

Diplomarbeit

Endokrine Notfälle

Eingereicht von

Vladyslav Khodii

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)

An der

Medizinischen Universität Graz

Ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.in Dr. in med.univ. Karin Amrein, MSc

Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr. scient.med. DESA Paul Zajic

Graz am 21.02.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die, den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz am 21.02.2023

Vladyslav Khodii eh.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	2
Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Einleitung.....	9
2 Material und Methoden.....	10
3 Nebennieren Notfälle.....	10
3.1 Addison Krise.....	10
3.1.1 Epidemiologie.....	11
3.1.2 Ätiologie.....	11
3.1.2 Diagnostik im Notfall.....	15
3.1.4 Differentialdiagnostik.....	18
3.1.5 Therapie und Prävention.....	19
3.2 Phäochromozytom/ Paragangliom.....	21
3.2.1 Ätiologie.....	21
3.2.2 Pathogenese und klinische Präsentation.....	23
3.2.3 Diagnostik.....	26
3.2.4 Therapie.....	27
4 Diabetes Mellitus assoziierte Notfälle.....	28
4.1 Diabetische Ketoazidose.....	28
4.1.1 Pathogenese.....	28
4.1.2 Symptome und Diagnostik.....	29
4.1.3 Therapie.....	30
4.1.4 DKA und COVID-19.....	32
4.2 Hypoglykämie.....	33
4.2.1 Ätiologie und Pathogenese.....	33
4.2.2 Diagnostik.....	34
4.2.3 Therapie und Prävention.....	36
4.2.4 Folgen.....	38
5.0 Nebenschilddrüsen Notfälle.....	38
5.1. Hypokalzämie.....	38
5.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie.....	38

5.1.2 Symptome und Diagnostik	43
5.1.3 Therapie und Prävention.....	44
5.1.4 COVID-19, Vitamin D und Hypokalzämie	46
5.2 Hyperkalzämie	47
5.2.1 Ätiologie	47
5.2.2 Symptome und Diagnostik	49
5.2.4 Therapie	52
6. Fallberichte.....	53
Fallbericht 1.....	53
Fallbericht 2.....	54
7 Diskussion.....	55
Literaturverzeichnis.....	57

Abkürzungsverzeichnis

ACE- Angiotensin-konvertierendes Enzym

ACTH- Adrenocorticotropin

ANNI- Autoimmune Nebenniereninsuffizienz

APS-1 - autoimmunes polyendokrines Syndrom Typ-1

APS-2 – autoimmunes polyendokrines Syndrom Typ-2

BSG- Blutsenkungsgeschwindigkeit

CRH- Corticotropin-releasing-Hormon

CRP- C-reaktives Protein

DKA- Diabetische Ketoazidose

DM-1 – Diabetes Mellitus Typ 1

DM-2 – Diabetes Mellitus Typ 2

MA- Morbus Addison

MEN- multiple endokrine Neoplasie

NF-1 – Neurofibromatose Typ 1

NNI- Nebenniereninsuffizienz.

PGL- Paragangliom

PHÄO- Phäochromozytom

P-MNT- Plasmametanephrinen

P-NMTN- Plasmanormetanephrinen

PTH- Parathormon

PTHrP- Parathyroid hormone-related protein

SIADH- Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

VD- Vitamin D

VHL- von-Hippel-Lindau-Krankheit

Tabellenverzeichnis

Tab.1- Die Prävalenz des Morbus Addison in verschiedenen Ländern

Tab.2- Der Unterschied zwischen APS 1 und APS 2

Tab.3- Prävalenz für PHÄO bei verschiedenen Syndromen/Mutationen

Tab.4- Die klassischen Symptome bei PHAÖ/PGL

Tab.5- Medikamente für die Therapie des Bluthochdrucks

Tab.6- Die Hauptsymptome der Hypoglykämie

Tab.7- Schweregrad der Hypoglykämie nach American Diabetes Association

Tab.8- Grundlegende Untersuchungen zur Diagnose bei Hypokalzämie

Tab.9- Die häufigsten Ursachen einer Hyperkalzämie

Zusammenfassung

Endokrine Notfälle sind selten in der Notfallmedizin, haben aber eine steigende Inzidenz. Eine rasche Diagnose ist wichtig, da meist eine spezifische Behandlungsmöglichkeit besteht und oft Fehldiagnosen oder verzögerte Diagnosen entstehen. Viele endokrine Erkrankungen, wie Nebenschilddrüsenüber- oder Unterfunktionen oder Nebennierendysfunktionen, haben einen schleichenden Verlauf, unspezifische Symptome, und werden deswegen oft verzögert diagnostiziert und behandelt. Aktuell gibt es keine umfassende Übersicht, die die wichtigsten endokrinen Notfälle interdisziplinär zur Situation auf Notfallaufnahmen und in Intensivstationen im Detail beschreibt, insbesondere nicht bezogen auf COVID-19 induzierte endokrine Notfälle.

In dieser Diplomarbeit wurden die wichtigsten endokrine Notfälle, ihre Ätiologie, Pathogenese, diagnostische Verfahren sowie wissenschaftsbasierte Therapie beschrieben.

Abstrakt

Endocrine emergencies are rare in emergency medicine but have an increasing incidence. Rapid diagnosis is important as there is usually a specific treatment option and misdiagnosis or delayed diagnosis often occurs. Many endocrine diseases, such as parathyroid hyper- or hypofunction or adrenal dysfunction, have an insidious course, non-specific symptoms, and are therefore often diagnosed and treated with delay. Currently, there is no comprehensive overview that describes in detail the most important endocrine emergencies in an interdisciplinary manner for the situation in emergency departments and intensive care units, especially not related to COVID-19-induced endocrine emergencies.

This thesis described the most important endocrine emergencies, their aetiology, pathogenesis, diagnostic procedures as well as science-based therapy.

1 Einleitung

Laut World Health Organisation steigt die Anzahl der an Diabetes Mellitus erkrankten Personen von 108 Millionen im Jahr 1980 bis 422 Millionen im Jahr 2014. Im Jahr 2019 war Diabetes die neunthäufigste Todesursache mit schätzungsweise 1,5 Millionen direkt durch Diabetes verursachten Todesfällen. Außerdem ist Diabetes eine der Hauptursachen für Erblindung, Nierenversagen, Herzinfarkt, Schlaganfall und Amputation der unteren Gliedmaßen. Die anderen endokrinen Krankheiten wie Morbus Addison, Phäochromozytom, Hypo/Hyperparathyreoidismus sind selten im notfallmedizinischen Alltag, erfordern aber eine spezifische Therapie und werden häufig verzögert diagnostiziert. Sie machen sich oft mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit und Verschlechterung des Allgemeinzustandes bemerkbar, können andere Krankheiten vortäuschen und die lebensbedrohliche Situation verschleiern. JedeR siebte Patient*innen mit Morbus Addison stirbt an einer Addison Krise, aber die meisten, wenn nicht sogar alle Todesfälle könnten durch eine entsprechende Prävention und rasche Therapie im Ernstfall verhindert werden.

Mithilfe einer Literaturrecherche kombiniert mit zwei Fallberichten aus der Praxis sollten folgende Forschungsfragen beantwortet werden:

Was sind die häufigsten endokrine Notfälle, was ist der beste Weg, diese Notfälle zu Diagnostizieren und Behandeln?

Wie sind die aktuelle klinischpraktische Leitlinien, Daten- und Studienlage?

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich damit, eine Übersicht über die aktuelle Forschungslage über die häufigsten und gefährlichsten endokrinen Zustände, ihre Diagnostik, Differentialdiagnostik, Therapie und Prävention. Der Schwerpunkt liegt darin, eine Einführung über die Themen Morbus Addison, Diabetes Mellitus, Phäochromozytom, Paragangliom, Hypo/Hyperkalzämie aufzuzeigen und zusätzlich die relevantesten Studien zu präsentieren. Es werden auch zwei klinische Fälle vorgestellt, um zu zeigen, wie wichtig es ist, endokrine Notfälle rasch zu erkennen und entsprechend zu behandeln, da die falsche Diagnosestellung mit erhöhter Morbidität, Mortalität sowie psychischer Belastung einhergeht.

2 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit basiert auf einer Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken. Mithilfe den Literaturbanken Pubmed, EMBASE und Google-Scholar sowie medizinischen Fachliteratur wurden aktuelle Daten zur Thematik gesucht. Die Suchbegriffe waren „Diabetes Mellitus“, „Morbus Addison“, „Addisonkrise“, „Phäochromozytom“ „diabetische Ketoazidose“, „Hyperkazämie“, „Hypokalzämie“, „Hypoglykämie“, „Vitamin D“, „SARS-CoV-2“, „ Autoimmunes Polyendokrines Syndrom“

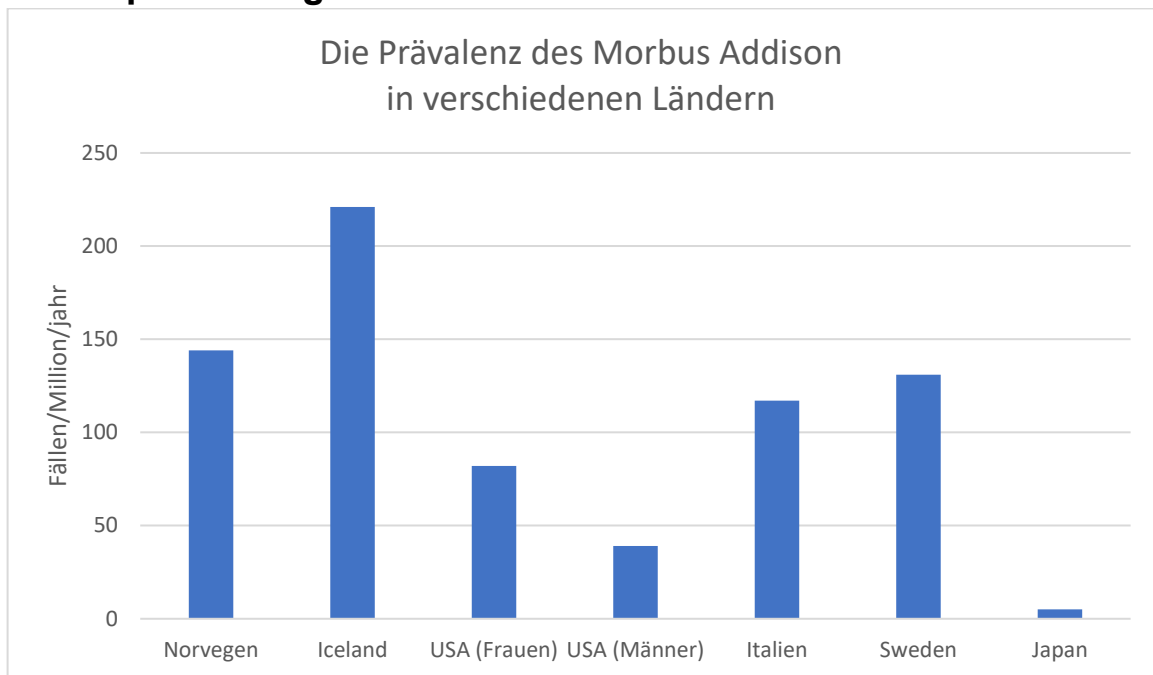
Es wurden auch 2 Fallberichte aus der endokrinologischen Praxis hinzugezogen. Die Patientinnen und Patienten wurden von Priv.- Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Karin Amrein MSc. unter Rücksprache und Einverständnis der Betroffenen ausgewählt. Die Datenerhebung erfolgte als Interview persönlich und telefonisch mit den Patientinnen und Patienten.

3 Nebennieren Notfälle

3.1 Addison Krise

Die Amerikanische Gesellschaft für Endokrinologie („Endocrine Society“) definiert die Nebennierenkrise als einen medizinischen Notfall mit erniedrigtem Blutdruck (Hypotension), abdominellen Beschwerden und deutlichen Laborveränderungen, der eine unmittelbare Therapie erfordert. (1) Die Nebennierenkrise ist ein lebensbedrohliches Zustandsbild, welches dadurch entsteht, dass den Körperzellen nicht genügend Cortisol zugeführt wird, um den aktuellen Cortisolbedarf ausreichend abzudecken.

3.1.1 Epidemiologie



Tab.1

Morbus Addison ist eine seltene Krankheit mit einer derzeitigen Prävalenz in westlichen Gesellschaften von etwa 100-140 Fällen pro Million. (2) Die Prävalenz ist unterschiedlich in verschiedenen Ländern, und liegt bei 144 Fällen/Million in Norwegen (3), 221 in Iceland (4), 39 Fällen/Million/Jahr bei Männern und 82 Fällen/Million/Jahr bei Frauen. (5) In den USA liegt die Prävalenz zwischen 39 Fällen/Million/Jahr bei Männern und 82 Fällen/Million/Jahr bei Frauen. (6) Frauen sind häufiger betroffen als Männer, wobei die Erkrankung in jedem Lebensalter, bevorzugt jedoch zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, auftritt.

Die sekundäre (und tertiäre) Nebenniereninsuffizienz (NNI) ist häufiger als die primäre NNI und hat eine geschätzte Prävalenz von 150-280 pro Million. Sie betrifft Frauen häufiger als Männer, und der Altersgipfel bei der Diagnose liegt in der sechsten Lebensdekade. (7)

3.1.2 Ätiologie

Man unterscheidet primäre, sekundäre und tertiäre Nebenniereninsuffizienz.

Die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz wird durch die direkte Zerstörung der Nebennierenrinde verursacht. Die häufigste Ursache in europäischen Ländern ist die autoimmune Genese. Bei mehr als 90% der norwegischen Patientinnen und Patienten liegt eine Autoimmunerkrankung zugrunde. (8) Etwa zwei Drittel der

Patientinnen und Patienten mit Autoimmunem Morbus Addison weisen auch andere Autoimmunkrankheiten im Rahmen eines autoimmunen polyendokrinen Syndroms auf oder können diese entwickeln, darunter eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung (Hashimoto-Thyroiditis), Autoimmun-Gastritis, Diabetes Mellitus Typ 1 (DM-1), vorzeitige Ovarialinsuffizienz, Vitiligo oder Zöliakie. (9) Anti-21-Hydroxylase-Antikörper sind in >90% der Autoimmun Nebenniereninsuffizienz (ANNI) vorhanden und dienen als empfindlicher und spezifischer Marker, wobei ihr Nachweis stark mit einer autoimmunen Zerstörung der Nebennierenrinde verbunden ist. (10) Treten die anderen autoimmunen Krankheiten gleichzeitig auf, dann nennt man es autoimmunes polyendokrines Syndrom. Das autoimmune polyendokrine Syndrom Typ-1 (APS-1) wird durch Mutationen im Autoimmunregulator (AIRE)-Gen verursacht und ist definiert als die Kombination von zwei der folgenden drei Komponenten: Morbus Addison, Hypoparathyreoidismus und chronische mukokutane Candidiasis. (11) (12) Das APS-1 manifestiert sich meistens bei jungen Patientinnen und Patienten . (13)

Das polyendokrine Autoimmun-Syndrom Typ 2 (APS-2) ist ein Autoimmun-Syndrom, das zu einer lymphozytären Infiltration führt, die organspezifische Schäden verursacht. APS-2 wird diagnostiziert, wenn mindestens zwei der drei folgenden Erkrankungen vorliegen: primäre Nebenniereninsuffizienz (Addison-Krankheit), eine Hashimoto Thyroiditis oder ein Morbus Basedow, und DM-1. Das Carpenter Syndrom ist die Form von APS-2, bei der alle der Erkrankungen auftreten, die betrifft meistens Erwachsener (13)

Kennzeichen	APS 1	APS 2
Hauptmanifestation	Chronische mukokutane Candidose, Morbus Addison, Hypoparathyreoidismus	Morbus Addison, Hashimoto Thyroiditis, DM Typ 1
Andere Manifestationen	Primäre ovariäre Insuffizienz, Vitiligo, Alopezie, Gastritis, Enteritis, DM Typ 1	Vitiligo, primäre ovariäre Insuffizienz, Autoimmune Gastritis
Alter bei Ausbruch	Kindheit bis Pubertät	Pubertät und Erwachsene
Prävalenz	1:100 000	1:1000
Therapie	Hormonersatztherapie, Antimykotische Therapie, Immunsuppression bei Hepatitis, Nephritis, Pneumonitis, Keratitis	Hormonersatztherapie
Komplikationen	Adrenalkrise, Hypokalzämische Krise, Ösophaguskarzinom, Oralkrebs	Adrenalkrise, Diabetes asyoziierte Notfälle
Genese	Vererbt, Autosomal rezessiv/dominant	Polygenetisch
Immunologische Phenotype	Antikörper gegen Interferon- ω und Interferon- α , Organ-spezifische intrazelluläre Proteine	Antikörper gegen 21-Hydroxylase, GAD65, IA-2, Thyrotropin Rezeptoren

Tab.2

Auch Infektionen können zu einer Nebenniereninsuffizienz führen: dazu gehören Tuberkulose (14), Cytomegalovirus (15) (16), HIV (16), Meningokokken(17) und Syphilis (18) .

Weiters kann eine Amyloidose eine NNI verursachen. 20-45 % der Patientinnen und Patienten mit Nierenamyloidose haben eine subklinische Nebenniereninsuffizienz. (19)

Der häufigste Grund für eine Addison Krise ist sicherlich die chronische Einnahme von Kortikosteroiden. Diese hemmt die Rückkopplung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, was zu einer Addison Krise nach abrupter Beendigung der Kortikosteroidbehandlung führen kann. Eine Metaanalyse zeigte, dass nach häufiger intraartikulärer Verwendung von Kortikosteroiden, bei 52% der Patientinnen und Patienten eine klinische Manifestation einer NNI auftrat, während dies bei dauerhafter nasaler Einnahme etwa 4% traf. Obwohl das Risiko der nach Absetzen der Kortikosteroide mit der Zeit abnimmt, bleiben die Symptomen bei 25% Patientinnen und Patienten mehr als 6 Monaten bestehen. (20)

Kinaseinhibitoren und monoklonale Antikörper, die gegen Kinasen gerichtet sind, sind eine wichtige neue Klasse von Krebsmedikamenten. Endokrine Nebenwirkungen von Kinaseinhibitoren inkludieren Störungen der Schilddrüsenfunktion, des Knochen- und Glukosestoffwechsels oder der Nebennierenfunktion. (21) Andere Medikamente, die in der Krebstherapie eingesetzt werden können, zum Beispiel Inhibitoren des zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigen-4-Rezeptors (CTLA-4) [Ipilimumab, Tremelimumab] oder Inhibitoren des programmierten Tod-1 (PD-1)-Rezeptorwegs (Nivolumab, Pembrolizumab) führen in etwa 0,8 bis 2,0 % zu einer NNI. (22)

Die wichtigsten genetischen Formen einer NNI können in vier Hauptgruppen eingeteilt werden: (1) gestörte Steroidogenese mit Nebennierenhyperplasie, (2) bilaterale Nebennieren Hypoplasie, (3) familiärer Glukokortikoidmangel und Familiärer grlukokortikoid-ähnliche (FGD-like disorders) Störungen, (4) Nebennierenläsionen, die zur Zerstörung der Nebenniere führen (z. B. Adrenomyeloneuropathie, bilaterale Nebennieren Verkalkung). (23)

Die **zentrale Nebenniereninsuffizienz** ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die durch eine verminderte Cortisolproduktion aufgrund einer Beeinträchtigung der Produktion von Adrenocorticotropin (ACTH) verursacht wurde. Diese **sekundäre NNI** ist insbesondere auf eine Hypophysenerkrankung zurückzuführen, die die Freisetzung von ACTH behindert, während die **tertiäre NNI** durch eine gestörte Synthese von Corticotropin-releasing-Hormon (CRH) verursacht wird. Die zentrale NNI hat eine geschätzte Prävalenz von 150-280 pro Million und ist damit häufiger als die primäre NNI. (7)

Die häufigste Ursache der sekundären NNI ist die Entwicklung eines (in der Regel gutartigen) Tumors in der Hypothalamus-Hypophysen-Region (am häufigsten ein Hypophyseadenom), wobei in diesen Fällen ein Mangel an anderen Hypophysenhormonen, als Folge des Tumorwachstums selbst oder durch die Behandlung (wie Operation oder Bestrahlung), entsteht. Hypophysentumore sind in aller Regel gutartig (Adenome), selten gibt es auch Hypophysenlymphome, intraselläre Plasmozytome und Hypophysenmetastase. Andere Ursachen für einen Komplettausfall der Hypophysenhormone inkludieren Einblutungen, traumatische Verletzungen des Hypophysenstiels, Läsionen des Hypophysenstiels, Infektionen

(Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) oder infiltrative Erkrankungen (Langerhans Zellhistiozytose, Sarkoidose, lymphozytäre Hypophysitis, Hämochromatose, Amyloidose, Wegener-Granulomatose), Operationen und/oder Strahlentherapie von zerebralen Neoplasien. (24)

COVID-19

SARS-CoV-2 ist ein neuartiges Virus, welches bei Menschen COVID-19 verursacht (Coronavirus-19 disease) . Das Virus wurde erstmal im Dezember 2019 in Wuhan (China) beschrieben. Das am stärksten betroffene Organsystem ist das Atmungssystem, wobei die Verbreitung des Virus vor allem über Tröpfchen in der Atemluft erfolgt. Nach seiner Entdeckung wurde jedoch klar, dass COVID-19 nicht nur eine Atemwegsinfektion verursacht, sondern auch für viele andere Symptome verantwortlich ist, da es verschiedene Organe und Gewebe befallen kann, darunter die Lunge, das Herz, die Blutgefäße, das Gehirn, die Leber, den Magen-Darm-Trakt, die Niere und auch Organe des endokrinen Systems.(25, 26) In mehreren Fallberichten wurde das Auftreten einer NNI nach einer COVID-19-Infektion dokumentiert, die auf dem Vorhandensein einer Nebennierenblutung oder eines Nebenniereninfarkts beruht. (27, 28)

Insbesondere hat sich gezeigt, dass SARS-CoV-2 virale Aminosäuresequenzen produziert, die homolog zu denen von ACTH sind; Antikörper, die produziert werden, um diesen Sequenzen entgegenzuwirken, zerstören jedoch das ACTH des Wirts und senken die Cortisolmenge ab, was eher eine sekundäre als eine primäre NNI verursachen würde. Darüber hinaus können Infektionen auch eine vorhandene(latente) Immunerkrankung verstärken, anstatt direkt für die Auslösung einer Autoimmunität verantwortlich zu sein. (29)

3.1.2 Diagnostik im Notfall

Eine Addison Krise ist ein lebensbedrohlicher Notfall. Daher ist die rasche und genaue Behandlung von großer Bedeutung, auch wenn eine exakte Diagnostik nicht immer akut möglich ist. Eine akute Nebennierenkrise kann das erste Symptom einer bisher unbekanntem Nebenniereninsuffizienz sein.(30) Die Häufigkeit von Krisen wird mit 6-8/100 Patienten*innen pro Jahr angegeben, wobei etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit Morbus Addison über mindestens eine vorangegangene Nebennierenkrise berichtet. (31, 32) Um die richtige Diagnose

stellen zu können, muss man schon während der Anamnesebehebung auf Risikofaktoren achten, u.a.:

- bekannte Nebenniereninsuffizienz oder Nebennierenkrise in der Vorgeschichte
- Glukokortikoidtherapie, einschließlich topischer und inhalativer Therapie - unterdrückt die HPA-Achse (plötzlicher Entzug kann eine Nebennierenkrise auslösen)
- Levothyroxin, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampin (erhöht den Cortisol-Stoffwechsel)
- Ketoconazol, Etomidat, Fluconazol (reduziert die intrinsische Produktion von Cortisol)
- Antikoagulanzen (erhöhtes Risiko einer Nebennierenblutung)
- Schwangerschaft (erhöhter Bedarf im dritten Trimester der Schwangerschaft)
- Diabetes insipidus.
- Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, Hypogonadismus.
- Nebennierenmasse, Nebennierenblutung
- Polyglanduläres Autoimmun-Syndrom 1 und 2 (33)

Klassische Manifestationen sind Schwäche und Müdigkeit (74 bis 100 %) und Gewichtsverlust (78 bis 100 %) mit vermindertem Appetit. Bei Kindern kann in 61 bis 100 % der Fälle eine Gewichtsabnahme mit Gedeihstörung auftreten, während andere Manifestationen hypoglykämische Krisen mit Krampfanfällen sein können. Weitere Manifestationen wie Anorexie, orthostatische Hypotonie und Tachykardie treten bei 88 bis 94 % der Patientinnen und Patienten auf, während eine Hyperpigmentierung der Haut und der Schleimhäute bei 80 bis 94 % zu beobachten ist. Die gastrointestinalen Manifestationen können Übelkeit, Erbrechen und Durchfall beinhalten, die bei 75 bis 86 % auftreten, oder wiederkehrende Bauchschmerzen, die bei 31 % der Patientinnen und Patienten auftreten. Weniger häufig sind chirurgische Notfälle, Amenorrhoe, Libidoverlust und Depressionen, die bei weniger als 40 % der Patientinnen und Patienten beschrieben sind. (9, 33)

Die klassischen Laborbefunde bei Addisonkrise sind (33):

- Hyponatriämie (aufgrund eines Mineralkortikoidmangels)

- Hyperkaliämie (aufgrund eines Mineralkortikoidmangels)
- Hypoglykämie (aufgrund einer verminderten Glukoneogenese und Glykogenolyse)
- Niedriger oder normaler ACTH-Spiegel bei sekundärer Nebenniereninsuffizienz und hoher oder hochnormaler ACTH-Spiegel bei primärer Nebenniereninsuffizienz
- prärenale Insuffizienz mit hohem Harnstoff- und Kreatinin
- Hyperkalzämie (aufgrund erhöhter intestinaler Absorption und verminderter renaler Ausscheidung von Kalzium)
- Niedriges Aldosteron (aufgrund eines Mineralokortikoidmangels)
- Ein hoher Reninspiegel ist bei primärer Nebenniereninsuffizienz zu erwarten, da es zu einem erhöhten Natriumverlust im Urin und einer Abnahme des Blutvolumens kommt
- Normozytäre normochrome Anämie, Lymphozytose und Eosinophilie

Bei der primären Nebenniereninsuffizienz sollten die Anti-21-Hydroxylase-Antikörper gemessen werden, da diese für die Zerstörung der Nebennierenrinde verantwortlich sind. (34)

Ein ACTH-Stimulationstest („Synacthentest“) würde die Diagnose bestätigen, sollte aber in der akuten Situation nicht durchgeführt werden. (35)

In einigen Fällen kann ein stichprobenartiger Cortisolspiegel vor der Verabreichung die Diagnose einer Nebenniereninsuffizienz und Krise ausschließen oder unterstützen; dies sollte jedoch die Verabreichung von Glukokortikoiden nicht verzögern oder gar verhindern, wenn das Bild nicht eindeutig ist. Ein hoher Cortisolspiegel von mehr als 20 mg/dl (550 nmol/L) kann die Diagnose ausschließen, während ein niedriger Cortisolspiegel von weniger als 5 mg/dl am frühen Morgen im Rahmen einer akuten Erkrankung die Diagnose unterstützt. (36)

3.1.4 Differentialdiagnostik

Die Differentialdiagnose der Nebennierenkrise umfasst viele andere Erkrankungen, die einen Schock verursachen können. Die Differentialdiagnose der Nebenniereninsuffizienz ist breit gefächert. (37)

Sepsis

Viele Merkmale der Sepsis überschneiden sich mit der Nebenniereninsuffizienz. Zu den Symptomen gehören Schwäche, Müdigkeit, Erbrechen, Hypotonie und Schock. Die Bestätigung der Diagnose einer primären Nebenniereninsuffizienz erfolgt durch eine geringe Cortisolreaktion auf den ACTH-Stimulationstest und einen niedrigen ACTH-Spiegel. Umgekehrt löst aber ein Infekt/ein septisches Zustandsbild häufig eine Addisonkrise aus.

Chronisches Müdigkeitssyndrom

Chronisch anhaltende oder rezidivierende Müdigkeit kann eine Nebenniereninsuffizienz vortäuschen. Der Synacthentest kann eine Nebenniereninsuffizienz klar ausschließen.

Infektiöse Mononukleose

Das Krankheitsbild kann Fieber, Müdigkeit und Myalgien ähneln, die bei beiden Erkrankungen auftreten können. Allerdings liegt bei dieser Erkrankung eine exsudative Pharyngitis vor. Es liegen IgM-Antikörper gegen virales Kapsid-Antigen vor.

Hypothyreose

Wie bei der Nebenniereninsuffizienz kann auch bei der Hypothyreose Müdigkeit auftreten. Sie ist jedoch häufig mit einer Gewichtszunahme verbunden. Der Cortisolspiegel kann beide Zustände voneinander abgrenzen, wobei auch beides gleichzeitig vorkommen kann.

Akutes Abdomen

Ein akutes Abdomen (z.B. Bauchspeicheldrüsenentzündung, perforiertes duodenales Ulcus, Appendizitis usw) kann ähnliche Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen zeigen. Für ein akutes Abdomen typisch sind die erhöhten Entzündungsparameter (CRP, BSG Procalcitonin, Interleukin-6,

Leukozytose). Bei Pankreatitis kann man eine Amylase und Lipase -Erhöhung nachgewiesen werden. Um ein perforierendes Ulkus auszuschließen, muss freie Luft in der Bauchhöhle gesucht werden. Um eine Veränderung des Hautkolorit bei Ikterus gegenüber einer Hyperpigmentierung zu unterscheiden, muss neben der klinischen Untersuchung auch eine Überprüfung der Leberwerte erfolgen (für Ikterus typisch sind erhöhte Bilirubin Parameter sowie andere Leberwerte). Auch Pruritus ist typisch für Ikterus.

3.1.5 Therapie und Prävention

Die Aufklärung der Patientinnen und Patienten ist die wichtigste Komponente bei der Vorbeugung einer Nebennierenkrise, da die meisten, wenn nicht sogar alle, Todesfälle durch eine Nebennierenkrise durch eine entsprechende Prävention und Therapie verhindert werden könnten. (38)

Gemäß internationalen Richtlinien und Expertenrunden werden daher zur Prävention und Therapie der Nebennierenkrise folgende Maßnahmen für alle Patientinnen und Patienten mit NNI empfohlen (1) :

1. Versorgung mit einer **Notfallkarte („steroid emergency card“)** sowie evtl. auch einem Armband oder einer Halskette (oder Ähnlichem) mit medizinischem Alarmhinweis „NNI, benötigt Glukokortikoide“. <https://www.endocrinology.org/endocrinologist/136-summer20/general-news/new-adult-nhs-emergency-steroid-card/>
2. Versorgung mit einem Hydrocortison-Notfallkit zur Injektion (alternativ auch andere Glukokortikoidpräparationen, z. B. Suppositorien/Zäpfchen zur Notfallapplikation) sowie mit ausreichenden oralen Glukokortikoiddosen für Stresssituationen/Erkrankungen.
3. Schulung von Patientinnen, Patienten und Angehörigen zur Steigerung der Glukokortikoidtherapie in Stresssituationen bzw. bei Erkrankungen („sick day rules“) und zur Selbstinjektion des Hydrocortison-Notfallkits.(39)
4. Schriftliche Information (Behandlungsleitlinie) zur Prävention und Therapie der Nebennierenkrise, welcher dem Gesundheitspersonal gezeigt werden soll.
5. Notfall-Telefonnummer des behandelnden endokrinologischen Teams und/oder medizinisch geschulter Betreuungspersonen bzw. Angehöriger.

6. Regelmäßige (vorzugsweise jährliche) Wiederholung der Schulungsmaßnahmen.

Therapie bei Erwachsenen

Eine Nebennierenkrise sollte schon bei Verdacht und ohne Verzögerung durch diagnostische Maßnahmen (z.B. Abwarten von Laborwerten) entsprechend behandelt werden. Empfohlen wird dabei ein sofortiger initialer Bolus mit Hydrocortison 100 mg i.v. (alternativ i.m., falls i.v. nicht möglich), gefolgt von Hydrocortison über einen Perfusor mit kontinuierlicher Infusionsrate von 200 mg pro 24 h (Perfusoren können mit z. B. Glukose 5 % oder NaCl 0,9 % vorbereitet werden) (1, 40-42) . Bei klinischer Besserung (gewöhnlich nach ca. 24 h) kann statt der parenteralen Hydrocortisonverabreichung wieder die orale Hydrocortisontherapie in 2- bis 3-facher Tagesdosis begonnen werden und diese dann schrittweise über 2–3 Tage auf die übliche Tagesdosis reduziert werden(41) Zusätzlich zur Hormonsubstitution muss auch eine Flüssigkeitssubstitution erfolgen mit initial 1000 ml NaCl 0,9 % i.v. innerhalb der ersten Stunde und dann weiterer Flüssigkeitssubstitution je nach Klinik (typischerweise jedoch insgesamt 3–4 l innerhalb der ersten 24 h). Die Flüssigkeitssubstitution sollte unter regelmäßigen Serumelektrolytkontrollen erfolgen, um eine Elektrolytgleichgewichtstörung rasch zu detektieren und entsprechend zu therapieren. Es soll zudem die Blutglukose kontrolliert werden, bei Hypoglykämie muss auch eine zusätzliche i.v.-Infusion von z. B. 5 % Glukoselösung erfolgen. (39) Neben einer intensivmedizinischen Überwachung sollten natürlich auslösende Ursachen für die Nebennierenkrise diagnostiziert und therapiert werden sowie niedrig dosiertes Heparin als Thrombembolieprophylaxe und eine Protonenpumpeninhibitorthherapie als Stressulkusprophylaxe erwogen werden. (41)

Therapie der Kinder

Die Therapieprinzipien entsprechen denen von Erwachsenen, jedoch werden adaptierte Dosierungen verwendet. Empfohlen wird ein sofortiger initialer Bolus mit Hydrocortison i.v. (oder i.m., falls i.v. nicht möglich) in einer Dosierung von 50 (bis 100) mg pro m² Körperoberfläche. Als Orientierungshilfe zur Abschätzung des Hydrocortisonbolus werden 25 mg bei 0- bis <2-jährigen Kindern (< 15 kg), 50 mg

bei 2- bis 6-jährigen Kindern (15 bis 25 kg) und 100 mg bei > 6-jährigen Kindern (> 25 kg) empfohlen. (42) Danach sollte Hydrocortison über einen Perfusor mit kontinuierlicher Infusionsrate von 50 bis 100 mg pro m² Körperoberfläche pro 24 h verabreicht werden (d. h. ungefähr das 1- bis 2-fache des initial verabreichten Bolus über 24 h), alternativ kann auch Hydrocortison in einer Dosis von 12,5 bis 25 mg pro m² Körperoberfläche i.v. oder i.m. alle 6 h verabreicht werden, wobei die kontinuierliche Infusion über Perfusor zu bevorzugen ist. Bei klinischer Besserung (gewöhnlich nach ca. 24 h) kann statt der parenteralen Hydrocortisonverabreichung wieder die orale Hydrocortisontherapie in 2- bis 3-facher Tagesdosis begonnen werden und diese dann schrittweise über 2–3 Tage auf die übliche Tagesdosis reduziert werden(39), Zusätzlich zur Hormonsubstitution soll auch eine Flüssigkeitssubstitution erfolgen mit initial NaCl 0,9 % 20 ml pro kg Körpergewicht als Bolus i.v. und weiterer Flüssigkeitssubstitution je nach Klinik/Bedarf bzw. bei Schock bis 60 ml/kg innerhalb einer Stunde. (39) Begleitmaßnahmen wie intensivmedizinische Überwachung, Serumelektrolytkontrollen etc. sind wie bei den Erwachsenen empfohlen.

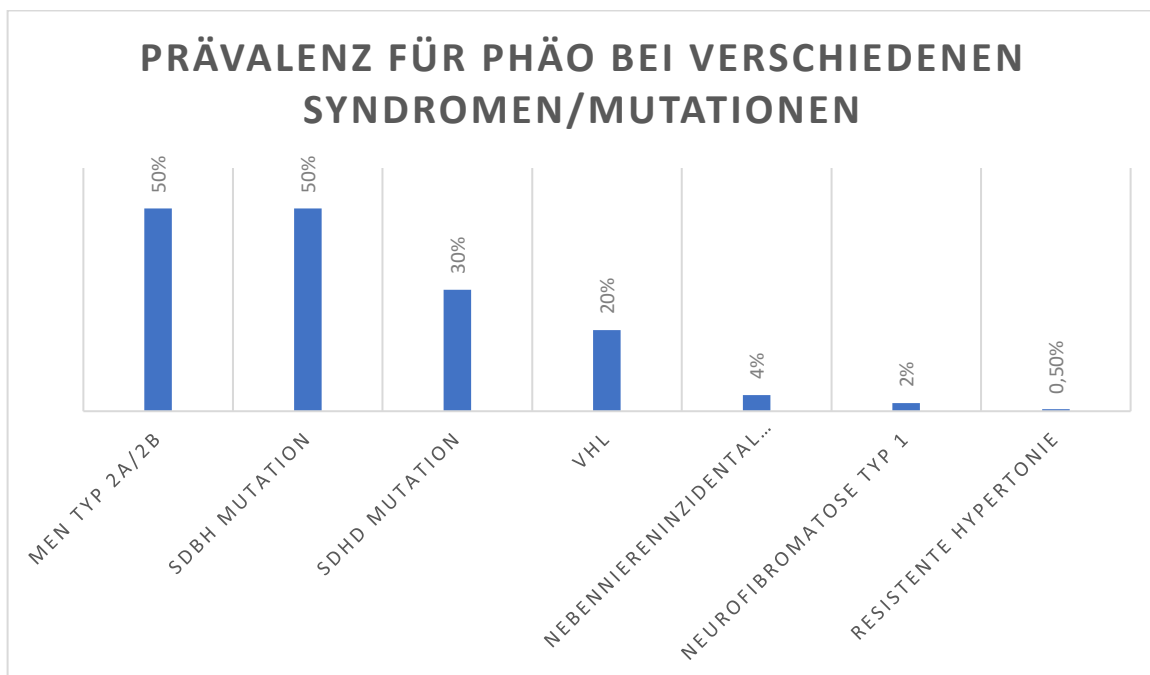
3.2 Phäochromozytom/ Paragangliom

3.2.1 Ätiologie

Das Phäochromozytom ist ein Tumor des Nebennierenmarkes, der in den meisten Fällen gutartig ist. Ein Phäochromozytom kann auch in 15-20% der Fälle vom sympathischen Grenzstrang (parallel zur Wirbelsäule bzw. den großen Blutgefäßen) ausgehen und wird dann extra-adrenales Phäochromozytom (PHÄO) oder Paragangliom (PGL) genannt. (43) Phäochromozytome gehen von chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks aus, welche i. d. R. Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) bilden. (44) PHÄO/PGL umfassen weniger als 7 % der Tumoren, die vom sympathischen Nervensystems entstehen, und die Inzidenzrate wird auf 0,3 Fälle pro Million pro Jahr oder weniger geschätzt, es handelt sich also um eine ausgesprochen seltene Erkrankung. Etwa 10-20 % der Fälle werden in der Kindheit im Alter von durchschnittlich 11 Jahren diagnostiziert, wobei Jungen etwas häufiger als die Mädchen betroffen sind. (45)

PHÄO/PGL treten häufig als sporadische Tumoren, aber auch als Teil von erblichen Tumorsyndromen auf, vor allem der von-Hippel-Lindau-Krankheit (VHL) und bei

multiplen endokrinen Neoplasien (MEN) 2A und 2B, den familiären PGL-Syndromen und, seltener, Neurofibromatose (NF) Typ 1, sowie dem tuberöse Sklerose-Komplex (45-48). Dank der Fortschritte in der Genetik weiß man heute, dass 8-24 % der sporadischen Phäochromozytome mit Keimbahnmutationen und familiären Syndromen verbunden sind (43, 47). Die meisten Fälle von familiären PLA werden durch Mutationen in der Succinatdehydrogenase (SDH) und ihrer Untereinheiten (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD und SDHAF2) verursacht. Succinat-Dehydrogenasen sind Enzyme, die an der oxidativen Phosphorylierung, der Elektronentransportkette und dem Tricarbonsäurezyklus (TCA) des mitochondrialen Komplex II beteiligt, sie sind Tumorsuppressorgene (49, 50) Die Prävalenz für PHÄO bei diesen Syndromen/Mutationen wird wie folgt bewertet: MEN Typ 2A und 2B etwa 50 %, VHL 10-20%, Neurofibromatose Typ 1: ca. 2 %, SDHB-Mutation: ca. 50 %, SDHD-Mutation: 30 %. Nebenniereninzidentalom: ca. 4 %, resistente Hypertonie 0,5 %. (51-53).



Tab.3

Phäochromozytome und Paragangliome können anhand ihres Transkriptionsprofils in zwei Hauptcluster (Cluster 1 und Cluster 2) eingeteilt werden, die bei der Entdeckung neuer Gene, die mit der Erkrankung in Verbindung stehen, geholfen haben. Cluster 1 ist angereichert mit Genen, die die mit der hypoxischen Reaktion

in Verbindung stehen, und Cluster 2 enthält Tumore, die die Kinase-Signalübertragung und die Proteinumsetzung aktivieren. (54)

3.2.2 Pathogenese und klinische Präsentation

Die rasche Freisetzung von Katecholaminen (Epinephrin, Norepinephrin und Dopamin) in den Blutkreislauf verursacht die meisten klinischen und pathologischen Erscheinungen eines PHÄO/PGL. Die α -adrenerge Wirkung der Katecholamine verursacht schwere Gefäßspasmen und Bluthochdruckkrisen, die β -adrenerge Wirkung verursacht Vasodilatation, Diaphorese und Tachykardie. Schwere orthostatische Hypotension mit Synkopen können mit einer starken α -adrenerg vermittelten Vasokonstriktion, mit volumenvermittelter Vasokonstriktion oder β -adrenerg vermittelter Vasodilatation verbunden sein.(55) Die paroxysmale Natur der Katecholaminfreisetzung führt zu den charakteristischen episodischen Symptomen. Die Katecholaminfreisetzung erfolgt in der Regel intermittierend (manchmal kontinuierlich) und spontan. Manipulation am Tumor durch Abtasten des Abdomens, Operation, Anstrengung, Sport, verschiedene Medikamente (Dopaminrezeptor Dopaminrezeptor-Antagonisten wie Metochlopramid, β -adrenerge Blocker, Sympathomimetika, Monoaminoxidase-Hemmer und Kortikosteroide), und intravenöse Kontrastmittel können zu einem massiven Anstieg dieser Hormone in den Blutkreislauf führen, was zu einem klinischen Notfall führen kann, der als Phäochromozytom-Krise bekannt ist. Wiederholte Katecholaminschübe führen zu Myokardschädigung durch Myozytennekrose mit Infiltration von Entzündungszellen und Blutungen. Wiederholte Ereignisse können zu einer schweren (aber grundsätzlich reversiblen) katecholaminergen Kardiomyopathie führen.(55, 56) Die Prävalenz der akuten katecholaminergen Kardiomyopathie bei PHÄO/PGL kann bis zu 11 % betragen. (57)

Obwohl die meisten Fälle von PHÄO/PGL gutartig sind, können etwa 10 % bis 15 % der PHÄO und 20 % bis 50 % der PGL bösartig sein. (58-60) Das Risiko einer malignen Transformation ist größer für extraadrenale sympathische PGL als für PHÄO oder nicht-sekretorische Kopf-Hals-PGL. Das höchste Risiko für Malignität

und Tod besteht bei der genetischen, SDHB-bedingten sympathischen PGL, die 50% oder mehr der bösartigen Tumoren ausmacht. (45) Die WHO definiert bösartige PHÄO/PGL als das Vorhandensein von Metastasen an Stellen, an denen normalerweise kein chromaffines Gewebe normalerweise vorhanden ist. Am Primärtumor ist die Abgrenzung schwierig, da kein einzelnes histologisches Merkmal oder immunhistochemisches Profil unabhängig voneinander in der Lage ist, das metastatische Potenzial vorherzusagen (einschließlich extremer zytologischer Atypien, kapsulärer oder vaskulärer Invasion oder Bereiche, die dem pädiatrischen Neuroblastom ähneln). (61) Zu den Merkmalen, die bei bösartigen Tumoren häufiger zu beobachten sind, gehören u. a. extraadrenale Lokalisation, konfluierende Tumornekrose, Fehlen von hyalinen Globuli, grobe Knötchenbildung des Primärtumors, hoher Proliferationsindex und eine Größe von mehr als 5 cm. (62) Die Metastasierung erfolgt häufig in Lymphknoten, Leber, Lunge und Knochen. (58, 59)

Das klinische Bild einer sympathischen oder funktionellen PHÄO/PGL im Kindesalter hängt von Unterschieden in der Katecholaminsekretion und -freisetzung sowie von der individuellen Empfindlichkeit der Patientinnen und Patienten gegenüber Katecholaminen ab. (63)

Die klassischen Symptome bei PHAÖ/PGL	
Hypertonus	> 90 %
permanenter Hypertonus	50-60%
intermittierender Hypertonus	30%
Kopfschmerzen	60-90%
Palpitationen	50-70%
Hyperhidrosis	55-75%
Blässe	40-45%
Übelkeit	20-40%
Gewichtsverlust	20-40%
Müdigkeit	25-40%
Angst-/Panikattacken	20-40%
Orthostatische Dysbalance	10-50%
Hyperglykämie	40%

(44)

Tab.4

Symptome von parasymphathischen, nicht sekretorischen Tumoren sind Hörverlust, Tinnitus und andere Symptome wie Heiserkeit, Völlegefühl im Rachenraum, Schluckstörungen, Husten und Schmerzen. Aufgrund ihres neuroendokrinen Ursprungs können PHÄÖ/PGL in seltenen Fällen auch andere hormonelle Störungen verursachen, wie Gigantismus, Cushing-Syndrom, Hyperkalzämie usw.

(45)

3.2.3 Diagnostik

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung werden immer wieder Patientinnen und Patienten mit Indikation zur Diagnostik nicht, zu spät oder unzureichend abgeklärt. Aufgrund der jederzeit möglichen schweren hypertensiven Krisen ist es differentialdiagnostisch jedoch wichtig, an ein Phäochromozytom zu denken. Des Weiteren ist auf mögliche Komorbiditäten zu achten, die auf ein Vorliegen eines Syndroms wie MEN-2 oder VHL hinweisen könnten.

Laborchemische Diagnostik:

Die biochemische Diagnose eines Katecholaminüberschusses wird durch die Messung der Katecholaminspiegel (Dopamin, Noradrenalin und Epinephrin) oder ihrer Metaboliten (Normetanephrin und Metanephrin, Metaboliten von Norepinephrin bzw. Epinephrin) im Plasma und Urin gestellt. (64) Patientinnen und Patienten mit Indikation zur Abklärung werden daher zunächst einer Bestimmung von Plasmametanephrinen (P-MTN) bzw. Plasmanormetanephrinen (P-NMTN) oder alternativ fraktionierten Metanephrinen im 24h-Sammelurin zugeführt. Im Idealfall wird den Patientinnen und Patienten eine periphervenöse Verweilkanüle gelegt und anschließend eine 30- minütige Wartezeit in liegender Position eingehalten, bevor die Blutentnahme aus der Verweilkanüle erfolgt. So können falsch positive Werte am besten vermieden werden(65). Grundsätzlich sollte auch darauf geachtet, dass durch verschiedene Medikamente oder Lebensmittel falsch positive/erhöhte Werte für MTN/NMTN im Plasma und/oder Urin hervorgerufen werden können (z. B. Paracetamol, trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer). (44)

Bildgebende Diagnostik

Für die Lokalisierung des Primärtumors oder/und Metastasen wird entweder eine Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) empfohlen. Beide Bildgebungsverfahren haben eine hohe Sensitivität (90-100 %) und eine angemessene Spezifität (70-80 %) (55). Ein CT hat den Vorteil einer hohen Ortsauflösung, das MRT ist bei Schwangeren und Kindern sowie bei V. a. auf ein Paragangliom zu bevorzugen(65, 66). Sofern kein Verdacht auf einen malignen Prozess vorliegt, ist laut der aktuellen Leitlinien eine funktionelle Bildgebung (MIBGSzintigrafie, FDG-PET/CT) nicht mehr zwingend notwendig. (65)

Genetische Diagnostik.

Es gibt aktuell 10 bekannte Phäochromozytom-assoziierte Gene (RET, VHL, NF1, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, TMEM127 und MAX), die man bei genetischer Diagnostik nachweisen kann(67, 68). Es gilt besonders auf Syndrome zu achten, die mit dem Risiko für weitere Erkrankungen/Manifestationen einhergehen (MEN-2, VHL, Paragangliom-Syndrome) und ein spezielles Vor-/Nachsorgeprogramm zur Folge haben. Die NF-1 lässt sich durch die stets vorhandene Klinik mit z. B. Lisch-Knötchen und Café-au-lait-Flecken klinisch nachweisen. (44)

3.2.4 Therapie

Die Behandlung dieser Tumoren umfasst die Behandlung von Bluthochdruck, die chirurgische Entfernung des Tumors, wenn möglich, Gentests auf Mutationen und regelmäßige Nachuntersuchungen zur Überwachung des Wiederauftretens des Tumors/der Metastasierung. (55) Sobald die Diagnose eines sympathischen PHÄO/PGL biochemisch bestätigt wurde, sollte eine medikamentöse Therapie für zumindest 1-2 Wochen vor der Operation eingeleitet werden. Dies geschieht, um die Komplikationen zu minimieren, die durch akute Katecholaminschübe während der Einleitung der Anästhesie und der manuellen Manipulation des Tumors während der Entfernung entstehen können und eine hohe Morbidität/Mortalität zur Folge haben. (48, 69) Für die Therapie des Bluthochdrucks stehen folgende Medikamente zur Verfügung:

α -Adrenergische Antagonisten (Phenoxybenzamin, Phentolamin, Tolazolin, Alfuzosin, Atipamezol, Idazoxan, Mirtazapin, Doxazosin und andere) β -Adrenergische Antagonisten(Athenolol, Methoprolol, Oxprenolol, Pindolol, Penbutolo) Kalziumkanalblocker (Amlodipin, Verapamil, Flunarizin usw), Metirosine, Intravenöse Antihypertonika zum Beispiel Phenoxybenzamin, Phentolamin, Natriumnitroprusid, Nitroglyzerin, Nicardipin und Hydralazin für die Behandlung der hypertensiven Krise und für Notfalloperationen bei Patientinnen und Patienten mit PHÄO/PGL. (43, 55, 70, 71)

Medikamente für die Therapie des Bluthochdrucks			
Medikamente für orale Anwendung			Medikamente für i.v. Anwendung
α -Adrenergische Antagonisten: Phenoxybenzamin Phentolamin Tolazolin Alfuzosin Atipamezol und andere	β -Adrenergische Antagonisten: Athenolol Methoprolol Oxprenolol Pindolol Penbutolo	Kalziumkanalblocker: Amlodipin Verapamil Flunarizin	Phenoxybenzamin Phentolamin Natriumnitroprusid Nitroglyzerin Nicardipin

Tab. 5

4 Diabetes Mellitus assoziierte Notfälle

4.1 Diabetische Ketoazidose

4.1.1 Pathogenese

Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist der häufigste akute hyperglykämische Notfall bei Menschen mit Diabetes mellitus. Die DKA ist die Folge eines absoluten oder eines relativen Insulinmangels, und einer gleichzeitigen Erhöhung der gegenregulierenden Hormone (Cortisol, Glukagon, Wachstumshormon und Katecholamine). Dies führt in der Regel zu einer Trias aus Hyperglykämie, metabolischer Azidose und Ketose (erhöhter Ketonspiegel im Blut oder Urin; eine Ketonkonzentration im Serum von $>3,0$ mmol/l), oft begleitet von einem unterschiedlich starken Volumendepletion.

Die DKA tritt meist bei Menschen mit unkontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM; Dieser entsteht durch die autoimmune Zerstörung der β -Zellen der Langerhans-Inseln), kann aber auch bei anderen Formen eines Diabetes Auftreten, zB. bei Erwachsenen mit schlecht eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM; Folge einer gestörten Insulinsekretion oder -wirkung) unter Stressbedingungen, wie akuten medizinischen oder chirurgischen Erkrankungen, und bei Jugendlichen bei neu auftretendem T2DM (auch bekannt als ketoseanfälliger T2DM)(72, 73)

Die DKA ist mit erheblicher Morbidität und Mortalität sowie hohen Gesundheitskosten verbunden. DKA ist die Hauptursache für Todesfälle bei

Kindern und jungen Erwachsenen mit T1DM und ist für ~50 % aller Todesfälle in dieser Patientengruppe verantwortlich(74).

Der mit schwerem Insulinmangel verbundene Anstieg der Konzentrationen gegenregulierender Hormone aktiviert die hormonempfindliche Lipase im Fettgewebe. Die Lipolyse körpereigener Triglyceride durch dieses Enzym setzt große Mengen an freien Fettsäuren (FFAs) und Glycerin in den Blutkreislauf. Diese FFAs werden in den Lebermitochondrien zu Ketonkörpern oxidiert, ein Prozess der durch hohe Glucagon-Konzentrationen vermittelt wird. Aceton, Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat sind die drei Ketonkörper, die von der Leber produziert werden. Das ausgeatmete Aceton ist für den klassischen "fruchtigen" Atem bei Menschen mit DKA verantwortlich. Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat sind sauer, dies führt zu einem Abfall des pH-Wertes im Blut. Gleichzeitig mit der erhöhten Produktion von Ketonkörpern ist die Ausscheidung von β -Hydroxybutyrat und Acetoacetat verringert. Die Azidose entsteht durch die Pufferung von Protonen, die bei der Dissoziation von Ketosäuren entstehen und die verminderte Ausscheidung von Ketonen trägt zu einer hohen Konzentration von Anionen im Kreislauf bei, was ebenfalls zur Entwicklung einer DKA beiträgt(75) Die Akkumulation von Ketosäuren führt zu einer metabolischen Azidose mit hoher Anionenlücke aufgrund der Verringerung der Serumbikarbonatkonzentration und der Retention "fixierter Säuren". Hyperglykämie aktiviert außerdem Makrophagen zur Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen und C-reaktives Protein, was wiederum die Funktion der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse beeinträchtigt. Das endotheliale Stickstoffmonoxid wird auch reduziert, was zu endothelialer Dysfunktion führt. Hyperglykämie und hohe Ketonspiegel verursachen eine osmotische Diurese, die zu einer teils sehr ausgeprägten Hypovolämie, einer verringerten glomerulären Filtrationsrate und einer Verschlimmerung der Hyperglykämie führt, bei Präsentation im Spital besteht häufig bereits ein Volumensverlust von ca. 10% des Körpergewichts. Infolge der respiratorischen Kompensation der metabolischen Azidose kommt es zu tiefen, regelmäßigen Atemzügen, die so genannte Kussmaulatmung.(76-78)

4.1.2 Symptome und Diagnostik

Patientinnen und Patienten mit DKA stellen sich in der Regel innerhalb von Stunden bis Tagen mit den Auftretenden von Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust vor.

Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen treten in 40-75 % der Fälle auf, diese verschwinden jedoch normalerweise in den ersten 24 Stunden nach der Behandlung. Sonst sollte die Suche nach anderen Ursachen eingeleitet werden(79). Kussmaulatmung (erschwerter tiefe Atmung) und fruchtiger Geruch sind spezifische Anzeichen, die bei der Untersuchung eines Patienten mit diabetischer Ketoazidose auftreten(80)

Das wichtigste diagnostische Kriterium ist eine Erhöhung der Serumkonzentration von Ketonkörpern. Obwohl die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit DKA einen Plasmaglukosespiegel von $>16,7$ mmol/l ($>300,6$ mg/dl) auftritt, weisen einige Patientinnen und Patienten nur leichte Erhöhungen des Plasmaglukosespiegels auf (so genannte "euglykämische DKA"). Eine euglykämische DKA kann während der Schwangerschaft beobachtet werden, bei Menschen mit gestörter Glukoneogenese aufgrund von Alkoholmissbrauch oder Leberversagen und bei Patientinnen und Patienten, die mit SGLT2-Hemmern (zB. Empagliflizin, Dapagliflozin) behandelt werden. Daher bestimmen die Plasmaglukosespiegel nicht über den Schweregrad der DKA(74, 81, 82). Die Bestimmung der Ketonämie (d. h. der Blutketon Konzentration) kann durch die Nitroprussid-Reaktion im Urin oder Serum oder durch direkte Messung von β -Hydroxybutyrat im Kapillarblut erfolgen, es gibt auch Point of Care Geräte, die eingesetzt werden können.(75, 83) Die Joint British Diabetes Gesellschaft rät dringend, von der Verwendung von Urinketontests ab, und empfiehlt bevorzugt die direkte Messung von β -Hydroxybutyrat aus einer Blutprobe zur Beurteilung der Ketonämie in der ambulanten und stationären Versorgung.(75)

4.1.3 Therapie

Eine erfolgreiche Behandlung von DKA erfordert die Korrektur von Dehydratation, Hyperglykämie und Elektrolyt-Dysbalance, die Identifizierung von auslösenden Ereignissen und vor allem eine sehr engmaschige Überwachung der Patientinnen und Patienten.

Flüssigkeit

Der Ersatz von Flüssigkeitsverlusten ist der entscheidende erste Schritt bei der Behandlung von DKA. Das geschätzte Wasserdefizit beträgt ~ 100 ml/kg Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit DKA(74) Die anfängliche

Flüssigkeitstherapie zielt auf die Vergrößerung des intravaskulären, interstitiellen und intrazellulären Volumens, das alle bei hyperglykämischen Krisen reduziert ist, sowie auf die Verbesserung der Nierendurchblutung. Bei fehlender kardialer Beeinträchtigung wird isotonische Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) mit einer Rate von 15-20 ml/kg Körpergewicht oder 1-1,5 l während der ersten Stunde infundiert. Die anschließende Wahl des Flüssigkeitersatzes hängt vor allem von den Serumelektrolytwerten und der Urinausscheidung ab. Im Allgemeinen ist eine 0,45%ige NaCl-Infusion mit 250-500 ml/h geeignet, wenn das korrigierte Serumnatrium normal oder erhöht ist; 0,9%ige NaCl mit einer ähnlichen Infusionsrate ist geeignet, wenn das korrigierte Serumnatrium niedrig ist.(83)

Insulin

Bei den meisten Erwachsenen mit DKA ist eine kontinuierliche intravenöse Infusion von normalem Insulin die Behandlung der Wahl. Bei Erwachsenen empfehlen viele Behandlungsprotokolle die sofortige Verabreichung eines Insulins (0,1 Units/kg) als Bolus intravenös oder intramuskulär, danach folgt einer intravenösen Insulininfusion mit fester Rate von 0,1 Units/kg/Stunde. Sobald die Blutglukosekonzentration ~ 200 mg/dl (11,0mmol/l) beträgt, wird die Insulininfusionsrate auf 0,02-0,05 Units/kg/Stunde angepasst, und 5%ige Dextrose wird der Infusion zugesetzt, um die Glukosekonzentrationen bei 140-200 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) zu halten, bis es zu einer Auflösung der Ketoazidose kommt(72, 83) Die Behandlung mit subkutanen schnell wirkenden Insulinanaloga (Lispro und Aspart) hat sich als wirksame Alternative zur Verwendung von intravenösem Normalinsulin bei der Behandlung der DKA gezeigt(84)

Ersatz von Elektrolyten.

Die Insulintherapie, die Korrektur der Azidose und die Volumenexpansion senken die Kaliumkonzentration im Serum. Um eine Hypokaliämie zu verhindern, wird eine Kaliumsubstitution eingeleitet, sobald der Serumspiegel unter den oberen Normalwert für das jeweilige Labor (5,0-5,2 mEq/l) fällt. Ziel der Behandlung ist es, den Serumkaliumspiegel innerhalb des Normalbereichs von 4-5 mEq/l zu halten, häufig sind hohe Mengen erforderlich(20-30 mEq Kalium in jedem Liter Infusionsflüssigkeit), um die Kaliumkonzentration im Serum im Normalbereich zu halten.(83)

4.1.4 DKA und COVID-19

Die COVID-19-Infektion kann eine Ketose, Ketoazidose oder DKA auslösen. In Anbetracht der durch die SARS-CoV-2-Infektion verursachten Hyperglykämie muss die DKA als COVID-19-Komplikation auch bei Patientinnen und Patienten ohne DM-Diagnose berücksichtigt werden. So zeigte eine Studie mit 658 hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19-Diagnose, dass 42 (6,4 %) von ihnen bei der Aufnahme eine Ketose entwickelten. Nur 15 (35,7 %) dieser Patientinnen und Patienten hatten eine frühere DM-Diagnose, während die anderen 27 (64,3 %) keine Diabetiker*innen waren. Von den in dieser Studie untersuchten Personen entwickelten nur fünf eine DKA, und bei zwei von ihnen war zuvor keine DM diagnostiziert worden, was darauf hindeutet, dass COVID-19 die Lipolyse beschleunigen und sowohl eine Ketose als auch eine DKA auslösen kann, ohne dass zuvor eine DM diagnostiziert wurde⁽⁸⁵⁾. Eine auftretende Ketose erhöht die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Sterblichkeit bei Patientinnen und Patienten ohne bisherigen Diabetes. Bei Personen mit Diabetes hingegen verlängerte sich zwar die Dauer des Krankenhausaufenthalts, sie hatte aber keinen Einfluss auf die Sterblichkeit. Der Mechanismus der durch COVID-19 ausgelösten Ketose, Ketoazidose oder DKA muss weiter untersucht werden.⁽⁸⁵⁾ Eine der wichtigsten Hypothesen ist die Interaktion zwischen dem SARS-CoV-2-Virus und dem Angiotensin-konvertierenden Enzym (ACE2)⁽⁸⁶⁾. ACE2 ist der funktionelle Rezeptor von SARS-CoV-2 in menschlichen Zellen und kommt in vielen Geweben des menschlichen Körpers vor, auch in den Pankreasinseln. Das Hauptsubstrat von ACE2 ist Angiotensin 2, das die Insulinsekretion unterdrückt und den Blutfluss in den Pankreasinseln verringert. Infolgedessen führt es zu einer verminderten Proliferation dieser Strukturen und induziert lokale Entzündungen, Apoptose und Hyperglykämie.^(86, 87)

4.2 Hypoglykämie

4.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Eine Hypoglykämie ist definiert durch:

- 1) das Auftreten von autonomen oder neuroglykopenischen Symptomen;
- 2) einen niedrigen Plasmaglukosespiegel (PG) ($<4,0$ mmol/L (<72 mg/dl) bei Diabetikern*innen, die mit Insulin oder einem Insulinsekretagogum behandelt werden);
- 3) Symptome, die auf die Verabreichung von Kohlenhydraten reagieren.

Eine Hypoglykämie tritt am häufigsten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes auf, gefolgt von Menschen mit Typ-2-Diabetes, die mit Insulin behandelt werden, und Menschen mit Typ-2-Diabetes, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden (88). Die Hypoglykämie kann auch bei Menschen, die keinen DM haben, auftreten. Zu dieser Gruppe gehören Patientinnen und Patienten mit Kritischer Krankheit, Unterernährung, Insulinom, funktioneller β -Zellstörungen oder des Insulin-Autoimmun-Syndroms, Hormonmangel, insbesondere Nebenniereninsuffizienz, und Nicht-Inseldelltumoren, die IGF-II produzieren. Eine Hypoglykämie kann auch nach bariatrischen Operationen auftreten(89)

Glukose ist ein obligatorischer Stoffwechselfbrennstoff für das Gehirn. Das Gehirn kann keine Glukose synthetisieren sowie keine physiologisch zirkulierenden alternativen Brennstoffe effektiv nutzen. Deswegen ist für die Aufrechterhaltung der Gehirnfunktion und letztlich für das Überleben eine praktisch kontinuierliche Zufuhr von Glukose aus dem Kreislauf erforderlich. Dies wiederum erfordert die Aufrechterhaltung des Plasmaglukosespiegels im physiologischen Bereich. Redundante Glukose-Gegenregulierungsmechanismen verhindern normalerweise wirksam eine Hypoglykämie oder korrigieren sie rasch. Zu den entscheidenden physiologischen Abwehrmechanismen gehören: 1) Abnahme der Insulinsekretion bei Absinken des Glukosespiegels; 2) ein Anstieg der Glukagonsekretion; 3) ein Anstieg der Epinephrinsekretion, die beide auftreten, wenn der Glukosespiegel knapp unter den physiologischen Bereich sinkt. Erhöhte Cortisol- und GH-Sekretion sind an der Abwehr gegen eine langanhaltende Hypoglykämie beteiligt. Gelingt es

diesen Abwehrmechanismen nicht, die Episode abubrechen, sinkt der Plasmaglukosespiegel weiter. Die Symptome, die das Abwehrverhalten der Nahrungsaufnahme auslösen, entwickeln sich normalerweise bei einer mittleren Plasmaglukosekonzentration von etwa 55 mg/dl (3,0 mmol/Liter). Bei diesem und niedrigeren Glukosespiegeln wird die Insulinsekretion praktisch vollständig unterdrückt.(90)

Es gibt Risikopatientinnen und Patienten, bei denen eine größere Wahrscheinlichkeit besteht, schwere Hypoglykämien(mit Bewusstlosigkeit und Benötigen von Fremdhilfe) zu entwickeln:

- Frühere Episode einer schweren Hypoglykämie
- Derzeitiger niedriger HbA1c-Wert (<6,0%)
- Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung
- Lange Dauer der Insulintherapie
- Autonome Neuropathie
- Chronische Nierenerkrankung
- Niedriger wirtschaftlicher Status, Ernährungsunsicherheit
- Geringe Gesundheitskompetenz
- Kinder im Vorschulalter, die eine leichte Hypoglykämie nicht selbst erkennen und/oder behandeln können
- Adoleszenz
- Schwangerschaft
- Ältere Menschen
- Alkohol
- Kognitive Beeinträchtigung(88)

4.2.2 Diagnostik

Die Symptome der Hypoglykämie werden in neuroglykopenische (das Ergebnis des Glukoseentzugs im Gehirn an sich) und neurogene oder autonome (weitgehend das Ergebnis der Wahrnehmung physiologischer Veränderungen, die durch die

sympathoadrenale Entladung ausgelöst werden). Zu den neuroglykopenischen Symptomen gehören: Konzentrationsschwierigkeiten, Verwirrung, Schwäche, Schläfrigkeit, Sehstörungen, Sprachschwierigkeiten, Kopfschmerzen und Schwindel. Zu den neurogenen Symptomen gehören: Zittern, Herzklopfen, Schwitzen, Angstzustände, Hunger, Übelkeit, Kribbeln.

Die Hauptsymptome der Hypoglykämie	
Neuroglykopenische Symptome	Neurogene Symptome
Verwirrung, Schwäche, Schläfrigkeit, Sehstörungen, Sprachschwierigkeiten, Kopfschmerzen und Schwindel	Zittern, Herzklopfen, Schwitzen, Angstzustände, Hunger, Übelkeit, Kribbeln

Tab.6

Die Wahrnehmung einer Hypoglykämie ist hauptsächlich das Ergebnis der Wahrnehmung von neurogenen Symptomen, die größtenteils auf den Sympathikus und nicht auf das Nebennierenmark zurückzuführen sind. Einige neurogene Symptome, wie Herzklopfen, Zittern und Erregung/Angst, sind adrenerge Symptome, während andere, wie Schwitzen, Hunger und Parästhesien, cholinergisch bedingt sind. Neuroglykopenische Symptome reichen von Verhaltensänderungen, Müdigkeit und Verwirrung bis hin zu Krampfanfällen und Bewusstlosigkeit, d. h. funktionellem Hirnversagen. Eine scheinbar vollständige Erholung nach Anhebung des Glukosespiegels ist die Regel, obwohl sich in seltenen Gelegenheiten die neurologische Erholung verzögert. Eine tiefgreifende, langanhaltende Hypoglykämie kann bis zum Hirntod führen.(88, 90, 91)

Die Literatur ist uneinheitlich in der Beschreibung der biochemischen Hypoglykämie, und diese Definitionen können in klinischen Studien in stationären und ambulanten Einrichtungen variieren. Daher hat eine Arbeitsgruppe der American Diabetes Association (ADA) 5 Klassifizierungsgruppen vorgeschlagen

Schweregrad der Hypoglykämie nach American Diabetes Association	
Pseudo-Hypoglykämie	Typische Symptome, aber mit einem gemessenen Plasmaglukose-Wert von mehr als 70 mg/dL.
Probable Symptomatic Hypoglycemia	Hypoglycemia-Typical symptoms responding to self-treatment but not confirmed by biochemical documentation but presumably caused by plasma glucose ≤ 70 mg/dL
Asymptomatische (dokumentierte) Hypoglykämie	Gemessener Plasmaglukosegehalt ≤ 70 mg/dL, aber ohne typische Symptome
Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie	Typische Symptome bei einem gemessenen Plasmaglukosegehalt von ≤ 70 mg/dL
Schwere Hypoglykämie	Erfordert die Hilfe eines dritten Person und wird durch die Normalisierung des Plasmaglukosespiegels gebessert

Tab.7

4.2.3 Therapie und Prävention

Ziel der Behandlung einer Hypoglykämie ist es, einen niedrigen Blutzuckerspiegel umgehend zu erkennen und zu behandeln, indem eine Maßnahme ergriffen wird, die den Blutzuckerspiegel so schnell wie möglich auf ein sicheres Niveau ansteigen lässt, um das Verletzungsrisiko zu beseitigen und die Symptome schnell zu lindern. Es ist auch wichtig, eine Überbehandlung zu vermeiden, da dies zu einer Rebound-Hyperglykämie und Gewichtszunahme führen kann. Es gibt Hinweise darauf, dass 15 g Glukose (Monosaccharid) erforderlich sind, um einen Anstieg des Blutzuckerspiegels um etwa 2,1 mmol/l innerhalb von 20 Minuten zu bewirken, was bei den meisten Menschen eine ausreichende Linderung der Symptome bewirkt. Eine orale Glukosedosis von 20 g führt nach 45 Minuten zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels um etwa 3,6 mmol/l. Andere Optionen, wie Milch und Orangensaft, lassen den Blutzuckerspiegel langsamer ansteigen und lindern die Symptome. Personen, die einen Alpha-Glukosidase-Hemmer (Acarbose) einnehmen, müssen Glukose (Dextrose)-Tabletten oder, falls nicht verfügbar, Milch oder Honig zur Behandlung einer Hypoglykämie verwenden. Die subkutane, intranasale oder intramuskuläre Verabreichung von 1 mg Glucagon bewirkt innerhalb von 60 Minuten einen signifikanten Anstieg des Blutzuckerspiegels (von

3,0 auf 12,0 mmol/L). Die Wirksamkeit von Glucagon ist bei Personen, die in den vorangegangenen Stunden mehr als 2 alkoholische Standardgetränke konsumiert haben, nach längerem Fasten oder bei Personen mit fortgeschrittener Lebererkrankung reduziert.(88)

Alle Menschen mit Diabetes, die derzeit eine Therapie mit Insulin oder Insulinsekretagoga anwenden oder beginnen, sowie ihre Bezugspersonen sollten über das Risiko, die Vorbeugung, die Erkennung und die Behandlung von Hypoglykämien beraten werden. Risikofaktoren für schwere Hypoglykämien sollten ermittelt und behandelt werden. Lebensstilmaßnahmen sind die Hauptstütze der Hypoglykämieprävention. Dazu gehören eine ausgewogene Ernährung, regelmäßige Mahlzeiten, die Selbstkontrolle des Blutzuckerspiegels in angemessenen Abständen, das ständige Mitführen einer Kohlenhydratquelle wie Obst, Traubenzucker oder Süßigkeiten und das Vermeiden von defensivem Überessen, um eine Hypoglykämie zu verhindern. Es kann nicht genug betont werden, wie wichtig es ist, diese grundlegenden Basismaßnahmen zu befolgen.

Wenn Hypoglykämie trotz guter Befolgung der bewährten Praktiken anhalten, ist eine Änderung der Therapie angezeigt. Dazu können die Überprüfung der Blutzuckerziele und die Verschreibung von Medikamenten oder Medikamentenkombinationen gehören, die das Hypoglykämierisiko verringern(92) Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes, bei denen das Risiko einer schweren Hypoglykämie besteht, sollten die Betreuungspersonen in der Verabreichung von Glukagon unterrichtet werden. Iatrogene Hypoglykämien treten häufig während der Nacht auf. Der Schlaf verhindert oft das Erkennen von Warnsymptomen einer sich entwickelnden Hypoglykämie und damit auch die entsprechenden Verhaltensmaßnahmen. Es wurde auch berichtet, dass Schlaf die Epinephrinreaktion auf eine Hypoglykämie weiter reduziert(93). Zu den Lösungsansätzen für das Problem der nächtlichen Hypoglykämie gehören Anpassungen des Therapieschemas, die Verwendung von schnell wirkendem Insulin (z. B. Lispro oder Aspart) während des Tages und von lang wirkendem Basalinsulin (z. B. Glargin oder Detemir), sowie die Verwendung von Snacks vor dem Schlafengehen. Die Wirksamkeit der letztgenannten Maßnahmen ist jedoch weitgehend auf die erste Hälfte der Nacht beschränkt(94).

4.2.4 Folgen

Insgesamt wird geschätzt, dass 4 bis 10 % der Todesfälle bei Patienten*innen mit Typ-1-Diabetes auf eine Hypoglykämie zurückzuführen sind.(95) In einer Studie mit 11.140 Menschen mit Typ-2-Diabetes lag die Sterblichkeitsrate bei denjenigen, die eine schwere Hypoglykämie erlitten, bei 19,5 %, verglichen mit 9 % bei denjenigen, die keine schwere Hypoglykämie erlitten, und das Gesamtmortalitätsrisiko blieb vier Jahre lang nach einem schweren hypoglykämischen Ereignis erhöht. Schwere Hypoglykämie ist mit einem signifikanten Anstieg des Risikos schwerer makro- und mikrovaskulärer Ereignisse verbunden.(96) Zu den mit Hypoglykämie zusammenhängenden physiologischen Effekten, die das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen können, gehören höhere zirkulierende Spiegel von Entzündungsmarkern, vaskulären Adhäsionsmolekülen und Markern für Thrombose und Thrombozytenaktivierung.(97-99). Schwere Hypoglykämie kann die kognitiven Funktionen bei jungen und älteren Erwachsenen dauerhaft beeinträchtigen(100, 101). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Menschen mit Typ-2-Diabetes und Hypoglykämie ein 1,5- bis 2,5-fach erhöhtes Risiko, an Demenz zu erkranken(102). Zahlreiche Studien dokumentieren die negativen Auswirkungen von Hypoglykämie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Zufriedenheit mit der Behandlung. So sind Patienten*innen mit Hypoglykämie stärker von ihrem Diabetes betroffen, berichten über einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand, eine schlechtere körperliche Gesundheit und eine schlechtere psychische Verfassung und sind ängstlicher oder besorgter über Hypoglykämie als Patienten*innen ohne Hypoglykämien(103-105). Hypoglykämie kann auch die Leistungsfähigkeit am nächsten Tag beeinträchtigen, insbesondere nach nächtlichen Ereignissen, und somit die Produktivität am Arbeitsplatz beeinträchtigen (106)

5.0 Nebenschilddrüsen Notfälle

5.1. Hypokalzämie

5.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Hypokalzämie ist eine häufige biochemische Anomalie, deren Schweregrad von asymptomatisch in leichten Fällen bis hin zu einer akuten lebensbedrohlichen Krise reichen kann(107). Der Kalziumspiegel im Serum liegt innerhalb eines engen Bereichs (2,1 bis 2,6 mmol/L), und wird von wichtigen kalziumregulierenden

Hormonen - Parathormon (PTH), Vitamin D (Kalzitoxin spielt beim Menschen keine relevante Rolle) - durch ihre spezifische Wirkung auf Darm, Nieren und Skelett reguliert. Calcium hat weitreichende extra- und intrazelluläre Wirkungen. Dazu gehören Effekte auf die Hormonsekretion und -empfindlichkeit, die Enzymaktivität, die Nervenleitung, die Muskelkontraktion und das Membranpotenzial. Kalzium spielt auch eine strukturelle Rolle als wesentlicher Bestandteil der mineralisierten Matrix des Knochens.(108)

Der größte Teil (99 %) des gesamten Kalziums im Körper ist im Knochen gespeichert als Hydroxylapatit und in geringerem Maße als nichtkristalline, leicht mobilisierbare Kalziumsalze. Der Rest befindet sich in extrazellulären Flüssigkeiten und Weichteilgeweben. Bei normalen Serumproteinkonzentrationen liegen etwa 50 % des gesamten Serumcalcium in der ionisierten, biologisch aktiven Form (Ca^{2+}). Weitere 8 bis 10 % sind an organischen und anorganischen Säuren (z. B. Citrat, Sulfat und Phosphat) komplexiert. Die restlichen 40 % des Serumcalciums sind proteingebunden, hauptsächlich an Albumin (80 %) und auch an Globuline (20 %) gebunden und sind nicht biologisch aktiv. Veränderungen in der ionisierten Komponente des Serumcalciums sind verantwortlich für die Symptome der Hypokalzämie(108)

Die aus dem Magen-Darm-Trakt aufgenommene Kalziummenge ist in der Regel mit der renalen Ausscheidung identisch. Der Kalziumspiegel wird durch Vitamin D, Parathormon, und auch FGF23 streng kontrolliert. Parathormon fördert die osteoklastische Knochenresorption und die distale tubuläre Rückresorption von Kalzium. PTH stimuliert auch die Hydroxylierung von 25-Hydroxyvitamin D zur aktiven Form 1,25-Dihydroxyvitamin D und die renale Ausscheidung von Phosphat. Vitamin D stimuliert die intestinale Absorption von Kalzium, die renale Absorption von Kalzium und Phosphat sowie die Knochenrückresorption. FGF23 hemmt die Umwandlung von Vitamin D in seine aktive Form, das 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, und verringert so indirekt die intestinale Kalziumresorption. Säure-Basen-Störungen verändern die Bindungsfähigkeit von Kalzium an Albumin und beeinträchtigen den Austausch von Kalzium- und Wasserstoffionen zwischen dem intrazellulären und dem extrazellulären Raum. Eine Azidose verringert und eine Alkalose erhöht die Bindung von Kalzium an Albumin, was zu einem Anstieg bzw. einem Rückgang des ionisierten Kalziums führt, was sich klinisch eindrucksvoll bei

Hyperventilationstetanien zeigen kann. Ein alkalisches Milieu senkt den Gehalt an ionisiertem Kalzium durch Austausch von Kalzium gegen Wasserstoffionen, während ein saures Milieu den Gehalt an ionisiertem Kalzium durch Austausch von Wasserstoffionen gegen Kalzium erhöht.(109)

Ursachen der Hypokalzämie sind vielfältig. Zu den häufigsten Ursachen der Hypokalzämie gehören (107, 110, 111):

-Vitamin-D-Mangel oder Vitamin-D-Resistenz.

Ein Vitamin-D-Mangel kann durch verminderte Aufnahme oder Malabsorption, unzureichende Sonnenexposition, Leber- und Nierenerkrankungen sowie eine verminderte Umwandlung in seinen aktiven Metaboliten (1,25-Dihydroxy-Vitamin D) verursacht werden. Dies kann zu einer verminderten Kalziumabsorption und Knochenresorption führen. Die daraus resultierende Hypokalzämie führt zu einem kompensatorischen Anstieg der PTH-Sekretion (sekundärer Hyperparathyreoidismus).(109)

-Hypoparathyreoidismus nach einer Operation. Dies ist die häufigste Ursache für Hypoparathyreoidismus. Sie kann nach Thyreoidektomie, Parathyreoidektomie oder anderen radikalen Halsoperationen auftreten. Die normale Nebenschilddrüse besteht zu etwa 30 % aus Kapillarzellen. Daher reagiert die Nebenschilddrüse sehr empfindlich auf eine Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr oder des venösen Abflusses, die durch mechanische, thermische oder elektrische Verletzungen, während der Thyreoidektomie verursacht werden können. Der daraus resultierende Hypoparathyreoidismus ist in der Regel vorübergehend, kann aber auch dauerhaft sein und zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Hypokalzämie und auch hypokalzämischen Krisen führen. Die versehentliche Entfernung aller 4 Nebenschilddrüsen während einer Thyreoidektomie ist zwar nicht häufig, aber ebenfalls eine der Hauptursachen für Hypoparathyreoidismus.(108, 109)

-Hypoparathyreoidismus aufgrund nichtoperativer (z.B. autoimmuner oder genetischer Ursachen. Die häufigste Ursache für kongenitalen Hypoparathyreoidismus ist das DiGeorge-Syndrom, auch bekannt als velokardiofaziales Syndrom. Die vollständige DiGeorge-Syndrom bezieht sich auf die Trias aus kongenitalem Fehlen des Thymus, kongenitalem Hypoparathyreoidismus und kardialen Anomalien, in der Regel der Ausflussbahn

oder des Aortenbogens.(112) Autoantikörper gegen die Nebenschilddrüse sind die Hauptursache für Autoimmunhypoparathyreoidismus, der eine Manifestation des polyglandulären Autoimmun-Syndroms Typ I zusammen mit chronischer mukokutaner Candidose und Nebenniereninsuffizienz sein kann (ausgelöst durch Mutationen im AIRE Gen).

-Nieren- Darm- oder Lebererkrankungen, die einen ausgeprägten Vitamin-D-Mangel verursachen. Bei Leber- und Darmerkrankungen entsteht der Vitamin-D-Mangel aus komplexen Ursachen, die eine verminderte Exposition gegenüber Sonnenlicht beinhalten, verminderte Vitamin-D-Aufnahme über die Nahrung und Malabsorption bei Patientinnen und Patienten mit Steatorrhoe. Dünndarmresektion, zystische Mukoviszidose, Zöliakie und cholestatische Erkrankungen, insbesondere die biliäre Atresie, sind Beispiele für solche Störungen. Antikonvulsiva die hepatische P450-Enzyme wie CYP3A4 induzieren, erhöhen den Vitamin-D-Abbau und tragen so zum Vitamin-D-Mangel bei. Chronische Nierenerkrankungen führen zu einer gestörten Phosphatausscheidung und einer gestörten Hydroxylierung von 25-Hydroxyvitamin D zu 1,25-Dihydroxyvitamin D. Dies treibt die PTH-Sekretion an und kann einen sekundären Hyperparathyreoidismus verursachen. Aufgrund des gestörten Vitamin-D-Stoffwechsels und des hohen Phosphorspiegels bleibt das Serumkalzium niedrig trotz des hohen PTH (109)

-Pseudohypoparathyreoidismus oder Pseudopseudohypoparathyreoidismus. Es handelt sich um eine genetische Störung, die eine Resistenz der Endorgane gegen die Wirkung von PTH verursacht und durch Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und eine erhöhte PTH-Konzentration gekennzeichnet ist, klinisch einem Hypoparathyroidismus also sehr ähnlich ist. (113)

-Hypomagnesiämie oder Hypermagnesiämie. Niedriges Serummagnesium kann aufgrund einer induzierten PTH-Resistenz eine Hypokalcämie verursachen. Dies geschieht in der Regel, wenn der Serummagnesiumspiegel unter 0,8 mEq/L (1 mg/dL oder 0,4 mmol/L) fällt. Eine verringerte PTH-Sekretion kann bei einer schwereren Hypomagnesiämie auftreten (114)

-Tumoren. Eine leichte Hypokalzämie wurde in einigen Fällen von onkogenen Osteomalazie beschrieben. Diese Erkrankung, auch bekannt als Tumor-induzierte Osteomalazie, ist durch das Auftreten von Hypophosphatämie, Phosphatverlust

durch Urin und Osteomalazie im Zusammenhang mit einem soliden Tumor charakterisiert. Der Tumor produziert übermäßige Mengen von Phosphoninen wie FGF-23, sekretiertes Frizzled-Related Protein (sFRP-4), Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein (MEPE) und FGF-7, die hohe Phosphatverluste durch Urin verursachen und so das Bild einer Phosphat-Rachitis prägen. (115)

- Das Hungry-Bone-Syndrom beschreibt eine Hypokalzämie, die auftritt mit der Umkehrung eines pathologischen hohen Knochenumsatzes und der anschließenden Mineralisierung großer Mengen untermineralisierter Knochenanteile. Das Hungry-Bone-Phänomen kann nach einer Parathyreoidektomie bei Hyperparathyreoidismus, nach einer Thyreoidektomie bei Thyreotoxikose und nach Beginn einer Vitamin-D-Supplementierung bei Rachitis und Vitamin-D-Mangel-Osteomalazie auftreten. Diese Zustände induzieren einen hohen Knochenumsatz. Bei der Behandlung dieser Erkrankungen übersteigt die Knochenmineralisierung die Knochenresorption, was mittelfristig ein erwünschter und positiver Effekt ist, aber kurzfristig die unerwünschte Wirkung einer Hypokalzämie verursachen kann. (116)

-Kritische Krankheit. Schwere Sepsis kann durch unklare Mechanismen zu Hypokalzämie führen. Eine gestörte PTH-Sekretion, eine Dysregulation des Magnesiumstoffwechsels und eine gestörte Calcitriol-Sekretion sind als mögliche Mechanismen identifiziert worden, aber bisher konnte die Pathophysiologie nicht endgültig geklärt werden(108) Eine Hypokalzämie wird auch häufig im Rahmen einer akuten Pankreatitis beobachtet, die auf Kalziumablagerungen in der Bauchhöhle als Folge der anhaltenden Entzündung zurückzuführen ist. (117)

-Medikamente. Sowohl Bisphosphonate als auch Denosumab hemmen die osteoklastische Knochenresorption, was zu einer ausgeprägten Hypokalzämie führen kann, insbesondere bei gleichzeitigem Vitamin-D-Mangel. Cisplatin, ein Chemotherapeutikum, kann ebenfalls eine Hypokalzämie durch Hypomagnesiämie verursachen. Foscarnet kann eine Hypokalzämie verursachen, indem es Komplexe mit ionisiertem Kalzium bildet und dadurch den Gehalt an ionisiertem Kalzium verringert. Es ist daher wichtig, den Kalziumspiegel während der Behandlung mit allen oben genannten Arzneimitteln regelmäßig zu überwachen. (118)

- Schwangerschaft. Es gibt Berichte über Hypokalzämie während der Schwangerschaft, meist im Zusammenhang mit falscher Ernährung, Hyperemesis gravidarum oder Grunderkrankungen. (119)

- Zerstörung durch Strahlung. In seltenen Fällen wurden hohe Dosen ionisierender Strahlung mit Hypoparathyreoidismus in Verbindung gebracht. (120)

5.1.2 Symptome und Diagnostik

Eine akute Hypokalzämie kann zu schwerwiegenden Symptomen führen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen, während Patientinnen und Patienten, die eine Hypokalzämie allmählich entwickeln, manchmal trotz schwerster Hypokalzämie kaum symptomatisch sind. Zu den häufigsten Symptomen einer Hypokalzämie gehören Parästhesien, Muskelspasmen, Krämpfe, Tetanie, Taubheitsgefühl und Krampfanfälle. Eine Hypokalzämie kann auch mit Laryngospasmus, neuromuskulärer Reizbarkeit, kognitiven Beeinträchtigungen, verlängerten QT-Intervallen, elektrokardiographischen Veränderungen, die einen Myokardinfarkt vortäuschen, oder chronisch auch Herzinsuffizienz einhergehen.(107, 121, 122).

Es ist wichtig, nach einer familiären Vorgeschichte von Hypokalzämie oder früheren Kopf- oder Halsoperationen zu fragen, da dies auf eine genetische Ursache hinweisen kann. Wachstumsverzögerung oder geistige Retardierung, Knochenstrukturanomalien, angeborene Anomalien oder Hörverlust deuten ebenfalls auf eine genetische Anomalie oder kindliche Vitamin D Mangel hin. Bei der körperlichen Untersuchung ist auf Narben am Hals zu achten, da sich die Patientinnen und Patienten möglicherweise nicht an eine frühere Halsoperation erinnern(121). Chvostek- und Trousseau-Zeichen können bei Personen mit Hypokalzämie ausgelöst werden. Das Chvostek-Zeichen ist das Zucken der Oberlippe beim Klopfen auf die Wange 2 cm vor dem Ohrläppchen, unterhalb des Jochbeinfortsatzes, der über dem Gesichtsnerv liegt. Das Trousseau-Zeichen (ein zuverlässigeres Zeichen, das bei 94 % der Hypokalzämie-Patienten*innen und nur bei 1 % bis 4 % der Gesunden auftritt) ist das Vorhandensein eines Karpopedalspasmus, der bei Hypokalzämie-Patienten nach Anlegen einer aufgeblasenen Blutdruckmanschette über dem systolischen Druck für 3 Minuten beobachtet wird. (123)

Grundlegende Untersuchungen zur Erstellung einer bestimmten Diagnose sowie speziellere Tests, die in bestimmten Fällen erforderlich sein können, sind: Serumkalzium, Phosphat, Magnesium, Elektrolyte, Kreatinin, Alkalische Phosphatase, Parathormon, 25-Hydroxyvitamin D, pH-Wert im Serum, Komplettes Blutbild. Weitere Untersuchungen sind: Ionisiertes Kalzium, 24-Stunden-Urinphosphat, Kalzium, Magnesium und Kreatinin, 1,25-Dihydroxyvitamin D, Nierensonographie zur Untersuchung auf Nephrolithiasis, DNA-Sequenzierung zum Ausschluss von Genmutationen, Biochemie bei Familienmitgliedern ersten Grades(107, 121, 122)

Es sollte ein EKG angefertigt werden, um auf eine QTc-Verlängerung zu achten, die, falls vorhanden, ein Risikofaktor für Torsades de pointes ist

Bildgebende Verfahren (CT, MRT, Röntgen). Die Bildgebung der Knochen kann eine Osteomalazie, Rachitis oder sogar eine metastatische Erkrankung aufzeigen.

Grundlegende Untersuchungen zur Diagnose bei Hypokalzämie	
Labordiagnostik	Serumkalzium, Phosphat, Magnesium, Elektrolyte, Kreatinin, Alkalische Phosphatase, Parathormon, 25-Hydroxyvitamin D, pH-Wert im Serum, Komplettes Blutbild
Genetische Untersuchung	DNA-Sequenzierung, Biochemie bei Familienmitgliedern ersten Grades
Bildgebende Verfahren	CT, MRT, Röntgen
Elektrokardiogramm Blutdruckmessung	

Tab.8

5.1.3 Therapie und Prävention

Die optimale Behandlung der Hypokalzämie wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Es gibt jedoch einen Grundstock an anerkannten Praktiken. Der Behandlungsansatz hängt von der Geschwindigkeit des Auftretens, dem biochemischen Schweregrad und den klinischen Merkmalen ab.(107)

Intravenöses Kalzium wird bei symptomatischer Hypokalzämie verabreicht, wenn der Serumkalziumspiegel unter 1,9 mmol/L fällt oder der Spiegel an ionisiertem

Kalzium unter 1 mmol/L liegt.(107, 122, 124) Intravenöses Kalziumglukonat, ist vorzuziehen, um ein Paravasat und Reizung des umliegenden Gewebes zu vermeiden, was bei der Verabreichung von Kalziumchlorid der Fall sein kann.(121, 125, 126) Intravenöses Kalzium wird in Form von 1 oder 2 10-mL-Ampullen mit 10%igem Kalziumglukonat, verdünnt in 50 bis 100 ml 5%iger Dextrose, über 5 bis 10 Minuten infundiert.(107, 122). Um die Ausfällung von Kalziumsalzen zu vermeiden, sollten Phosphat und Bikarbonat nicht mit dem Kalzium infundiert werden.(125). Die Patientinnen und Patienten sollten außerdem zusätzlich orale Kalziumpräparate und Calcitriol (0,25 bis 1 µg/Tag) erhalten. Falls ein Magnesiummangel oder eine Alkalose vorliegt, sollte diese korrigiert werden. (108, 121, 122)

Eine elektrokardiographische Überwachung wird empfohlen, da bei einer zu schnellen Korrektur Herzrhythmusstörungen auftreten können. Die Behandlung kann wiederholt werden, bis die Symptome verschwunden sind und der Kalziumspiegel sich deutlich verbessert hat. Bei Patientinnen und Patienten, die Digoxin einnehmen, reagiert das Herz empfindlicher auf Schwankungen des Serumcalciums, so dass die intravenöse Verabreichung von Calcium in diesem Fall mit größerer Vorsicht und unter sorgfältiger elektrokardiographischer Überwachung erfolgen sollte. (107, 118)

Bei leichten Symptomen wie Parästhesien oder bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten kann Kalzium oral verabreicht werden. Calciumcarbonat (40 % elementares Calcium) oder Calciumcitrat (21 % elementares Calcium) sind die am häufigsten verwendeten Calciumpräparate. Ziel ist die Verabreichung von 500 bis 2000 mg elementarem Kalzium pro Tag, verteilt auf 2 bis 3 Dosen. Kalziumkarbonat benötigt ein saures Medium, um absorbiert zu werden, weshalb es bei Personen, die Protonenpumpenhemmer einnehmen, vermieden werden sollte, da die Wirksamkeit eingeschränkt ist. (109, 121). Ein Vitamin-D-Mangel sollte mit Cholecalciferol (Vitamin D3) ausgeglichen werden. Alternativ kann Ergocalciferol verabreicht werden, dieses ist jedoch etwas weniger effizient. Es gibt viele empfohlene Regimes, z.B. kann eine Dosis von 50 000 IE wöchentlich oder zweimal wöchentlich verabreicht werden, wobei die Werte 3 Monate später überprüft werden, und die Dosis erhöht wird, bis ein normaler 25(OH)D-Spiegel erreicht ist (110, 127). Alternativ können 100 000 oder 300 000

IE Ergocalciferol intramuskulär verabreicht werden, wobei die ersten beiden Injektionen im Abstand von 3 Monaten erfolgen, gefolgt von regelmäßigen Injektionen alle 6 Monate (107, 122). Eine seltenere Gabe als wöchentlich und die Verwendung von großen Ladedosen ohne Erhaltungsdosen ist nicht mehr empfohlen.

Postoperativer Hypoparathyreoidismus:

Nach einer Thyreoidektomie oder Parathyreoidektomie ist eine Hypokalzämie aufgrund eines Hypoparathyreoidismus möglich, der in der Regel vorübergehend ist. Nach der Operation wird eine prophylaktische Behandlung mit Kalzium empfohlen. Dadurch wird in den meisten Fällen eine schwere symptomatische Hypokalzämie verhindert. Der Kalziumspiegel sollte nach der Operation engmaschig überwacht und die Kalziumdosis je nach Bedarf angepasst werden. (128, 129)

Eine Hypokalzämie bei chronische Niereninsuffizienz ist in der Regel die Folge eines Vitamin-D-Mangels. Dieser kann mit Vitamin D und seinen aktiven Metaboliten, in erster Linie Calcitriol, behoben werden. Personen mit Vitamin-D-Mangel sollten jedenfalls zusätzlich natives Vitamin D erhalten (109)

5.1.4 COVID-19, Vitamin D und Hypokalzämie

Im April 2020, während der ersten Ausbreitung der Pandemie in Europa, wurde ein Fall von schwerer akuter Hypokalzämie bei einem italienischen, zuvor thyreoidektomierten Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion gemeldet. Daher wurde COVID-19 zum ersten Mal als mögliche auslösende Ursache eines subklinischen postoperativen Hypoparathyreoidismus berichtet. (130, 131)

Mehrere weltweit durchgeführte Folgestudien bestätigten diese Daten und berichteten über eine hohe Prävalenz der Hypokalzämie, die bisher in der Literatur mit 63 % bis 87 % angegeben wurde, je nach der verwendeten Hypokalzämie-Definition. Die meisten der verfügbaren Studien untersuchten den Gesamt-Serum-Calciumspiegel, ohne Rücksicht auf Albuminspiegel, und definierten Hypocalcämie als Werte unter 2,2 mmol/L (8,8 mg/dL) oder 2,15 mmol/L (8,6 mg/dL) oder 2,12 mmol/L (8,5 mg/dL). Andere Studien, die den ionisierten Serumkalziumspiegel auswerteten, berichten über eine Hypokalzämie-Prävalenz von mehr als 80 % (131-

133). Bei Patientinnen und Patienten in der Notaufnahme mit akuter Atemwegserkrankung zeigte sich, dass die ionisierten Kalziumwerte bei SARS-CoV-2 positiven Personen, deutlich niedriger waren als bei negativen.(134). Es wurde auch in zwei retrospektiven Fall-Kontroll-Studien bei COVID-19-Patientinnen und Patienten ein niedrigerer Gesamtkalziumspiegel festgestellt (135, 136)

Niedrigere Kalziumwerte zusammen mit höherem Alter, C-reaktivem Protein (CRP) und Interleukin 6 (IL-6) sind ein unabhängiger Risikofaktor für schlechte COVID-19-Outcomes, einschließlich der Notwendigkeit mechanischer Beatmung, der Aufnahme auf eine Intensivstation und Sterblichkeit (137)

Bisher wurden mehrere potenzielle Faktoren angenommen, die eine Rolle bei der Hypokalzämie bei COVID-19 spielen könnten. Dazu gehören kalziumabhängige virale Wirkmechanismen, die hohe Prävalenz von Vitamin D-Mangel in der Allgemeinbevölkerung, chronische und akute Unterernährung während einer kritischen Erkrankung und hohe Konzentrationen von ungebundenen und ungesättigten Fettsäuren bei Entzündungsreaktionen. (138)

Eine Meta-Analyse mit 47 262 Probanden und Probandinnen zeigte eine schützende Wirkung von Vitamin D bei einer akuten Atemwegsinfektion(einschließlich SARS-CoV 2) aber nur für Patientinnen und Patienten, in denen Vitamin D täglich verabreicht wurde, nicht aber für die, in denen Vitamin D wöchentlich oder monatlich verabreicht wurde.(139) Es kann die Hypothese aufgestellt werden, dass eine VD-Ergänzung bei Personen mit hohem Risiko für COVID-19, die bereits in Gebieten mit hohem VD-Mangel leben, sie auch vor der Entwicklung einer Hypokalzämie schützen kann.

5.2 Hyperkalzämie

5.2.1 Ätiologie

Eine Hyperkalzämie wird in der Regel definiert als eine Plasmakalziumkonzentration von mehr als 10,5 mg/dL (140). Vor allem Parathormon (PTH) und -1,25-Dihydroxyvitamin D3 (Calcitriol) steuern die Calcium-Homöostase im Körper. Erhöhte Knochenresorption, erhöhte gastrointestinale Absorption von Kalzium und verringerte renale Ausscheidung von Kalzium verursachen eine Hyperkalzämie. (141, 142). Die häufigste Ursache der Hyperkalzämie ist ein Überschuss an Parathormon (PTH). Zu den PTH-vermittelten

Ursachen gehören Adenom/Hyperplasie der Drüse, familiäre hypocalciurische Hyperkalzämie und multiple endokrine Neoplasiesyndrome (Typ1, 2A). Bei der familiären hypocalciurischen Hyperkalzämie handelt es sich um eine autosomal dominante Erkrankung, die auf eine inaktivierende Mutation im Gen des Calciumrezeptors zurückzuführen ist(143). Menschen mit Krebs leiden häufig an Hyperkalzämie. Krebserkrankungen der Brust, der Lunge, des Kopfes und Halses sowie der Niere häufig mit Hyperkalzämie verbunden. Sie tritt auch häufig in Verbindung mit bestimmten Blutkrebsarten auf, insbesondere beim malignen Myelom. Krebs verursacht Hyperkalzämie auf 2 Arten: Wenn ein Tumor in den Knochen wächst, zerstört er das Knochengewebe (Osteolyse). Wenn der Knochen nicht betroffen ist, können von den Krebszellen ausgeschiedene Faktoren entstehen, die das Kalzium erhöhen (humorale Hyperkalzämie bei Malignität). Die beiden Mechanismen können gleichzeitig wirken. (142) Endokrine Ursachen wie Thyreotoxikose (aufgrund der Stimulierung der Osteoklastenfunktion), Hypoadrenalismus und auch Phäochromozytome können mit einer Hyperkalzämie einhergehen. (143)

Die häufigsten Ursachen einer Hyperkalzämie										
PTH-vermittelte Ursachen			Maligne Erkrankungen				Endokrine Ursachen			
Adenom/Hyperplasie der Drüse	familiäre hypocalciurische Hyperkalzämie	multiple endokrine Neoplasiesyndrome (Typ1, 2A)	Lungenkarzinom	Nierenkrebs	Brustkrebs	Malignes Melanom	Maligne Tumoren des Kopfes und Halses	Thyreotoxikose	Hypoadrenalismus	Phäochromozytom

Tab.9

Seltener Ursachen beinhalten: genetische Fehler im Vitamin D Abbau (z.B. CYP24A! Mutation), Immobilisierung, Wegenersche Granulomatose,

Katzenkratzfieber, Morbus Crohn, akute granulomatöse Lungenentzündung, Hepatische Granulomatose bei chronischer Dialyse Talkum-Granulomatose, Silikongranulomatose, BCG-Therapie, 8-Cl-cAMP-Therapie, Lipide Lungenentzündung, Subkutane Fettnekrose des Neugeborenen, SLE, HIV-assoziierte Lymphadenopathie, Lymphödeme in der Brust- und Pleurahöhle, Massive Brustdrüsenhyperplasie während der Schwangerschaft, während der Spätschwangerschaft und Laktation bei Hypoparathyreoidismus, bei gutartigen Tumoren des Eierstocks und der Niere sowie bei gutartigem Phäochromozytom, Omeprazol bei akuter interstitieller Nephritis, Theophyllin-Toxizität, Parenterale Ernährung, Hepatitis-B-Impfung, 8-Cl-cAMP-Chemotherapie, Lepra bei rheumatoider Arthritis, Mycobacterium avium als Komplikation von AIDS, Zytomegalie-Virusinfektion bei AIDS, Chronische Berylliose, Nocardia asteroides Perikarditis, Diffuse Osteoklastose, Paraffin-Granulomatose, Brucellose, Isolierter ACTH-Mangel, Glucocorticoid-Entzug, hypokalorische Diät bei Hypoparathyreoidismus, Fortgeschrittene chronische Lebererkrankung, Morbus Gaucher Typ I mit akuter Lungenentzündung, Lymphödeme bei SLE, Juvenile rheumatoide Arthritis, Lymphadenopathie mit hohem IL-6, Überdosierung mit gepuffertem Aspirin, massiver Verzehr von Käse, Münchhausen-Syndrom und andere. (144)

5.2.2 Symptome und Diagnostik

Eine hyperkalzämische Krise entwickelt sich in der Regel aus einer vorher bestehenden mäßigen Hyperkalzämie zu einer akuten schweren hyperkalzämischen Exazerbation, häufig ausgelöst durch Dehydratation oder Infekt. Viele Patientinnen und Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus sind asymptomatisch. Unspezifische Symptome sind jedoch häufig vorhanden und werden auf andere Erkrankungen zurückgeführt, so dass die Unterscheidung zwischen symptomatischer und asymptomatischer leichter Hyperkalzämie oft problematisch ist. (145)

Zu den wichtigsten Systemen, die von einer Hyperkalzämie betroffen sind, gehören das neuropsychiatrische, das gastrointestinale und das renale System. Es ist wichtig zu beachten, dass mindestens zwei Faktoren bei der Entwicklung einer klinisch manifesten Hyperkalzämie eine Rolle spielen, nämlich das Ausmaß der Hyperkalzämie und die Geschwindigkeit ihrer Entwicklung. Personen mit maligner

Hyperkalzämie weisen in der Regel ein höheres Ausmaß an Hyperkalzämie auf und entwickeln sie über einen kürzeren Zeitraum, weshalb diese Personen in der Regel symptomatischer sind als Personen mit anderen Ursachen. (146, 147).

Gastrointestinale Probleme sind häufig und dazu gehören Anorexie, Dyspepsie, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen und Unterleibsschmerzen. Eine Pankreatitis, die schwer und nekrotisierend sein kann, tritt häufiger bei Patienten mit Krise auf als bei gewöhnlichen Hyperkalzämie. (145)

Zu den neurologischen Symptomen der Hyperkalzämie können Verhaltensstörungen wie Angstzustände, Stimmungsschwankungen und eine Abnahme der kognitiven Funktionen gehören, die für leichtere Fälle von Hyperkalzämie typisch sind. Da Krebspatientinnen und Patienten jedoch in der Regel höhere Kalziumwerte aufweisen, kann es bei ihnen zu schwerwiegenderen Erscheinungen kommen, wie z. B. Veränderungen des mentalen Status, einschließlich Koma. (140)

Zu den renalen Manifestationen der Hyperkalzämie gehören nephrogener Diabetes insipidus mit daraus resultierender Polyurie, renale Vasokonstriktion, distale renale tubuläre Azidose und in chronischeren Fällen Nephrolithiasis, tubuläre Dysfunktion und Nierenversagen. (147)

Ein weiteres Organsystem, das von erhöhtem Kalziumspiegel betroffen sein kann, ist das Herz-Kreislauf-System. Patientinnen und Patienten mit Hyperkalzämie haben typischerweise ein verkürztes QT-Intervall im Elektrokardiogramm (EKG). (148) Eine schwere Hyperkalzämie kann im EKG einen Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung vortäuschen.(149) Außerdem können Patientinnen und Patienten mit schwerer Hyperkalzämie maligne ventrikuläre Arrhythmien wie Kammerflimmern entwickeln. (150)

Die meisten Fälle von Hyperkalzämie werden bei Routineuntersuchungen festgestellt. Eine Hyperkalzämie kann wie folgt klassifiziert werden:

Leichte Hyperkalzämie: 10,5 bis 11,9 mg/dL (0,58- 0,66 mmol/l)

Moderate Hyperkalzämie: 12,0 bis 13,9 mg/dL (0,67- 0,77 mmol/l)

Hyperkalzämische Krise: 14,0 bis 16,0 mg/dL (0,78- 0,88 mmol/l)

Die Untersuchung auf die Ätiologie umfasst die Bestimmung von Serum-PTH, Calcitonin, Vitamin D, ionisiertem Calcium, Phosphor, Magnesium, alkalischer Phosphatase, Nierenfunktion und Calcium-Kreatinin-Verhältnis im Urin sowie 24h-Harncalcium. (143)

Aus konzeptioneller Sicht kann die Hyperkalzämie in PTH-abhängige und PTH-unabhängige Hyperkalzämie unterteilt werden. Zu den PTH-abhängigen Ursachen gehören vor allem der primäre Hyperparathyreoidismus, die PTH-Produktion durch bösartige Zellen (Nebenschilddrüsenkarzinom und Krebserkrankungen der Nebenschilddrüse) und die familiäre hypokalciurische Hyperkalzämie. Andere Ursachen der Hyperkalzämie (einschließlich krebsbedingter) stellen eine PTH-unabhängige Hyperkalzämie dar. (151)

Die Messung des Serumchlorids kann nützliche diagnostische Informationen liefern. Da PTH einen Bikarbonatverlust verursacht, haben die meisten Patientinnen und Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus eine leichte hyperchlorämische metabolische Azidose, mit Chloridwerten von mehr als 103 mEq/L. Im Gegensatz haben die meisten Patientinnen und Patienten mit Hyperkalzämie aufgrund von Malignität einen Serum Chloridwerte von weniger als 100 mEq/L. Dies Serumchloridkonzentration ist jedoch nur bei Patientinnen und Patienten mit normaler Nierenfunktion zuverlässig. (142) Der genauere Test zur Unterscheidung von primären Hyperparathyreoidismen von Malignität ist ein Radioimmunoassay von intaktem PTH im Blut. Intaktes PTH ist bei Patientinnen und Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus erhöht und ist bei Patientinnen und Patienten mit anderen Ursachen einer Hyperkalzämie erniedrigt. Ein niedriger PTH-Serumspiegel (< 20 pg/ml) im Rahmen einer Hyperkalzämie weist auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen auf andere Ursachen hin. (142)

5.2.4 Therapie

Asymptomatische Personen mit leichter Hyperkalzämie profitieren im Allgemeinen nicht von einer Normalisierung ihres Serumkalziumspiegels. Personen mit einem Kalziumspiegel von mehr als 14 mg/dl (0,78 mmol/l) oder symptomatische Patientinnen und Patienten mit einem Kalziumspiegel von mehr als 12 mg/dl (0,67 mmol/l) sollten sofort und aggressiv behandelt werden. (141)

Die Therapie zielt darauf ab,

- 1) den Kalziumspiegel zu senken,
- 2) die Dehydratation zu korrigieren und dadurch die renale Kalziumausscheidung zu erhöhen und
- 3) die osteoklastenvermittelte Knochenresorption zu senken. Die Behandlung der zugrunde liegenden Ursache der Hyperkalzämie bestimmt die Strategie. (145)

Die Soforttherapie zielt auf die Wiederherstellung des intravaskulären Volumens und die Förderung der Kalziumausscheidung im Urin mit einer Infusion von 0,9 %iger Kochsalzlösung ab, bis ein Flüssigkeitsdefizit ausgeglichen ist und eine Diurese eintritt (Urinausscheidung ≥ 200 ml/h bis 300 ml/h). Die Hämodialyse ist die Behandlung der Wahl, um das Serumkalzium bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz rasch zu senken. Schleifendiuretika sollten mit Vorsicht eingesetzt werden, da sie zwar die renale Ausscheidung erhöhen, aber aufgrund der Knochenresorption eine paradoxe Hyperkalzämie auftreten kann. (143, 152)

Bisphosphonate wie Zoledronat und Alendronat oder der Antikörper Denosumab sind die Medikamente der Wahl bei maligner Hyperkalzämie, da sie die osteoklastische Aktivität hemmen. Sie wirken durch Blockierung osteoklastenvermittelte Knochenresorption durch Förderung der Apoptose der Osteoklasten. Bisphosphonate sind in der Regel gut verträglich, aber es wurden mehrere klassische Nebenwirkungen beschrieben. Bei Patientinnen und Patienten, die Bisphosphonate iv. erhalten, treten häufig grippeähnliche Symptome bei den ersten Gaben auf; andere mögliche Nebenwirkungen sind Augensymptome, akute Nierenschäden, ein neu auftretendes nephrotisches Syndrom, Entzündungen der

Speiseröhre (typisch für oral verabreichte Arzneimittel) und sehr selten eine Osteonekrose des Kiefers. (145, 147, 153)

Bei Personen mit Hyperparathyreoidismus ist eine chirurgische Exploration und Entfernung der Quelle der erhöhten PTH-Sekretion (Nebenschilddrüsen oder PTHrP produzierende Tumoren) erforderlich. Postoperativ müssen die Patientinnen und Patienten engmaschig auf die Entwicklung von Hypokalzämie und Tetanie überwacht werden (hungry bone syndrome). (143)

6. Fallberichte

Fallbericht 1

43-Jährige diplomierte Gesundheits- und Krankenschwester,

Leitssymptome: Gewichtabnahme und Abgeschlagenheit (Addisonkrise).

Bei der Patientin war seit dem 16 Lebensjahr eine Zöliakie bekannt, mit konsequenter glutenfreier Ernährung war sie symptomfrei und gut leistungsfähig. Mit 30 Jahren, wurde während der Schwangerschaft ein Diabetes mellitus Typ 1 festgestellt (Herzklopfen, Polydipsie und Polyurie), seitdem wurde eine Insulinpumpe eingeleitet und es konnte eine sehr gute Einstellung erreicht werden,- Schwangerschaft und Geburt sowie eine weitere Schwangerschaft/Geburt 6 Jahre später waren komplikationslos, beide Kinder sind gesund.

Mehr als 10 Jahre später, im Jahr 2021, erlebte die Patientin schleichend zunehmende Abgeschlagenheit, Hypotonie, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit und Erschöpfung. Im Labor zeigten sich bis auf eine relevante Hyponatriämie (113 mmol/l) keine Auffälligkeiten. Die Symptome nahmen weiter zu und die Patientin erhielt eine Einweisung mit Verdacht auf schwere Depression in eine Psychiatrische Klinik, wo ihr Antidepressiva und Schlafmittel verschrieben wurden. Erst nach Tagen erfolgte aufgrund der Hyponatriämie eine internistische Vorstellung und es wurde der Verdacht auf ein SIADH geäußert. Schlussendlich erfolgte die Diagnose einer Addisonkrise/ eines Morbus Addison im Rahmen eines Autoimmunen Polyendokrinen Syndromes (APS2), auch eine Hashimoto-Thyroiditis wurde diagnostiziert. Eine Hormonersatztherapie mit Hydrokortison und Thyroxin wurde eingeleitet, was rasch zu einer Besserung der Symptome führte.

Nach einigen Monaten ist die Patientin nun wieder auch im Schichtdienst in einer anspruchsvollen Tätigkeit arbeitsfähig und im Alltag völlig selbständig.

Fallbericht 2

-50-jähriger Lebens- und Sozialarbeiter,

Leitsymptome: somnolenter Zustand/Koma (schwere Ketoazidose).

Bei dem Patienten ist ein Diabetes Mellitus Typ 1 seit dem dritten Lebensjahr bekannt. Während der Kindheit bestand eine schlechte Einstellung des Diabetes mit Hypoglykämien. Seit dem 17. Lebensjahr wurde eine Insulinpumpe eingesetzt. Während hypoglykämischen Episoden treten beim Patienten klassische neurogene Symptome (Hunger, Schwitzen, Zittern) sowie neuroglykopenische Symptome (Müdigkeit, Verwirrung) auf. Der Patient kann in der Regel selbst die Symptome erkennen und entsprechend eine hypoglykämische Krise verhindern.

Im April 2022, vermutlich durch Lebensmittelvergiftung nach Konsum einer Bratwurst vom Würstelstand und etwas Alkohol, kam es zu einer raschen Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit extremer Müdigkeit, Verwirrung, Übelkeit und Erbrechen. Der Patient war alleine zuhause und kann sich noch erinnern, die Insulinpumpe aus Sorge vor einer Hypoglykämie abgeschaltet zu haben. Nachdem er nicht erreichbar war, wurde der Patient nach 2 Tagen in Somnolentem Zustand von einem Freund gefunden. Der Patient erinnert selbst an den Tag nicht mehr. Es wurde eine schwerste ketoazidotische Entgleisung mit Blutzucker von anfangs 1620 mg/dl und pH 6,87 festgestellt und er wurde auf die Intensivstation gebracht. In weiterer Folge kam es zu einem Nierenversagen, epileptischen Anfällen und einem ST-Hebungs-Infarkt. Insgesamt war er 17 Tage im Koma und mechanisch beatmet, währenddessen trat auch eine nosokomiale Pneumonie mit Sepsis auf. Nach der Entlassung aus dem Spital sind beim Patienten nur Kribbeln in den Füßen und Geschmacksveränderung geblieben. Als

weitere Diabetes Komplikationen besteht jedoch ein Makulaödem seit 10 Jahren und ein Katarakt an beiden Augen. Einige Wochen nach der lebensbedrohlichen ketoazidotischen Entgleisung begab der Patient sich in eine Stoffwechselrehabilitation, die Blutzuckerwerte sind nun besser kontrolliert und sein Allgemeinzustand hat sich deutlich verbessert.

7 Diskussion

Endokrine Notfälle sind selten im notfallmedizinischen Alltag, erfordern aber eine spezifische Therapie und werden häufig verzögert diagnostiziert. Sie machen sich oft mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit und Verschlechterung des Allgemeinzustandes bemerkbar, können andere Krankheiten vortäuschen und die lebensbedrohliche Situation verschleiern, was eine große diagnostische Herausforderung darstellt. Das endokrine System steuert grundlegende Lebensfunktionen. Eine verzögerte oder falsche Diagnosestellung bei endokrinen Krisen geht mit erhöhter Morbidität und Mortalität sowie psychischer Belastung einher. Deswegen ist es lebenswichtig, Grundkenntnisse über die Ätiologie, auslösende Faktoren, Pathogenese, Diagnose und Differentialdiagnose, sowie Therapie wichtiger endokriner Störungen zu haben und sie rechtzeitig nutzen zu können.

Diese Diplomarbeit zielt darauf ab, eine Übersicht über die häufigsten/relevantesten endokrinen Notfälle mit neuesten evidenzbasierten Daten, auch zu Aspekten bezüglich COVID-19, unter Berücksichtigung der nationalen Empfehlungen zu geben. Sie soll interessierten Laien und Fachpublikum die Möglichkeit bieten, Kenntnisse zu vertiefen, detailliertere Nachschlagmöglichkeiten verlinken und im Ernstfall mithelfen, die richtige Diagnose schnellmöglich stellen zu können.

Das Vollbild einer endokrinen Krise und gleichzeitig die größte Gefahr besteht bei einer Addisonkrise. Jede siebte Patient*in mit Morbus Addison stirbt an einer Addison Krise, aber die meisten, wenn nicht sogar alle Todesfälle könnten durch eine entsprechende Prävention und rasche Therapie im Ernstfall verhindert werden.

Ein enorm hilfreiches Tool für die richtige Diagnose endokriner Notfälle ist die Blutgasanalyse, die in jeder Notaufnahme, teils sogar in Rettungswägen, rasch verfügbar ist und eine Evaluierung des Säure-Basenhaushaltes/pH, der Atemfunktion, des Blutzuckers und der Elektrolyte erlaubt. Diese einfache und schnelle Methode kann sehr wichtige Daten über Hypo/Hyperkalzämie, Diabetes mellitus oder Elektrolytentgleisungen bei Addison Krankheit zeigen. Für eine finale Einschätzung braucht man aber weitere diagnostische Methoden wie Bildgebung und erweiterte Labordiagnostik (Ketonkörper Schnelltest, Katecholamine, Cortisol, ACTH, PTH), die in der Regel außerhalb der Notaufnahme stattfinden wird, insbesondere bei Phäochromozytom und Morbus Addison. Für eine Verdachtsdiagnose sollte jedoch die Anamnese und Blutgasanalyse oft reichen, die Asservierung eines Serumröhrchens ist sinnvoll. Die Diagnostik darf jedoch nie die lebensrettende Therapie, wie Glukokortikoide bei Addisonkrise oder Insulin und Flüssigkeit bei Ketoazidose, verzögern. Bei diabetischen Entgleisungen und Hypo/Hyperkalzämie ist eine vollständige Erstdiagnostik üblicherweise bereits in der Notaufnahme möglich. Patientinnen und Patienten, die bereits eine oder mehrere hormonelle Erkrankungen haben, insbesondere Diabetiker*innen, Patientinnen und Patienten mit Morbus Addison, sollten regelmäßig ausführliche Schulungen bekommen und das Vollbild der Erkrankung kennen. Die Vermeidung Endokrinen Krisen sollte eine hohe Priorität für den behandelten Ärzte und Ärztinnen, Patientinnen und Patienten, sowie ihre Verwandten haben. Man kann langfristig sehr gute Ergebnisse bei der Lebensqualität von Patienten mit chronischen endokrinen Erkrankungen erreichen, und diese bei guter Compliance fast normales Leben führen, bleibt die Bedrohung akuter Krisen eine reelle Gefahr mit hoher Morbidität und Mortalität. Es sind daher weitere Studien und Maßnahmen erforderlich, um Diagnostik und Therapie für endokrine Krisen weiter zu verbessern und die Awareness beim Gesundheitspersonal zu erhöhen.

Literaturverzeichnis

1. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-89.
2. Erichsen MM, Lovas K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(2):233-7.
3. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002;23(3):327-64.
4. Bjornsdottir S, Sundstrom A, Ludvigsson JF, Blomqvist P, Kampe O, Bensing S. Drug prescription patterns in patients with Addison's disease: a Swedish population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):2009-18.
5. Takayanagi R, Miura K, Nakagawa H, Nawata H. Epidemiologic study of adrenal gland disorders in Japan. *Biomed Pharmacother.* 2000;54 Suppl 1:164s-8s.
6. Williams VF, Oh GT, Stahlman S. Adrenal gland disorders, active component, U.S. Armed Forces, 2002-2017. *MSMR.* 2018;25(12):10-9.
7. Paragliola RM, Corsello SM. Secondary adrenal insufficiency: from the physiopathology to the possible role of modified-release hydrocortisone treatment. *Minerva Endocrinol.* 2018;43(2):183-97.
8. Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4882-90.
9. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* 2014;275(2):104-15.
10. Dawoodji A, Chen JL, Shepherd D, Dalin F, Tarlton A, Alimohammadi M, et al. High frequency of cytolytic 21-hydroxylase-specific CD8+ T cells in autoimmune Addison's disease patients. *J Immunol.* 2014;193(5):2118-26.
11. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2843-50.
12. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kampe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med.* 2009;265(5):514-29.
13. Singh G, Jialal I. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II. *StatPearls. Treasure Island (FL)2022.*
14. Manso J, Pezzani R, Scarpa R, Gallo N, Betterle C. The natural history of autoimmune Addison's disease with a non-classical presentation: a case report and review of literature. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(6):896-900.
15. Takasawa A, Morimoto I, Wake A, Haratake J, Fujii K, Okada Y, et al. Autopsy findings of Addison's disease caused by systemic cytomegalovirus infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Intern Med.* 1995;34(6):533-6.
16. Uno K, Konishi M, Yoshimoto E, Kasahara K, Mori K, Maeda K, et al. Fatal cytomegalovirus-associated adrenal insufficiency in an AIDS patient receiving corticosteroid therapy. *Intern Med.* 2007;46(9):617-20.
17. Bachmeier CAE, Malabu U. Rare case of meningococcal sepsis-induced testicular failure, primary hypothyroidism and hypoadrenalism: Is there a link? *BMJ Case Rep.* 2018;2018.
18. Tee SA, Gan EH, Kanaan MZ, Price DA, Hoare T, Pearce SHS. An unusual cause of adrenal insufficiency and bilateral adrenal masses. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018;2018.
19. el-Reshaid KA, Hakim AA, Hourani HA, Seshadri MS. Endocrine abnormalities in patients with amyloidosis. *Ren Fail.* 1994;16(6):725-30.

20. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2171-80.
21. Lodish MB. Clinical review: kinase inhibitors: adverse effects related to the endocrine system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1333-42.
22. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncol.* 2016;12(3):413-25.
23. Guran T, Buonocore F, Saka N, Ozbek MN, Aycan Z, Bereket A, et al. Rare Causes of Primary Adrenal Insufficiency: Genetic and Clinical Characterization of a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):284-92.
24. Pekic S, Popovic V. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6):R269-R82.
25. Jain U. Effect of COVID-19 on the Organs. *Cureus.* 2020;12(8):e9540.
26. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(7):1027-31.
27. Heidarpour M, Vakhshoori M, Abbasi S, Shafie D, Rezaei N. Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: a case report. *J Med Case Rep.* 2020;14(1):134.
28. Kumar R, Guruparan T, Siddiqi S, Sheth R, Jacyna M, Naghibi M, et al. A case of adrenal infarction in a patient with COVID 19 infection. *BJR Case Rep.* 2020;6(3):20200075.
29. Sanchez J, Cohen M, Zapater JL, Eisenberg Y. Primary Adrenal Insufficiency After COVID-19 Infection. *AACE Clin Case Rep.* 2022;8(2):51-3.
30. Smans LC, Van der Valk ES, Hermus AR, Zelissen PM. Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(1):17-22.
31. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(3):597-602.
32. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(1):115-20.
33. Elshimy G, Chippa V, Jeong JM. Adrenal Crisis. *StatPearls. Treasure Island (FL)2022.*
34. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(1):1-22.
35. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary- adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4245-53.
36. Cutright A, Ducey S, Barthold CL, Kim J. Recognizing and managing adrenal disorders in the emergency department [digest]. *Emerg Med Pract.* 2017;19(9 Suppl Points & Pearls):S1-S2.
37. Munir S, Quintanilla Rodriguez BS, Waseem M. Addison Disease. *StatPearls. Treasure Island (FL)2022.*
38. Simpson H, Tomlinson J, Wass J, Dean J, Arlt W. Guidance for the prevention and emergency management of adult patients with adrenal insufficiency. *Clin Med (Lond).* 2020;20(4):371-8.
39. Pilz S, Krebs M, Bonfig W, Hogler W, Hochgerner A, Vila G, et al. [Emergency card, emergency medication, and information leaflet for the prevention and treatment of adrenal crisis (Addison crisis): an Austrian consensus document]. *J Klin Endokrinol Stoffwechs.* 2022;15(1):5-27.
40. Hahner S, Ross RJ, Arlt W, Bancos I, Burger-Stritt S, Torpy DJ, et al. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):19.
41. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal Crisis. *N Engl J Med.* 2019;381(9):852-61.

42. Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, Beun JG, Brosamle M, Chifu I, et al. Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. *Endocrine*. 2021;71(3):586-94.
43. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji MA. Pheochromocytoma: a review. *Maturitas*. 2014;77(3):229-38.
44. Megerle F, Fassnacht M. [Pheochromocytoma - Current Recommendations on Diagnostics, Therapy and Follow-up]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017;142(24):1797-800.
45. Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, Ying AK, Perrier ND, Ayala-Ramirez M, et al. A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2023-37.
46. Barontini M, Levin G, Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1073:30-7.
47. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002;346(19):1459-66.
48. Armstrong R, Sridhar M, Greenhalgh KL, Howell L, Jones C, Landes C, et al. Pheochromocytoma in children. *Arch Dis Child*. 2008;93(10):899-904.
49. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science*. 2000;287(5454):848-51.
50. Letouze E, Martinelli C, Lorient C, Burnichon N, Abermil N, Ottolenghi C, et al. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. *Cancer Cell*. 2013;23(6):739-52.
51. Kasperlik-Zaluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, Otto M, Cichocki A, Cwikla J, et al. 1,111 patients with adrenal incidentalomas observed at a single endocrinological center: incidence of chromaffin tumors. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1073:38-46.
52. Ross JJ, Desai AS, Chutkow WA, Economy KE, Dec GW, Jr. Interactive medical case. A crisis in late pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;361(20):e45.
53. Crona J, Nordling M, Maharjan R, Granberg D, Stalberg P, Hellman P, et al. Integrative genetic characterization and phenotype correlations in pheochromocytoma and paraganglioma tumours. *PLoS One*. 2014;9(1):e86756.
54. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(2):108-19.
55. Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, Edavalath M, Hanna FW. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(7):442.
56. Desai AS, Chutkow WA, Edelman E, Economy KE, Dec GW, Jr. Clinical problem-solving. A crisis in late pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2271-7.
57. Giavarini A, Chedid A, Bobrie G, Plouin PF, Hagege A, Amar L. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Heart*. 2013;99(19):1438-44.
58. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):717-25.
59. Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, Ercolino T, Giache V, Mannelli M. Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. *J Oncol*. 2012;2012:872713.
60. Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: a population level analysis of long-term survival over two decades. *J Surg Oncol*. 2013;107(6):659-64.

61. Tischler AS. Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(8):1272-84.
62. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(3):569-85.
63. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(4):935-56.
64. Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev.* 2009;89(2):535-606.
65. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42.
66. Lumachi F, Tregnagli A, Zucchetta P, Cristina Marzola M, Cecchin D, Grassetto G, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. *Nucl Med Commun.* 2006;27(7):583-7.
67. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res.* 2012;44(5):328-33.
68. Pigny P, Cardot-Bauters C, Do Cao C, Vantyghem MC, Carnaille B, Pattou F, et al. Should genetic testing be performed in each patient with sporadic pheochromocytoma at presentation? *Eur J Endocrinol.* 2009;160(2):227-31.
69. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery.* 2006;140(6):943-8; discussion 8-50.
70. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, Tytgat H, Moreno S, Tavernier B, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia.* 2005;60(5):439-44.
71. Siddiqi HK, Yang HY, Laird AM, Fox AC, Doherty GM, Miller BS, et al. Utility of oral nicardipine and magnesium sulfate infusion during preparation and resection of pheochromocytomas. *Surgery.* 2012;152(6):1027-36.
72. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):40.
73. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:255-64.
74. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):222-32.
75. Dhatariya K. Blood Ketones: Measurement, Interpretation, Limitations, and Utility in the Management of Diabetic Ketoacidosis. *Rev Diabet Stud.* 2016;13(4):217-25.
76. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2015;373(6):548-59.
77. Kim F, Tysseling KA, Rice J, Pham M, Haji L, Gallis BM, et al. Free fatty acid impairment of nitric oxide production in endothelial cells is mediated by IKKbeta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):989-94.
78. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes.* 2004;53(8):2079-86.
79. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care.* 2002;17(1):63-7.
80. Seth P, Kaur H, Kaur M. Clinical Profile of Diabetic Ketoacidosis: A Prospective Study in a Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(6):OC01-4.

81. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687-93.
82. Guo RX, Yang LZ, Li LX, Zhao XP. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(3):324-30.
83. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.
84. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1873-8.
85. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1935-41.
86. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(1):11-30.
87. Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101204.
88. Yale JF, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S104-s8.
89. Bansal N, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

Copyright © 2000-2022, MDText.com, Inc.; 2000.

90. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-28.
91. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes*. 1993;42(12):1791-8.
92. Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med*. 2014;127(10 Suppl):S17-24.
93. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, Davis EA, O'Leary P, Frazer F, et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1657-62.
94. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1902-12.
95. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384-95.
96. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-8.
97. Giménez M, Gilabert R, Monteagudo J, Alonso A, Casamitjana R, Paré C, et al. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(1):198-203.
98. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, Tate DB, Ertl AC, Davis SN. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1529-35.
99. Wright RJ, Newby DE, Stirling D, Ludlam CA, Macdonald IA, Frier BM. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1591-7.
100. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2009;301(15):1565-72.
101. Asvold BO, Sand T, Hestad K, Bjørgaas MR. Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1945-7.

102. Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(2):108-14.
103. Alvarez-Guisasola F, Yin DD, Nocea G, Qiu Y, Mavros P. Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:86.
104. Green AJ, Fox KM, Grandy S. Self-reported hypoglycemia and impact on quality of life and depression among adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;96(3):313-8.
105. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jönsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ*. 2005;6(3):197-202.
106. Brod M, Christensen T, Bushnell DM. Impact of nocturnal hypoglycemic events on diabetes management, sleep quality, and next-day function: results from a four-country survey. *J Med Econ*. 2012;15(1):77-86.
107. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *Bmj*. 2008;336(7656):1298-302.
108. Kelly A, Levine MA. Hypocalcemia in the critically ill patient. *J Intensive Care Med*. 2013;28(3):166-77.
109. Goyal A, Anastasopoulou C, Ngu M, Singh S. Hypocalcemia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

110. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
111. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Jr., Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2317-37.
112. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):3-10.
113. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3020-30.
114. Jacob J, Raghothama S, Subramanyam K, Johny D. Hypomagnesaemia causing functional hypoparathyroidism in rheumatic mitral stenosis leading to sudden cardiac arrest in a young woman. *BMJ Case Rep*. 2021;14(7).
115. Malabanan AO, Turner AK, Rosenberg IN, Holick MF. Oncogenic osteomalacia: clinical presentation, densitometric findings, and response to therapy. *J Clin Densitom*. 1998;1(1):77-80.
116. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med*. 1988;84(4):654-60.
117. Muhammed H, Jain A, Irfan M, Charles S, Dwivedi P, Chavan PP, et al. Clinical features, severity and outcome of acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2021.
118. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(6):635-42.
119. Almaghamsi A, Almalki MH, Buhary BM. Hypocalcemia in Pregnancy: A Clinical Review Update. *Oman Med J*. 2018;33(6):453-62.
120. Guven A, Salman S, Boztepe H, Yarman S, Tanakol R, Azizlerli H, et al. Parathyroid changes after high dose radioactive iodine in patients with thyroid cancer. *Ann Nucl Med*. 2009;23(5):437-41.
121. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391-403.
122. Murphy E, Williams GR. Hypocalcaemia. *Medicine*. 2009;37(9):465-8.
123. Urbano FL. Review of Clinical Signs: Signs of Hypocalcemia: Chvostek's and Trousseau's Signs. *Hospital Physician*. 2000;36(3):43-55.
124. Dickerson RN. Treatment of hypocalcemia in critical illness--part 1. *Nutrition*. 2007;23(4):358-61.

125. Tohme JF, Bilezikian JP. Diagnosis and treatment of hypocalcemic emergencies. *The Endocrinologist*. 1996;6(1):10-8.
126. Body JJ, Bouillon R. Emergencies of calcium homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4(2):167-75.
127. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-10.
128. Khatiwada AS, Harris AS. Use of pre-operative calcium and vitamin D supplementation to prevent post-operative hypocalcaemia in patients undergoing thyroidectomy: a systematic review. *J Laryngol Otol*. 2021;135(7):568-73.
129. Kim E, Ramonell KM, Mayfield N, Lindeman B. Parathyroid allotransplantation for the treatment of permanent hypoparathyroidism: A systematic review. *Am J Surg*. 2022;223(4):652-61.
130. Bossoni S, Chiesa L, Giustina A. Severe hypocalcemia in a thyroidectomized woman with Covid-19 infection. *Endocrine*. 2020;68(2):253-4.
131. Di Filippo L, Formenti AM, Rovere-Querini P, Carlucci M, Conte C, Ciceri F, et al. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine*. 2020;68(3):475-8.
132. di Filippo L, Formenti AM, Doga M, Pedone E, Rovere-Querini P, Giustina A. Radiological Thoracic Vertebral Fractures are Highly Prevalent in COVID-19 and Predict Disease Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e602-e14.
133. Cappellini F, Brivio R, Casati M, Cavallero A, Contro E, Brambilla P. Low levels of total and ionized calcium in blood of COVID-19 patients. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(9):e171-e3.
134. Elezagic D, Johannis W, Burst V, Klein F, Streichert T. Venous blood gas analysis in patients with COVID-19 symptoms in the early assessment of virus positivity. *Journal of Laboratory Medicine*. 2021;45(1):27-30.
135. Pal R, Ram S, Zohmangaihi D, Biswas I, Suri V, Yaddanapudi LN, et al. High Prevalence of Hypocalcemia in Non-severe COVID-19 Patients: A Retrospective Case-Control Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:590805.
136. Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, García-Unzueta M, Hernández-Hernández MA, López-Hoyos M, et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1343-e53.
137. Sun JK, Zhang WH, Zou L, Liu Y, Li JJ, Kan XH, et al. Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):11287-95.
138. di Filippo L, Doga M, Frara S, Giustina A. Hypocalcemia in COVID-19: Prevalence, clinical significance and therapeutic implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(2):299-308.
139. Jolliffe DA, Camargo CA, Jr., Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *medRxiv*. 2020.
140. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med*. 2004;115(4):69-70, 3-6.
141. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*. 2003;67(9):1959-66.
142. Assadi F. Hypercalcemia: an evidence-based approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis*. 2009;3(2):71-9.
143. Sadiq NM, Naganathan S, Badireddy M. Hypercalcemia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

144. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6316-22.

145. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med.* 2015;128(3):239-45.
146. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(4):373-9.
147. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am J Med Sci.* 2015;7(11):483-93.
148. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med.* 2004;27(2):153-60.
149. Nishi SP, Barbagelata NA, Atar S, Birnbaum Y, Tuero E. Hypercalcemia-induced ST-segment elevation mimicking acute myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2006;39(3):298-300.
150. Kiewiet RM, Ponsen HH, Janssens EN, Fels PW. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Neth J Med.* 2004;62(3):94-6.
151. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem.* 2012;45(12):954-63.
152. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med.* 2008;149(4):259-63.
153. Xu XL, Gou WL, Wang AY, Wang Y, Guo QY, Lu Q, et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? *J Transl Med.* 2013;11:303.