze stężenia parathormonu (PTH). Badanie usg. jamy brzusznej przeprowadzono w obu grupach.

Wyniki. Średnie stężenia wapnia w surowicy były wyższe u pacjentów leczonych litem niż w grupie kontrolnej. Hiperkalcemię stwierdzono u 10% pacjentów długotrwale leczonych litem, częściej niż w grupie kontrolnej. Wśród przyjmujących lit kobiet rozpowszechnienie hiperkalcemii było większe niż u mężczyzn. Wykazano brak zależności między stężeniem wapnia a wiekiem i długością leczenia litem. Nadczynność przytarczyc stwierdzono u 3 z 9 pacjentów z hiperkalcemią przyjmujących lit. Stwierdzono częstsze występowanie kamicy nerkowej u pacjentów leczonych litem niż u badanych z grupy kontrolnej.

Wnioski. Rezultaty badania potwierdzają, że długotrwałe podawanie litu jest związane z zaburzeniami gospodarki wapniowej i funkcji przytarczyc. Wyniki – podobnie jak te uzyskane przez innych badaczy – wskazują, iż w grupie pacjentów leczonych litem celowe jest monitorowanie stężenia wapnia w surowicy.

ABSTRACT

Objectives. The aim of the study was to assess the effect of chronic lithium treatment on serum calcium concentration and the parathyroid function when hypercalcaemia was detected in bipolar patients, and to compare the results with age and sex matched patients who had never been exposed to lithium.

Material and methods. The study comprised 90 patients aged 60 ± 10 years who received lithium for mean 16 ± 10 years and 30 patients, aged 56 ± 12 years, never exposed to lithium. The serum calcium levels were measured in all patients. In lithium-treated subjects, the parameters of kidney function and novel biomarkers of kidney injury were assessed. Serum parathyroid hormone levels were assessed in lithium-treated patients with hypercalcaemia. Abdominal USG examinations were also carried out.

Results. Patients who received lithium had significantly higher mean serum calcium concentrations, compared with the control group. Hypercalcaemia was found in 10% of long-term lithium-treated patients, more frequently than in the control group. The prevalence of hypercalcaemia was higher among lithium-treated women than in men. In lithium-

-treated patients no association between serum calcium levels and age or duration of lithium treatment were found. Hyperparathyroidism was found in 3 out of 9 lithium-treated patients with hypercalcemia. The incidence of nephrolithiasis was more frequent in lithium-treated patients.

Conclusions. The results of the study confirm that long-term lithium treatment is associated with irregularities in calcium metabolism and parathyroid function and suggest, similarly to the results obtained by other researchers, that monitoring of serum calcium concentrations in lithium-treated patients is necessary.

Słowa kluczowe: lit, choroba afektywna dwubiegunowa, hiperkalcemia, nadczynność przytarczyc

Key words: lithium, bipolar disorder, hypercalcemia, hyperparathyroidism

WSTĘP

Lit, jednowartościowy kation i metal alkaliczny, jest zaliczany do leków normotymicznych I generacji i uważany za terapię pierwszego rzutu dla długotrwałej profilaktyki CHAD. Wpływ litu na układ endokryny stanowi jedno z najważniejszych działań niepożądanych długotrwałej terapii tym lekiem. Objawem ubocznym związanym z leczeniem litem jest upośledzona zdolność zagęszczania moczu, która w skrajnie nasilonej postaci może prowadzić do nefrogennej moczówki prostej (NDI). Działanie litu na cewki zbiorcze nerek wiąże się ze zmniejszeniem ich odpowiedzi na aldosteron i wazopresynę (ADH). Jony litu są gromadzone w tarczycy w 3–4-krotnie większych stężeniach niż w osoczu, a w wyniku ich stosowania najczęściej dochodzi do pojawiania się wola i objawów niedoczynności, rzadko nadczynności tarczycy. Objawem ubocznym związanym z długotrwałym stosowaniem litu jest również wzrost stężenia wapnia w surowicy, czyli hiperkalcemia, która została po raz pierwszy opisana w 1973 roku (Garfinkel i wsp. 1973). Do 1978 roku hiperkalcemii nie łączono z podwyższonym stężeniem parathormonu w surowicy lub stężeniem PTH nieadekwatnym do poziomu wapnia (Christiansen i wsp. 1978). Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej spowodowane litem mogą przybierać postać pierwotnej nadczynności przytarczyc (*lithium-induced hyperparathyroidism*, LIH) z hiperkalcemią i zmniejszeniem wydalania wapnia z moczem (hipokalcurią) (Sloand i Shelly 2006). Wyniki badań laboratoryjnych ujawniają również niski poziom cAMP w nerkach, prawidłowe stężenie fosforanów i podwyższone stężenie magnezu w surowicy (Kingsbury i Salzman, 1993) oraz prawidłowy poziom aktywnej postaci witaminy D₃ i zmniejszoną resorpcję kostną (Mak i wsp. 1998). Ponadto, występujące w tej grupie pacjentów związane z litem upośledzenie czynności nerek z obniżoną filtracją kłębuszkową, jak również poluria, polidypsja oraz nefrogena moczówka prosta, powodujące ob-

niżenie objętości osocza, mogą wpływać na wzrost oznaczanego poziomu wapnia w surowicy. Objawy kliniczne występujące u pacjentów z indukowaną litem hiperkalcemią i nadczynnością przytarczyc są różnorodne – od osłabienia i zmęczenia, typowych objawów klinicznych nadczynności przytarczyc (kamicy nerkowej, osteoporozy, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu serca, odwodnienia) po ciężkie zmiany stanu psychicznego, z dezorientacją, spowolnieniem psychoruchowym, sennością, paranoją i omamami (Kingsbury i Salzman 1993; Rizwan i Perrier 2009).

Podawana w literaturze częstość występowania hiperkalcemii w grupie pacjentów leczonych litem waha się od 6,3% do 50% (Bendz i wsp. 1996; McIntosh i wsp. 1987). W najnowszej metaanalizie toksyczności litu, w której znalazło się 60 badań dotyczących wpływu litu na funkcje przytarczyc, stwierdzono, że zaburzenia czynności tych gruczołów występują u 10% pacjentów otrzymujących lit i są wielokrotnie częstsze niż rozpowszechnienie dysfunkcji przytarczyc w populacji ogólnej, które wynosi 0,1% (Bendz i wsp. 1996; Palmer i wsp. 1987; McKnight i wsp. 2012). W analizowanych badaniach poziom wapni i PTH w surowicy pacjentów leczonych litem był podwyższony o 10% w porównaniu do prawidłowych wartości uzyskanych u pacjentów z grup kontrolnych, a stężenie wapnia w surowicy było podwyższone średnio o 0,09 mmol/l, a PTH o 7,3 pg/mL (McKnight i wsp. 2012). Częstość występowania nadczynności przytarczyc indukowanej litem jest większa u leczonych litem kobiet (4:1) i związana z występowaniem zarówno gruczolaków (2/3 przypadków), jak i hiperplazji przytarczyc (1/3 przypadków) (Hundley i wsp. 2005).

Celem niniejszej pracy jest ocena wpływu długotrwałego podawania litu na stężenie wapnia w surowicy i funkcję przytarczyc w przypadkach hiperkalcemii u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) i porównanie otrzymanych wyników z wynikami uzyskanymi u pacjentów nigdy nie przyjmujących litu, dobranych pod względem wieku

i płci w populacji pacjentów leczonych w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu.

METODYKA BADAŃ

Osoby badane

Badaniem objęto 120 osób, które spełniały kryteria diagnostyczne ICD-10 i DSM-IV dla choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) leczonych w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu. Osoby badane utworzyły 2 grupy: eksperymentalną, w której znalazło się 90 pacjentów (30 mężczyzn i 60 kobiet) w wieku 36–82 lata leczonych litem przez średnio 16 ± 9 lat oraz kontrolną 30 pacjentów (10 mężczyzn i 20 kobiet) w wieku 35–85 lat nigdy nie przyjmujących węglanu litu, dobranych pod względem wieku i płci. Długość CHAD w grupie eksperymentalnej wynosiła 6–51 lat (24 ± 11), natomiast w grupie kontrolnej 2–37 lat (14 ± 8). Średnie stężenie litu w surowicy u pacjentów z grupy eksperymentalnej wynosiło $0,63 \pm 0,11$ mmol/l. Charakterystykę kliniczną badanych grup przedstawiono w tabeli 1.

W badanych grupach proporcja kobiet i mężczyzn była taka sama i wynosiła 2:1. Średni wiek pacjentów z grupy eksperymentalnej i kontrolnej był podobny, jak również podobny był wiek kobiet i mężczyzn w obu grupach. Istotną statystycznie różnicę stwierdzono, porównując długość trwania CHAD u pacjentów z obu grup. U pacjentów przyjmujących lit była

ona dłuższa ($p < 0,001$) niż u pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio, średnio 14 ± 8 lat i 24 ± 11 lat).

Zgoda na badanie została wydana przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Badani po uzyskaniu pełnej informacji wyrażali pisemną zgodę na udział w nim. Ponadto wypełniali kwestionariusz dotyczący przebiegu CHAD, współistniejących chorób somatycznych i przyjmowanych leków psychotropowych oraz innych dodatkowo przyjmowanych leków.

Ocena czynności nerek

U każdego zakwalifikowanego do badania pacjenta oznaczono w moczu i krwi parametry pozwalające na ocenę funkcji nerek. W surowicy oznaczono stężenie kreatyniny za pomocą metody enzymatycznej oraz stężenie albumin za pomocą metody immunoturbidymetrycznej. W próbce moczu z pierwszej porannej mikcji po całonocnej hydropenii wykonano badanie ogólne moczu z oceną ciężaru właściwego przeprowadzone za pomocą metody suchych testów paskowych oraz mikroalbuminurię za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA). Na podstawie poziomu kreatyniny w surowicy oszacowano współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) ze wzoru MDRD, a uzyskane wartości mikroalbuminurii i poziomy kreatyniny w moczu pozwoliły na obliczenie stosunku albumina/kreatynina w moczu (UACR). Próbkę surowicy i moczu posłużyły również do oznaczenia za pomocą metody ELISA stężeń nowych markerów uszkodzenia nerek: beta-2-mikroglobuliny ($\beta 2MG$)

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanych grup

***	WSZYSCY średnia \pm SD (zakres)	MĘŻCZYŹNI średnia \pm SD (zakres)	KOBIETY średnia \pm SD (zakres)
	GRUPA EKSPERYMENTALNA		
	n = 90	n = 30	n = 60
WIEK (lata)	60 \pm 10 (36–82)	58 \pm 10 (36–78)	61 \pm 11 (37–82)
DŁUGOŚĆ TRWANIA ChAD (lata)	24 \pm 11 * (6–51)	25 \pm 12 (9–51)	23 \pm 10 (6–44)
DŁUGOŚĆ LECZENIA LITEM (lata)	16 \pm 9 (5–41)	17 \pm 8 (5–38)	16 \pm 10 (5–41)
STĘŻENIE LITU W SUROWICY (mmol/l)	0,63 \pm 0,11	0,63 \pm 0,09	0,64 \pm 0,12
***	GRUPA KONTROLNA		
	n=30	n=10	n=20
	WIEK (lata)	56 \pm 12 (35–85)	55 \pm 18 (35–85)
DŁUGOŚĆ TRWANIA ChAD (lata)	14 \pm 8 * (2–37)	12 \pm 9 (2–28)	15 \pm 8 (4–37)

* Istotna statystycznie różnica ($p < 0,001$) pomiędzy długością trwania ChAD u pacjentów z grupy eksperymentalnej i kontrolnej (u pacjentów przyjmujących lit dłuższa niż u pacjentów z grupy kontrolnej).

oraz lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą (NGAL).

U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej celem oceny częstości występowania kamicy nerkowej w grupie eksperymentalnej i kontrolnej.

Ocena stężenia wapnia i parathormonu w surowicy

Stężenie wapnia całkowitego w surowicy oznaczono metodą kolorymetryczną arsenazo III. U pacjentów z grupy eksperymentalnej, u których stwierdzono hiperkalcemię (stężenia w surowicy $>2,65$ mmol/l), oceniono stężenie parathormonu w surowicy za pomocą metody ECLIA (elektrochemiluminescencji). Jako podwyższone uznano stężenia PTH przekraczające 65 pg/ml.

Metodyka obliczeń

Obliczenia statystyczne wykonano z zastosowaniem zarówno testów parametrycznych, jak i nieparametrycznych. Uśrednione wyniki przedstawiono w grupach i w zależności od płci jako wartości średnie, odchylenie standardowe oraz wielkość minimum i maksimum. Do analizy różnic badanych parametrów między grupą badaną i kontrolną oraz między podgrupą mężczyzn i kobiet stosowano test t Studenta lub test Mannna–Whitneya. Za różnicę istotną statystycznie uznano wartość funkcji testowej przy poziomie istotności $p < 0,05$. Do analizy zależności między długością stosowania litu oraz wiekiem a wynikami stężenia wapnia w surowicy zastosowano współczynnik korelacji rangowej Spearmana. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 10 firmy StatSoft.

WYNIKI

W tabeli 2 przedstawiono średnie stężenia wapnia w surowicy, jak również liczbę i odsetek osób z hiperkalcemią wśród wszystkich pacjentów leczonych

litem i nie przyjmujących tego leku oraz w podgrupach mężczyzn i kobiet.

Średnie stężenie wapnia całkowitego w surowicy u pacjentów leczonych litem wyniosło $2,53 \pm 0,13$ mmol/l i było istotnie większe ($p < 0,01$) niż w dobranej względem wieku i płci grupie kontrolnej, w której osiągnęło wartość $2,46 \pm 0,12$ mmol/l. U mężczyzn przyjmujących lit średnia kalcemia równała się $2,54 \pm 0,15$ mmol/l, natomiast w grupie kobiet miała wartość $2,54 \pm 0,26$ mmol/l. Wśród pacjentów z grupy kontrolnej wartości średniego stężenia wapnia w zależności od płci wynosiły u mężczyzn $2,51 \pm 0,15$ mmol/l, a u kobiet $2,46 \pm 0,13$ mmol/l. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami średniej kalcemii u mężczyzn i kobiet w obu grupach, jak również porównując wyniki stężenia wapnia między mężczyznami z grupy eksperymentalnej i kontrolnej oraz między kobietami z każdej z grup.

Odsetek pacjentów przyjmujących lit z podwyższonym stężeniem wapnia w surowicy, czyli hiperkalcemią wynosił 10%. W grupie eksperymentalnej hiperkalcemię stwierdzono u 7% mężczyzn i u 12% kobiet. Natomiast w grupie kontrolnej podwyższony poziom wapnia w surowicy stwierdzono u 7% pacjentów, w tym u 10% kobiet i u żadnego mężczyzny.

Porównanie wartości parametrów funkcji nerek u pacjentów z grupy eksperymentalnej z normo- i hiperkalcemią nie wykazało istotnych statystycznie różnic. Również stężenie nowych biomarkerów uszkodzenia nerek (beta-2-mikroglobulin – β_2 -MG oraz lipokaliny neutrofilowej związanej z żelatynazą – NGAL) oznaczonych w surowicy i moczu nie różniły się między pacjentami z normo- i hiperkalcemią. Przedstawiono to w tabeli 3, która zawiera wartości średnie i odchylenie standardowe oznaczonych parametrów funkcji nerek, jak również wartości p zastosowanego testu U Manna–Whitneya.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic porównując średnie stężenia wapnia w surowicy u pacjentów z grupy eksperymentalnej, którzy przyjmowali dodatkowe leki psychotropowe lub przyjmowali wyłącznie lit; byli leczeni z powodu cukrzycy lub nie

Tabela 2. Średnie stężenie wapnia w surowicy (Ca) i liczba (procent) osób z hiperkalcemią wśród wszystkich pacjentów leczonych litem (LIT) i nie przyjmujących tego leku (KONTROLA) oraz w podgrupach mężczyzn i kobiet

	WSZYSCY BADANI		MĘŻCZYŹNI		KOBIETY	
	LIT	KONTROLA	LIT	KONTROLA	LIT	KONTROLA
Ca (mmol/l)	$2,53 \pm 0,13$ *	$2,46 \pm 0,12$	$2,54 \pm 0,15$	$2,51 \pm 0,15$	$2,54 \pm 0,26$	$2,46 \pm 0,13$
*						
Liczba	9	2	2	0	7	2
Procent	10%	7%	7%	-	12%	10%

* $p < 0,01$ w porównaniu z wszystkimi pacjentami z grupy kontrolnej

Tabela 3. Porównanie parametrów funkcji nerek u pacjentów przyjmujących lit z normo- i hiperkalcemią

GRUPA EKSPERYMENTALNA				
MATERIAŁ	PARAMETR	PACJENCI Z NORMOKALCEMIĄ (n = 81) Średnia ±SD	PACJENCI Z HIPERKALCEMIĄ (n = 9) Średnia ±SD	POZIOM p ISTOTNOŚCI RÓŻNICY
MOCZ	c.w. (g/ml)	1,014 ±0,013	1,014 ±0,007	0,959
	CreaM (mg/dl)	86 ±40	81 ±39	0,717
	Mikroalb. (µg/ml)	13 ±20	7 ±8	0,376
	UACR (mg/g)	20 ±46	8 ±9	0,475
	uβ2-MG (µg/ml)	0,20 ±0,16	0,18 ±0,06	0,261
	uNGAL (ng/ml)	71 ±81	41 ±32	0,285
KREW	Crea (mg/dl)	0,91 ±0,25	0,94 ±0,26	0,745
	Alb. (mg/dl)	4590 ±419	4725 ±198	0,349
	sβ2-MG (µg/ml)	2,1 ±0,7	2,4 ±0,8	0,231
	sNGAL (ng/ml)	289 ±95	245 ±90	0,196
	eGFR ml/min/1,73 m²	72 ±15	73 ±15	0,782

c.w. – ciężar właściwy moczu; CreaM – stężenie kreatyniny w moczu; Mikroalb. – mikroalbuminuria; UACR – stosunek albumina/kreatynina w moczu; uβ2MG – beta-2-mikroglobulina w moczu; uNGAL – lipokalnia neutrofilowa związana z żelatyną w moczu; Crea – stężenia kreatyniny w surowicy; Alb. – stężenie albumin w surowicy; sβ2MG – beta-2-mikroglobulina w surowicy; sNGAL – stężenie NGAL w surowicy; eGFR – oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; w nawiasach podano jednostkę oznaczanych parametrów funkcji nerek

stwierdzono u nich zaburzeń gospodarki węglowodanowej; przyjmowali leki obniżające ciśnienie krwi lub występowały u nich prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego oraz którzy byli leczeni z powodu zaburzeń funkcji tarczycy lub stwierdzono u nich prawidłowe stężenie hormonów tarczycy.

Korelacje między średnimi wartościami stężenia wapnia w surowicy a wiekiem oraz długością stosowania litu były nieznamiennie statystycznie, co wykazało brak zależności między powyższymi zmiennymi.

U 9 pacjentów przyjmujących lit, u których stwierdzono hiperkalcemię, oznaczono stężenie parathormonu w surowicy. Średnie stężenie parathormonu u 9 pacjentów z hiperkalcemią wynosiło 60,3 ±32,1 pg/ml, w tym u dwóch mężczyzn równało się 50,9 ±29,9 pg/ml, a u siedmiu kobiet 62,9 ±34,4 pg/ml. U trzech pacjentów (1 mężczyzna i 2 kobiety) wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na nadczynność przytarczyc (Ca >2,65 mmol/l; PTH >65 pg/ml).

Częstsze występowanie złożeń w nerkach podczas badania ultrasonograficznego jamy brzusznej stwierdzono u pacjentów leczonych litem niż u badanych z grupy kontrolnej (odpowiednio 13% i 6%).

OMÓWIENIE

Średnie stężenie wapnia w surowicy było wyższe w grupie pacjentów leczonych litem niż w grupie

kontrolnej. U pacjentów leczonych litem nie wykazano zależności między wiekiem a stężeniem wapnia w surowicy. Nie stwierdzono również korelacji między długością przyjmowania litu a kalcemią w tej grupie pacjentów. Uzyskane rezultaty potwierdzają wyniki otrzymane w holenderskim przekrojowym badaniu 111 leczonych litem pacjentów, w którym wykazano brak zależności między długością leczenia litem a stężeniem wapnia w surowicy w populacji pacjentów w podeszłym wieku (średni wiek wynosił 75,2 lata) (van Melick i wsp. 2013).

Podstawowym rezultatem niniejszej pracy jest wykazanie, że podwyższone stężenie wapnia w surowicy (hiperkalcemia) występuje u 10% pacjentów długotrwale leczonych litem. W tej grupie pacjentów częstość występowania hiperkalcemii była większa niż w grupie pacjentów nigdy litem nie leczonych (7%), dobranej pod względem wieku i płci, chociaż zbyt mała liczba badanych nie pozwala na ocenę istotności statystycznej tej różnicy. Natomiast McKnight i wsp. (2012) stwierdzili 10-proc. częstość występowania zarówno hiperkalcemii, jak i podwyższonych stężeń PTH u leczonych litem pacjentów. Wśród przyjmujących lit kobiet rozpowszechnienie hiperkalcemii było większe niż u mężczyzn (12% i 7%, odpowiednio).

Analiza porównawcza parametrów funkcji nerek w zależności od stężenia wapnia w surowicy wykazała,

iz czynność nerek leczonych litem pacjentów z hiperkalcemią nie różni się od czynności nerek przyjmujących lit pacjentów z prawidłowymi stężeniami wapnia w surowicy. Występowanie podwyższonych stężeń PTH w surowicy, sugerujących nadczynność przytarczyc związaną z leczeniem litem (podwyższone stężenie PTH) stwierdzono u 3 spośród 9 pacjentów z hiperkalcemią, w tym u jednego mężczyzny i 2 kobiet.

Związany z przyjmowaniem litu wzrost stężenia wapnia i parathormonu w surowicy próbuje się wyjaśnić kilkoma mechanizmami. Jony litu, działając na komórki główne przytarczyc, powodują zwiększenie stężeń zewnątrzkomórkowego wapnia niezbędnych do zahamowania wydzielania PTH (antagonizm w stosunku do receptorów wrażliwych na wapń – CaSR). W następstwie stwierdza się ciągłą sekrecję parathormonu, pomimo obecności hiperkalcemii (Brown 1981; Shen i Sherrard 1982; Mallette i Eichhorn 1986, Kingsbury i Salzman 1993; McHenry i Lee 1996; Riccardi i Gamba 1999; Hofer i Brown 2003). Lit w dawkach terapeutycznych powoduje wzrost reabsorpcji wapnia w cewkach nerkowych, a przez to obniżenie wydalania wapnia i magnezu przez nerki (McHenry i Lee, 1996). Zaobserwowano również, że lit może bezpośrednio stymulować komórki główne przytarczyc do syntezy parathormonu, działając poprzez hamowanie aktywności enzymu syntazy kinazy glikogenu 3 β (GSK-3 β) (Lienert i Rege 2008). Jako mechanizm działania litu zaangażowany w wystąpienie hiperkalcemii rozważa się również hamowanie przez jony litu transportu jonów wapnia przez błony komórkowe. Wykazane we własnym materiale łączne występowanie hiperkalcemii i podwyższonych stężeń PTH w surowicy wskazuje na istnienie indukowanej litem nadczynności przytarczyc zaledwie u 3 spośród 9 pacjentów leczonych litem z hiperkalcemią, co stanowi jedynie 3,3% ogółu pacjentów leczonych litem przewlekłe. Wynik ten wskazuje, że nie każda hiperkalcemia stwierdzona u pacjentów poddanych terapii litem jest zależna od nadczynności przytarczyc. W pełni uzasadnione jest monitorowanie stężenia wapnia w surowicy podczas terapii litem i sprawdzanie stężenia PTH w surowicy u osób z hiperkalcemią. Należy zawsze uwzględnić obliczoną na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy szacunkową wartość GFR, gdyż przy wartościach poniżej 60 ml/min często dochodzi do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z upośledzeniem czynności nerek.

Wyniki naszych badań wskazują, że kamica nerkowa rozpoznana na podstawie badania ultrasonograficznego jamy brzusznej występuje częściej u pacjentów leczonych litem niż u badanych z grupy

kontrolnej (13% i 6%, odpowiednio), co może mieć związek z częstszym występowaniem hiperkalcemii i wyższymi średnimi stężeniami wapnia w surowicy pacjentów długotrwale leczonych litem.

Leczenie pacjentów z hiperkalcemią długotrwale przyjmujących lit obejmuje rozważnie odstawienia soli litu, zastosowanie leku kalcimimetycznego, a przy nasilonej nadczynności przytarczyc – operacyjne usunięcie gruczolaka, jeżeli zostanie stwierdzony lub wszystkich czterech przytarczyc przy znacznym ich przeroście. Zakończenie leczenia litem najczęściej powoduje normalizację gospodarki wapniowo-fosforanowej w ciągu kilku tygodni. Zaobserwowano jednak przypadki trwałego podwyższenia stężenia wapnia i parathormonu pomimo odstawienia litu (Cairns i wsp. 1985; McHenry i Lee 1996). Chirurgiczne usunięcie pojedynczego gruczolaka przytarczyc zazwyczaj powoduje powrót stężeń wapnia w surowicy do wartości referencyjnych, nawet u pacjentów kontynuujących leczenie litem (McHenry i Lee 1996; Hundley i wsp. 2005; Khairallah i wsp. 2007). Wielu autorów nie zaleca jednak operacyjnego leczenia nadczynności przytarczyc związanej z litem w związku z ryzykiem i technicznymi trudnościami takiego zabiegu oraz możliwym nawrotem nadczynności przytarczyc (Gregoor i Joong 2007). Cinakalcet, allosteryczny aktywator receptora wrażliwego na wapń (CaSR) obniża lub normalizuje stężenie wapnia w surowicy i redukuje surowicze poziomy PTH u pacjentów przyjmujących lit (Sloand i Shelly, 2006; Georg i Jong 2007). Coraz częściej zwraca się uwagę na konieczność stworzenia międzynarodowych zaleceń dotyczących badania poziomów wapnia i parathormonu w surowicy oraz wskazuje na zasadność oznaczania stężenia wapnia przed rozpoczęciem leczenia litem, a następnie co roku, wraz z oznaczaniem stężenia kreatyniny i TSH w surowicy (McKnight i wsp. 2012). Stężenie parathormonu u pacjenta przyjmującego lit powinno być oznaczone w przypadku stwierdzenia hiperkalcemii (Mallette i Eichhorn 1986). Rozpoznanie łagodnych zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej nie stanowi bezwzględnie wskazania do odstawienia litu, a jedynie do częstszego oznaczania poziomu wapnia w surowicy, a po stwierdzeniu hiperkalcemii – oznaczenie stężenia PTH w surowicy.

Rezultaty naszej pracy są zgodne z wynikami innych badaczy i potwierdzają, że zaburzenia homeostazy wapniowej i dysfunkcja przytarczyc występują u znacznej części pacjentów długotrwale leczonych litem, a oznaczanie stężenia wapnia w surowicy jest istotne przy monitorowaniu objawów ubocznych leczenia litem. U pacjentów długotrwale leczonych

litem poziom wapnia powinien być oznaczany przynajmniej co roku wraz ze stężeniem kraetynyiny i TSH w surowicy.

PIŚMIENNICTWO

1. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy across-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996; 240: 357–365.
2. Brown EM. Lithium induces abnormal calcium-regulated PTH release in dispersed bovine parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1046–1048.
3. Christiansen C, Bastrup PC, Lindgreen P, Transbol I. Endocrine effects of lithium: II. ‘Primary’ hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol* 1978; 88: 528–534.
4. Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC. Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *J Lancet* 1973; 2: 331–332.
5. Gregoor PS, de Jong GM. Lithium hypercalcemia, hyperparathyroidism, and cinacalcet. *Kidney Int.* 2007; 71(5): 470.
6. Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nature Reviews. Mol Cell Biol* 2003; 4: 530–538.
7. Hundley JC, Woodrum DT, Saunders BD, Doherty GM, Gauger PG. Revisiting lithium-associated hyperparathyroidism in the era of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Surg* 2005; 138: 1027–1031.
8. Khairallah W, Fawaz A, Brown EM, El-Hajj Fuleihan G. Hypercalcemia and diabetes insipidus in a patient previously treated with lithium. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 397–404.
9. Kingsbury SJ, Salzman C. Lithium’s role in hyperparathyroidism and hypercalcemia. *Hosp Community Psychiatry* 1993; 44: 1047–1048.
10. Lienert D, Rege S. Moans, stones, groans, bones and psychiatric overt ones: lithium-induced hyperparathyroidism. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; 42: 171–173.
11. Mak TW, Shek CC, Chow CC, Wing YK, Lee S. Effects of lithium therapy on bone mineral metabolism: a two-year prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(11): 3857–3859.
12. Mallette LE, Eichhorn E. Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med* 1986; 146: 770–776.
13. McHenry CR, Lee K. Lithium therapy and disorders of the parathyroid glands. *Endocr Practi* 1996; 2: 103–109.
14. McIntosh WB, Horn EH, Mathieson LM, Sumner D. The prevalence, mechanism and clinical significance of lithium-induced hypercalcaemia. *Med Lab Sci* 1987; 44: 115–8.
15. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *J Lancet* 2012; 379: 721–728.
16. Palmer M, Bergstrom R, Akerstrom G, Adami HO, Jakobsson S, Ljunghall S. Survival and renal-function in untreated hypercalcemia population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Lancet* 1987; 1: 59–62.
17. Riccardi D, Gamba G. The many roles of the calcium-sensing receptor in health and disease. *Arch Med Res* 1999; 30: 436–448.
18. Rizwan MM, Perrier ND. Long-term lithium therapy leading to hyperparathyroidism: a case report. *Perspect Psychiatr Care* 2009; 45: 62–65.
19. Shen FH, Sherrard DJ. Lithium-induced hyperparathyroidism: an alteration of the set-point. *Ann Intern Medi* 1982; 96: 63–65.
20. Sloand JA, Shelly MA. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride. *Am J Kid Dis* 2006; 48: 832–837.
21. van Melick EJ1, Wilting I, Zieler G, Kok RM, Egberts TC. The influence of lithium on calcium homeostasis in older patients in daily clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013; doi: 10.1002/gps.4041.

Adres do korespondencji:

Maria Abramowicz

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Szpitala 27/33, 60-672 Poznań, Polska

tel. +48 7826 635645

e-mail: mariaabramowicz@tlen.pl
