

Hypokalsemi i relasjon til odontologi

Av stud. odont.
Hamda Ishqair

Januar 2010

Veileder:
Professor Asbjørn Røed

Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo

Innholdsfortegnelse

1.0 INNLEDNING	4
2.0 BEINMETABOLISME	5
3.0 HORMONELL REGULERING AV KALSIUMOMSETNINGEN	6
3.1 Paratyreoideahormon	6
3.2 Vitamin D₃	7
3.3 Kalsitonin	7
3.4 Andre hormoner med virkning på beinmetabolismen	8
3.5 Ikke-hormonell virkning på beinmetabolismen	8
4.0 VIKTIGHETEN AV KALSIUM	9
5.0 HYPOKALSEMI	10
5.1 Symptomer og kliniske tegn	10
5.1.1 Symptomer av akutt hypokalsemi	10
5.1.2 Syptomter av langvarig hypokalsemi	11
5.2 Årsaker til hypokalsemi / Differensialdiagnoser	11
5.3 Behandling av hypokalsemi	13
5.3.1 Behandling av akutt hypokalsemi	13
5.3.2 Behandling av kronisk hypokalsemi	13
5.4 Prognosen av hypokalsemi	14
6.0 AKUTTE EFFEKTER AV HYPOKALSEMI	15
6.1 Ekstracellulært	15
6.1.1 Effekten av hypokalsemi på blodkoagulasjonen	15
6.1.2 Ca ²⁺ -avhengige aksjonspotensialer	17
6.1.3 Ca ²⁺ -avhengig eksocytose og sekresjon	18
6.1.4 Kalsiums rolle i celledifferensiering og celle-celleadhesjon	18
6.2 Intracellulært	19
6.2.1 Kalsiumets rolle som intracellulær signalbærer	19
6.2.2 Muskelkontraksjon i skjelettmuskulatur og hjertemuskulatur	20
6.2.3 Kalsiumantagonister	21
6.2.4 Kalsium modulerer bakterieadsorpsjon og aggregering til tannoverflaten	21
7.0 LANGTIDSEFFEKTER AV HYPOKALSEMI	23
7.1 Skjelettet	23
7.1.1 Osteoporose, dental osteopeni og periodontitt	23
7.1.2 Rakitt	24

8.0 OPPSUMMERING	26
9.0 REFERANSER	27

1. Innledning

Viktigheten av at tannlegen forstår biologien i kjeve- og alveolarbeinet kan ikke understrekes nok. Kjeve- og alveolarbeinet støtter tenner og bløtvev, og uten denne støtten blir det umulig for det orofaciale system å utføre sine funksjoner.

I første delen av oppgaven tar jeg en gjennomgang av beinoppbygging og -metabolisme, og fysiologien bak menneskekroppens kalsiumhomøostase. At dette er viktig forstår vi når vi leser at Ca^{2+} sannsynligvis er det mest anvendte `signalstoffet` i organismen, og er involvert i muskelkontraksjon, celledeling, regulering av hormonutslipp, membranpermeabilitet og i stabilisering av pH i blodet. Det er dessuten sentralt i regulering av metabolismen, og influerer på både syntese og frigjøring av neurotransmittere.

Kunnskapen om kalsiumionenes rolle som signalsubstans går tilbake til 1883 da Sydney Ringer fant at man kunne få en isolert muskel til å trekke seg sammen bare dersom den var badet i en løsning med Ca^{2+} . Kalsium er også involvert i apoptose (programmert celledød). En for stor konsentrasjon av Ca^{2+} i cellen kan utløse en slik programmert celledød - kalsium bestemmer bokstavelig talt over cellenes liv og død.

Resten av oppgaven setter fokus på endringer/patologiske tilstander som kan oppstå hvis kalsiumkonsentrasjonen blir, eller oppfattes som for lav, sett i lys av klinisk odontologi. Jeg har unnlatt å diskutere mekanismene bak fosfatmetabolismen selv om kalsium og fosfat både påvirker hverandre og er avhengig av hverandre. Grunnen til at fosfatmetabolismen ikke er tatt med er at forstyrrelser i fosfatmetabolismen ofte fører til forstyrrelser i kalsiummetabolismen, og dermed mange av de samme patologiske tilstandene.

Opgaven er et resultat av litteratursøk i ulike medisinske databaser og tidsskrifter, og jeg har lagt relevante artikler og annen faglitteratur til grunn for den. Jeg vil takke professor Asbjørn Røed, avdeling for oral biologi ved det Odontologiske fakultet ved Universitet i Oslo, for konstruktive råd og god veiledning underveis i arbeidet med oppgaven.

2. Beinmetabolisme

Hos en voksen person utgjør beinvev ca. 14% av kroppens vekt. Beinvev er et støttevev med egne blodkar og nerver. I den ytre delen av knoklene ligger beinlagene eller *lamellene* tett pakket i et tykt lag, og betegnes da *kompakt beinvev*, mens vevet i indre deler av knoklene blir kalt *spongiøst beinvev*, og består av et nettverk av tynne bjelker eller *trabekler* med mange små hulrom.

Mandibula og maxilla har i likhet med lange knokler et ytre lag av kompakt bein som omgir det indre trabekulære laget. Alveolarbeinet hvor tennene er festet, er trabekulært, men med et tynt lag cortikalt bein mot tannoverflaten som utgjør feste for de periodontale fibrene. Trabekulært bein har kapasitet for rask remodellering ved resorpsjon og påleiring av bein, og muliggjør derfor tennes evne til bevegelse når de utsettes for interne eller eksterne krefter.

I løpet av barneårene vokser knoklene, og i voksen alder bygges de stadig om. Det skjer en tilpasning av benets tykkelse til den belastningen som det utsettes for. En person som i sitt arbeid går og står mye, får ett kraftigere skjelett enn en som har et stillesittende arbeid.

Beinvev består av celler og intercellulærsubstans.

- Intercellulærsubstansen består av uorganiske salter, hovedsakelig kalsiumfosfat i form av hydroxyapatitkrystaller, og organisk materiale, hovedsakelig kollagenfibre som binder kalsiumsaltene sammen. Kollagenfibre gir beinvevet bøy- og strekkfasthet, mens kalsiumsaltene gir stivhet og trykkfasthet. Endres forholdet mellom kalsiumsaltene og kollagenfibrebe, vil holdfastheten minske og risikoen for beinbrudd øke.
- De tre celletypene i beinvev som er involvert i beinmetabolisme er osteoblaster, osteocytter og osteoklaster.
 - *Osteoblastene* bygger beinvevet. De produserer intercellulærsubstansen. Etterhvert som osteoblastene danner mer intercellulærsubstans, vil noen av disse cellene bli helt omgitt av den (isolert) og omdannet til modne benceller, *osteocytter*.
 - Osteocytterne vedlikeholder beinsubstansen ved å tilføre næringsstoffer og bli kvitt avfallsstoffer. I tillegg kan osteocytterne være med på å bryte ned beinvev i den prosessen som kalles remodellering av beinvevet.
 - Osteoklastene er cellene som bryter ned bein, blant annet under den kontinuerlige remodelleringen av knoklene. Osteoklastenes hovedoppgave er å motvirke brist på livsviktige kalsiumioner i blodet. Ved behov bryter cellene ned beinvev ved hjelp av syre og proteinspaltende enzymer (proteaser) slik at kalsiumioner frigjøres.

Forholdet mellom oppbygging og nedbryting av en knokkel, det vil si mellom aktiviteten til osteoblastene og osteoklastene, er under streng hormonell kontroll, men er også avhengig av de fysiske påkjenningene knokkelen utsettes for. Osteoblastaktiviteten stimuleres ved økt belastning i sammenheng med f.eks fysisk aktivitet. Dette gjør at beinet alltid er sterkest der det utsettes for noen form for påkjenning. Langvarig sengeleie eller annen form av inaktivitet har den motsatte virkningen.

3. Hormonell regulering av kalsiumomsetningen

Omtrent 99% av kroppens kalsium finnes i ben og tenner, mens 0.1% er i blodet og i ekstracellulærvæsken og 1% er intracellulært. Selv om langt den største del av kroppens kalsium finnes i knoklene, er det den lille fraksjonen på ca. 1%, som finnes i ECV og ICV, som har størst betydning for normale kroppsfunksjoner og må holdes innenfor svært snevre grenseverdier for at kroppen biologiske funksjoner skal holdes normale. Disse funksjonene er så viktige at kroppen vil hente kalsium fra benstrukturen dersom ikke tilstrekkelig kalsium fås fra kosten. Benstrukturen demineraliseres i så tilfelle og blir sprøere. Tilstrekkelig kalsium i kostholdet er derfor nødvendig for å opprettholde et sunt og sterkt skjelett.

I blodet sirkulerer kalsium i tre former:

- ca. 50% er fritt oppløst (aktiv)
- ca. 40% er proteinbundet til albumin
- ca. 10% bundet til anioner som karbonat og citrat

Bindingen av kalsiumioner til plasmaproteiner er pH-avhengig. Ved en alkalisk pH-verdi vil mer kalsium være proteinbundet. Mindre kalsium vil være proteinbundet ved sur pH-verdi. Ca^{2+} -ionene som er bundet til proteiner, kan ikke diffundere gjennom kapillærene. De påvirker derfor i liten grad cellenes funksjon. Det er de frie kalsiumionene som kan påvirke celledemembranen og kan tas opp i celler, og som har betydning for mange fysiologiske prosesser.

Kalsium tas opp fra tarmen og utskilles gjennom nyrene. Beinvevet fungerer som et depot, hvorfra det kan tilføres til eller tas opp kalsium fra plasma avhengig av om det er oppbyggingen eller nedbrytingen som dominerer.

Reguleringen av kalsiumkonsentrasjonen i plasma skjer ved hjelp av tre hormoner som virker på kalsiumomsetningen i nyrene, beinvevet og tarmkanalen.

De kalsiumregulerende hormonene er:

- *parathyreoideahormon* (PTH)
- *vitamin D₃*
- *kalsitonin*

3.1 Paratyreoideahormon

Parathyreoideahormon (PTH) er et polypeptidhormon som dannes i de fire paratyreoideakjertlene som ligger på baksiden av tyreoidkjertelen.

Kalsiumreseptorer i paratyreoideakjertlene registrerer kontinuerlig den ekstracellulære kalsiumkonsentrasjonen. Et fall i konsentrasjonen av fritt kalsium stimulerer sekresjonen av PTH, mens en stigning hemmer PTH-sekresjon. I tillegg har også vitamin D₃ negativ tilbakekoblingseffekt på paratyreoideakjertlene.

PTH virker ved å bindes til membranreseptorer på målcellene. Virkningsmekanismen innebærer økt intracellulær cAMP, men er forøvrig uopplært [1]. Økt PTH-sekresjon øker konsentrasjonen av fritt kalsium i plasma på flere måter:

- Ved å stimulere kalsium-reabsorpsjonen i nyretubuli. Økt reabsorpsjon reduserer kalsiumutskillingen med urinen.
- Ved å øke kalsiumfosfat-frigjøringen fra beinvev gjennom å øke stimuleringen av osteoklastaktivitet.
- Samtidig hemmer PTH reabsorpsjonen av fosfat i nyretubuli. Redusert reabsorpsjon av

fosfat i nyrene øker utskillingen av fosfat med urinen og senker fosfatkonsentrasjonen i ECV. Den reduserte fosfatkonsentrasjonen stimulerer økt frigjøring av kalsiumfosfat fra beinvev.

- Ved å stimulere nyrenes dannelse og sekresjon av det aktive vitamin D₃, kalsitriol. Økt kalsitriolkonsentrasjon øker den aktive tarmabsorpsjonen av kalsium og frigjøring av kalsium fra beinvev.

Når kalsiumnivået øker og blir normalt igjen, fører det til økt binding av kalsium til kalsiumreseptorene og redusert sekresjon av PTH. I tillegg virker også kalsitriol tilbake på paratyroideakjertlene og hemmer PTH-sekresjonen.

3.2 Vitamin D₃

Til tross for at betegnelsen vitamin D₃ brukes, er vitamin D₃ (kolekalsiferol) i følge definisjon et steroid hormon, og ikke en ekte vitamin. Den aktive formen av vitamin D₃, *kalsitriol* (1,25-(OH)₂-D₃), er nødvendig for å opprettholde en normal kalsiumkonsentrasjon i plasma og for å regulere mineralisering av beinvev.

Kroppens vitamin D₃ er enten dannet i huden fra kolesterol under påvirkning av sollys eller tilført kroppen med kosten. Både vitamin D₃ som dannes i huden og som blir absorbert fra tarmen blir transportert til leveren hvor det omdannes til *kalsidiol* (25-OH-D₃). Kalsidiol fraktes med blodet til nyrene og omdannes der til den aktive formen av vitamin D₃, *kalsitriol* (1,25-(OH)₂-D₃). Denne omdanningen til kalsitriol i nyrene stimuleres av en lav konsentrasjon av fritt kalsium i plasma og av PTH.

Virkningene av kalsitriol:

- Den viktigste funksjonen av kalsitriol er å øke den aktive absorpsjonen av kalsium i tynntarmen.
- virker på nyrene ved å øke reabsorpsjonen av kalsium.
- virker på beinvev ved å øke frigjøringen av kalsium.
- kalsitriol er også nødvendig for nydanningen av beinvev.

Til sist så virker vitamin D₃ tilbake på parathyroideakjertlene ved å hemme PTH-sekresjonen.

3.3 Kalsitonin

Kalsitonin er et polypeptid hormon som produseres i C-cellene i gl. tyreoidea.

Samme type kalsiumreseptorer som finnes i paratyroideacellene finnes også i C-cellene. Men i motsetningen til PTH, stimuleres sekresjonen av kalsitonin av en stigning i konsentrasjonen av fritt kalsium i plasma, og hemmes av en reduksjon i fritt kalsium. Hormoner i GI-traktus, spesielt gastrin, stimulerer også sekresjonen av kalsitonin. Kalsitonin virker nedsettende på kalsiumkonsentrasjonen i plasma på flere måter:

- ved å øke utskillelsen av kalsium fra nyrene
- reduserer frigjøring av kalsium fra beinvev ved inhibering av osteoklastene og dermed øker opptaket av kalsium i beinvev

Selv om disse virkningene av kalsitonin er velkjente, er det uavklart om det spiller noen rolle hos friske, voksne personer. Derimot antas det å medvirke til skjelettets utvikling hos barn og beskytte mot kalsiummangel i skjelettet ved sult og graviditet.

Kalsitonin brukes som medikament i behandlingen av postmenopausal osteoporose, Pagets beinsykdom (Paget's disease of bone), og hyperkalsemi.

3.4 Andre hormoner med virkning på beinmetabolismen

I tillegg til de kalsiumregulerende hormonene som er beskrevet over, finnes det andre faktorer som påvirker beinhomeostasen, inkludert hormoner (insulin, veksthormon, thyreoideahormoner, glukokortikoider, og kjønnsormoner), og vitamin A og C.

Insulin, veksthormon og kjønnsormoner stimulerer økt nydanning av beinvev.

Når produksjonen av *østrogen* opphører hos kvinner ved menopause, fører det til redusert nydanning av beinvev og nedbrytningen øker dramatisk.

Glukokortikoider fører til økt nedbryting av beinvev, hovedsakelig ved å hemme effekten av vitamin D₃ på kalsiumopptaket i tarmen, og ved å øke proteinkatabolismen som også kan ramme skjelettet. Demineralisering av beinvev er spesielt uttalt når disse hormonene brukes i høye doser over en lengre tidsperiode i behandling av kroniske inflammatoriske prosesser som f.eks astma, autoimmune sykdommer som reumatoid artritt og Addison's disease, eller ved immunsuppresjon hos organtransplanterte.

3.5 Ikke-hormonell virkning på beinmetabolismen

Ytre faktorer som f.eks. mekanisk stress, trykk og tyngdekraften er også viktige for å opprettholde beinmineraliseringen.

4. Viktigheten av kalsium

Kalsium er det mineralstoffet det finnes mest av i kroppen (ca 1000 g hos en voksen kvinne og ca 1200 g hos en voksen mann). Omtrent 99 % av kalsiummengden er i skjelettet og er nødvendig for å vedlikeholde og styrke beinbygning og tenner.

Videre er kalsium helt nødvendig for:

- Frigjøring av transmittersubstanser i nerveendene og overføring av nerveimpulser
- Musklenes sammentrekning (og relaxering) både i glatt og tverrstripet muskulatur
- Koagulering av blodet og sårtilheling
- Eksitabilitet i nerve- og muskelceller
- Som en kofaktor i flere fysiologiske reaksjoner bl.a. i produksjonen av enzymer og hormoner som regulerer fordøyelse, stoffskifte og fettmetabolisme
- Sammen med fosfat forsterker kalsium spyttets evne til å beskytte tennene mot karies [2]
- Kalsium deltar i forebyggelse av periodontitt [3]

Variierende kalsiuminntak

Kroppen tappes hele tiden for kalsium. Dette tapet må kontinuerlig erstattes med kalsium fra kosten. Vi vet at melk og meieriprodukter er den viktigste kalsiumkilden i norsk kosthold og bidrar med over 70 % av det kalsiumet vi får i oss. Andre kilder for kalsium i kosten er sardiner, solsikkefrø, poteter og grønne grønnsaker.

Kostholdsundersøkelser viser at nordmenn i gjennomsnitt har et tilfredsstillende kalsiuminntak, men særlig blant unge jenter og voksne kvinner er det en del som ikke får dekket det anbefalte kalsiumbehovet. Personer som ikke inntar melk eller meieriprodukter, men som ellers spiser et sunt, ”norsk” kosthold, får som regel i seg under halvparten av anbefalt mengde kalsium. Dersom meieriprodukter ikke inngår i kosten anbefales inntak av kalsiumtilskudd [5].

Anbefalt kalsiuminntak

Ernæringsmyndighetene i Norge (Sosial - og Helsedirektoratet) anbefaler følgende daglige inntak av kalsium:

- Barn: 540 – 700 mg
- Tenåringer (10-20 år): 900 mg
- Voksne (kvinner og menn): 800 mg
- Gravide: 900 mg
- Ammende: 900 mg

Øvre grense for inntak per dag: 2500 mg kalsium.

Behovet for kalsium varierer bl.a. med kroppsstørrelse og -vekst. For eksempel anbefales tenåringer et noe høyere inntak av kalsium enn voksne.

5. Hypokalsemi

Definisjon

- For lavt kalsium (hypokalsemi) betyr at det er for lave verdier av kalsium i blodet. Normale verdier av total s-kalsium i blod er 2,10-2,60 mmol/L etter korrigering for s-albumin (obs lever- og nyresykdom) og pH (acidose – hyperkalsemi, alkalose – hypokalsemi), og hypokalsemi betyr total s-kalsium under 2,10 mmol/L (eller ionisert serum-kalsium under 1,15 mmol/L)

Forekomst

- For lave verdier av kalsium forekommer sjelden

ICD-10

- E83.5 Forstyrrelser i kalsiummetabolismen
- R70.0 Unormalt nivå av mineraler i blod

5.1 Symptomer og kliniske tegn

Symptomer er avhengig av utviklingshastigheten.

Akutt hypokalsemi, slik den kan sees etter operasjon for primær hyperparatyreoidisme, gir massive symptomer, mens kronisk, langsomt utviklende, svær hypokalsemi kan være nesten symptomfri. (Hyperventilasjonssyndrom med parestesier og muskelkramper er differensialdiagnose for akutt hypokalsemi.)

5.1.1 Symptomer av akutt hypokalsemi:

- Vanligst er økt neuromuskulær irritabilitet:

–*Generelle krampeanfallet*

–*Muskler*

Svakhet/smerter

Spasmer/kramper i armene og beina

Spasmer i bronkier og larynx, respirasjonsstans

–*Neurologisk*

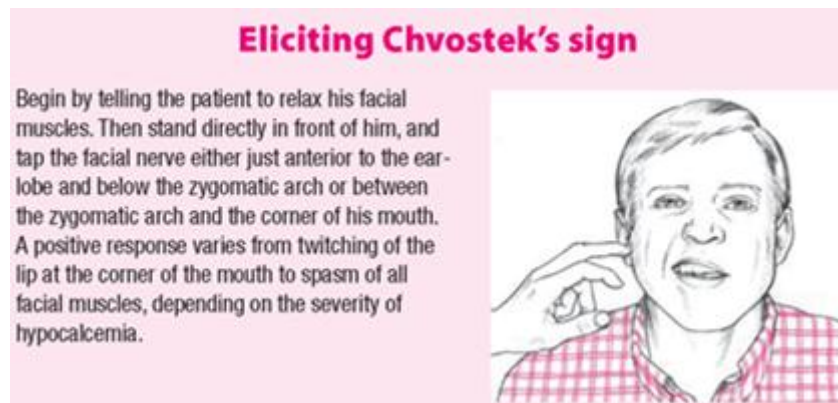
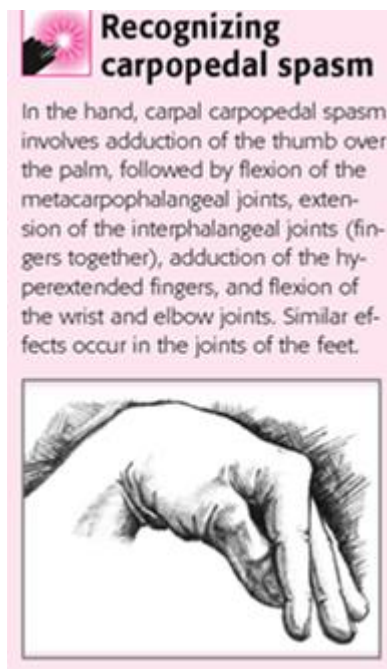
Parestesier(nummenhet omkring munnen og i fingre/ tær)

Tretthet og konfusjon

Parkinsonisme

Trousseau's tegn - stive muskelkramper i arm eller bein etter trykk på nerver eller kortvarig avsnøring av blodtilførselen med BT-mansjett (høy spesifisitet)

Chvostek's tegn - rykning i ansiktsmuskulaturen ved banking over facialisnerven foran øret (lav spesifisitet)



Figur: Trousseau's og Chvostek's tegn [16]

–Skjelett

Knokkel smerter

- Hjertesymptomer: EKG forandringer, arytmier, lavt BT, hjertesvikt

5.1.2 Symptomer av langvarig hypokalsemi

Ved langvarig, kronisk hypokalsemi kan det forekomme intrakranielle forkalkninger, katarakt, psoriasis, tørr hud, svakt tannsett, hårtap og tynne og svake negler [6].

5.2 Årsaker til hypokalsemi / differensialdiagnoser

- *Hypoalbuminemi* [6]

– Lavt nivå av albumin fører til nedsatt totalt serum-kalsium
 – Kan oppstå ved traume

- *Hypoparathyroidisme*

– For lav aktivitet i biskjoldbruskkjertlene

– Dette er en sjelden tilstand som først og fremst oppstår etter operasjoner hvor minst tre paratyroideakjertler er fjernet - for eksempel ved kreftsykdom i kjertelen. Tilstanden kan også skyldes at man har gjennomgått strålebehandling av kreft på halsen, eller at kjertlene blir brutt ned av kroppens eget immunsystem.

– Hypoparathyroidisme kan også være en medfødt tilstand (svært sjelden), der paratyroideakjertelen er fraværende eller atrofiert

– Akutt tilstand kan gi muskelkramper og irritabilitet, mens kroniske tilstander kan gi slapphet, personlighetsforandringer, angst

- *Kalsium reseptormutasjoner*

– Konsentrasjonen av fritt, ikke-proteinbundet, kalsium i sirkulasjonen registreres av egne

membranbundne kalsiumreseptorer (CaR). Reseptoren er G-proteinkoblet, og finnes i hovedsak i parathyroidea, men er også lokalisert i proksimale nyretubuli og påvist andre steder i kroppen.

– Utskillingen av PTH, som er den viktigste regulatoren av kalsium i blodet, øker hvis ikke kalsiumreseptorene binder kalsium og aktiveres.

– Mutasjoner i reseptoren kan ha aktiverende effekt, men det er vanligst at de virker inaktiverende.

– Inaktiverende mutasjoner fører til at den hemmende effekten av kalsium på utskillingen av PTH reduseres. Dermed må det høyere konsentrasjoner av kalsium til for å oppnå likevekt mellom kalsiumkonsentrasjonen i ekstracellulærvæsken og PTH-sekresjonen. Pasienten får en kombinasjon av hyperkalsemi og normal eller lett økt PTH-konsentrasjon i blodet. I nyrene fører hemmet aktivering av kalsiumreseptoren til økt kalsiumreabsorpsjon og redusert utskilling i urinen. Tilstanden er autosomt dominant arvelig og betegnes familiær hypokalsiurisk hyperkalsemi (FHH).

– Omvendt fører en aktiverende mutasjon til hypokalsemi. Aktiverende mutasjoner fører til at det kreves mindre konsentrasjoner av $ecCa^{2+}$ for å stimulere CaR, og det vil være økt kalsiumutskillelse til tross for den lave kalsiumkonsentrasjonen.

Tilstanden betegnes autosomt dominant hyperkalsiurisk hypokalsemi (ADHH). Pasienter med denne tilstanden har vanligvis en asymptomatisk, mild grad av hypokalsemi, men hos noen gir tilstanden utslag i spasmer/kramper i armen og bein [19].

- *Vitamin D-mangel*

– Årsaker til vitamin D-mangel er redusert inntak, redusert eksposisjon for sollys f.eks pga mørk hud, sykdom i lever og galleveier, tarmsykdom

– Vitamin D mangel er relativt hyppig hos eldre i institusjon og hos innvandrere i Norge, spesielt hos kvinner

- *Underernæring*

– Vil kunne føre til for lavt opptak av både kalsium og vitamin D

– Det foreligger andre symptomer på mangeltilstander og dårlig ernæring, avhengig av årsak til eller grad av manglende opptak av næring fra fordøyelseskanalen

- *Kronisk nyresvikt*

– Lavt kalsium er et av mange tegn på kronisk nyresvikt

– Manglende alfahydroksylering av 25-OH-vitamin D

– Tilstanden utvikler seg over tid og sykdomsbildet er preget av tretthet, kvalme, eventuelt vekttap, kløe

- *Akutt pankreatitt*

– De viktigste årsakene er alkoholmisbruk eller gallestein

– Smerter midt i magen, stråler bak i ryggen ev. opp i venstre skulder, pasienten foretrekker ofte å sitte foroverbøyd

– Akutt og dramatisk tilstand der lavt kalsium er ett av mange unormale funn

- *Medikamentutløst*

– Ulike medikamenter kan gi nedsatt kalsium, f.eks. epilepsimedisiner (fenytoin, fenemal), cellegift (cisplatin, 5-fluorouracil), bisfosfonater, calsitonin, fosfat, kortikosteroider [7].

– Forklaringen synes å være at disse medikamentene gir økt nedbrytning av 25-(OH)D₃ [8]

- *Kronisk alkoholmisbruk*

- *Annen alvorlig sykdom*
- Ulike kreftsykdommer, akuttmedisinske tilstander
- Den lave kalsiumverdien er ofte av underordnet betydning ved disse tilstandene [9]
 - *Massive transfusjoner av fullblod* (fullblod brukes omtrent ikke i Norge i dag), *plasma og dialyse* [10]
- Skyldes at citrat som tilsettes som antikoagulant binder kalsium
- Erytrocyttkonsentrat inneholder lite citrat og gir sjelden hypokalsemi [8]
 - *I tillegg er det rapportert om hypocalcemi i relasjon til fødsel og amming* [10]

Hos barn er neonatal hypokalsemi, spesielt hos for tidlig fødte barn, og vitamin D-mangel-rakitt de vanligste årsakene [8].

Diagnostikk:

Totalkalsium korrigert for serumalbumin (ev. ionisert kalsium), serumfosfat, alkalisk fosfatase, urinutskillelse av kalsium, PTH.

5.3 Behandling av hypokalsemi

Er avhengig av grunnlidelsen og utviklingshastigheten.

5.3.1 Akutt hypokalsemi

- *Kalsium*
 - Gis intravenøst som en bolusdose
 - 2–5 mmol langsomt i.v., fortynnet over 5–10 minutter
 - Effekten er kortvarig, kan ev. gjentas
 - Ved behov anbefales kontinuerlig i.v. infusjon
 - 15 mg kalsium/kg kroppsvekt gitt over 4-6 timer vil heve s-Ca²⁺ med 0,5-0,75 mmol/l
 - Praktisk kan s-Ca²⁺ titreres til et nivå lavt i normalområdet ved infusjon av kalsium ca. 22 mmol/l med en infusjonshastighet på 50 ml/time (1,1 mmol Ca²⁺/time)
 - Når tilstanden tillater det, kan man gå over til peroral kalsiumtilførsel
 - 50–100 mmol (2000–4000 mg) per døgn fordelt på 3–4 doser
- *Magnesium*
 - I forbindelse med operasjon for primær hyperparatyreoidisme kan det oppstå hypomagnesemi og akutt hypokalsemi
 - I slike tilfeller er det viktig å korrigere ev. magnesiummangel fordi magnesium er kofaktor for PTH-reseptorkomplekset
 - *Vitamin D-behandling*
 - Ev. startes også vitamin D-behandling, enten med alfa-kalsidol (Etalpa[®]) eller kalsitriol (Calcijex[®], Rocaltrol[®]) (startdose 2-4 µg per døgn)
 - Kalsitriol er ca. dobbelt så potent som alfa-kalsidol
 - Serumkalsium og nyrefunksjonen følges nøye

5.3.2 Kronisk hypokalsemi

- *Kalsiumtilskudd* supplert med *vitamin D*, ev. al fakalsidol eller kalsitriol
- Som profylakse eller for behandling av lett kronisk hypokalsemi som ved osteomalasi, er det tilstrekkelig med et vitamin D₂-preparat (ergokalsiferol, AFI-D₂ forte[®]) som er betydelig billigere enn kalsitriol
- Ergokalsiferol har lang biologisk virketid, hvilket er av betydning ved innstilling av dose og ved tegn til overdosering
- Peroralt kalsiumtilskudd 1 g (ca. 25 mmol) og 0,2-0,25 mg (8.000-10.000 IE) ergokalsiferol daglig er ofte tilstrekkelig, men dette er meget individuelt
- Full effekt kommer langsomt, over flere uker
- Ev. justering av dosen må derfor foretas med relativt lange intervaller
 - *Innstilling av behandling*
 - Ved innstilling av behandling med vitamin D og kalsium bør serumkalsium ligge omkring eller like under nedre normalgrense (2,15-2,20 mmol/l)
 - Titreres serumkalsium høyere, er det økt risiko for konkrementer i urinveiene pga. hyperkalsiuri
 - *Kontroll av behandling*
 - Behandling med vitamin D og kalsium medfører risiko for hyperkalsemi
 - Det er viktig å kontrollere s-kalsium 1-2 ggr pr uke i starten og deretter hver måned inntil stabile verdier
 - Deretter kontroll hver 3.-6. måned
 - Pasienten må informeres muntlig og skriftlig om symptomer på hyperkalsemi (kvalme, dårlig matlyst, brekninger, hodepine, sykdomsfølelse, muskelsvakhet, tørste og sløvhet)
 - Vedlikeholdsdose for ergokalsiferol er 20-25 µg (800-1000 IE) x 1-2 per uke [8]

5.4 Prognosen av hypokalsemi

Ved rask diagnose og behandling er prognosen god. Noen kan få misdannelse av tenner, som ikke forsvinner etter at sykdommen har gitt seg.

Det er vanlig praksis å ta regelmessige kontrollmålinger selv om man er frisk. Dette for å kunne oppdage eventuell oppblussing på et tidlig stadium [9].

6. Akutte effekter av hypokalsemi

6.1 Ekstracellulært

6.1.1 Effekten av hypokalsemi på blodkoagulasjonen

Det finnes en rekke koagulasjonsfaktorer, nærmere bestemt 12 stykker, som aktiverer hverandre og andre proteiner i blodet i rekkefølge. Flere av koagulasjonsfaktorene krever tilstedeværelse av frie Ca^{2+} -ioner, som gjerne kalles koagulasjonsfaktor IV, for å omdannes til sin aktive form og sette i gang det indre og ytre koaguleringsystem.

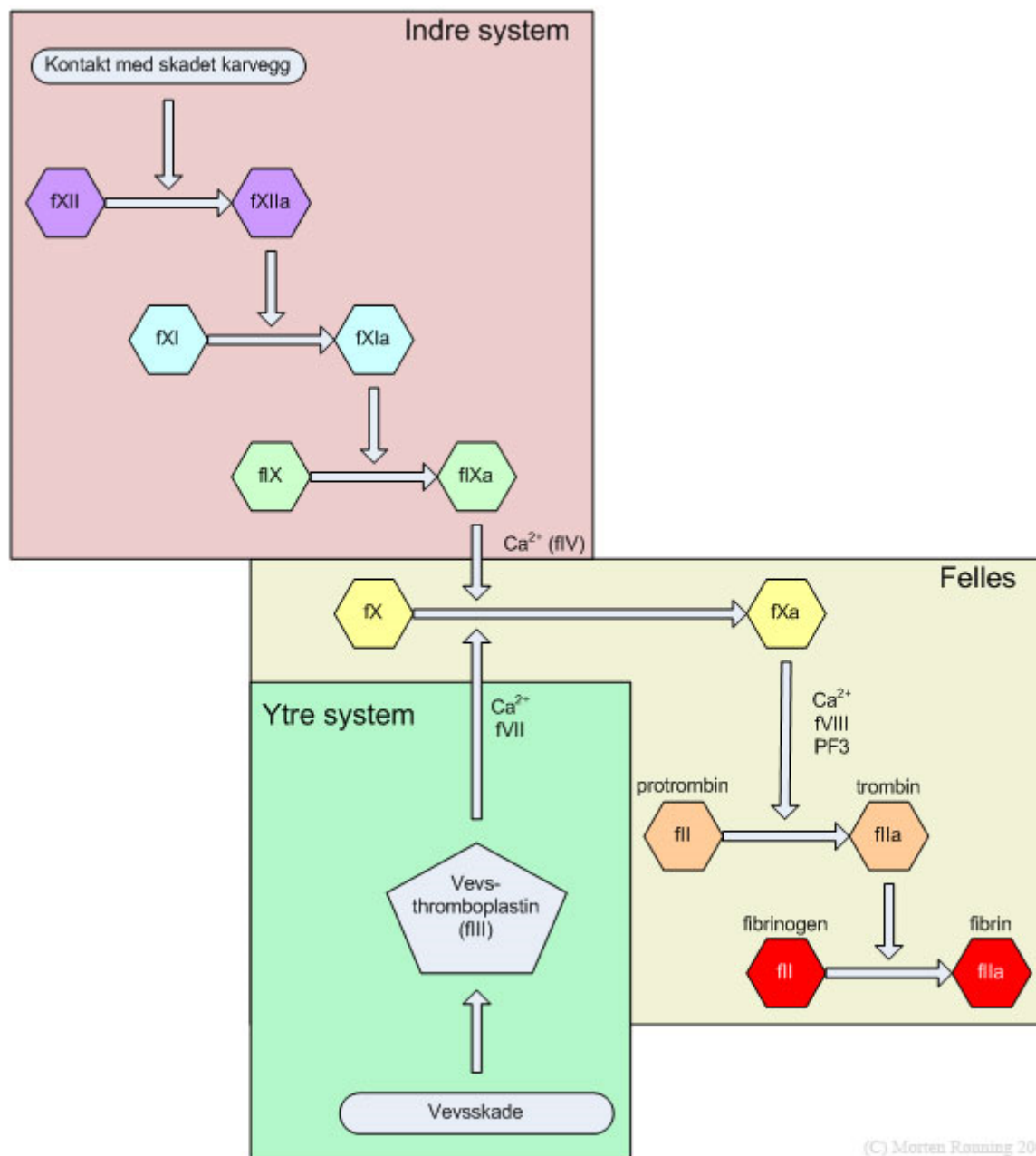
Med indre system mener en at alle faktorene som trengs for å aktivere systemet og danne et koagel finnes i blodet. Dette systemet består av 6 trinn [11]:

1. Aktivisering av faktor XII (Hagemans faktor), som aktiveres ved kontakt med kollagen i den ødelagte karveggen.
 2. Aktivert faktor XII (XIIa) aktiverer faktor XI til faktor XIa.
 3. XIa vil så aktivere faktor IX, i en prosess som krever tilstedeværelse av Ca^{2+} (som gjerne kalles faktor IV).
 4. IXa aktiverer faktor X, noe som krever tilstedeværelse av faktor VIII (produsert i leveren, transportert på von Willebrants faktor), Ca^{2+} og PF_3 (fra platepluggen).
 5. Faktor Xa vil så spalte **protrombin** (også kjent som faktor II) til **trombin** (faktor IIa).
 6. Trombin spalter fibrinogen (faktor I) til fibrin (faktor Ia)
- I tillegg vil trombin aktivere faktor XIII, som er med på å stabilisere fibrinnettverket.

Navnet "ytre system" kommer av at dette koaguleringsystemet er avhengig av faktorer som normalt ikke finnes i blodet for å kunne aktiveres og danne et koagel. Dette systemet tar en "snarvei" og består av fire trinn:

1. Vevsskade fører til utslipp av vevsthromboplastin (FIII, også omtalt som tissue-factor TF)
2. Vevsthromboplastin aktiverer faktor X direkte, en prosess som krever tilstedeværelse av faktor VII og Ca^{2+} .
3. Xa spalter protrombin til trombin.
4. Trombin spalter fibrinogen til fibrin og aktiverer faktor XIII.

En kan på en måte tenke at det indre systemet tar seg av koagulering av blodet inne i blodåren, mens det ytre systemet tar seg av blod som har lekket ut i vev. I praksis vil begge systemene aktiveres samtidig.



Figur: Indre og ytre koaguleringsystem [11]

Et fall i Ca^{2+} -konsentrasjonen i cytosolen reduserer all blodplate aktivitet og hindrer at blodplatene får en aktiv form som gjør at de lettere fester seg til hverandre og til veggen av en skadet blodåre. En økning i intracellulært kalsium er nødvendig for at blodplatene skal delta aktivt i dannelsen av en plateplugg som tetter det skadete blodkaret [12].

Hemming av koagulering, spesielt ved aktivering av protein C og fibrinolyse er også Ca^{2+} -avhengig [12].

Akutt hypokalsemi er vanlig ved traumer med store blødninger [13]. Siden Ca^{2+} er nødvendig for mange av reaksjonene i koagulasjonsprosessen, er det vanlig å hindre koagulering av blodprodukter ved å tilsette stoffer som binder Ca^{2+} (sitratt, EDTA, oksalat). Transfusjon av blod eller plasma tilsatt sitrat etter store blødninger kan forverre hypokalsemi tilstanden [12], spesielt hos pasienter med hypotermi eller leversvikt (fordi de mangler evnen til å metabolisere sitrat)[14]. Fordi koaguleringsystemet er avhengig av frie Ca^{2+} -ioner, vil hypokalsemi ofte resultere i koagulasjonsdefekter [15].

Koagulasjonsdefekter kan tilskrives hypokalsemi hvis konsentrasjonen av frie Ca^{2+} -ioner faller

til mellom 0.6 mmol/L og 0.7 mmol/L. Ca^{2+} -nivåene burde overvåkes nøye under behandling med blodtransfusjon for å unngå at det oppstår akutt hypokalsemi. Administrering med kalsiumglukonat eller kalsiumklorid kan bli nødvendig for å øke Ca^{2+} -nivåene til en konsentrasjon på ≥ 0.9 mmol/L [12].

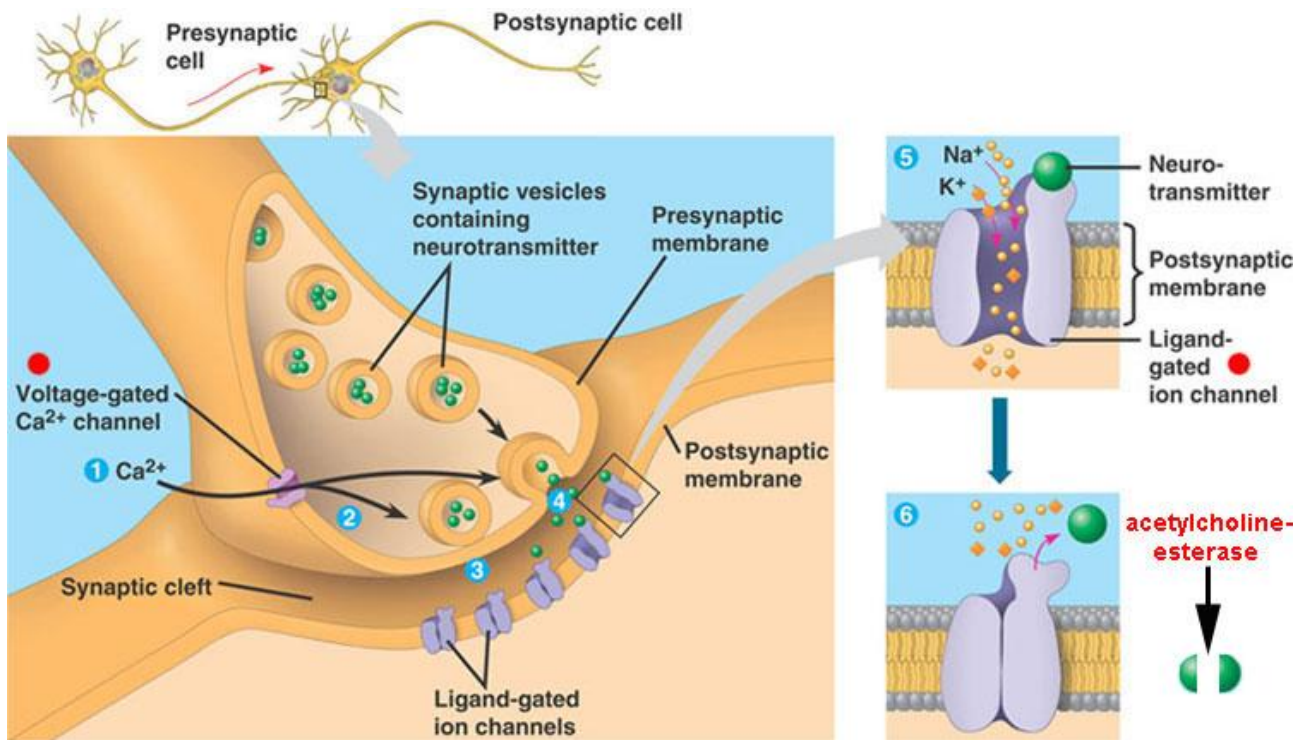
6.1.2 Ca^{2+} -avhengige aksjonspotensialer

Nervesystemet bruker aksjonspotensialer til å sende informasjon hurtig over store avstander, og dette er en forutsetning for at vi skal kunne reagere raskt og bevege oss raskt. De cellene som kan danne aksjonspotensialer, *elektrisk eksiterbare* celler, har spesielle ionekanaler som er permeable for Na^+ eller Ca^{2+} . Disse kanalene er utstyrt med porter som åpner eller stenger for ionene, og et aksjonspotensial starter med at portene åpnes. Disse ionene finnes i langt høyere konsentrasjon på cellenes utside enn i cytosolen. Åpning av portene fører derfor til en strøm av positive ioner gjennom membranen fra utsiden til cellens negative innside, slik at membranpotensialet først blir mindre negativt og deretter positivt. En økt strøm av K^+ ut av cellen bringer så membranpotensialet tilbake til det normale, negative nivået.

For lav konsentrasjon av Ca^{2+} utenfor cellene, *hypokalsemi*, fører til at aksjonspotensialene utløses lettere, med muskelrykninger og kramper som de tydeligste symptomene. Alle celler har negative ladninger på overflaten knyttet til proteinene i membranen. På grunn av sin store ladning i forhold til størrelsen har Ca^{2+} sterk elektrostatisk tiltrekning til disse negative overflateladningene, som derfor blir delvis nøytraliserte. Hypokalsemi reduserer derfor det elektriske feltet i membranen, og terskelen for eksitasjon blir lavere. Resultatet tilsvarer en svak depolarisering av cellemembranen.

Spenningstyrte Ca^{2+} -kanaler er vanlige i cellemembraner i nerveender, glatte muskelceller, hjertemuskelceller og flere typer endokrine celler. Disse kanalene har en sentral rolle i koblingen mellom aksjonspotensialene, som er knyttet til cellemembranen, og intracellulære prosesser. Ca^{2+} -avhengige aksjonspotensialer gir en merkbar økning av Ca^{2+} -konsentrasjonen i cytosolen, fordi den intracellulære konsentrasjonen av dette ionet er så ekstremt lav i ustimulerte celler. Ca^{2+} -kanaler forekommer i celler eller deler av celler der Ca^{2+} har en viktig signalfunksjon. Økningen av Ca^{2+} -konsentrasjonen i cytosolen i forbindelse med aksjonspotensialene forårsaker for eksempel kontraksjon av en glatt muskelcelle, sekresjon fra en endokrin celle eller frigjøring av transmitterstoff fra en nerveende.

Cellen har flere mekanismer som fjerner Ca^{2+} fra cytosolen, slik at økningen blir kortvarig [4].



Figur: Nevromuskulære synapser [29]

- 1- Et aksjonspotensial depolariserer nerveenden og åpner spenningsstyrte Ca^{2+} -kanaler
- 2- Ca^{2+} strømmer inn i nerveenden
- 3- Ca^{2+} -avhengig eksocytose
- 4- Diffusjon
- 5- Transmitterstoff bindes til ionekanalene på muskelcellene, ionekanalene åpnes, og Na^+ strømmer inn og gir en depolarisering i muskelcellen
- 6- Transmitterstoffet brytes ned og ionekanalene lukkes

6.1.3 Ca^{2+} -avhengig eksocytose og sekresjon

I nerveceller og de fleste endokrine celler er det rikelig med vesikler som inneholder transmitterstoffer eller hormoner. Disse vesiklene lagres i cytoplasma til cellene får signal om å skille ut innholdet. Noen av de lagrete vesiklene er på forhånd plassert like under cellemembranen. Når cellene stimuleres, kan innholdet i en del av disse vesiklene raskt tømmes ut av cellen ved eksocytose. Vesiklene er altså et lager som gjør at cellene straks kan øke sekresjonen når de stimuleres. Det er mange forskjellige påvirkninger som fører til sekresjon. I de aller fleste av disse cellene er det imidlertid en økning av Ca^{2+} -konsentrasjonen i cytosolen som er det endelige signalet til eksocytose og sekresjon.

6.1.4 Kalsiums rolle i celledifferensiering og celle-celleadhesjon

Kalsium påvirker celledelingen og differensieringen av hudceller [26]. En økning i Ca^{2+} -konsentrasjonen hever den intracellulære frie Ca^{2+} -konsentrasjonen og aktiverer differensierings-relaterte gener. Den Ca^{2+} -konsentrasjonen spiller også en viktig rolle i dannelse av celleforbindelser. Mutasjoner i gener som koder for CaR eller kalsiumpumper forbundet med intracellulær signalering gjør at hudcellene mislykkes i å reagere på den

ecCa²⁺-konsentrasjonen og i å differensiere. Resultatet av slike mutasjoner kan være acantholyse (tap av celleforbindelser og sammenhold mellom cellene) og dyskeratose (unormal keratinisering) [26].

Svært sjeldent kan det oppstå orale manifestasjoner, i form av multiple, sammenvokste papuler, som oftest er asymptomatisk [27].

Til tross for kalsiumets viktige rolle i celledifferensiering og celle-celleadhesjon, er det ikke påvist noen relasjon mellom hypokalsemi og orale slimhinnelidelser.

6.2 Intracellulært

6.2.1 Kalsiumets rolle som intracellulær signalbærer

For at kroppens mange ulike celler skal kunne samarbeide, er det nødvendig med rask og effektiv formidling av informasjon mellom cellene. I kroppen er det to kommunikasjonssystemer som sørger for informasjonsoverføringen: det endokrine systemet og nervesystemet.

De endokrine cellene og nervecellene benytter ofte de samme kjemiske budbringerne (signalmolekylene), som derfor fungerer som hormoner når de skilles ut fra endokrine celler, og som transmitterstoffer når de frigjøres fra nerveceller.

Det første trinnet i interaksjonen mellom signalmolekylet (enten hormonet eller transmitterstoffet) og målcellen er at målcellen gjenkjenner signalmolekylet og binder det til spesifikke reseptorer. Reseptorene finnes enten på celleoverflaten eller intracellulært. Det neste trinnet er at informasjonen fra signalmolekylet, som ofte kalles den primære budbringeren, overføres til cellen. Det skjer på forskjellige vis for signalmolekyler med reseptorer i cellemembranen og signalmolekyler med reseptorer intracellulært. Signalmolekyl-reseptor-komplekset på celleoverflaten aktiverer et signaloverføringssystem i membranen, og det fører til danningen av et *intracellulært signalmolekyl* (den sekundære budbringeren) i målcellen. Når det gjelder de signalmolekylene som bindes til intracellulære reseptorer, påvirker signalmolekyl-reseptor-komplekset celfunksjonen direkte.

De intracellulære budbringerne virker ofte ved å regulere aktiviteten til en gruppe enzymer som kalles *proteinkinaser*. Det er enzymer som fosforylerer cellulære proteiner ved å overføre en negativ ladet fosfatgruppe fra ATP til proteinet. Fosforylering forandrer proteinets konformasjon, og slik endres proteinets biologiske aktivitet.

Inføring av positiv ladning i et protein vil også påvirke de elektriske kreftene i proteinmolekylet, og dermed endre proteinets konformasjon. Dette skjer som regel ved at Ca²⁺ bindes til proteinet, og Ca²⁺ er et signal som regulerer mange forskjellige intracellulære prosesser.

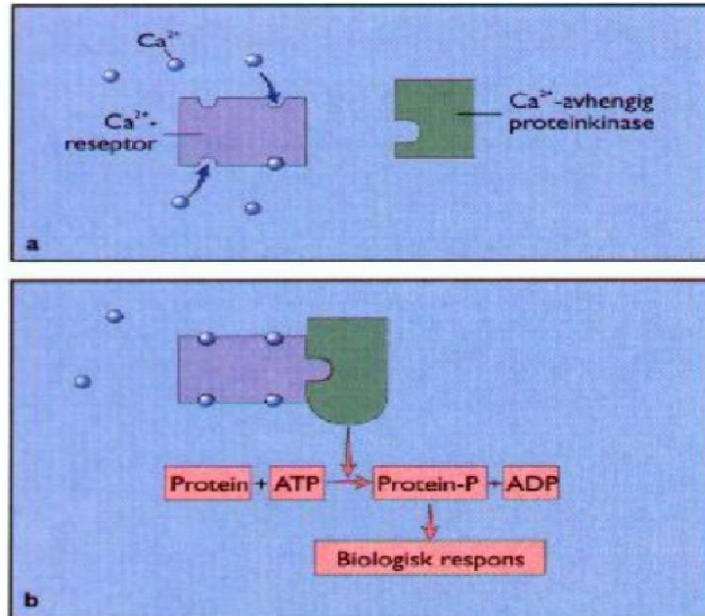
Ca²⁺-konsentrasjonen i cytosolen øker ved at en annen sekundær budbringer, inositoltrifosfat (IP₃), åpner Ca²⁺-kanaler i membranen til det glatte endoplasmatiske retikulum, som er det viktigste intracellulære Ca²⁺-lageret. Ca²⁺ diffunderer da ut gjennom de åpne Ca²⁺-kanalene, slik at Ca²⁺-konsentrasjonen i cytosolen øker.

Cytosolkonsentrasjonen av Ca²⁺ kan også økes ved at Ca²⁺ diffunderer inn i cellen fra ekstracellulærvæsken gjennom kalsiumkanaler i cellemembranen.

I cytosolen bindes Ca²⁺ til *kalmodulin*, eller andre kalsiumreseptorer. Bindingen endrer konformasjonen til kalmodulin, slik at det aktiveres og bindes til Ca²⁺-avhengige proteinkinaser. De aktiverte kinasene overfører fosfatgrupper fra ATP til proteiner i cellen, og det utløser den biologiske responsen. Ca²⁺ kan også regulere aktiviteten til mange proteiner uavhengig av kalmodulin [4].

Kalsium har en viktig rolle som signalbærer, spesielt i blodårenes evne til å trekke seg sammen og utvide seg, i nerveimpulser, muskelsammentrekninger, i utskillelse av hormoner -spesielt insulin, og flere andre viktige roller.

Hjerte- og glattmuskelceller inneholder kalsiumkanaler i cellemembranene som tillater raske endringer i kalsiuminnholdet. Når en muskelfiber får beskjed om å trekke seg sammen, stimulerer nerveimpulsen kalsiumkanalen til å åpne seg og slippe kalsiumioner inn i muskelcellen. Bindingen av kalsium til proteinet -troponin c- setter igang reaksjoner som fører til muskelsammentrekningen. Bindingen av kalsium til proteinet kalmodulin aktiverer enzymer som bryter ned glykogenet i muskulaturen og gir energi for muskelarbeid.



Figur: Kalsium-kalmodulin komplekset

- a- I cytosolen bindes Ca²⁺ til kalmodulin, eller andre kalsiumreseptorer
 b- Bindingen endrer konformasjonen til kalmodulin, slik at det aktiveres og bindes til Ca²⁺-avhengige proteinkinaser. De aktiverte kinasene overfører fosfatgrupper fra ATP til proteiner i cellen, og det utløser den biologiske responsen

6.2.2 Muskelkontraksjon i skjelettmuskulatur og hjertemuskulatur

Både skjelettmusklene og hjertemuskulaturen har et repeterende mønster av lyse og mørke bånd på tvers av fibrene, mens de glatte muskelcellene ikke har et slikt mønster.

Skjelettmusklene og hjertemuskulaturen betegnes derfor som tverrstripet muskulatur.

Tverrstripingen gjenspeiler strukturen til cellenes apparat for å utvikle kraft.

Det indre av muskelfibrene består hovedsakelig av to typer myofilamenter bygd opp av proteiner, *myosinfilamentene* og *aktinfilamentene*. Myofilamentene er ordnet i et mønster som stadig gjentas, og den minste enheten i dette mønsteret kalles en *sarkomer*. Hver sarkomer inneholder tynne aktinfilamenter bestående av en dobbeltkjede av kuleformete aktinmolekyler, og tykke myosinfilamenter satt sammen av køllefomete myosinsubenheter.

Aktinmolekylene har bindingssteder for myosinhodene, men i en hvilende muskelfiber er bindingssetene dekket til av stavformete, regulerende proteinmolekyler, som kalles *tropomyosin*. Til hvert tropomyosinmolekyl er det festet et annet regulerende protein som kalles *troponin*, og har flere bindingssteder for Ca²⁺. Når Ca²⁺ binder seg til troponin, endres troponinets konformasjon, og det gjør at tropomyosinmolekylene skifter stilling og avdekker bindingssetene for myosinhodene. Dermed starter kontraksjonen. Ca²⁺-konsentrasjonen i cytosolen er således en nøkkelfaktor i kontrollen av kontraksjonen.

6.2.3 Kalsiumantagonister

Kalsiumantagonister hemmer innstrømming av kalsiumioner gjennom langsomme kalsiumkanaler først og fremst i glatte muskelceller i karvegg og i myokardceller. De prinsipielle virkningene er derfor vasodilatasjon og nedsatt myokardkontraksjon, hjerterefrekvens og AV-overledningshastighet.

Kalsiumantagonister brukes derfor til å behandle høyt blodtrykk, og kan også brukes ved angina pectoris og enkelte hjerterytmeforstyrrelser.

De fleste kalsiumantagonistene kan gi smakforstyrrelser [20]. Smaksforstyrrelsene kan skyldes dysfunksjon i smaksløkens ionekanaler eller påvirkning av intracellulære budbringere slik at smaksstimuli mistolkes.

En rekke medikamenter (kalsiumantagonister, antiepileptika og immunsuppresiva), kan gi gingival hyperplasi. Økningen i gingival masse skyldes en hyperplasi av de gingivale fibre. De nevnte medikamentene interfererer med passasjen av Na^+ og Ca^{2+} over cellemembranen. Sannsynligvis har de en felles virkningsmekanisme med effekt på fibroblastene. Det finnes flere teorier om årsakssammenhengene, men det er enighet om at tilstedeværelse av plakk disponerer for denne bivirkningen [21]. Ved seponering av kalsiumantagonister reduseres vanligvis de gingivale hyperplasiene markert eller forsvinner i løpet av et par måneder.



Foto: Gingival hyperplasi hos en pasient som bruker Nifedipin (kalsiumantagonister) mot høyt blodtrykk [29]. Hyperplasiene starter gjerne i interdentalpapillene, og er mest vanlig i fronten.

Det er mange forskjellige påvirkninger og komplekse mekanismer som fører til sekresjon fra spyttkjertlene. I de aller fleste av disse mekanismene er det imidlertid en økning av Ca^{2+} -konsentrasjonen i cytosolen som er det endelige signalet til sekresjon.

Spenningstyrte Ca^{2+} -kanaler er vanlige i cellemembranen til spyttkjertelcellene. Disse kanalene har en sentral rolle i økningen av Ca^{2+} -konsentrasjonen i cytosolen som dermed forårsaker sekresjon fra en spyttkjertelcelle. Kalsiumantagonister blokkerer kalsiumkanalene og gir en kunstig hypokalsemisk effekt ved å hemme innstrømming av Ca^{2+} inn i cytosolen. Dette fører til nedsatt spyttsekresjon og forekomst av munntørret [24].

6.2.4 Kalsium modulerer bakterieadsorpsjon og aggregering til tannoverflaten

Kalsium modulerer bakterieadhesjon og aggregering til tannoverflaten hos noen bakteriearter, ved å bidra til den kjemiske forbindelsen mellom hydroxyapatitt (HAP) og bakterienes overflate [25]. Pellikelen er et tynt, strukturert lag som dannes på tannoverflaten og som består

av proteiner og glykoproteiner fra saliva. Pellikelen fungerer blant annet som et kalsium-fosfat reservoir. Et fall i pH øker oppløseligheten av Ca^{2+} og fosfat fra HAP. Syredannelse fra et mindre kariesangrep i emaljen gir en økning i Ca^{2+} -konsentrasjonen i pellikelen og vil dermed indirekte kunne fremme videre bakterieadhesjon og videreutvikling av kariesangrepet [25].

7. Langtidseffekter av hypokalsemi

7.1 Skjelettet

7.1.1 Osteoporose, dental osteopeni og periodontitt

I dag får hver tredje norske kvinne over 50 år *osteoporose*, benskjørhet eller for lav benmasse, og hver annen kvinne får et osteoporotisk brudd. Norsk Osteoporoseforening definerer benskjørhet som tap av benmasse større enn 25%. Forstadiet til osteoporose er «lav benmasse» og kalles osteopeni.

For å unngå osteoporose er det viktig å bygge opp et sterkt skjelett i barne- og ungdomsårene og deretter vedlikeholde skjelettet best mulig. Kalsium, vitamin D og jevnlig mosjon er nødvendig for en sterk benbygning. Mange har hevdet at det er et paradoks at forekomsten av benskjørhet er så høy i Norge til tross for at det i gjennomsnitt drikkes mer melk enn i mange andre land. Det er riktig at vi drikker mye melk i Norge, selv om man i land som Finland, Island, Sverige, Irland og Spania faktisk drikker mer melk enn oss. Når man ser på det totale kalsiuminntaket, ligger vi derimot ikke på verdenstoppen. Frankrike topper osteostatistikken og nesten alle land i Europa spiser mer yoghurt enn oss.

Høy forekomst av benskjørhet skyldes en rekke faktorer i tillegg til mangel på kalsium og vitamin D. Arvelige forhold ser ut til å bety mye. I tillegg vet vi at lite mosjon, dårlig muskelstyrke, røyking, økt gjennomsnittsalder i befolkningen, alkoholisme, høyt brusinntak, medisinbruk og lite østrogen øker risikoen for benskjørhet.

Kalsium, sammen med vitamin D, er således en av mange brikker i et komplisert puslespill. Kvinner som har passert overgangsalderen er spesielt utsatt for benskjørhet. Ved å bygge opp et sterkt skjelett i ungdomsårene, vil kvinner ha mer å tære på etter overgangsalderen, når lave østrogennivåer gjør at utskillelsen av kalsium fra skjelettet øker. Denne økte utskillelsen kan bremses opp ved et høyt inntak av kalsium i kombinasjon med vitamin D [5].

Forskning innen periodontitt/klinisk oral mikrobiologi har beveget seg over i en ny era. Det er vist at periodontitt ikke utelukkende er en oral sykdom. Periodontale og andre orale infeksjoner assosieres nå med en rekke systemiske lidelser som kardiovaskulære sykdommer, luftveisinfeksjoner, sukkersyke, for tidlig fødsel og osteoporose. Grundig kjennskap til disse assosiasjonene er en nødvendig forutsetning for at både tannhelsepersonell og medisinsk personell skal kunne gi pasienter med slike lidelser optimal behandling.

Det har vært gjort flere studier for å gjøre rede for relasjonen mellom skjelett og oral benmineraltetthet. Til tross for ca. 20 år med undersøkelser for å finne ut om dental osteopeni (reduert oral beinmineraltetthet, mest uttalt i mandibelen) er en komponent i systemisk osteoporose eller bare en ledsagende manifestasjon til periodontitt, er det ennå ikke gitt noe klart svar på spørsmålet. Hos mange pasienter vil sannsynligvis en del av dental osteopeni være sekundær i forhold til systemisk skjelettosteoporose, men periodontitt vil utvilsomt også kunne bidra til osteopeni. Økte anstrengelser innenfor diagnostikk og behandling er nødvendig for å avklare problemet, spesielt gjennom prospektive longitudinelle kliniske forsøk.

Både osteoporose og tanntap øker med alderen hos kvinner og menn. Systemisk tap av bentetthet under osteoporose, inklusive tap i munnhulen, kan gjøre verten mer ømfintlig for infeksjons destruksjon av periodontalt vev.

En del studier viser at pasienter med osteoporose har større alveolart bentap og tanntap enn pasienter som ikke har osteoporose, uansett om de i tillegg hadde periodontitt eller ikke. Disse funnene tyder på at osteoporose og osteopeni kan virke inn på periodontitt og bentap [18].

Studier som undersøkte orale effekter av godkjent behandling for osteoporose, indikerte at behandlingen har gunstig effekt på oral helse. Hormonerstatningsterapi (HET) reduserer hastigheten av bentap etter menopause i ryggstøyle, hofte og underarmer. Kvinner som bruker HET, har mindre

alveolart bentap enn ikke-brukere. I tillegg er HET-bruk assosiert med flere tenner og redusert sjanse for tannløshet hos eldre kvinner. Andre fremstøt er nødvendige for å redusere de orale konsekvenser av osteoporoserelatert bentap hos menn og kvinner som ikke bruker HET. Forsøk med det osteoklasthemmende stoffet bifosfonat antyder at bifosfonat kan være nyttig som lokal behandling mot periodontalt bentap [17]. Leger og tannleger bør imidlertid være oppmerksomme på muligheten for utvikling av kjeveosteonekrose hos osteoporosepasienter som behandles med bisfosfonater. Jevnlige kontroller hos tannlegen er nødvendig. Samarbeid mellom leger og tannleger er viktig for å sikre en god behandling av osteoporosepasienten.

En fersk undersøkelse indikerer at økt inntak av kalsium og vitamin D er forbundet med redusert risiko for tanntap [17]. Flere studier bør foretas for å se på den kliniske betydningen av osteoporosebehandling for tanntap, periodontitt og retensjon av dentale implantater hos menn og kvinner.

Tannhelsepersonell kan spille en viktig rolle i forebygging av osteoporose ved å motivere pasientene til en sunn livsførsel.

Forebyggende råd:

- Unngå røyking og høyt alkoholforbruk
- Ha et godt kosthold helt fra ungdomstiden med tilstrekkelig kalsium og vitamin D
- Regelmessig fysisk aktivitet

7.1.2 Rakitt

Rakitt er i de fleste tilfeller en uttalt og langvarig mangel på vitamin D hos barn, som gjør at kroppen ikke tar opp nok kalsium til oppbygging av skjelettet, slik at knokler og tenner ikke utvikler seg normalt.

Barn som ikke får nok D-vitamin som følge av mangel på sollys, eller for lite D-vitamin i kosten (fet fisk, beriket melk og margarin), kan utvikle rakitt. Rakitt var inntil få år siden en nærmest utryddet tilstand i Norge. De senere år er forekomsten økt noe, men nesten utelukkende blant innvandrere. Barn av mødre med lavt vitamin D innhold i kroppen, vil kunne bli født med rakitt. De første symptomene kan oppstå i barnets første levedager. Hos nyfødte kan symptomene variere fra irritabilitet og kramper til apnoeanfall, slapphet og ernæringsvansker. Hvis de dessuten ammes (morsmelk inneholder lite vitamin D), og ikke får ekstra tilførsel av vitamin D, kan det forsterke utviklingen av rakitt. For tidlig fødte barn har også økt risiko for vitamin D-mangel, og dermed redusert opptak av kalsium og fosfat. For øvrig finnes en lang rekke sjeldne sykdommer som kan gi vitamin D mangel.

Mangelen på D-vitamin gjør seg særlig gjeldende rundt vekstsonene i de lange rørknoklene, noe som fører til veksthemming og forsinket skjelettutvikling. Knoklene til barna blir myke og svekkede. Når barnet begynner å gå, vil vektbelastningen føre til at leggene buer utover - og forårsaker uttalt hjulbenthet. Tannutviklingen kan også bli svekket, med forsinket erupsjon, emaljhypoplasier og tidlig karies [22]. De permanente tennene mineraliseres fra ca. 0–8 års alder (unntatt visdomstennene). I denne perioden er kalsium og vitamin D viktig for tanndannelsen. Senere er et tilstrekkelig kalsiuminntak viktig for kroppen som helhet, men ikke spesielt for frembrutte tenner, som jo er ferdig mineralisert. Da forsinket tannutvikling og utviklingsdefekter kan være de første kliniske tegn på sykdommen, spiller tannlegen en nøkkelrolle. En tidlig henvisning for diagnostisk utredning er av vesentlig betydning. Det er videre viktig med en tett oppfølging av pasienten og et nært samarbeid med øvrig helsepersonell.

To til fire måneders behandling med vitamin D er tilstrekkelig behandling både av akutt mangel og til gjenoppbygging av lagrene. Etter den tid er det vanlig forebyggende behandling. Riktig behandling gjør barnet friskt. Selv bøyde bein vil i løpet av noen få år rette seg ut.



Foto: Emaljehypoplasier hos barn som har hatt vitamin D-mangel-rakitt i sin tidlig barndomsalder [30]

Hos voksne fører vitamin D-mangel til at skjelettet tappes for kalsium, fordi sekresjonen av PTH øker på grunn av den lave Ca^{2+} -konsentrasjonen i blodet. I vårt land er det vist at vitamin D-mangel oppstår hos gamle på grunn av redusert soling og nedsatt vitamin D-syntese. Samtidig reduseres ofte vitamin D-inntaket. Det fører til nedsatt kalsiumabsorpsjon og vil øke risikoen for beintap og osteoporose. Det reduserer skjelettstyrken og fører til risiko for brudd. Denne tilstanden kalles *osteomalasi*.

Arvelig vitamin D-resistent rakitt (arvelig hypofosfatemisk rakitt) forekommer også, men er svært sjeldent. Likevel er denne formen for rakitt nå blitt den vanligste i vår vestlige kulturkrets. Dessuten kan de odontologiske implikasjonene være de mest iøynefallende symptomer i ung alder [23]. Tannlegen kan således være en deteksjonsinstans for sykdommen og sørge for at adekvat terapi kan komme tidlig i gang. Sykdommen arves kjønnsbundet dominant. Derfor er den vanligst hos jenter, men gjerne alvorligst hos gutter. Arvens manifestasjon er rakittiske forandringer i skjelettet og mineraliseringsdefekter i dentinet, noe som sekundært kan føre til spontane pulpainfeksjoner med periapikale absesser på tenner som ellers er feilfrie.

Oppsummering

"Kan jeg få dårlige tenner hvis jeg ikke drikker melk?", var et spørsmål jeg hadde i hodet da jeg valgte å skrive om hypokalsemi.

Kalsium er det mineralet vi har mest av i kroppen. En voksen mann har ca. 1,2 kilo kalsium i kroppen. Hele 99 % av dette finnes i skjelettet der det er bundet til fosfat. Det øvrige kalsiumet finnes i blodet og i væsken i og rundt cellene, der det har livsviktige oppgaver. Kalsium er blant annet viktig for å danne sterke tenner og et sterkt skjelett, det er viktig for en normal koagulering av blodet og det er med på å regulere aktiviteten i musklene og nervene.

Kalsiumets rolle i å regulere aktiviteten i musklene og nervene er en høyt prioritert oppgave i kroppen. Innholdet av kalsium i blodet er nøye regulert innenfor en minimums- og maksimumsgrense, noe som er nødvendig for å opprettholde normal muskelcelle- og nervecellefunksjon. Derfor er det tenner og skjelettet som kan bli skadelidende dersom vi ikke får nok gjennom kosten. Kroppen bryter ned litt av benvevet for å frigjøre kalsium til bruk i muskler og nerver. Denne prosessen er styrt av hormoner, blant annet parathyroideahormonet fra biskjoldbruskkjertelen og vitamin D. Kroppen må ha tilstrekkelig med vitamin D for at opptaket av kalsium i tarmen skal kunne foregå. Melk og meieriprodukter er den største kilden til kalsium i norsk kosthold.

Akutt hypokalsemi, slik den kan sees etter operasjon for primær hyperparatyreoidisme, gir massive symptomer, mens kronisk, langsomt utviklende hypokalsemi som kan skyldes mange forskjellige faktorer, kan være nesten symptomfri. Selv om forekomsten av hypokalsemi i det norske samfunnet er sjeldent, er det viktig å få stilt diagnosen tidlig slik at varige skader kan forebygges. Ved rask diagnose og behandling er prognosen god. Noen kan få misdannelse av tenner, som ikke forsvinner etter at sykdommen har gitt seg.

Fordi koaguleringsystemet er avhengig av frie Ca^{2+} -ioner, vil hypokalsemi ofte resultere i koagulasjonsdefekter.

Til tross for kalsiumets viktige rolle i celledifferensiering og celle-celleadhesjon, er det for tidlig å konkludere med at mangel på kalsium per se har sammenheng med slimhinnelidelser i munnen.

Kalsiumantagonister er medikamenter som blokkerer kalsiumkanaler og hemmer dermed innstrømming av kalsiumioner inn i cellene, noe som gir en kunstig hypokalsemisk effekt. Dette fører til nedsatt spyttsekresjon og forekomst av munntørrhet. De fleste kalsiumantagonistene kan gi smakforstyrrelser, og noen kan også gi gingival hyperplasi.

Høy forekomst av osteoporose skyldes en rekke faktorer i tillegg til mangel på kalsium og vitamin D. Forskning innen periodontitt/klinisk oral mikrobiologi har vist at periodontitt ikke utelukkende er en oral sykdom. Periodontale og andre orale infeksjoner assosieres nå med en rekke systemiske lidelser, som blant annet osteoporose. Systemisk tap av bentetthet under osteoporose, inklusive tap i munnhulen, kan gjøre verten mer ømfintlig for infeksjonsdestruksjon av periodontalt vev. Samarbeid mellom leger og tannleger er viktig for å sikre en god behandling av osteoporosepasienten.

Barn som ikke får nok D-vitamin som følge av mangel på sollys, eller for lite D-vitamin i kosten kan utvikle rakitt. Barn av mødre med lavt vitamin D innhold i kroppen, vil kunne bli født med rakitt. Tannutviklingen kan også bli svekket, med forsinket erupsjon, emaljahypoplasier og tidlig karies. Da forsinket tannutvikling og utviklingsdefekter kan være de første kliniske tegn på sykdommen, spiller tannlegen en nøkkelrolle. En tidlig henvisning for diagnostisk utredning er av vesentlig betydning. Det er videre viktig med en tett oppfølging av pasienten og et nært samarbeid med øvrig helsepersonell.

Referanser

1. Crone, C., et. al. *Fysiologi*. 1990, København.
2. Featherstone JD. *The science and practice of caries prevention*. J Am Dent Assoc, 2000 Jul; 131(7):887-99.
3. Hildebolt, C. F. *Effect of Vitamin D and Calcium on Periodontitis*. Journal of Periodontology, September 2005, Vol. 76, No. 9, p. 1576-1587.
4. Olav Sand, Ø. V. Sjaastad, Egil Haug. *Menneskets fysiologi*, 1. ed. 2001, Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
5. Opplysningskontoret for Meieriprodukter. *Kalsium*. 2006 (sitert nov. 2009); Tilgjengelig fra: http://www.mat.no/vedlegg/32031_Kalsium.pdf
6. Hayes, D. D. RN, CRNP, MSN. *Calcium In the balance*. Nursing made incredibly easy!, March/April 2004. 2(2):46-53.
7. Eriksen, E. F. *Hypoparathyroidisme*. 2008 (sitert nov. 2009); Tilgjengelig fra: http://hypoparathyroidisme.no/images/files/HPTH_Prof_Fink_Eriksen.pdf
8. Lægehåndbogen. *Endokrinologi: Symptomer og tegn*. 2009 (sitert nov. 2009); Tilgjengelig fra: <http://www.laegehaandbogen.dk/default.aspx?document=1164>
9. Pasienthåndboka 2007. *For lavt kalsium*. 2007 (sitert nov. 2009); Tilgjengelig fra: <http://www.pasienthaandboka.no/default.asp?mode=document&documentid=1127>
10. Ariyan, C. E., Sosa, J. A. *Assessment and management of patients with abnormal calcium*. Critical Care Medicine: April 2004 – Vol. 32- Issue 4- p. 146-154
11. Rønning, M., Benestad, H. B., Wisløff, F. G. *Interactive Hematology*. 2004 (sitert nov. 2009); Tilgjengelig fra: <http://www.med.uio.no/dlo/hematologi>
12. Lier, H., Krep, H., Schroeder, S., Stuber, F. *Preconditions of Hemostasis in Trauma: A Review. The Influence of Acidosis, Hypocalcemia, Anemia, and Hypothermia on Functional Hemostasis in Trauma*. Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care. 65(4):951-960, October 2008.
13. McIntyre L, Hebert PC. *To transfuse or not in trauma patients: a presentation of the evidence and rationale*. Curr Opin Anaesthesiol: Apr 2002; 15(2):179-85.
14. Rossaint, R., et. al. *Key Issues in Advanced Bleeding Care in Trauma*. Shock. 26(4):322-331, October 2006.
15. Maani, C. V., et. al. *Coagulopathy in trauma patients: what are the main influence factors?*. Curr Opin Anaesthesiol: Apr 2009; 22(2):179-85.
16. Springhouse 2007. *Nursing: Interpreting Signs and Symptoms*. (sitert nov. 2009); Tilgjengelig fra: <http://www.wrongdiagnosis.com/t/tetanus/book-diseases-16a.htm>
17. Ingar Olsen. *Periodontitt og systemiske lidelser*. Nor Tannlegeforen Tid 2001; 111: nr. 08
18. Kaye, E. K. *Bone health and oral health*. J AM Dent Assoc 2007;138:616-619.
19. R. V. Thakker. *Diseases associated with the extracellular calcium-sensing receptor*. Cell Calcium: March 2004; 35(3): 275-282.
20. Doty RL, Philip S, Reddy K, et. al. *Influences of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: a review*. J Hypertens 2003; 21: 1805–13.
21. Seymour RA. *Calcium channel blockers and gingival overgrowth*. Br Dent J 1991; 170: 376–9.
22. Michael F. Holick. *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets*. J. Clin. Invest.: August 2006; 116(8): 2062-2072.
23. Per Rasmussen, Magne Raadal. *Kalsiumstoffsiftet, rakitt og tannutvikling*. Nor Tannlegeforeningen Tid 2001; 111: 328-35.
24. Toshimi Hattori, Pao-Li Wang. *Calcium antagonists cause dry mouth by inhibiting resting saliva secretion*. Life Sciences: August 2007; 81(8): p. 683-690.
25. S.C. Venegas, et. al. *Calcium modulates Interactions between bacteria and hydrokxyapatite*. Journal of Dental Research: 2006, Vol. 85, No. 12, 1124-1128

- 26.** Chia-Ling Tu, et. al. *The role of the calcium-sensing receptor in epidermal differentiation.* Cell Calcium: March 2004; 35(3): p. 265-273.
- 27.** Cardoso, C. L., et. al. *Darier disease: case report with oral manifestations.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11: E404-6.
- 28.** Figur: *Nevromuskulære synapser.* Tilgjengelig fra:
<http://www.bio.miami.edu/~cmallery/150/neuro/c7.48.17.synapse.jpg>
- 29.** Figur: *Nifedipin-indusert gingival hyperplasi.* Gjengitt med tillatelse av American Academy of Periodontology. Tilgjengelig fra: http://perio.org/consumer/nifedipine_pix.htm
- 30.** Foto: *Utviklingsforstyrrelser i tenner hos et barn som har hatt vitamin D-mangel-rakitt.* Gjengitt med tillatelse fra tannlege Joana Von Kageneck.