

# Ο μεταβολισμός ασβεστίου και οι διαταραχές του στην κύηση και γαλουχία

Αγγελοπούλου Α.<sup>1</sup>, Κασσή Ε.<sup>2</sup>, Μαστοράκος Γ.<sup>3</sup>, Ζαπάντη Ε.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Έρευνα στη γυναικεία αναπαραγωγή», Τμήμα Ιατρικής Σχολής και Μαιευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή Αθήνας

<sup>2</sup>Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

<sup>3</sup>Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Νοσοκομείο «Αρεταίειον», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

<sup>4</sup>Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Διαβήτη, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Αθήνα

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο μεταβολισμός του ασβεστίου και των οστών βρίσκονται σε μια διαρκώς δυναμική κατάσταση στον ανθρώπινο οργανισμό. Ιδιαίτερα στην κύηση και τη γαλουχία, ο μεταβολισμός του ασβεστίου γίνεται ιδιαίτερα πολύπλοκος καθώς νέοι προσαρμοστικοί μηχανισμοί αναπτύσσονται ώστε να αντιμετωπιστούν οι αυξημένες ανάγκες του εμβρύου και του νεογνού. Οι προσαρμοστικοί αυτοί μηχανισμοί είναι διαφορετικοί στις δύο αυτές περιόδους. Ενώ στην κύηση υπερτερεί η αυξημένη εντερική απορρόφηση, κατά τη γαλουχία ο κύριος μηχανισμός εξοικονόμησης ασβεστίου είναι η αυξημένη οστική απορρόφηση και η κινητοποίηση του ασβεστίου από τον σκελετό. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στον μεταβολισμό του ασβεστίου στη φυσιολογική κύηση και γαλουχία και στις διαταραχές που σχετίζονται με αυτόν στις δύο αυτές καταστάσεις. Η οστεοπόρωση που σχετίζεται με την κύηση είναι η συχνότερη διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου κατά την εγκυμοσύνη και εμφανίζεται κυρίως στο τελευταίο τρίμηνο. Στη διάρκεια της γαλουχίας, η οστική πυκνότητα φυσιολογικά ελαττώνεται κατά 2-3% ανά μήνα αλλά σταδιακά ο ρυθμός πέφτει. Κατά τον απογαλακτισμό, φυσιολογικά, η οστική απώλεια αναστρέφεται εντελώς και οι σκελετικές βλάβες σταδιακά αποκαθίστανται. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στον χειρισμό γυναικών με έλλειψη βιταμίνης D και διαταραχές στην λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων, καταστάσεις που μπορεί να πρωτοδιαγνωσθούν στην κύηση και μπορεί να συνδεθούν με δυσμενείς συνέπειες για τη γυναίκα και το έμβρυο.

**Λέξεις Ερευτηρίου:** μεταβολισμός ασβεστίου, κύηση, γαλουχία, οστεοπόρωση, διαταραχές παραθυρεοειδών αδένων

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας: Αγγελοπούλου Αναστασία

Διεύθυνση: Τριπόλεως 15, 21100 Ναύπλιο

Τηλ: +30-27520-25876

Email: a.angelopoulou10@gmail.com

# Calcium metabolism and disorders in pregnancy and lactation

Angelopoulou A.<sup>1</sup>, Kassi E.<sup>2</sup>, Mastorakos G.<sup>3</sup>, Zapanti E.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>MSc Programme «Research on Female Reproduction», Athens University Medical School & Midwifery, Medical School of Athens, Athens, Greece

<sup>2</sup>Department of Biological Chemistry, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>3</sup>Endocrine Unit, “Aretaieion” Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>4</sup>Department of Endocrinology and Diabetes, Alexandra Hospital, Athens, Greece

## ABSTRACT

Calcium and bone metabolism are in a constantly dynamic situation in human body. Especially in pregnancy and lactation, calcium metabolism is more complicated, as new adaptive mechanisms are developed to confront the increased fetal and newborn needs. The adaptive mechanisms are different in the two conditions. In pregnancy, the dominant adaptive mechanism is the increased intestinal calcium absorption, while, in lactation, the main mechanism for calcium saving is the increased bone resorption and mobilization of calcium from the skeleton. This review focuses on calcium metabolism in normal pregnancy and lactation and on the disorders associated with the metabolism in both conditions. Pregnancy associated osteoporosis is the most common disorder of calcium metabolism during pregnancy and occurs mainly in the last trimester. During lactation, bone density normally decreases by 2-3% per month, but gradually this rate falls. During weaning, normally, bone loss is completely reversed and skeletal lesions are gradually restored. Particular attention should be given to the treatment of women with vitamin D deficiency and parathyroid gland disorders, conditions that may be firstly diagnosed in pregnancy and may be associated with adverse effects on the woman and the fetus

**Key Words:** calcium metabolism, pregnancy, lactation, osteoporosis, parathyroid gland disorders

Correspondence: Aggelopoulou Anastasia  
Adress: Tripoleos 15, 21100 Nafplio  
Tel: +30-27520-25876  
Email: a.angelopoulou10@gmail.com

Κατατέθηκε: 2/2/2018  
Έγινε Αποδεκτή: 13/3/2018

## Εισαγωγή

Το ασβέστιο ( $\text{Ca}^{2+}$ ) αποτελεί το κύριο κατιόν στη δομή των οστών και η ομοιοστασία του έχει ιδιαίτερη σημασία για τον σκελετό και τον οργανισμό. Ο μεταβολισμός των οστών και του ασβεστίου βρίσκονται διαρκώς σε μια δυναμική κατάσταση σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου. Τα επίπεδα του ελεύθερου και μεταβολικά ενεργού, εξωκυττάριου ασβεστίου είναι υπό αυστηρή ορμονική ρύθμιση, ώστε να διατηρούνται εντός αυστηρών φυσιολογικών ορίων που επιτρέπουν να πραγματοποιούνται με ασφάλεια οι κυτταρικές λειτουργίες.

Η κύηση και η γαλουχία αποτελούν κρίσιμες φάσεις της αναπαραγωγικής ζωής της γυναίκας, στις οποίες ο σκελετός υφίσταται σημαντικές αλλαγές. Το αναπτυσσόμενο έμβρυο απαιτεί περίπου 30 γραμμάρια ασβεστίου για την ενασβεσίωση του σκελετού του κατά τη διάρκεια της κύησης, ενώ το νεογνό χρειάζεται ακόμη μεγαλύτερη ποσότητα ασβεστίου κατά τη διάρκεια έξι μηνών αποκλειστικής γαλουχίας (1,2). Αυτές οι ανάγκες αντισταθμίζονται από μεταβολές στον μεταβολισμό του ασβεστίου της μητέρας και οδηγούν στην ανάπτυξη προσαρμοστικών μηχανισμών εξοικονόμησης ασβεστίου για το έμβρυο και το νεογνό. Στην κύηση, τον κύριο προσαρμοστικό μηχανισμό αποτελεί η αύξηση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου, ενώ κατά τη γαλουχία η εντερική απορρόφηση επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα, η νεφρική απέκκριση ελαττώνεται και ενισχύεται η οστική απορρόφηση (1,3).

### 1. Ομοιοστασία του ασβεστίου

Ο οργανισμός ενός υγιούς ενήλικα περιέχει 1-2 χιλιόγραμμα ασβεστίου. Από την ποσότητα αυτή, το 99% εναποτίθεται στον σκελετό, ο οποίος παρέχει μηχανική σταθερότητα και λειτουργεί ως αποθήκη ασβεστίου (4). Το ασβέστιο βρίσκεται σε συνεχή καθημερινή ροή από και προς τα οστά. Περίπου 0,5-1% του σκελετικού ασβεστίου ανταλλάσσεται ελεύθερα με αυτό του εξωκυττάριου υγρού (4,5).

Στο ενδοκυττάριο περιβάλλον, το ελεύθερο

ασβέστιο στο κυτταρόπλασμα είναι σε πολύ χαμηλή συγκέντρωση, περίπου 100 nmol / L. Το υπόλοιπο ενδοκυττάριο ασβέστιο αποθηκεύεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και τα μιτοχόνδρια (4,5). Στο εξωκυττάριο περιβάλλον, το ασβέστιο βρίσκεται υπό τη μορφή α) διαλυτού ή ελεύθερου και β) αδιάλυτου ασβεστίου. Η ελεύθερη μορφή αντιστοιχεί στο 0,1% της συνολικής ποσότητας του ασβεστίου και συμμετέχει σε σημαντικές λειτουργίες όπως η διακυτταρική προσκόλληση, η πήξη του αίματος και η ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης. Η δεύτερη μορφή, η οποία αντιπροσωπεύει το ασβέστιο του σκελετού, αποτελεί το 99% του συνολικού ασβεστίου του οργανισμού και βρίσκεται υπό τη μορφή αλάτων φωσφορικού ασβεστίου (κρυσταλλικός υδροξυαπατίτης  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). Μία μικρή ποσότητα (0,5-1%) του σκελετικού ασβεστίου εντοπίζεται στη μορφή μη κρυσταλλικών αλάτων και αποτελεί το ανταλλάξιμο ασβέστιο (δηλ. ανταλλάσσεται ελεύθερα με αυτό του εξωκυτταρικού υγρού) (4,5,6).

Η συγκέντρωση του ασβεστίου στο αίμα κυμαίνεται μεταξύ 8,5 και 10 mg/dl και η ημερήσια διακύμανση του δεν υπερβαίνει τα 0,3 mg/dl. Το μισό περίπου του ολικού ασβεστίου του ορού είναι μη ιονισμένο ενώ το 40% συνδέεται με πρωτεΐνες (κυρίως λευκωματίνη και ανοσοσφαιρίνες). Ένα ποσοστό 5-10% είναι σε χαλαρή σύνδεση με μικρά ανιόντα. Μόνο το ελεύθερο ασβέστιο είναι μεταβολικά δραστικό και η συγκέντρωσή του κυμαίνεται σε πολύ στενά όρια λόγω του σημαντικού ρόλου του σε διάφορες λειτουργίες, όπως η κυτταρική διαίρεση και ανάπτυξη, η έκκριση ορμονών και νευροδιαβιβαστών, η εκπόλωση των μυϊκών κυττάρων, η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και η πήξη του αίματος (προάγει τη δράση των παραγόντων πήξης VII, IX, X και της προθρομβίνης) (5,6).

Η ομοιοστασία του ασβεστίου επιτυγχάνεται μέσω τριών μηχανισμών: εντερική απορρόφηση, νεφρική λειτουργία και οστική ανακατασκευή.

Σε έναν μέσο υγιή ενήλικα, σε μία συνολική ημερήσια πρόσληψη 1000mg στοιχειακού ασβεστίου, το 30% περίπου (δηλ. 300mg) απορροφάται από το έντερο, ενώ περίπου 100mg απεκκρί-

νονται (χολικά, παγκρεατικά, γαστρικά υγρά), με αποτέλεσμα η καθαρή εντερική απορρόφηση να αντιστοιχεί σε 200 mg. Περίπου 8.000 - 10.000 mg ασβεστίου διηθούνται καθημερινά μέσω των νεφρών και σχεδόν 98% αυτής της ποσότητας επαναρροφάται (5,6,7).

Ο τρίτος μηχανισμός ομοιοστασίας του ασβεστίου είναι η οστική ανακατασκευή. Ο σκελετός μεταβάλλεται διαρκώς υπό την επίδραση ερεθισμάτων όπως είναι η σωματική δραστηριότητα και η διατροφή. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται οστική ανακατασκευή. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας 250-500 mg ασβεστίου απελευθερώνονται και επαναπροσλαμβάνονται καθημερινά από τον σκελετό. Η γενική αρχή που ακολουθείται στην ορμονική ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου είναι ότι τα επίπεδα του εξωκυττάρου, ιονισμένου ασβεστίου θα πρέπει να διατηρούνται εντός συγκεκριμένων φυσιολογικών ορίων, ώστε να επιτελούνται με ασφάλεια οι σημαντικές λειτουργίες του οργανισμού, όπως είναι η διακυτταρική προσκόλληση, η ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης και η πήξη του αίματος. Αυτός ο στόχος επιτυγχάνεται με τη λειτουργία των «ασβεστιοτρόπων» ορμονών οι οποίες είναι η παραθορμόνη (PTH), η 1,25 (OH) 2 βιταμίνη D και η καλσιτονίνη (4,5,7).

## 2. Ο μεταβολισμός του ασβεστίου στην κύηση

Περίπου το 80% του συνολικού ασβεστίου ενός τελειόμνου εμβρύου έχει διέλθει τον πλακούντα κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης. Στα πρώτα στάδια της κύησης, 2-3mg ασβεστίου διέρχονται τον πλακούντα καθημερινά. Μέχρι τις τελευταίες εβδομάδες, η ποσότητα ασβεστίου ανέρχεται σε 250-350mg ανά ημέρα (2). Βασικό ρυθμιστικό παράγοντα στην διαπλακουντιακή μεταφορά του ασβεστίου αποτελεί το πεπτιδίο που σχετίζεται με την παραθυρεοειδική ορμόνη (PTHrp) (8).

Τα επίπεδα ασβεστίου είναι συνήθως χαμηλά στον μητρικό ορό λόγω των χαμηλών επιπέδων λευκωματίνης στην κύηση εξαιτίας της αιμοδιάλυσης (9). Ωστόσο, το ιονισμένο ασβέστιο, το οποίο είναι το βιολογικά ενεργό, παραμένει σε

φυσιολογικά επίπεδα. Για το λόγο αυτό είναι σκόπιμο κατά την διάρκεια της κύησης να μετράται η διορθωμένη, με βάση την αλβουμίνη, τιμή του ασβεστίου. (10,11).

Ο κύριος προσαρμοστικός μηχανισμός στον μεταβολισμό του ασβεστίου κατά την κύηση είναι η σημαντική αύξηση στην απορρόφηση του εντερικού ασβεστίου. Στις πρώτες 12 εβδομάδες, η εντερική απορρόφηση διπλασιάζεται ώστε να αποθηκευτεί ασβέστιο στον μητρικό σκελετό (10,12). Η αυξημένη εντερική απορρόφηση σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα καλβιδίνης, TRPV6, Ca<sup>2+</sup> ATPάσης και άλλων πρωτεϊνών που προάγονται μέσω της αυξημένης 1,25 (OH) 2 βιταμίνης D (1,3,10). Εκτός από την βιταμίνη D, το πλακουντιακό γαλακτογόνο, η προλακτίνη και άλλοι παράγοντες μπορούν επίσης να διεγείρουν την εντερική απορρόφηση (3).

Κατά τις πρώτες εβδομάδες της κύησης παρατηρείται αυξημένη νεφρική απέκκριση του ασβεστίου (11,13). Η αυξημένη νεφρική απέκκριση οφείλεται στην αυξημένη εντερική απορρόφηση, στον αυξημένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), ο οποίος αποτελεί φυσιολογικό φαινόμενο κατά τη διάρκεια της κύησης, και ίσως στα αυξημένα επίπεδα καλσιτονίνης στον ορό (1). Η υπερασβεστιουρία μπορεί να οδηγήσει σε ουρολιθίαση στην κύηση (14).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο μεταβολισμός του ασβεστίου ρυθμίζεται από ασβεστιοτρόπες ορμόνες. Η παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH) βρίσκεται στα χαμηλότερα φυσιολογικά επίπεδα στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, ενώ στο τρίτο τρίμηνο η τιμή της αυξάνεται, αλλά παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα (1,14,15). Η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D ή καλσιτριόλη [1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>] αυξάνεται σημαντικά - διπλασιάζεται ή τριπλασιάζεται - από τις πρώτες εβδομάδες και αυξάνεται καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης. Ο κύριος μηχανισμός αυτής της αύξησης είναι η αυξημένη μετατροπή της 25 (OH) βιταμίνης D σε 1,25 (OH) 2 βιταμίνη D μέσω ενεργοποίησης της 1α-υδροξυλάσης στον νεφρό της μητέρας. Η νεφρική υδροξυλάση υπερεκφράζεται κατά την κύηση, αλλά και παράγοντες όπως το PTHrp, η οιστραδιόλη, η προλακτίνη και το

.....

πλακουντιακό γαλακτογόνο προάγουν τη δραστηριότητα του παραπάνω ενζύμου (1,3,10,16). Τα αυξημένα επίπεδα βιταμίνης D πιθανόν ενέχονται και στην ανοσολογική ανοχή της μητέρας προς το έμβρυο (17).

Τα επίπεδα της 25 (OH) βιταμίνης D παραμένουν συνήθως στα επίπεδα προ κύησης είτε εμφανίζουν ελάχιστη πτώση (15,18). Η 25 (OH) βιταμίνη D είναι η μορφή της βιταμίνης D που διαπερνά τον πλακούντα και συνεπώς τα επίπεδα της στη μητέρα και στο έμβρυο σχετίζονται θετικά. Τα επίπεδα της PTH ελαφρώς μειώνονται κατά τη διάρκεια της κύησης και επανέρχονται στα φυσιολογικά μετά τον τοκετό (3).

Το PTHrP ανιχνεύεται στη μέση του δεύτερου τριμήνου και τα επίπεδά του αυξάνονται κυρίως στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, ως αποτέλεσμα της παραγωγής του από μητρικούς και εμβρυϊκούς ιστούς (μαστό, πλακούντα, μυομήτριο, εμβρυϊκούς παραθυρεοειδείς αδένες) (10). Το PTHrP διεγείρει την παραγωγή της νεφρικής 1-υδροξυλάσης με αποτέλεσμα την αύξηση της καλσιτριόλης και συνεπώς την καταστολή της παραθορμόνης. Από το PTHrP παράγονται πολλά αμινοτελικά, καρβοξυτελικά και ενδιάμεσα πεπτίδια. Τα αμινοτελικά πεπτίδια του PTHrP διεγείρουν την οστική απορρόφηση και την ενεργοποίηση της νεφρικής 1-α υδροξυλάσης. Τα ενδιάμεσα πεπτίδια προάγουν τη μεταφορά του ασβεστίου μέσω του πλακούντα, ενώ τα καρβοξυτελικά πεπτίδια του PTHrP δρουν ανασταλτικά στην οστική επαναρρόφηση κατά την κύηση (19,20). Επίσης, το PTHrP θεωρείται ότι ευνοεί την μεταλλοποίηση του εμβρυϊκού σκελετού (21).

Επιπλέον, κατά την κύηση αυξάνονται τα επίπεδα της καλσιτονίνης, ως αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής της από το μαστό, τα παραθυλακίωδη κύτταρα του θυρεοειδούς και τον πλακούντα. Αν και ο ρόλος της δεν είναι σαφής, πιστεύεται ότι η καλσιτονίνη προστατεύει τον σκελετό από την οστική απορρόφηση (22). Η ωκυτοκίνη, η προλακτίνη και το πλακουντιακό γαλακτογόνο είναι ορμόνες που επίσης αυξάνονται σημαντικά κατά την κύηση και επιδρούν στον οστικό μεταβολισμό. Έχουν περιγραφεί υπο-

δοχείς προλακτίνης σε οστεοβλάστες ενώ υποδοχείς ωκυτοκίνης φαίνεται να εκφράζονται και στους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες. Η ωκυτοκίνη διεγείρει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών ενώ αναστέλλει την οστεοκλαστική λειτουργία και την οστική απορρόφηση (23,24).

### 2.1. Οι δείκτες οστικής εναλλαγής στην κύηση

Οι δείκτες οστικής εναλλαγής αντικατοπτρίζουν τον ρυθμό οστικής ανακατασκευής. Η χρήση τους περιορίζεται στην κύηση επειδή η τιμή τους επηρεάζεται από διάφορες παραμέτρους όπως αιμορραγία, αυξημένη σπειραματική διήθηση και αποδόμηση μορίων από τον πλακούντα (1,10).

Τα επίπεδα των δεικτών οστικής απορρόφησης όπως πυριδινολίνης, δεοξυπυριδινολίνης, υδροξυπρολίνης καθώς και των αμινοτελικών (NTx) και καρβοξυτελικών (CTx) πεπτιδίων του κολλαγόνου σε μέτρηση ούρων 24ώρου αυξάνονται στην αρχή και στα μέσα της κύησης (1,10,21,25). Η αύξηση αυτή είναι περισσότερο εμφανής στις γυναίκες με ιδιαίτερα χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου (21). Αντίθετα, οι δείκτες οστικής παραγωγής, όπως η οστεοκαλσίνη, η καρβοξυπεπτιδάση του προκολλαγόνου τύπου I και το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης, μειώνονται στην αρχή και στα μέσα της κύησης και επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τον τοκετό (26,27). Πρέπει να σημειωθεί ότι λόγω της σημαντικής παραγωγής αλκαλικής φωσφατάσης από το πλακούντα, από τις πρώτες εβδομάδες της κύησης ο δείκτης αυτός εμφανίζεται αυξημένος και ως εκ τούτου δεν είναι κατάλληλος για την εκτίμηση του οστικού σχηματισμού (1,10).

Λίγα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς τόσο η DEXA όσο και η ποσοτική αξονική τομογραφία (qCT) αντενδείκνυνται λόγω των κινδύνων που συνεπάγεται η ιονίζουσα ακτινοβολία για το έμβρυο. Από τις λίγες κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί προκύπτει πως η οστική πυκνότητα μειώνεται μετά τον τοκετό (26,27). Το ποσοστό της απώλειας οστικής μάζας υπολογίστηκε σε 1-4% όταν σε μία μελέτη μετρήθηκαν η ολική οστική πυκνότη-

τα, η οστική πυκνότητα και η οστική συγκέντρωση (BMC) στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο πριν και μετά τον τοκετό (28). Η απώλεια αποδόθηκε στην έναρξη της γαλουχίας, η οποία προκαλεί οστική επαναρρόφηση (μέσω του PTHrP). Προς τα τέλη της κύησης, σε τρωκτικά, υπάρχουν και ιστολογικά δεδομένα για αυξημένη οστική απορρόφηση (29).

### 3. Ο μεταβολισμός του ασβεστίου στη γαλουχία

Η θηλάζουσα μητέρα παρέχει ασβέστιο στο νεογνό σε ποσότητα 200-400 mg την ημέρα. Αυτή η ποσότητα μπορεί να φθάσει έως 1000 mg ημερησίως στην περίπτωση των διδύμων (1,10,30). Η συγκέντρωση του ασβεστίου στο μητρικό γάλα είναι περίπου 200-300 mg / L και η συγκέντρωση αυτή μειώνεται μετά το πρώτο τρίμηνο (31). Κατά τη γαλουχία, ο κύριος μηχανισμός εξοικονόμησης ασβεστίου είναι η αυξημένη οστική απορρόφηση και η κινητοποίηση ασβεστίου από τον σκελετό στην κυκλοφορία της μητέρας. Αυτή η κινητοποίηση του ασβεστίου είναι ανεξάρτητη της παραθορμόνης και της 1,25 (OH) 2 βιταμίνης D και πιστεύεται ότι οφείλεται στη συνδυαστική δράση του PTHrP και των χαμηλών οιστρογόνων (10,12).

Τα επίπεδα του PTHrP είναι εξαιρετικά υψηλά στη θηλάζουσα γυναίκα. Το Pthrp παράγεται στον μαστό και θεωρείται ότι ρυθμίζει την ανάπτυξη και την κυκλοφορία του αίματος στον μαστό καθώς και την περιεκτικότητα σε ασβέστιο του μητρικού γάλακτος (19). Προκαλεί σκελετική απορρόφηση, νεφρική επαναρρόφηση του ασβεστίου και έμμεση καταστολή της παραθορμόνης. Το PTHrP συσχετίζεται θετικά με την απώλεια οστικής πυκνότητας στο ισχίο και τη σπονδυλική στήλη της θηλάζουσας γυναίκας (32). Η PTH μειώνεται κατά τους πρώτους μήνες της γαλουχίας και επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα κατά την περίοδο του απογαλακτισμού.

Τα υψηλά επίπεδα προλακτίνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού οδηγούν σε καταστολή της GnRH και συνεπώς καταστολή των ορμονών FSH και LH. Αυτό οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης. Τα χαμηλά επίπε-

δα οιστρογόνων καθ' όλη τη διάρκεια της γαλουχίας, διεγείρουν την παραγωγή του RANKL και αναστέλλουν την παραγωγή της οστεοπροτεγερίνης. Επίσης, η προλακτίνη πιθανώς ασκεί άμεση δράση σε οστεοβλάστες οι οποίοι εκφράζουν τον υποδοχέα της προλακτίνης (33,34).

Η ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης συμβάλλει επίσης στην εξοικονόμηση ασβεστίου κατά τη γαλουχία. Η ποσότητα ασβεστίου που εκκρίνεται από το νεφρό εκτιμάται πως είναι 50mg / 24h λόγω της επίδρασης του PTHrP στην αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης του ασβεστίου. Η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου επιστρέφει στα επίπεδα προ κύησης (10).

Κατά τη γαλουχία, φαίνεται ότι ο ρυθμός οστικής απορρόφησης υπερβαίνει τον ρυθμό οστικού σχηματισμού. Η οστική πυκνότητα μειώνεται κατά 2-3% ανά μήνα κατά τους πρώτους 2-6 μήνες της γαλουχίας. Η πτώση αυτή μπορεί να φθάσει έως και 10% για το σπογγώδες οστό, το οποίο επηρεάζεται περισσότερο από το φλοιώδες οστό και την ολική οστική πυκνότητα (10). Καθώς η γαλουχία προχωράει, μειώνεται ο ρυθμός της οστικής απώλειας. Η πτώση της οστικής πυκνότητας είναι πολύ ταχεία (1-3% ανά μήνα) κατά τη διάρκεια της γαλουχίας ακόμα και σε σύγκριση με την οστική απώλεια που παρατηρείται στην εμμηνόπαυση (1-3% ανά έτος) (1,30). Αυτή η απώλεια οστικής μάζας φαίνεται να μην μπορεί να προληφθεί με τη χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου σε μια γυναίκα με ισορροπημένη διατροφή (10,12,35). Ωστόσο, κατά τη διάρκεια του απογαλακτισμού, η οστική απώλεια που προκαλείται κατά τη γαλουχία αναστρέφεται εντελώς. Το χρονικό αυτό διάστημα εκτιμάται σε 6 με 12 μήνες και ο ρυθμός ανάκτησης σε 0,5-2% ανά μήνα, ποσοστό που υπερβαίνει κατά πολύ τον παρατηρούμενο ρυθμό ανάκτησης κάθε αντιοστεοπορωτικής αγωγής (1,30,36). Ο μηχανισμός αυτός αποκατάστασης δεν είναι πλήρως κατανοητός.

Πιστεύεται ότι οι σκελετικές απώλειες κατά τη διάρκεια της γαλουχίας οφείλονται στον συνδυασμό της παρουσίας υψηλών τιμών PTHrP και χαμηλών επιπέδων οιστρογόνων. Τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων που παρατηρούνται σε άλλες

περιπτώσεις, όπως στην υπερπρολακτιναιμία, δεν φαίνεται να έχουν την ίδια ισχυρή επίδραση στην οστική απώλεια. Έχει δείχθει ότι η χορήγηση GnRH σε γυναίκες με ενδομητρίωση προκαλεί μικρότερη οστική απώλεια και λιγότερη απέκκριση ασβεστίου σε σύγκριση με τη γαλουχία. Κατά τη γαλουχία, οι οστικές απώλειες είναι μεγαλύτερες, τόσο στο σπογγώδες όσο και στο φλοιώδες οστόν, τα επίπεδα καλσιτριόλης είναι φυσιολογικά και η αποβολή του ασβεστίου μειώνεται. Αυτή η διαφορά οφείλεται στο PTHrP.

#### 4. Διαταραχές στον μεταβολισμό του ασβεστίου στην κύηση

##### 4.1. Οστεοπόρωση σχετιζόμενη με την κύηση

Η οστεοπόρωση σχετιζόμενη με την κύηση συνήθως εκδηλώνεται κλινικά είτε ως θωρακικό ή οσφυϊκό άλγος είτε ως οστεοπορωτικό κάταγμα στο τρίτο τρίμηνο της κύησης ή την γαλουχία. Συνήθως εμφανίζεται στην πρώτη κύηση και σε ηλικίες 27-28 ετών ενώ η συχνότητά του δεν αυξάνεται με τις πολλαπλές κυήσεις (1,37,38). Επειδή η χρήση απεικονιστικών τεχνικών είναι περιορισμένη στην κύηση και δεν υπάρχουν συνήθως συγκριτικά δεδομένα με την περίοδο αμέσως πριν, δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί πως ακριβώς επέδρασε η κύηση στον σκελετό. Η κύηση συνήθως προκαλεί οστικές απώλειες που προστίθενται σε καταστάσεις ανεξάρτητες της κύησης όπως χαμηλή κορυφαία οστική μάζα, υψηλός προϋπάρχων ρυθμός οστικής απώλειας και μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών και ηπαρίνης. Επίσης, η χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να συμβάλει στην οστική απώλεια (10,38).

Στην οστεοπόρωση σχετιζόμενη με την κύηση, πλήττεται κυρίως η σπονδυλική στήλη, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται σπονδυλικές παραμορφώσεις και σπονδυλικά κατάγματα (10,39,40). Οι γυναίκες που πάσχουν συχνά έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης (41). Στις περισσότερες περιπτώσεις το άλγος αποδράμει σε μερικές εβδομάδες και η οστική πυκνότητα βελτιώνεται αποδεικνύοντας την αναστρέψιμη

φύση της πάθησης (37). Επομένως, αν και τα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις, δεν είναι συνήθως αναγκαία η χορήγησή τους (10). Η χρήση διφωσφονικών αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς διαπερνούν τον πλακούντα και καταστέλλουν τον ρυθμό της οστικής ανακατασκευής στον εμβρυικό σκελετό (42). Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την αποφυγή κατάκλισης και αύξησης βάρους, ήπια σωματική δραστηριότητα, συμπληρώματα ασβεστίου, ενεργούς μεταβολίτες της βιταμίνης D και ήπια αναλγητικά (10,21,43). Στόχος για τα επίπεδα της 25 (OH) της βιταμίνης D αποτελεί η τιμή άνω των 30 ng / ml.

Μια συγκεκριμένη μορφή οστεοπόρωσης που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη αποτελεί η παροδική οστεοπόρωση της κύησης, η οποία εκδηλώνεται κυρίως στο ισχίο, γνωστή και ως αλγοδυστροφία ισχίου, με το αριστερό ισχίο να επηρεάζεται συχνότερα από το δεξί (4). Είναι μια αυτοπεριοριζόμενη και παροδική κατάσταση που παρατηρείται συνήθως στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Εκδηλώνεται με μονόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο πόνο στο ισχίο, μείωση του εύρους της κίνησης της αντίστοιχης άρθρωσης και σπανιότερα με κάταγμα ισχίου. Η παθογένεια δεν είναι γνωστή, αλλά συνήθως η αιτία αποδίδεται σε τοπικά αίτια όπως φλεβική στάση λόγω πίεσης από τη διογκωμένη μήτρα, πίεση νεύρου, ισχαιμία, τραύμα, δυσλειτουργία του συμπαθητικού, υπερτροφία του μυελού, μόλυνση ή ακινητοποίηση (1,44,45). Η απεικόνιση με DEXA αποκαλύπτει χαμηλή οστική πυκνότητα, ενώ ο μαγνητικός συντονισμός, ο οποίος θεωρείται ως η πλέον κατάλληλη τεχνική απεικόνισης, συχνά αποκαλύπτει οίδημα στην περιοχή του ισχίου. Πρόκειται για μια καλοήγη κατάσταση η οποία αποδράμει συνήθως δύο έως έξι μήνες μετά τον τοκετό και απαιτεί κυρίως συμπτωματική ανακούφιση. Θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από τις εκφυλιστικές και λοιμώδεις αρθροπάθειες, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, την οστεομυελίτιδα, την άσηπτη οστεονέκρωση του ισχίου και τις νεοπλασματικές ασθένειες (44). Η παροδική οστεοπόρωση τείνει να επανεμφανί-

ζεται σε επόμενες κύσεις.

## 4.2. Διαταραχές των παραθυροειδών αδένων στην κύηση

### 4.2.1. Πρωτοπαθής Υπερπαραθυροειδισμός

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός (Π.Υ.) είναι μια σχετικά συχνή ενδοκρινοπάθεια που οφείλεται κυρίως σε αδένωμα των παραθυροειδών αδένων, λιγότερο συχνά σε υπερπλασία των παραθυροειδών και σπάνια σε κακοήθεια (5). Κατά την κύηση, ο πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός αποτελεί την συνηθέστερη αιτία κλινικής υπερασβεστιαμίας. Ωστόσο, η διάγνωσή του συχνά καθυστερεί λόγω των χαμηλών επιπέδων ασβεστίου που φυσιολογικά παρατηρούνται κατά την κύηση. Επιπλέον, τα συμπτώματα της υπερασβεστιαμίας όπως κόπωση, ανορεξία, ναυτία, έμετος, μυϊκοί πόνοι και δυσκοιλιότητα συχνά συγχέονται με αυτά της φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Η υπερασβεστιαμία στην κύηση συσχετίζεται με υπέρταση και προεκλαμψία (46). Ο Π.Υ. μπορεί να προκαλέσει ασβεστώσεις, νεφρολιθίαση, σύγχυση, παγκρεατίτιδα και υπερασβεστιαμική κρίση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αζωθαιμία και κώμα, εάν τα επίπεδα του ασβεστίου υπερβούν τα 14-15 mg / dl (47,48).

Ο υπερπαραθυροειδισμός στην κύηση συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής θνησιμότητας (έως 30%), πρόωρου τοκετού, χαμηλό βάρος γέννησης νεογνού και ενδομήτριου θανάτου (46). Ο κίνδυνος εμβρυϊκής απώλειας μπορεί να είναι έως και 3,5 φορές αυξημένος και είναι πιο συχνός όταν τα επίπεδα ασβεστίου υπερβούν τα 11,4 mg / dl (49). Τα υψηλά επίπεδα ασβεστίου που διέρχονται τον πλακούντα οδηγούν σε καταστολή των παραθυροειδών αδένων του εμβρύου με αποτέλεσμα νεογνικό υποπαραθυροειδισμό και δευτερογενή υπασβεστιαμία. Το νεογέννητο μπορεί να εμφανίσει τέτανο και επιληπτικές κρίσεις. Η καταστολή των εμβρυϊκών παραθυροειδών συχνά διαρκεί 3-5 μήνες και σπανιότερα είναι μόνιμη (47).

Η θεραπεία εκλογής του Π.Υ. είναι χειρουργική, κυρίως όταν τα επίπεδα ασβεστίου είναι άνω

των 11,4 mg / dl, επειδή η χειρουργική παρέμβαση συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο επιπλοκών για το έμβρυο σε σχέση με την φαρμακευτική θεραπεία (46,47). Το χειρουργείο συνιστάται να προγραμματίζεται στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, όπου ο κίνδυνος για το αναπτυσσόμενο έμβρυο είναι χαμηλότερος, ενώ στο τρίτο τρίμηνο συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και εμβρυϊκού θανάτου (50,51). Στις περιπτώσεις που το αδένωμα των παραθυροειδών δεν απεικονίζεται με σαφήνεια, η διεγχειρητική διερεύνηση θα θέσει την τελική διάγνωση. Όταν η χειρουργική επέμβαση αντενδείκνυται, συνιστάται συντηρητική θεραπεία με ελαττωμένη πρόσληψη ασβεστίου, ισχυρή ενυδάτωση και χορήγηση φουροσεμίδης, εάν χρειαστεί. Το cinacalcet έχει χρησιμοποιηθεί στην εγκυμοσύνη, αλλά απαιτούνται επιπλέον μελέτες για την ασφαλή χορήγησή του ως προς το έμβρυο (10,52). Επίσης, η καλσιτονίνη δεν διαπερνά τον πλακούντα και έχει χορηγηθεί με ασφάλεια (49).

### 4.2.2. Οικογενής Υπασβεστιουρική Υπερασβεστιαμία

Η οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία (Ο.Υ.Υ.) είναι μία κληρονομική νόσος η οποία προκαλείται από αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα αισθητήρα του ασβεστίου (Calcium-Sensing Receptor, CaSR) και οδηγεί σε μείωση της έκφρασης ή μείωση της λειτουργίας των υποδοχέων στο ασβέστιο. Η κληρονομικότητα είναι αυτοσωματική επικρατής. Χαρακτηρίζεται από ελαφρώς αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα, φυσιολογικά η υψηλά επίπεδα παραθορμόνης και ελαττωμένη αποβολή ασβεστίου στα ούρα 24ώρου (5). Στην εγκυμοσύνη μπορεί να εκδηλωθεί ως υπερασβεστιαμία, αν και συνήθως διαδράμει ως ασυμπτωματική κατάσταση, η οποία δεν προκαλεί επιπλοκές. Το έμβρυο μπορεί να εμφανίσει ήπια υπερασβεστιαμία είτε νεογνική τετανία λόγω καταστολής των παραθυροειδών αδένων. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται από τον πρωτοπαθή υπερπαραθυροειδισμό για την αποφυγή άσκοπης παραθυροειδεκτομής (53,54).

.....



#### 4.2.3. Υποπαραθυρεοειδισμός

Ο υποπαραθυρεοειδισμός κατά τη διάρκεια της κύησης είτε προϋπάρχει είτε διαγιγνώσκεται πρώτη φορά στην κύηση. Χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα ασβεστίου και παραθορμόνης. Μπορεί να οφείλεται σε προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στην περιοχή του τραχήλου είτε σπανιότερα σε αυτοάνοσα ή άλλα αίτια. Ο υποπαραθυρεοειδισμός προκαλεί επιπλέον ελάττωση στα επίπεδα του ολικού και ιονισμένου ασβεστίου της μητέρας (30).

Η υπασβεστιαμία αυτή άλλοτε είναι ασυμπτωματική και άλλοτε συνδέεται με σοβαρή συμπτωματολογία. Συγκεκριμένα σχετίζεται με υπερπαραθυρεοειδισμό του εμβρύου και μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκό θάνατο (55). Στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση των επιπέδων του διορθωμένου με βάση την αλβουμίνη ασβεστίου εντός των φυσιολογικών ορίων. Συνιστάται η χορήγηση ενεργών αναλόγων της βιταμίνης D (καλσιτριόλης, 1-α καλσιδόλης) λόγω του βραχύτερου χρόνου ημισείας ζωής τους, που επιτρέπει καλύτερη ρύθμιση των επιπέδων ασβεστίου. Με την πρόοδο της κύησης, μπορεί να παρατηρηθεί υπερασβεστιαμία λόγω των υψηλών επιπέδων του PTHrp. Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητο να μετράται και να αναπροσαρμόζεται η δόση της βιταμίνης D κατά τη διάρκεια και προς το τέλος της κύησης (10,55).

#### 4.2.4. Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός

Ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός είναι μια κατάσταση που επίσης μπορεί να πρωτοδιαγνωσθεί πριν ή κατά τη διάρκεια της κύησης. Είναι μια γενετική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης και συνεπώς και του PTHrp, οδηγώντας σε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου σε συνδυασμό με υψηλά επίπεδα παραθορμόνης. Μετρήσεις της τιμής του ασβεστίου πρέπει να πραγματοποιούνται σε τακτική βάση ώστε να αναπροσαρμόζεται η δόση του ασβεστίου και της καλσιτριόλης. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν πως ο πλακούντας αποτελεί σημαντική πηγή της 1,25 (OH) 2 Vitamin D και συνεπώς οι ανάγκες για καλσιτριόλη ελαττώνο-

νται σταδιακά και αυξάνονται ξανά μετά τον τοκετό (56).

#### 4.3. Έλλειψη βιταμίνης D

Η έλλειψη βιταμίνης D της μητέρας έχει συνδεθεί με σημαντικές συνέπειες στη διάρκεια της κύησης αλλά και στην μετέπειτα ζωή του νεογέννητου. Έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο βακτηριακής κολπίτιδας, πρόωρου τοκετού (57,58) καθώς και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ1, ατελή μεταλλοποίηση του σκελετού και καθυστέρηση ανάπτυξης του νεογέννητου (59,60). Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε έγκυες τρίτου τριμήνου με έλλειψη βιταμίνης D έδειξαν αυξημένο κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη κύησης, προεκλαμψίας και χαμηλού βάρους γέννησης του νεογνού για την ηλικία κύησης (61,62,63).

Ωστόσο, μεγάλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε έγκυες γυναίκες οι οποίες έλαβαν μεγάλες ποσότητες βιταμίνης D από το πρώτο τρίμηνο και κατά τη διάρκεια της κύησης, δεν απέδειξε τη θετική επίδραση της βιταμίνης D στον κίνδυνο πρόωρου τοκετού, προεκλαμψίας και άλλων επιπλοκών (64).

#### 5. Διαταραχές στον μεταβολισμό του ασβεστίου στη γαλουχία

Η οστεοπόρωση της γαλουχίας συνήθως εκδηλώνεται με κατάγματα χαμηλής βίας κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Μπορεί να εμφανιστεί είτε σε γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα πριν την εγκυμοσύνη είτε σε γυναίκες με μεγαλύτερη από την αναμενόμενη οστική απορρόφηση που σχετίζεται με τη γαλουχία.

#### 5.1. Διαταραχές στη λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων στη γαλουχία

Οι γυναίκες με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, στις οποίες η διάγνωση τέθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης, θα πρέπει να παρακολουθούνται πολύ προσεκτικά κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, επειδή υπάρχει κίνδυνος απότομης αύξησης των επιπέδων του ασβεστίου λόγω της παραγωγής του PTHrp.

Σε ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό τα επί-

πεδα ασβεστίου αποκαθίστανται 1-2 ημέρες μετά τον τοκετό, λόγω του παραγόμενου από τους μαστούς PTHrρ, όπως έχει ήδη αναφερθεί (65,66). Απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων της τιμής του διορθωμένου με αλβουμίνη ασβεστίου και της καλσιτριόλης, ώστε να μειωθεί η δόση των αντίστοιχων συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D και να αναπροσαρμοστούν ξανά με την έναρξη του απογαλακτισμού.

Στις θηλάζουσες μητέρες με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό, κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, η αποβολή του πλακούντα κατά τον τοκετό, ο οποίος αποτελούσε πηγή καλσιτριόλης και PTHrρ, σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων οδηγούν σε αυξημένη οστική απορρόφηση (10).

## 5.2. Ανεπάρκεια της βιταμίνης D στη γαλουχία

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D της μητέρας δεν επηρεάζει τη διαδικασία της γαλουχίας και την περιεκτικότητα σε ασβέστιο του μητρικού γάλακτος. Ωστόσο, το νεογέννητο θα χρειαστεί συμπληρώματα βιταμίνης D, ειδικά αν θηλάζει αποκλειστικά επειδή η 25 (OH) βιταμίνη D από την μητέρα ελάχιστα διέρχεται στο μητρικό γάλα.

### Συμπεράσματα

Κατά την κύηση και τη γαλουχία, ο γυναικείος οργανισμός αναπτύσσει αντισταθμιστικούς μηχανισμούς και ο μεταβολισμός του ασβεστίου μεταβάλλεται για να αντιμετωπιστούν οι ανάγκες σε ασβέστιο του εμβρύου και του νεογνού. Η οστική πυκνότητα φυσιολογικά ελαττώνεται προς το τέλος της κύησης και κυρίως στους αρχικούς μήνες της γαλουχίας και οι οστικοί δείκτες απορρόφησης αυξάνονται σε βάρος των δεικτών

οστικής παραγωγής. Η οστεοπόρωση σχετιζόμενη με την κύηση είναι η κύρια διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου κατά την εγκυμοσύνη και χαρακτηρίζεται από θωρακικό ή οσφυϊκό άλγος ή/και οστεοπορωτικά κατάγματα στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Συνήθως δεν απαιτεί φαρμακευτική αγωγή πλην της συμπτωματικής και το άλγος αποδράμει σε μερικές εβδομάδες ενώ η οστική πυκνότητα αποκαθίσταται. Κατά τη γαλουχία, φυσιολογικά, η πτώση της οστικής πυκνότητας είναι πολύ ταχεία (1-3%) κατά τους πρώτους έξι μήνες. Επίσης όμως ταχύς είναι και ο ρυθμός ανάκτησης της οστικής απώλειας κατά τον απογαλακτισμό. Εκτιμάται πως ο ρυθμός αποκατάστασης της οστικής βλάβης ξεπερνά τον ρυθμό κάθε αντιοστεοπορωτικής αγωγής.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στις γυναίκες με διαταραχή στη λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων. Αυτές οι καταστάσεις συχνά πρωτοδιαγιγνώσκονται στην κύηση και είναι επικίνδυνες για την ομαλή εξέλιξη της κύησης και του τοκετού. Η υπερασβεστιαμία, η οποία μπορεί να εμφανιστεί στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και στην οικογενή υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία, μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή των εμβρυικών παραθυρεοειδών αδένων και νεογνική τετανία ενώ η υπασβεστιαμία του υποπαραθυρεοειδισμού συνδέεται με υπερπαραθυρεοειδισμό του εμβρύου και εμβρυικό θάνατο. Έχει μεγάλη σημασία για την ομαλή έκβαση της κύησης και του τοκετού η έγκαιρη διάγνωση αυτών των παθήσεων, η κλινική παρακολούθηση των γυναικών και ο τακτικός εργαστηριακός έλεγχος ώστε να αποφασιστεί η χορήγηση και να ρυθμιστεί η αναπροσαρμογή των δόσεων συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kovacs CS, Fuleihan Gel-H, 2006 Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin N America* 35: 21-51.
2. Forbes GB, 1976 Letter: Calcium accumulation by the human fetus. *Pediatrics* 57: 976-7.
3. Kovacs CS, Kronenberg HM, 1997 Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocr Rev* 18: 832-72.
4. Shaker JL, Deftos L, 2014 Calcium and Phosphate Homeostasis. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A : 2000- 2014.
5. Bringhurst FR, Demay MB, MS Krane, HM Kronen-

- berg, 2010 In: Harrison's Endocrinology, Second Edition, JL Jameson Chapter 25: 391-393.
6. Murray JF, Goltzman D, 2008 In: Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism, Seventh edition, Rosen CJ, Compston JE, Lian JB (eds), Chapter 21 :104-107.
  7. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV, 2016 Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol* 57: 127-142.
  8. Strid H, Care A, Jansson T, Powell T, 2002 Parathyroid hormone-related peptide (38-94) amide stimulates ATP-dependent calcium transport in the Basal plasma membrane of the human syncytiotrophoblast. *J Endocrinol* 175: 517-24.
  9. Seki K, Makimura N, Mitsui C, et al, 1991 Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 164: 1248-52.
  10. Kovacs CS, 2015 Calcium Metabolism during Pregnancy and Lactation. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C Endotext [Internet] South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2015 Mar 10.
  11. Seely EW, Brown EM, DeMaggio DM, et al, 1997 A prospective study of calciotropic hormones in pregnancy and post partum: reciprocal changes in serum intact parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Am J Obstet Gynecol* 176: 214 -7.
  12. Kalkwarf HJ, Specker BL, 2002 Bone mineral changes during pregnancy and lactation. *Endocrine* 17: 49-53.
  13. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF, Vieira NE, 1995 Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 61: 514 -23.
  14. Butler EL, Cox SM, Eberts EG, Cunningham FG, 2000 Symptomatic nephrolithiasis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 96: 753-6.
  15. Ardawi MS, Nasrat HA, BA'Aqueel HS, 1997 Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 137: 402-9
  16. Turner M, Barré PE, Benjamin A, Goltzman D, Gascon-Barré M, 1988 Does the maternal kidney contribute to the increased circulating 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations during pregnancy? *Miner Electrolyte Metab.* 14: 246-52.
  17. Tamblyn JA, Hewison M, Wagner CL, Bulmer JN, Kilby MD, 2015 Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface. *J Endocrinol* 224: 107-21.
  18. Hillman LS, Slatopolsky E, Haddad JG, 1978 Perinatal vitamin D metabolism. IV. Maternal and cord serum 24,25-dihydroxyvitamin D concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 47: 1073-7.
  19. Wysolmerski JJ, 2012 Parathyroid Hormone-Related Protein: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2947-2956.
  20. Cornish J, Callon KE, Nicholson GC, Reid IR, 1997 Parathyroid hormone-related protein-(107-139) inhibits bone resorption in vivo. *Endocrinology* 138: 1299-304.
  21. Hacker AN, Fung EB, King JC, 2012 Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs. *Nutr Rev* 70: 397-409.
  22. Silva OL, Titus-Dillon P, Becker KL, Snider RH, Moore CF, 1981 Increased Serum Calcitonin in Pregnancy. *J Natl Med Assoc* 73: 649-652.
  23. Dawood MY, Ylikorkala O, Trivedi D, Fuchs F, 1979 Oxytocin in maternal circulation and amniotic fluid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 49:429-434.
  24. Collaianni G, Sun L, Zaidi M, Zallone A, 2014 Oxytocin and bone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 307: 970-7.
  25. Møller UK, Streym S, Mosekilde L, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Frystyk J, Jensen LT, Rejnmark L, 2013 Changes in calciotropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. *Osteoporos Int* 24: 1307-20.
  26. Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG, Fraser WD, 2000 A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res* 15: 557-63.
  27. Ulrich U, Miller PB, Eyre DR, Chesnut CH 3rd, Schlebusch H, Soules MR, 2003 Bone remodeling and bone mineral density during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 268: 309-16.
  28. Olausson H, Laskey MA, Goldberg GR, Prentice A, 2008 Changes in bone mineral status and bone size during pregnancy and the influences of body weight and calcium intake. *Am J Clin Nutr* 88: 1032-1039.
  29. Tojo Y, Kurabayashi T, Honda A, Yamamoto Y, Yahata T, Takakuwa K, Tanaka K, 1998 Bone structural and metabolic changes at the end of pregnancy and lactation in rats. *Am J Obstet Gynecol* 178: 180-185.
  30. Cooper MS, 2011 Disorders of calcium metabolism and parathyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25: 975-83.
  31. Uemura H, Yasui T, Yoneda N, Irahara M, Aono T,

- 1997 Measurement of N- and C-terminal-region fragments of parathyroid hormone-related peptide in milk from lactating women and investigation of the relationship of their concentrations to calcium in milk. *J Endocrinol* 153: 445-51.
32. Sowers MF, Hollis BW, Shapiro B, Randolph J, Janney CA, Zhang D, Schork A, Crutchfield M, Stanczyk F, Russell-Aulet M, 1996 Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. *JAMA* 21: 549-54.
33. Horseman ND, Gregerson KA, 2013 Prolactin actions. *J Mol Endocrinol* 19: 95-106.
34. Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N, Pandaranandaka J, Tudpor K, Teerapornpuntakit J, Suthiphongchai T, Krishnamra N, 2008 Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone* 42: 535-46.
35. Prentice A, 2000 Maternal calcium metabolism and bone mineral status. *Am J Clin Nutr* 71: 1312S-6S.
36. Brembeck P, Lorentzon M, Ohlsson C, Winkvist A, Augustin H, 2015 Changes in cortical volumetric bone mineral density and thickness, and trabecular thickness in lactating women postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 535-43.
37. Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R, 2000 Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover? *Osteoporos Int* 11: 449-54.
38. Khovidhunkit W, Epstein S, 1996 Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporos Int* 6: 345-54.
39. Krishnakumar R, Kumar AT, Kuzhimattam MJ, 2016 Spinal compression fractures due to pregnancy-associated osteoporosis. *J Craniovertebr Junction Spine* 7: 224-227.
40. Lampropoulou-Adamidou K, Trovas G, Stathopoulos IP, Papaioannou NA, 2012 Case report: Teriparatide treatment in a case of severe pregnancy -and lactation- associated osteoporosis. *Hormones* 11: 495-500.
41. Dunne F, Walters B, Marshall T, Heath DA, 1993 Pregnancy associated osteoporosis. *Clin Endocrinol* 39: 487-90.
42. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, Trovas G, Lyritis GG, Papaioannou NA, Tournis S, 2011 The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones* 10: 280-91.
43. Kovacs CS, 2014 Osteoporosis presenting in pregnancy, puerperium, and lactation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 21: 468-75.
44. Maliha G, Morgan J, Vrahas M, 2012 Transient osteoporosis of pregnancy. *Injury* 43: 1237-41.
45. Lakhonpal S, Ginsburg WW, Luthra HS, Hunder GG, 1987 Transient regional osteoporosis. A study of 56 cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 106: 444-50.
46. Hultin H, Hellman P, Lundgren E, Olovsson M, Ek-bom A, Rastad J, Montgomery SM, 2009 Association of parathyroid adenoma and pregnancy with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3394-3399.
47. Schnatz PF, Curry SL, 2002 Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv* 57 :365-76.
48. Dochez V, Dukarme G, 2015 Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 291: 259-63.
49. Norman J, Politz D, Politz L, 2009 Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. *Clin Endocrinol* 71: 104-9.
50. Som M, Stroup JS, 2011 Primary hyperparathyroidism and pregnancy. *Proc* 24: 220-3.
51. Carella MJ, Gossain VV, 1992 Hyperparathyroidism and pregnancy: case report and review. *J Gen Intern Med* 7: 448-53.
52. Vera L, Oddo S, Di Iorgi N, Bentivoglio G, Giusti M, 2016 Primary hyperparathyroidism in pregnancy treated with cinacalcet: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 10:361.
53. Ghaznavi SA, Saad NMA, Donovan LE. The Biochemical Profile of Familial Hypocalciuric Hypercalcemia and Primary Hyperparathyroidism during Pregnancy and Lactation: Two Case Reports and Review of the Literature. *Case Reports in Endocrinology*. 2016;2016:2725486.
54. Thomas BR, Bennett JD, 1995 Symptomatic hypocalcemia and hypoparathyroidism in two infants of mothers with hyperparathyroidism and familial benign hypercalcemia. *J Perinatol* 15: 23-26.
55. Callies F, Arlt W, Scholz HJ, Reincke M, Allolio B, 1998 Management of hypoparathyroidism during pregnancy--report of twelve cases. *Eur J Endocrinol* 139: 284-9.
56. Mahadevan S, Kumaravel V, Bharath R, 2012 Calcium and bone disorders in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab* 16: 358-63.
57. Pirdehghan A, Vakili M, Dehghan r, Fare F, 2016 High Prevalence of Vitamin D Deficiency and Adverse Pregnancy Outcomes in Yazd, a Central Province of Iran. *J Reprod Infertil* 17: 34-8.
58. Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE, Ratner AJ, 2011 Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 204: 41.
- .....

59. Harvey NC, Javaid MK, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, 2013 Maternal vitamin D status during pregnancy and bone-mineral content in offspring. *Lancet* 382: 766.
60. Brekke HK, Ludvigsson J, 2007 Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. *Pediatr Diabetes* 8: 11–14
61. Zhang C, Qiu C, Hu FB, Davis RM, van Dam RM, Bralley A, Williams AM, 2008 Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 3:3753.
62. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM, 2007 Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3517-22.
63. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, Cooper ME, Parrott MS, Roberts JM, Marazita ML, Simhan HM, 2010 Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr* 140:999-1006.
64. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL, 2011 Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 26: 2341-57.
65. Caplan RH, Beguin EA, 1990 Hypercalcemia in a calcitriol-treated hypoparathyroid woman during lactation. *Obstet Gynecol* 76: 485-9
66. Hatswell BL, Allan CA, Teng J, Milat F. 2015 Management of hypoparathyroidism in pregnancy and lactation — A report of 10 cases. *Bone Rep* 3: 15–19.