

# KALCIJA NOZĪME ORGANISMĀ. HIPOKALCĒMIJA UN HIPERKALCĒMIJA

Teksts: Liene Zilbere, ārste

Lai cilvēka organismš optimāli funkcio-nētu, visai stingrās normas robežas jāiekļaujas daudziem parametriem. Viens no nozīmīgākiem homeostāzes nodrošinātājiem ir elektrolītu līdz-svars, kas ir veselības stūrakmens. Šoreiz par to, kas notiek, ja kalcijš ir robežpārkāpējs. Turpmāk aplūkosim elektrolītu - nātrijs, magnija, kālijja, fosfātu - līdzsvara nozīmi, traucējumu izpausmes un ārstēšanu.

70 kg smaga cilvēka ķermenī ir ~1,2 kg kalcija, no kura vairāk nekā 99% atrodas kaulos fosfātu veidā. Mazāk nekā 1% (5 - 6 g) šā kalcija atrodas intracelulāri (ipaši muskuļu šūnās) un ekstracelulāri (1,3 g) - daļa saistītā veidā (40%, galvenokārt pie albumīniem, 10% kompleksos), daļa brīvā veidā (50%, jonus jeb bioloģiski aktīvā veidā). Asinis kalcijš ir ap 10 mg % jeb 100 mg/l (2,1 - 2,5 mmol/l), un, tā daudzumam mainoties, rodas patoloģiski simptomi. Pie proteiniem saistītais kalcijš kalpo par rezervi, tam nav aktīvu funkciju cilvēka organismā, tādēļ tikai nesaistītais kalcijš ietekmē organismā funkcijas. Kalcijš piesaisti pie proteiniem ietekmē asins pH līmenis - akūta acidēmija mazina kalcijša saistīšanos ar albumīniem, bet alkālēmija to palielina, mazinot jonizētā kalcijša līmeni [1 - 3].

Kalcijš ir vitāli nepieciešams cilvēka

organismam. Tā joni veicina sirdsdarbību, pastiprina sirds muskuļa (miokarda) kontraktīcijas un uzbudināmību. Pēc iedar-bības uz sirdi kalcijša joni ir kālija jonus antagonisti un sirds glikozīdu (piemēram, digoksīna) sinerģisti. Kalcijša joni pastiprina sirds glikozīdu ietekmi uz miokarda uzbudināmību un kontraktilitāti. Kalcijšs sekਮē nervu impulsu pāraidišanu, ietekmē skeleta muskulatūras kontrak-tilitāti, ir svarīgs komponents endokrīno orgānu hormonālai sekrēcijai, asinsrecei (veicina asinsreces faktora protrombīna pārvēršanos trombinā), mazina asinsvadu un audu membrānu caurlaidību, ar ko skaidrojama kalcijša preparātu pretie-kaisuma un pretalerģiskā darbība. Tas ne-pieciešams normāla kaulaudu sastāva nodrošināšanai un dažadiem vielmaiņas procesiem. Kalcijša līmenja uzturēšana organismā atkarīga no uzņemtā kalcijša daudzuma, kalcijša absorbīcijas no gastrointestinālā trakta un kalcijša ekskrē-cijas caur nierēm [2].

Apmēram 500 mg kalcijš ik dienu tiek mobilizēti no kauliem, tai pašā laikā aizstājot ar vienlīdzīgu kalcijša daudzumu. Normāli kalcijša daudzuma absorbīcija zarnās ir vienlīdzīga ar kalcijša ekskrēciju urīnā. Neraugoties uz šo lielo kalcijša plūdumu, jonizētā kalcijša līmenis paliek stabils galvenokārt parathormona (PTH), kalcitonīna un D vitamīna dēļ. PTH producē epitelijķermenīši - kad kalcijša līmenis asinīs mazinās, pastiprinās PTH sekrēcija, savukārt, kad kalcijša līmenis asinīs palielinās, PTH

sekrēcija tiek samazināta. PTH veicina kaulu dekalcifikāciju, palielina kalcijša reabsorbīciju nieru kanāliņos, atvieglo kalcijša uzsūkšanos tievajā zarnā un aktivizē D vitamīnu nierēs, vēl vairāk palielinot kalcijša uzsūkšanos zarnās. Savukārt kalcitonīnu producē vairogdziedzera šūnas. Tas samazina kalcijša un fosfātu jonus līmeni asinīs un veicina to uzkrašanos kaulos. Kalcijša jonus uzsūkšanos no zarnām un izdalīšanos caur nierēm kalcitonīns praktiski neietekmē. Kalcitonīns kavē kaulu dekalcifikāciju. D vitamīns veicina kalcijša uzsūkšanos no zarnām un nogulsnēšanos kaulos, t.i. kaulu kalcifikāciju. Vienlaikus D vitamīns samazina kalcijša izdalīšanos caur nierēm, jo veicina tā reabsorbīciju no pirmurīna. Ja D vitamīna trūkst, kalcijša līmenis kaulos samazinās un attīstās osteodistrofija (rahīts, osteoporoze, osteomalācija) [4, 5].

Kā minēts iepriekš, normāli kalcijša līmenis plazmā ir 2,1 - 2,55 mmol/l (ar nelielām atšķirībām pieejamā literatūrā un laboratorisko izmeklējumu datos). Ja kalcijša līmenis pazeminās zem 2,1 mmol/l, to sauc par hipokalcēmiju, ja paaugstinās virs 2,55 mmol/l - par hiperkalcēmiju.

Cilvēkam dienā jāuzņem ap 1 g kalcijša (lietojot divreiz dienā pa 500 mg), bet bērniem, grūtnieciem un sievietēm zidišanas laikā pat vairāk. Lai kalcijšs varētu uzsūkties no zarnām, tur jābūt arī fosfātiem un D<sub>3</sub> vitamīnam, kas veicina kalcijša nogulsnēšanos kaulos [3]. Ieteicamo kalcijša daudzuma uzņemšanu atkarībā no vecuma grupām sk. 1. tabulā.

**1. tabula.** Ieteicamais alimentārā kalcija uzņemšanas daudzums [6]

Vecums	Virši	Sievietes	Grūtnieces	Zīdišanas periods
0 - 6 mēneši	200 mg	200 mg		
7 - 12 mēneši	260 mg	260 mg		
1 - 3 gadi	700 mg	700 mg		
4 - 8 gadi	1000 mg	1000 mg		
9 - 13 gadi	1300 mg	1300 mg		
14 - 18 gadu	1300 mg	1300 mg	1300 mg	1300 mg
19 - 50 gadu	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg
51 - 70 gadu	1000 mg	1200 mg		
71+ gadi	1200 mg	1200 mg		

(kvadrātveida), krūškurva ("kūrpnieka krūtis") un kāju deformācijas (X un O veida kājas).

**2. tabula.** Galvenie hipokalcēmijas cēloņi (sakārtoti pēc rašanās biežuma) [2]

Hroniska un akūta niero mazspēja
D vitamīna deficitis
Magnija deficitis
Akūts pankreatīts
Hipoparatioreoze un pseidohipoparatioreoze
Fosfātu, citrātu vai no kalcija brīvu albumīnu infūzija

## Hipokalcēmija

Hipokalcēmijas gadījumā kalcija koncentrācija plazmā ir zemāka par 2,1 mmol/l vai jonizētā kalcija koncentrācija ir zemāka par 1,1 mmol/l. Hipokalcēmija var izpausties joti dažādi – asimptomātiski līdz pat dzīvībai apdraudošiem simptomiem. To bieži sastop hospitalizētiem pacientiem. Pazeminoties tā jonizētai formal, pieaug nervu un muskuļu uzbudināmība, 6 - 7 mg % gadījumā attīstās tetāniskas krampju lēkmes (sāpīgi toniski krampji locekļu muskuļu grupās), bet 4 - 5 mg % gadījumā rodas koma un var iestāties nāve [1, 2].

Hipokalcēmija visbiežāk rodas, kad pārāk daudz kalcija tiek zaudēts ar urīnu vai nepietiekamā daudzumā tas tiek mobilizēts no kauliem asinīs [1].

### Hipokalcēmiju izraisa [7]

- hipoalbumīnēmija – visbiežāk sastopamais cēlonis. To var izraisīt ciroze, nefroze, malnutričija, apdegums, hroniskas slimības, sepsē;
- hipomagnēmija;
- hiperfosfatēmija;
- medikamenti – hipokalcēmija var rasties, lietojot cinakalcetu\*, dažus ķīmijterapijas medikamentus, bisfasonātus hiperkalcēmijas gadījumā, lietojot antikonvulsantus (piemēram, fenitoīnu, fenobarbitālu), foskarnetu (pretvīrusu līdzeklis), denosumabu, nātrija fosfātu pacientiem ar riska faktoriem;

toriem, dažas rentgenkontrastvielas, pārmērigi uzņemot fluoru (pārlieku fluorīzēts ūdens, fluorīdu saturoši zobu tūrišanas līdzekļi), lietojot protonu sūkņa inhibitorus un histamina-2 receptoru blokatorus, kalcitonīnu, alkoholu; • kirurģiskas manipulācijas – var izraisīt epitelijķermenīšu adenomas rezekcija, pankrektomija, zarnu rezekcija;

- PTH deficitis vai rezistence – hipoparatiorezes (pavaijnātas epitelijķermenīšu funkcijas) un pseidohipoparatiorezes gadījumā (orgānu rezistence pret PTH);
- aknu slimības;
- niero mazspēja;
- akūts pankreatīts;
- D vitamīna deficitis vai rezistence – D vitamīna deficitis padara PTH neefektīvu. D vitamīna deficitu var izraisīt nepietiekama alimentāra uzņemšana, hroniska niero mazspēja, saules gaismas samazināta iedarbība vai vitamīna samazināta uzsūkšanās zarnās. Pašlaik ieteicamā D vitamīna norma ir 200 - 600 SV (ASV), tomēr pētījumi liecina, ka D vitamīna uzņemšana ar uzturu atkarīga arī no rases un vecuma [8]. Ja bērniem trūkst D<sub>2</sub> un D<sub>3</sub> vitamīna, rodas rahīts – hronisks kalcija deficitis, kas izpaužas ar kaulu attīstības traucējumiem ar galvasskausa

### Pazīmes un simptomi

Hipokalcēmija bieži noris asimptomātiski. Vairums klinisko pazīmi rodas sakārā ar šūnu membrānas potenciāla traucējumiem, kas izraisa neiromuskulāru uzbudināmību. Kliniski redzama hipokalcēmija parasti rodas hronisku slimību dēļ. Laboratoriskos izmeklējumos konstatējot hipokalcēmiju, ir svārīgi noskaidrot, vai tā ir ista vai atspoguļojonizētā kalcija samazināšanos. Hroniska caureja vai zarnu slimības (Krona slimība, sprūrs, hronisks pankreatīts) vedina domāt par hipokalcēmiju, kas radusies kalcija un/vai D vitamīna malabsorbcijas dēļ [1, 2].

Anamnēzē jānoskaidro, vai pacients nav slimojis ar pankreatītu, trauksmainiem stāvokļiem, niero vai aknu mazspēju, gastrointestinālām slimībām un hiperatiorezi vai hiperparatiorezi, kā arī jāuzziņa par veiktām operācijām. Krampju lēkmes var norādīt uz sekundāru hipokalcēmiju antikonvulsantu lietošanas dēļ.

Jāņem vērā arī laikposms no pirmo simptomu izpausmes brīža. Hipoparatioreze un pseidohipoparatioreze ir

\* ES centralizētā procedūrā reģistrētas Amgen Europe B.V. zāles, ko lieto hiperparatiorezes un hiperkalcēmijas gadījumā pacientiem ar epitelijķermenīšu karcinomu

\*\* hroniska slimība, kas izplatīta tropu zemēs, raksturīgas pazīmes ir caureja ar bagātīgiem putainiem izkārniņumiem, afts ar uutes dobuma glotādās, anēmija, novajēšana

slimības mūža garumā, turpretī akūta tranzitoriska hipokalcēmija var būt saistīta ar akūtu gastrointestinālu slimību, uztura nepietiekamību, akūtu vai hronisku nieru mazspēju.

Vēcākiem cilvēkiem uztura nepietiekamība var būt saistīta ar mazu D vitamīna uzņemšanu. Ja anamnēzē ir alkoholisms, tas var norādīt uz magnija deficitu, malabsorbciju vai hronisko pankreatītu, kura dēļ radusies hipokalcēmija.

Ieteicams noskaidrot, vai ģimenē kādam nav bijusi hipokalcēmija un vai pašlaik netiek ievērota diēta ar zemu kalcija līmeni, kā arī vai pacients pietiekami daudz uzturas saules staros.

Akūta hipokalcēmija var izraisīt ģiboni, sastrēguma sirds mazspēju un stenokardiju dažādu kardiovaskulāru iemeslu dēļ. Neiromuskulārie, neiroloģiskie un dermatoloģiskie simptomi sniegti 3. tabulā [9].

Smagas hipokalcēmijas gadījumā kliniski var būt Hvesteka un Truso simptoms (sk. attēlu).

### Diagnostika

Rodoties aizdomām par hipokalcēmiju, jānosaka albumīna līmenis serumā, jo zems tā līmenis var radīt kopējā, bet ne Jonizētā kalcija daudzuma samazināšanos. Tādēļ pacientiem ar zemu albumīna līmeni

**3. tabula.** Hipokalcēmijas simptomi

Neiromuskulārie simptomi	Neiroloģiskie simptomi	Hroniskas hipokalcēmijas dermatoloģiskās izpausmes
• Nejutīgums un tirpšanas sajūta periorālajā apvidū, kājā un roku pirkstos	• Aizkaitināmība, traucētas intelektuālās spējas, depresija un personības pārmaiņas	• Rupji mati
• Muskulu krampji, ipaši mugurā un apakšējos locīķos; var progresēt līdz tetānijai	• Nespēks, nogurums	• Trausli nagi
• Sēkšana, var attīstīties pēc bronhu spazmām	• Krampju lēkmes	• Psoriāze
• Disfāgija (traucēta rišana)	• Citas nekontrolētas kustības	• Sausa āda
• Balss pārmaiņas (balsenes spazmu dēļ)		• Hroniska nieze

serumā jāveic kalcija līmeņa korekcija pēc speciālas formulas. Koriģētā kalcija līmeņa noteikšana var būt neprecīza, ipaši vecākiem cilvēkiem, tādēļ kliniski nozīmīgu simptomu gadījumā jānosaka Jonizētā kalcija līmenis [9].

Pacientiem ar hipokalcēmiju jānosaka albumīnu līmenis serumā, bieži jānosaka arī Mg, PO<sub>4</sub>, PTH, sārmainā fosfāta un dažkārt D vitamīna līmenis serumā. Pacientiem jāveic EKG, kā arī var būt nepieciešams veikt citus laboratoriskus un attēldiagnostikas izmeklējumus [2, 9].

### Ārstēšana

Hipokalcēmijas ārstēšana atkarīga no tās cēloņa, smaguma pakāpes, simptomu esa-mības un progresēšanas ātruma. Vieglas hipokalcēmijas gadījumā pacientiem, kam simptomi nav dzīvību apdraudoši, var tikt ordinēta perorālā papildterapija ar kalcija preparātiem (1 - 3 g dienā). Vairumā smagas hipokalcēmijas gadījumu vispirms nepieciešams sākt simptomātisku terapiju (līv šķidumu aizstājterapija, skābeklis, monitorēšana), pēc kuras var sākt hipokal-

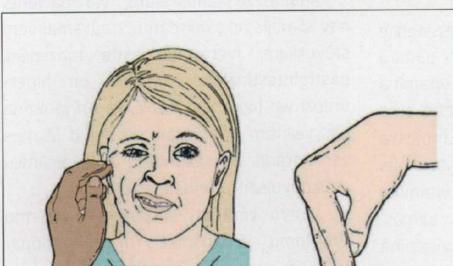
cēmijas ārstēšanu. Jāņem vērā, ka smaga hipokalcēmija bieži saistīta ar citām dzīvību apdraudošām slimībām [10].

Hipokalcēmijas ārstēšanā visbiežāk izmanto kalcija hlorīda, glikonāta, karbonāta un laktāta monopreparātus vai arī kombinētu preparātu [2].

līv aizstājterapijas gadījumā ievada kalcija glikonāta vai kalcija hlorīda šķidumu [10]. Kalcija hlorīds regulē nervu un muskuļu šūnu darbības potenciāla uzraudinājuma slieksmi, to lieto iekšķīgi un intravenozi, bet to nedrīkst ievadīt muskulī un subkutāni, jo tas ir loti kairinošs un var radīt nekrozi. Ja preparāts nokļuvis zem ādas vai muskulī, injekcijas vietā sākas stipras sāpes un dedzināšana. Tādā gadījumā jācenšas, adatu neizvelket, ar šīrīci atsūkt audos nokļuvušo šķidumu un tā vietā ievadīt 2% nātrija sulfātu (vai magnija sulfātu) šķidumu, kas ar kalciju veido sāli, kurš nerada audu nekrozi. Pēc tam injekcijas apvidū jāuzliek spirta komprese. Vēnā ievadīts kalcija hlorīds rada karstuma sajūtu mutē un vēlāk pa visu ķermenī [3].

Kalcija glikonāts darbības ziņā ir līdzīgs kalcija hlorīdam. Tomēr kalcija glikonāts ir mazāk kairinošs, tāpēc to var lietot arī intramuskulāri (bērniem gan to neiesaka darīt). Vēnā abi šie preparāti jāievada lēnām, lai izvairītos no blaknēm (sliktā dūša, vemšana, tahikardija) [2, 3].

Aritmijas vai digoksīna terapijas



**A. Hvesteka simptoms** – tetānijas pazīme – sejas muskuļu savilkšanās, perkutējot sejas nerva zarus vai sejas muskuļus.

**B. Truso simptoms** – spazmofilijs un tetānijas pazīme – saspiežot rokas nervu un asinsvadu kūlīti, novēro plaukstas muskulatūras krampjus, kuru laikā veidojas t.s. akūsiera roka.

gadījumā nepieciešama EKG monitörēšana kalcija aizstāterapijas laikā, jo kalcijus palielina uzirkstīties toksiskumu. Kad iespējams, pēc iespējas ātrāk jāsāk perorāla kalcija un D vitamīna lietošana [11].

Hroniskas hipokalcēmijas ārstēšana atkarīga no pamatslimības. Pacientiem ar hipoparatioreozi un pseidohipoparatioreozi var tikt ordinēti perorālie kalcija preparāti. Pacientiem ar nopietnu hipoparatioreozi var būt nepieciešama ārstēšana ar D vitamīnu, tomēr jāņem vērā, ka PTH deficīts pasliktina D vitamīna pārvēršanu kalcitriolā. Tādēļ visefektivākā ārstēšana būtu kalcitriola vai 1-alfa-hidroksivitamīna D<sub>3</sub> pievienošana. Paratioreoidektomija var būt indikācija pacientu grupai ar nopietnu sekundāru hipoparatioreozi un niero osteodistrofiju [2].

ASV komerciāli pieejams rhPTH (rekombinētais cilvēka parathormons), kas kopš 2015. gada indicētais papildus kalcijam un D vitamīnam, lai kontrolētu hipokalcēmiju pacientiem ar hipoparatioreozi [2].

D vitamīna deficīts, kas radies saules staru iedarbības trūkuma vai nepieciekamas perorālas uzņemšanas dēļ, var tikt ārstēts ar ultravioletu gaismu vai uzturēšanos saulē. Rahīts, kas radies uztura dēļ, var tikt ārstēts ar D<sub>2</sub> vitamīnu. Terapijā var izmantot arī kalcitriolu, tomēr jāuzmanās no D hipervitaminozes ar hipokalcēmiju, ko var izraisīt šā preparāta lietošana [2].

Svarīga hroniskas hipokalcēmijas ārstēšanas sastāvdaļa, īpaši D vitamīna deficīta gadījumā, ir ar uzturu uzņemtā kalcija palielināšana līdz vairāk nekā 1 g dienā. No labi zināmiem produktiem, kuros ir augsts kalcija līmenis - pieni, siers un jogurts, jāmin arī citi, piemēram, spināti, brokoli, sojas pupas, baltās pupas, dažas zīvis - sardines, lasīsi, asaris un varavīksnes forele. D vitamīnu var uzņemt ar "treknajām" zīvīm - tunci, makreli (skumbriju) un lasi, kā arī ar sieru, olu dzeltenumu, liellopu aknām un produktiem, kas bagātināti ar D vitamīnu

(apseiņu sula, sojas piens, daži piena produkti, graudaugu produkti). Pacientiem ar hipokalcēmiju un hronisku niero mazspēju jāmazina ar uzturu uzņemto fosfātu daudzums līdz 400 - 800 mg dienā, lai novērstu hiperfosfatēmijas risku [2].

D vitamīna un kalcija deficīta, kā arī osteoporozes ārstēšanā veciem cilvēkiem ieteikti holekalciferolu un kalcija karbonātu saturoši preparāti, kā arī holekalciferols kopā ar bisfosfonātu [12].

Pacienti ar hronisku hipokalcēmiju jāzglīto par agrīniem hipokalcēmijas simptomiem - parestēziju un muskuļu vājumu, lai viņi laikus varētu vērsties pie speciālistiem.

## Hiperkalcēmija

Hiperkalcēmija rodas, kad par daudz kalcija nonāk ekstracelulārā telpā vai tas nepietiekami tiek izvadīts caur nierēm. Hiperkalcēmijas gadījumā kopējā kalcija līmenis serumā ir >2,5 mmol/l vai jonizētā kalcija līmenis serumā >1,4 mmol/l [7]. Hiperkalcēmija var attīstīties hiperparatiorezes, audzēju izraisītās osteolīzēs (galvenokārt plaušu, krūts, niero), kaulu metastāžu, granulomatozas slimības (sarkoidoze, tuberkuloze, borilioze u.c.), plazmocitomas un dažādu citu hematoloģisku slimību (piemēram, multiplā mieloma) gadījumā. Jāņem vērā, ka hiperkalcēmijas cēlonis var būt arī piena-sārmu sindroms\*, kas saistīts ar kalcija karbonāta lietošanu osteoporozes, kā arī dispepsijas un niero mazspējas izraisītas hiperfosfatēmijas gadījumā. Kalcija līmeni var pauaugstināt D vitamīna pārdozēšana, tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, litija sāļi un teofiliins. Hiperkalcēmiju izraisa arī daži iedzīmi

vielmaiņas traucējumi, piemēram, ģimenes hipokalcūriskā hiperkalcēmija [13]. Kalcija līmeni asinīs var pauaugstināt arī ilgstoša imobilizācija, īpaši pacientiem riska grupā. Tomēr ap 90% gadījumu hiperkalcēmiju izraisa hiperparatioreoze vai jaundabīgi audzēji [7].

Apmēram 20 – 30% pacientu ar jaundabīgiem audzējiem slimības gaitā rodas hiperkalcēmija, kas norāda uz audzēja nelabvēlu prognозi. Hiperkalcēmija jaundabīgu audzēju dēļ parasti ir smagāka salīdzinājumā ar hiperkalcēmiju hiperparatiorezes dēļ, kurai ir tendence būt vieglai un ilgstošai [7].

## Pazīmes un simptomi

Hiperkalcēmija ietekmē gandrīz ikvienu orgānu, bet īpaši CNS un nieres. Vieglā hiperkalcēmija var norisēt asimptomātiski. Vidēji smagā hiperkalcēmijas gadījumā pacienti var sajust nogurumu, nespēku. Kalcija līmenim asinīs palielinoties, pacienti var sākt just trausmi, depresijas simptomus, emocionālu labilitāti un apjukumu. Ľoti augsts kalcija līmenis izpaužas ar miegainību, komu, kam var sekot pat nāve [7].

Hiperkalcēmija var izraisīt nefrolitiāzi (nierakmeņu slimību) hiperkalcūrijas dēļ. Var tikt novērota nefronu distālo kanāliju acidoze, kā arī urīna pH pauaugstināšanās un hipocitrātūrija, kas savukārt var sekmēt nierakmeņu slimību. Nefrogēniks bezcukura diabēts (*diabetes insipidus*) rodas medulāro kalciju noguļšu un akvaporīna-2\*\* inhibīcijas dēļ. Hiperkalcēmijas izraisītās niero vazokonstrikcijas dēļ vai arī tad, ja

\*Piena-sārmu sindroms rodas, ja liels daudzums kalcija tiek uzņemts ar absorbējamām sārmainām vielām. Simptomi ir bieža vajadzība urīnēt, galvassāpes, ēstības zudums, sliktā dūša vai vemšana, stiprs nogurums, pauaugstinātās kalcija līmenis asinīs un niero darbības traucējumi.

\*\* Akvaporīns 2 ir olbaltsums, kas ūsu membrānās veido kanālus, pa kuriem tiek transportētas ūdens molekulās. Tas atrodams niero struktūrā, kas nodrošina ūdens reabsorbciju no nierēm asinsritē. Akvaporīna 2 veidošiem kanāliem ir būtiska nozīme organismā ūdensapgādes līdzsvara uzturēšanā. Šo kanālu novietojumu kontrole var apzīmēt arī antidiurētiskais hormons. Ja cilvēks maz dzer vai zaudē daudz ūdens, organismš ražo vairāk ADH, kas rosinā kīmiskas reakcijas, kas izveido akvaporīna 2 kanālus niero ūsu membrānām izzūd. Tad mazāk ūdens nonāk atpakaļ asinsritē, bet urīns kļūst koncentrētāks, ja ūdens skārums ar to netiek izvadīts. Ja ADH nesignalizē par ūdens aiztures nepieciešamību, akvaporīna 2 kanāli niero ūsu membrānām izzūd. Tad mazāk ūdens nonāk atpakaļ asinsritē, bet tiek izvadīts urīnā un tas kļūst mazāk koncentrēts [18].

hiperkalcēmija ir ilgstoša nefrokalcinozes un intersticiālo niero slimību dēļ, pavājinās niero funkcijas [7].

Augsts kalcija līmenis ietekmē arī sirds vadīšanas sistēmu un izraisa sirds ritma traucējumus, īpaši pacientiem, kas lieto digoksīnu. Kalcijam ir pozitīva inotropiska darbība. Hiperkalcēmijas dēļ var rasties arī arteriāla hipertensija, kā arī sinkope (ķibonis) [13].

Hiperkalcēmija var izpausties ar anoreksiju, sliktu dūšu, vemšanu un aizcietējumu. Ilgstoša hiperkalcēmija mēdz izraisīt augstu gastrīna līmeni, kas var veicināt peptiskās čūlas slimību un izraisīt pankreatītu vai kalcija nogulsnēšanos mīkstajos audos. Šāda kalcija nogulsnēšanās īpaši izplatīta paaugstināta fosfora līmeņa, kā arī niero mazspējas gadījumā.

Simptomu smaguma pakāpe atkarīga ne tikai no kopējā (absolutā) kalcija līmeņa, bet arī no tā, cik strauji kalcija koncentrācija paaugstinās serumā. CNS, niero un gastrointestinālo simptomu apkopojumu sk. 4. tabulā [7].

#### Diagnostika

Hiperkalcēmiju var klasificēt, balstoties uz kopējā un jonizētā kalcija līmeni serumā [7].

Jaundabigu audzēju gadījumā hiperkalcēmija parasti ir strauji progresējoša, tādēļ kalcija līmeņa straujas maiņas gadījumā būtu nepieciešams aizdomāties par jaundabigu audzēju un veikt atbilstošu izmeklēšanu. Hiperkalcēmija hiperparatirozes dēļ parasti ir vieglā, asimptomātiska un ilgst gadiem. Šādā gadījumā jānosaka vienlaikus gan PTH, gan jonizētās kalcijas.

Pamatcēloņa noteikšanai nepieciešams veikt krūškurvu rentgenoskopiju, lai izslēgtu plaušu audzēju vai sarkoidozi. Var izmantot arī citus attēldiagnostikas un laboratoriskus izmeklējumus, lai izslēgtu citus iespējamos hiperkalcēmijas cēloņus [13].

#### Ārstēšana

Tāpat kā hipokalcēmijas terapijā, arī hiperkalcēmijas ārstēšana atkarīga

4. tabula. Hiperkalcēmijas simptomi

CNS	Nieres	Gastrointestinālais trakts
• Letarģija	• Poliūrija	• Aizcietējums
• Nespēks	• Niktūrija	• Sliktā dūša
• Apjukums	• Polidipsija	• Anoreksija
• Koma	• Nierakmeni	• Pankreatīts
• Emocionāla labilitāte	• Nieru mazspēja	• Kunģa čūla
• Delfīrijs	• Dehidratācija	• Vēdera sāpes
• Psihoze		
• Stupors		• Ileuss

5. tabula. Hiperkalcēmijas smaguma pakāpes

	Vieglā	Vidēji smaga	Smaga
Kopējais kalcijss	2,5 - 3 mmol/l	3 - 3,5 mmol/l	3,5 - 4 mmol/l
Jonizētais kalcijss	1,4 - 2 mmol/l	2 - 2,5 mmol/l	2,5 - 3 mmol/l

no simptomu smaguma pakāpes un pamatcēloņa. Hiperkalcēmijas mazināšanai izmanto nātrija hlorīda un sulfāta izotonisko šķidumu infuziju, diurētisko līdzekli furosemīdu, glikokortikoīdu prednizolonu (samazina kalcija jonu uzsūkšanos zarnās un atpakaļuzsūkšanos nierēs), kalcija antagonistu magnija sulfātu intramuskulāri, kā arī kaula noārdes šūnu osteoklastu inhibitorus - vairogdziedzera hormonu kalcitonīnu (cibakalciku, miakalciku) un citostatisko antibiotiku plikamicīnu (mitramicīnu) [14].

Īstermiņa hiperkalcēmijas ārstēšanu sāk ar nātrija hlorīda izotoniskā šķiduma aizstājterapiju. Pēc tā vienlaicīga cilpas diurētiku ievadišana bloķē nātrija jonu un kalcija reabsorbīciju nierēs. Ilgstošas nātrija hlorīda un cilpas diurētiku lietošanas gadījumā jāapsver nātrija, kālijā, hlorīda un magnija zuduma aizstājterapija [13, 14].

Gadījumos, kad kalcijss pastiprināti tiek absorbēts no zarnām, jāmazina kalcija un D vitamina daudzums uzturā. D vitamina toksiskuma vai ekstrarenālas  $1,25(OH)D_3$  sintēzes gadījumā glikokortikoīdi var palīdzēt samazināt plazmas kalcija līmeni, samazinot kalcija absorbciju zarnās. Perorālie fosfāti arī var tikt izmantoti nešķistošu kalcija fosfātu veidošanai zarnās [7].

Ja ir vieglā hiperkalcēmija un stāvokli, kas var izraisīt hiperkalcēmiju, un niero funkcijas ir normālās, tiek ieteikts uzņemt lielā daudzumā šķidrumu. Tas liek nierēm izvadīt kalciju un novērš dehidratāciju. Var arī uzņemt preparātus, kuros ir fosfāti, kas novērš kalcija absorbciju [13].

Par spēcīgiem osteoklastu inhibitoriem galvenokārt osteoporozes, kā arī jaundabigu audzēju izraisītās hiperkalcēmijas ārstēšanā arvien biežāk lieto bisfosfonātus - kloridronskābi, pamidronskābi, etidronskābi, alendronskābi, tiludronskābi, zoledronskābi, cimadronskābi, neridronskābi, rizedronskābi un ibandronskābi. Pamidronskābi un etidronskābi var ievadīt intravenozi, turpretī alendronskābe un rizedronskābe var būt efektīva perorāli. Trešās paaudzes bisfosfonāta ibandronāta priekšrocība ir tā efektivitāte, lietojot 1 reizi mēnesi. Bisfosfonātu blaknes - gremošanas trakta glotādas iespējamos bojājumus (kunģa čūlu, ezofagītu) mazina regulāra lielāka ūdens daudzuma uzdzēršana, kā arī tā lietošana no rīta vismaz pusstundu pirms ēšanas un citu medikamentu lietošanas (vismaz 15 min pēc preparāta ieņemšanas nav vēlama, ir pat kontrindicēta, atgūšanās). Šāda terapija jāturpina vismaz 3 - 5 gadus, ik gadu vērtējot kaulu

blīvumu. Bisfosfonātu preparāti jālieto kopā ar kalcija un D vitamīna preparātiem, jo bisfosfonātu (sevišķi rizedronāta) terapijas laikā strauji samazinās kalcija līmenis asinīs, kas izraisa kaulu sāpju pastiprināšanos. Kalcitonīnu var ievadīt intramuskulāri vai subkutāni, tomēr pēc pāris dienām tas kļūst mazāk efektīvs [13 – 15].

Latvijā nereģistrētu antibiotiku, antiblastomatozo līdzekli, PTH un D vitamīna antagonistu mitramicīnu lieto tikai ļaundabīgu audzēju gadījumā. Mitramicīna ietekmē daudz ātrāk sāk samazināties kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt sirds ritma traucējumus, kā arī tas toksiski iedarbojas uz aknām, nierēm un kaulu smadzenēm [13].

2014. gada decembrī ASV Pārtikas un zāļu pārvalde apstiprināja denosumabu (Xgeva) ļaundabīgu audzēju izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšanai, kas nepakļaujas bisfosfonātu ietekmei [16, 17].

Smagas hiperkalcēmijas gadījumā var izmantot hemodialīzi, kas ir ļoti efektīva kalcija līmeņa samazināšanai plazmā [13].

Atkarībā no hiperkalcēmijas cēloņa var izmantot arī ķirurģisku iejaukšanos, lai novērstu cēloni vai radušās komplikācijas [7].

Jāatceras, ka hiperkalcēmiju pastiprina imobilizācija, tādēļ šādus pacientus pēc iespējas ātrāk jāsāk aktivizēt [7].

## Pārmērīga kalcija un D vitamīna uztura bagātinātāju lietošana

Saskaņā ar randomizēta, dubultakla, placebo kontrolēta pētījuma rezultātiem pārmērīga kalcija un D vitamīna uztura bagātinātāju lietošana daļai postmenopauzes vecuma sieviešu var ierosināt hiperkalcēriju un hiperkalcēmiju [19]. Pētījuma autori secina, ka vispārējās prakses ārstiem ik pēc trim mēnešiem būtu jānosaka kalcija līmenis asinīs un urinā tām sievetēm, kas regulāri lieto kalciju un D vitamīnu saturošus uztura bagātinātājus.

Pēc 40 gadu vecuma sievietes katru gadu zaudē 0,5 – 1% kaulaudu. Osteoporozes profilakses nolūkā daudzām postmenopauzes perioda sievietēm tiek ieteikts lietot kalciju un D vitamīnu

saturošus uztura bagātinātājus.

Pētījumā piedalījās 163 baltās rases sievietes, kuru vecums bija 57 – 90 gadu. Visām dalībniecēm pirms tam tika konstatēta D vitamīna nepietiekamība. D vitamīna līmenis serumā bija zemāks par 20 ng/ml vai 50 nmol/l.

Klīniskā pētījuma autori nejaušināti ordinēja sievietēm šādas D<sub>3</sub> vitamīna devas: 400, 800, 1600, 2400, 3200, 4000 vai 4800 SV dienā. Tika izveldota arī placebo grupa.

Pētnieki analizēja kalcija daudzumu vienas nedēļas laikā katras dalībnieces ēdienu kartē un papildus deva kalcija citrāta uztura bagātinātājus, lai nodrošinātu kopējo kalciju uzņemšanu 1200 – 1400 mg dienā.

Klīniskā pētījuma veicēji pēc katriem trim mēnešiem rēma dalībnieču analīžu paraugus un noteica kalciju serumā un 24 h urinā. Tika fiksēts katrs mērījuma rezultāts, kas pārsniedza normu un liecināja par hiperkalcēmiju un hiperkalcēriju.

Pētījuma beigās tika apkopoti 147 sieviešu nodoto analīžu rezultāti viena gada laikā. 8,8% dalībnieču tika konstatēta hiperkalcēmija (910,2 mg/dl vai 2,55 mmol/l) un 30,6% - hiperkalcūrija (9300 mg/d vai 7,5 mmol). Hiperkalcūrijas pažīmes pārejoši izpaudās pusei kliniskā pētījuma dalībnieču, bet otrai pusei bija raksturīgi hiperkalcūrijas recidīvi. Pētījuma autori neatklāja saistību starp hiperkalcēmiju vai hiperkalcūriju un D vitamina devu. Hiperkalcūrija izpaudās tikpat bieži, cik placebo grupas dalībniecēm. Kalcija daudzums 24 h urīnā nav droši saistīts ar 12 mēnešu 25(OH)D vitamīna līmeni serumā.

Sievietēm, kam kalcija līmenis 24 h urīnā pārsniedza 132 mg, hiperkalcūrijas risks bija 15 reižu lielaks nekā tām dalībniecēm, kam šis līmenis bija zemāks. Ja līmenis bija augstāks par 180 mg, riska pieaugums proporcionāli bija 20 reižu lielāks. Tai pašā laikā risks mazinājās par 10%, par vienu gadu pieaugot dalībnieces gadu skaitam.

Tika secināts, ka dažām sievietēm pat vidēja kalcija deva (500 mg dienā) var būt pārlieku liela. Ikvienas sievietes organismss ir individuāls. Lai izvairītos no pārmērīgas kalcija uzņemšanas, pētījuma autori iesaka pirms uztura bagātinātāju lietošanas noteikt kalcija līmeni asinīs un urīnā, tad to pašu atkārtot pēc trīs mēnešu kalcija un D vitamīna uztura bagātinātāju lietošanas.

Vēl nav skaidrs, vai hiperkalcēmiju un hiperkalcūriju veicina tikai kalcija papildu uzņemšana vai tā kombinācija ar D vitamīnu. Tomēr jārēķinās, ka pietiekami daudzām sievietēm kalcija un D vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošanai raksturīga periodiska hiperkalcēmija un hiperkalcūrija. Pagaidām konstatēta sakarība, ka šis izpausmes nav saistītas ar D vitamīna devu vai 25(OH)D līmeni serumā.

Šai sakarā eksperti iesaka sievietēm vispirms noskaidrot, cik daudz kalcija viņas ikdienā uzņem ar uzturu un tikai tad izvēlēties kādu uztura bagātinātāju. Bieži vien sievietēm kalciju saturošu uztura bagātinātāju lietošana nemaz nav nepieciešama.

## Kalcījs un kardiovaskulāro slimību risks

Lai gan pastāv uzskats, ka kalcījs mazina kardiovaskulāro slimību (KVS) risku, mazinot lipīdu uzsūkšanos zarnās, palielinot lipīdu izvadišanu, mazinot holesterīna līmeni asinīs [20], pēdējos gados rodas arvien vairāk apgalvojumu, ka ir tieši otrādi. Prospektīvu pētījumu dati par kalcīja ietekmi uz KVS risku ir pretrunīgi, un nav skaidrs, vai ar uzturu uzņemtam kalcījam ir atšķirīga vai tāda pati ietekme uz kardiovaskulāro sistēmu kā kalcījam uztura bagātinātajos vai zālēs. Laika gaitā pētījumu rezultāti ir bijuši mainīgi. 1999. gadā veikta pētījumā par sieviešu veselību postmenopauzē tika noskaidrots, ka kalcīja uzņemšana gan ar uzturu, gan uztura bagātinātajiem mazināja mirstību no išēmiskas sirds slimības [21]. Turpretī 2013. gadā pētījumā Zviedrijā gados vecāku sieviešu grupā, kuras dalībnieces (ar uzturu un tā bagātinātājiem) uzņēma vismaz 1400 mg kalcīja dienā, bija lielāka mirstība no KVS un išēmiskas sirds slimības nekā sievietēm, kas lietoja 600 – 1000 mg dienā [22]. Citos prospektīvos pētījumos netika atklāta nozīmīga saikne starp kalcīja uzņemšanu un sirdsdarbības traucējumiem vai kardiovaskulāru mirstību [23]. Par insultu arī saņemti dažādi rezultāti: daži pētījumi saista kalcīja lietošanu ar mazāku insulta risku, bet citos saikne nav novērota vai atklāts pretējs rezultāts [22, 23].

Vairāku pēdējos gados veiktu pētījumu rezultāti rada bažas par kalcīja bagātinātāju drošumu saistībā ar KVS. Xiao ar līdzstrādniekiem ziņoja, ka vīriešiem, kas lietoja vairāk nekā 1000 mg kalcīja bagātinātāja dienā, bija par 20% lielāks kopējais KVS mirstības risks nekā vīriešiem, kas papildus nesaņēma kalcīju, savukārt uztura bagātinātāju lietojāšām sievietēm nebija ietekmes uz mirstību no KVS [24]. Atkārtoti apstrādājot Women's Health Initiative (WHI) iegūtos datus, tika atklāts, ka kalcīja uztura bagātinātāja (1000 mg dienā) lietošana kopā ar D vitamīnu vai bez tā (400 IU dienā) palielināja kardiovaskulāro traucējumu rīkošanu [25].

cējumu rašanās risku sievietēm, kas nebija lietojušas kalcīju papildu, kad iestājās pētījumā [25]. Citi pētījumi arī liecina, ka cilvēkiem, kas papildu lieto kalcīju, palielinās kardiovaskulāru traucējumu (arī miokarda infarkta) [26 – 28] un koronāras sirds slimības risks [29]. Tomēr 2013. gada WHI kliniskā pētījuma analīzes autori, pievienojot datus no WHI novērojuma pētījuma, kurā 8 gadus tika novērotas vairāk nekā 93 000 sievietes postmenopauzes periodā, secināja, ka ir maz pierādījumu, ka kalcīja un D vitamīna papildu lietošana palielinātu miokarda infarkta, koronāras sirds slimības, vispārēju sirds slimību, insulta vai vispārēju kardiovaskulāru slimību risku [30].

Pētnieki izvirza hipotezi, ka jebkurās kalcīja papildu lietošanas kardiovaskulāras blaknes var radīt hiperkalcēmiju, kas var rasties, ja tiek lietotas lielas kalcīja devas [22]. Hiperkalcēmija pastiprina asinsreci, asinsvadu pārkāpošanos un mazina artēriju elastību, tādējādi palielinot KVS risku [24, 25, 31, 32]. Lielas kalcīja devas var arī palielināt fibroblastu augšanas 23. faktora līmeni asinīs, ko saista ar palielinātu kardiovaskulāro traucējumu risku [22]. Uztura bagātināšana ar kalcīju var radīt akutu kalcīja līmeņa paaugstināšanos serumā, tādēļ daži pētnieki secina, ka šis pēkšņās pārmaiņas vairāk nekā kopējais kalcīja līmenis var radīt novērotās blaknes [25].

Pētnieki uzsvēr, ka KVS iznākums ir bijis sekundārs pētījumā vērtētais raksturlielums un kalcīja kardiovaskulāra ietekme nekad nav bijis primārais pētījuma mērķis [31, 32]. 2012. gada prospektīvu un randomizētu klinisku pētījumu pārskatā secināts, ka uztura bagātināšana ar kalcīju vai uzņemšana ar uzturu neietekmē vai nelielā mērā ietekmē KVS risku, bet pieejamie dati neļauj izdarīt apstiprinošu secinājumu [31].

Kā šos datus lietot praksē? Ieteicams katrā individuālā gadījumā uzmanīgi vērtēt kaulu lūzuma un kardiovaskulāro traucējumu riska attiecību, ķemot vērā, ka atsevišķos pasaules reģionos, arī Latvijā, kardiovaskulāro slimību risks ir

augsts. Vairumam cilvēku nav ieteicams papildus lietot kalcija preparātus, ja ikdienas uzturs nodrošina kalcija normu. Vecākiem pacientiem ar izteiktu D vitamīna nepietiekamību ir indicēta kalcija un D vitamīna papildu uzņemšana.

Turklāt jāatceras par Ca/Na un K/Mg jonu sūkņu antagonismu. Tas nozīmē, ka pārmērīga un ilgstoša kalcija lietošana izkonkurē magnija un kālijai jonus ūnū iekšējā vidē un var radīt to nepietiekamību organismā. Nātrijam, kas vienmēr tiek pārmērīgi uzņemts ar uzturu, tiek radīti labvēlīgi apstākļi kālijai izkonkurēšanai ūnū ar visiem no tā izrietošiem veselības traucējumiem, no kuriem populārākā ir hipertensija. Ja ilgstoši tiek lietoti kalcija preparāti un vienlaikus netiek uzņemts arī magnijs un kālijs, organismā rodas hroniska šo intracelulāro jonus nepietiekamība un paaugstinās ar to saistītās sirdsdarības traucējumu risks [33].

Visslabākais veids, kā nodrošināt pietiekamu kalcija, magnija un kālijai daudzumu organismā, ir lietot veselīgu un pilnvērtīgu ikdienas uzturu. ■■■

#### Vērs

1. Lewis L. J. Hypocalcemia. <http://www.merckmanuals.com>.
2. Sunega M., Muster A. H. Hypocalcemia. Medscape. <http://emedicine.medscape.com/article/241893>. Updated: May 06, 2015.
3. Purviņš I., Purviņa S. Praktiskā farmakoloģija. R., 2011.
4. Mandy G. R., Guise T. A. Hormonal control of calcium homeostasis. *Clin Chem.*, 1999 Aug; 45 (8 Pt 2): 1347 – 1352.
5. Silver J., Yalcindag C., Sela-Brown A., Kilav R., Nevehr, Many T. Regulation of the parathyroid hormone gene by vitamin D, calcium and phosphate. *Kidney Int. Suppl.*, 1999 Dec; 73: S2 – 7.
6. Calcium. National Institute of Health. <http://ods.od.nih.gov>. Rev: Nov. 2013.
7. Agraharkar M., Dellingher O. D., Gangakhedkar K. A. Hypercalcemia. Medscape. <http://emedicine.medscape.com/article/240681>. Updated: Jun 24, 2015.
8. Linneberg S. A., Vondracek S. F., Vande Griend J. P., Ruscin J. M., McDermott M. T. Prevalence of vitamin D insufficiency in elderly ambulatory outpatients in Denver, Colorado. *Am J Geriatr Pharmacother.*, 2007 Mar; : 5 (1) : 1 – 8.
9. Cooper M. S., Gittoes N. J. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*, 2008 Jun 7. 336 (7656): 1298 – 1302.
10. Forsyth R. M., Wessel C. B., Billiar T. R., Angus D. C., Rosengart M. R. Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008.
11. Hurley K., Baggs D. Hypocalcemic cardiac failure in the emergency department. *J. Emerg. Med.*, 2005 Feb; 28 (2): 155 – 159.
12. Rasa I., Ādamsone I., Daukste I., Pavļuta I., Platkiņš A., Vētra A., Zelča S. Osteoporozes ārstniecības vadlīnijas. Latvijas Osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija. R., 2011.
13. Lewis L. J. Hypercalcemia. <http://www.merckmanuals.com>.
14. Makras P., Papapoulos S. E. Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones (Athens)*, 2009 Apr-Jun; 8 (2): 83 – 95.
15. Pecherstorfer M., Steinbauer E. U., Rizzoli R. et al. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer.* 2003; 11: 539.
16. Dietzek A., Connolly K., Cotugno M. et al. Denosumab in hypercalcemia of malignancy: a case series. *J. Oncol. Pract.*, 2015; 21: 143.
17. Adhikaree J., Newby Y., Sundar S. Denosumab should be the treatment of choice for bisphosphonate refractory hypercalcemia of malignancy. *BMJ, Case Rep.*, 2014; 2014.
18. Noda Y., Sohara E., Ohta E., Sasaki S. Aquaporins in kidney pathophysiology. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2010 Mar; 6 (3): 168 – 178.
19. Gallagher J. Ch., Smith Lynette M., Yamashuchi V. Incidence of hypercalcuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women. *Menopause: Nov.* 2014, vol. 21, issue II, 1173 – 1180.
20. Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium, food and nutrition board, Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.* Washington, DC: National Academy Press, 2010.
21. Bostick R. M., Kushi L. H., Wu Y., Meyer K. A., Seilers T. A., Folsom A. R. Relation of calcium, vitamin D and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J. Epidemiol.*, 1999 Jan 15; 149 (2): 151 – 161.
22. Michaelsson K., Melhus H., Warensjo Lemming E., Wold A., Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ*, 2013; 12; 346:j228.
23. Chung M., Balk E. M., Brendel M., Ip S., Lau J., Lee J., Lichtenstein A., Patel K., Raman G., Tatsioni A., Terkawi S., Trikalinos T. A. Vitamin D and calcium: systematic review of health outcomes. Evidence report/Technology assessment No. 183. AHRQ Publication No. 09-E015. Aug 2009.
24. Xiao Q., Murphy R. A., Houston D. K., Harris T. B., Chow W. H., Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: The National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern. Med.*, 2013 Feb 4; 1 – 8.
25. Bolland M. J., Grey A., Avenell A., Gamble G. D., Reid I. R. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*, 2011 Apr 19; 342: d2040.
26. Bolland M. J., Avenell A., Baron J. A., Grey A., MacLennan G. S., Gamble G. D., Reid I. R. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*, 2010 Jul; 29; 340: c3691.
27. Bolland M. J., Barber P. A., Doughty R. N., Mason B., Horne A., Ames R., Gamble G. D., Grey A., Reid I. R. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*, 2008; 2; 336: 262 – 266.
28. Li K., Kaaks R., Linseisen J., Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012; 98: 920 – 925.
29. Pentti K., Tupparainen M. T., Honkanen R., Sandini L., Kröger H., Alhava E., Saarikoski S. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52–62-year-old women: The Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas* 2009; 63: 73 – 78.
30. Prentice R. L., Patisser M. B., Jackson R. D., Wactawski-Wende J., LaCroix A. Z., Andersson G. L., Chlebowksi R. T., Manson J. E., Van Horn L., Vitonis M. Z. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* 2013; 24: 567 – 580.
31. Wang L., Manson J. E., Sesso H. D. Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials. *Am. J. Cardiovase. Drugs.*, 2012; 12: 105 – 116.
32. Seely S. Is calcium excess in western diet a major cause of arterial disease? *Int. J. Cardiol.*, 1991; 33: 191 – 198.
33. Bolland M., Grey A., Reid I. Calcium and cardiovascular risks. *Aust. Prescr.* 2013; 36: 5 – 8.