

# Hiperkalcemia — przyczyny i leczenie

Anna Błachowicz, Edward Franek

Klinika Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Endokrynologii CSK MSWiA w Warszawie

**Hiperkalcemia to podwyższenie stężenia wapnia całkowitego w surowicy powyżej 2,6 mmol/l (10,5 mg/dl) lub stężenia wapnia zjonizowanego powyżej 1,25 mmol/l (5,0 mg/dl). Najczęstszą przyczyną hiperkalcemii są nowotwory — ważną rolę odgrywają zarówno bezpośredni osteolityczny wpływ przerzutów, jak i czynniki humoralne, takie jak transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor  $\beta$* ), czynnik nekrotyczny nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor- $\alpha$* ), interleukina 1 (IL-1, *interleukin 1*) czy białko podobne do parathormonu (PTHrP, *parathyroid hormone-related protein*). Inną przyczyną mogą być zaburzenia endokrynne, stosowanie niektórych leków, przedawkowanie witaminy D lub A, a także nadmierne spożycie wapnia. Hiperkalcemia występuje także w zespołach uwarunkowanych genetycznie, na przykład w rodzinnej hiperkalcemii hipokalciurycznej (FHH, *familial hypocalciuric hypercalcemia*) czy złośliwej hiperkalcemii noworodków (NSHPT, *neonatal severe hyperparathyroidism*). Podstawą różnicowania przyczyn hiperkalcemii są dokładny wywiad, badanie przedmiotowe i wyniki badań dodatkowych — zarówno biochemicznych, jak i obrazowych. Objawy hiperkalcemii nie zawsze są charakterystyczne i w pełni wyrażone; mogą dotyczyć wielu układów i narządów: przewodu pokarmowego, nerek, układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory, wapnienie zastawek) lub układu nerwowego. Terapia hiperkalcemii zależy od choroby podstawowej. W leczeniu objawowym stosuje się: dietę ubogowapniową i bogatofosforanową, diurezę wymuszoną, furosemid, kalcytoninę lub bisfosfoniany, a także kalcymimetyki.**

**Słowa kluczowe:** hiperkalcemia, nowotwory, PTH, kalcymimetyki

#### Adres do korespondencji:

dr hab. med. Edward Franek  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii CSK MSWiA  
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa  
tel. (0 22) 508 14 05  
e-mail: edward.franek@cskmswia.pl

Hiperkalcemię definiuje się jako stężenie wapnia całkowitego w surowicy krwi przekraczające 2,6 mmol/l (10,5 mg/dl) lub stężenie wapnia zjonizowanego powyżej 1,25 mmol/l (5,0 mg/dl) [1]. Najczęstsze przyczyny hiperkalcemii podano w tabeli 1.

**Tabela 1. Przyczyny hiperkalcemii [wg 1, 2, 3 w modyfikacji własnej]**

#### Związane z nadmierną podażą wapnia i/lub jego nadmiernym wchłanianiem

- Nadmierna podaż witaminy D<sub>3</sub> lub jej aktywnych metabolitów
- Zespół mleczno-alkaliczny (*milk-alkali syndrome*)
- Nadmierna produkcja 1,25 dihydroksycholekalcyferolu przez ziarninę (np. w sarkoidozie i nowotworach)
- Nadmierna dożylna podaż wapnia (np. w trakcie hemodializy z użyciem koncentratu o dużym stężeniu wapnia)
- Idiopatyczna hiperkalcemia noworodków
- Nadmierne wchłanianie wapnia w niewydolności kory nadnerczy

#### Związane z upośledzonym wydalaniem wapnia z moczem

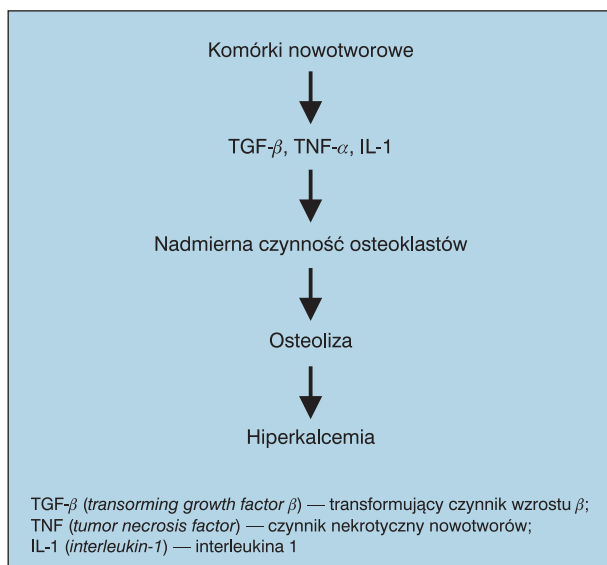
- Stosowanie diuretyków tiazydowych

#### Związane ze wzmożoną resorpcją wapnia z kości

- Hiperkalcemia nowotworowa (pierwotne i przerzutowe nowotwory kostne, oddziaływanie czynników humoralnych wytwarzanych przez nowotwory pozakostne)
- Pierwotna nadczynność przytarczyc
- Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc
- Rodzinna hiperkalcemia hipokalciuryczna
- Złośliwa hiperkalcemia noworodków
- Nadczynność tarczycy
- Choroba Pageta
- Unieruchomienie
- Zatrucie witaminą A, teofiliną, litem

#### Hiperkalcemia rzekoma

- Hiperproteinemia
- Hemokoncentracja



**Rycina 1.** Mechanizm „humoralnej” hiperkalcemii nowotworowej

Najczęstszą (> 60% przypadków) przyczyną hiperkalcemii są nowotwory. Podwyższone stężenie wapnia w surowicy stwierdza się najczęściej w nowotworach oskrzeli, nerki, sutka oraz w szpiczaku mnogim. Mechanizmy hiperkalcemii w tym wypadku mogą być różne.

### 1. Osteoliza

- bezpośrednie niszczenie kości przez przerzuty nowotworowe (np. przerzuty raka sutka);
- pobudzenie resorpcji kości przez czynniki humoralne wydzielane przez komórki nowotworowe (np. w rakach płaskonabłonkowych, raku nerki) [2, 5–7] (ryc. 1);
- resorpcja kości przez cytokiny wydzielane przez komórki szpiku w odpowiedzi na obecność guza (nacieki szpiczakowe i chłoniakowe).

### 2. Hiperkalcemiczne działanie PTHrP

W warunkach fizjologicznych PTHrP jest produkowany miejscowo przez prawidłowe tkanki i spełnia funkcje auto- i parakryne, wpływając zwłaszcza na regulację oraz różnicowanie komórek podczas rozwoju embrionalnego [8]. PTHrP wiąże się z receptorem dla PTH/PTHrP (obecny m.in. w nerkach i kościach), którego pobudzenie powoduje odpowiednio hamowanie wydalania wapnia z moczem i wzrost jego uwalniania z kości, prowadząc do hiperkalcemii. U części pacjentów z nowotworami i hiperkalcemią stwierdza się podwyższone stężenie PTHrP w surowicy krwi [8]; u 90% chorych z hiperkalcemią nowotworową wykazano wzrost stężenia tej substancji niezależnie od tego, czy występowały przerzuty do kości [1].

W przypadku rozrostu nowotworowego PTHrP wydzielany w nadmiarze przez komórki guza, działając endokrynnie, może prowadzić do uogólnionej osteopenii oraz umiarkowanej hiperkalcemii (stymulując osteolizę i hamując nerkowe wydalanie wapnia) [9–11]. Może on także (na drodze parakrynej) indukować miejscową osteolizę w otoczeniu przerzutów do kości, co ułatwia ich wzrost. Wydzielanie PTHrP przez komórki guza jest stymulowane przez TGF-β, wydzielany w macierzy kostnej podczas osteolizy [8, 12]. Powstaje w ten sposób błędne koło prowadzące z jednej strony do narastania hiperkalcemii, zaś z drugiej — do progresji rozwoju przerzutów osteolitycznych.

3. **Nadmierne wchłanianie wapnia** z przewodu pokarmowego w przypadku nowotworów układu krwiotwórczego (np. w chłoniakach B-komórkowych), spowodowane przez zwiększone stężenie aktywnego metabolitu witaminy D<sub>3</sub> (1,25 dihydroksycholekalciferolu), która jest wytwarzana przez limfocyty [1].

Drugą co do częstości przyczyną hiperkalcemii są zaburzenia endokrynologiczne. Najczęściej jest to **pierwotna nadczynność przytarczyc**. Dochodzi do niej, gdy zmniejszona pierwotnie (na skutek przerostu pojedynczego lub mnogiego gruczolaka bądź raka) przytarczyca (lub przytarczycy) wydziela w nadmiarze parathormon (PTH), który nie jest (lub jest niedostatecznie) hamowany zwrotnie przez hiperkalcemię. Parathormon w fizjologicznym zakresie stężeń jest wydzielany pulsacyjnie i stymuluje zarówno osteoblasty, jak i osteoklasty, prowadząc w warunkach fizjologicznych (a także u chorych leczonych za pomocą rekombinowanego 1-34 PTH) do wzrostu mineralnej gęstości kości. Nadmierna, stała (niepulsacyjna) sekrecja PTH nasila obrót metaboliczny kości z przewagą działania kościogubnego i uwalnianiem wapnia zjonizowanego. Hiperkalcemia występuje także w **trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc**. Hipokalcemia występująca we wtórnej nadczynności przytarczyc stymuluje przytarczycę do zwiększonego wydzielania PTH, prowadząc do przerostu gruczolów. Długotrwała sytuacja tego typu prowadzi do autonomizacji przerośniętych przytarczyc nieodpowiadającej na leczenie, czyli do rozwoju trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc.

Hiperkalcemię obserwuje się także w **nadczynności tarczycy**, wskutek zwiększonego „obrotu kostnego”, z resorpcją kości przewyższającą ich tworzenie. Być może jest to spowodowane zwiększoną wrażliwością tych chorych na działanie

PTH [1]. Wystąpienia hiperkalcemii należy się także spodziewać w **niedoczynności kory nadnerczy**, w której istotną rolę odgrywa obniżone wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego na skutek niedoboru steroidów nadnerczowych.

Lekami, których stosowanie może prowadzić do hiperkalcemii, są **tamoksyfen** i **diuretyki tiazydowe** (zwiększenie wrażliwości kości i komórek cewek nerkowych na PTH), a także **przedawkowanie witaminy D**. Witamina D pobudza prekursor osteoklastów do przekształcania się w dojrzałe komórki, a tym samym stymuluje resorpcję kostną i nasila hiperkalcemię. W tym zakresie działa synergistycznie z PTH. Podobny jest mechanizm hiperkalcemii występującej niekiedy w **chorobach ziarniniakowych** (najczęściej w sarkoidozie, czasem także w gruźlicy, berylozie itp.), wówczas stwierdza się nadprodukcję 1,25 dihydroksycholekaliciferolu w makrofagach.

Przyczyną hiperkalcemii może być także długotrwałe **unieruchomienie**. Powoduje ono zaburzenie równowagi między tworzeniem kości a ich resorpcją. U osób dorosłych hiperkalcemia w przypadku nawet długiego unieruchomienia występuje rzadko, o ile nie towarzyszą mu choroby przebiegające ze zwiększonym obrotem kostnym lub inne stany predysponujące do jej wystąpienia.

W okresie, gdy w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy stosowano mleko oraz leki zobojętniające nadmiar kwasu solnego w żołądku, częstą przyczyną hiperkalcemii był **zespół mleczno-alkaliczny**. Wydaje się, że do jego rozwoju dochodziło jedynie u osób z wrodzoną predyspozycją do wchłaniania wysokiego odsetka spożytego wapnia (zmiennosc osobnicza).

Rzadką, lecz ciekawą przyczyną hiperkalcemii są zespoły uwarunkowane genetycznie. Przyczyną ich powstania są mutacje prowadzące do inaktywacji genu dla receptora wapniowego [13]. W wyniku mutacji receptor ten ma zmniejszoną zdolność do wiązania wapnia. Komórka przytarczyc zachowuje się wtedy podobnie, jak w przypadku hipokalcemii, wydzielając zwiększone ilości PTH. W przypadku heterozygot występuje **rodzinna (łagodna) hiperkalcemia hipokalcjiuryczna (FHH, familial hypocalciuric hypercalcemia)**, zaś w przypadku homozygot — złośliwa hiperkalcemia noworodków (**NSHPT**). Zatem fakt, czy mutacja dotyczy jednego czy obu alleli, wpływa na ciężkość przebiegu choroby. U chorych na FHH w większości przypadków nie występują objawy hiperkalcemii ani jej powikłania [13]. Różnicowanie pierwotnej nadczynności przytarczyc i rodzinnej hiperkalcemii hipokalcjiurycznej może być trudne, gdyż w obu przypadkach

występuje charakterystyczny układ parametrów: hiperkalcemia przy podwyższonym stężeniu PTH w surowicy. Obecność choroby u innych członków rodziny, stwierdzenie hiperkalcemii już w pierwszej dekadzie życia, jedynie nieznacznie podwyższone stężenie PTH oraz prawidłowy obraz przytarczyc w badaniach obrazowych są typowe dla rodzinnej hiperkalcemii hipokalcjiurycznej. Istotną cechą różnicującą jest również zmniejszone wydalanie wapnia z moczem, podczas gdy u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc prawie zawsze występuje hiperkalciuria. Zróżnicowanie tych dwóch chorób jest istotne, gdyż ich sposób leczenia jest zgoła inny: w przypadku pierwotnej nadczynności przytarczyc coraz częściej dąży się do paratyreidektomii, która w przypadku FHH nie powoduje ustąpienia hiperkalcemii — zabieg operacyjny zaleca się jedynie w wybranych przypadkach FHH z ciężką hiperkalcemią i znacznie podwyższonym stężeniem PTH. Może być także skuteczny u osób z NSHPT, która przebiega z ciężką hiperkalcemią i znacznie podwyższonym stężeniem PTH w surowicy. W leczeniu podwyższonego stężenia wapnia w przebiegu FHH stosuje się kalcymimetyki, leki pobudzające receptor wapniowy [13].

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W przypadku stwierdzenia hiperkalcemii pierwszym krokiem powinno być właściwe zebranie wywiadu (objawy mogące sugerować obecność choroby nowotworowej, przewlekła niewydolność nerek, stosowane leki, dieta) oraz przeprowadzenie badania przedmiotowego. Następnie należy wykonać badania biochemiczne i obrazowe. W diagnostyce różnicowej hiperkalcemii pomocne może być oznaczenie wartości wszystkich składowych gospodarki wapniowo-fosforanowej:

- stężenia fosforanów, fosfatazy alkalicznej we krwi oraz wydalania wapnia i fosforanów z moczem;
- stężenia PTH (podwyższone w pierwotnej nadczynności przytarczyc);
- podwyższone stężenie PTHrP (hiperkalcemia w przebiegu nowotworów);
- stężenie 1,25 dihydroksycholekaliciferolu (podwyższone w chorobach ziarniniakowych);
- stężenie 25 dihydroksycholekaliciferolu (podwyższone w przypadku zatrucia witaminą D<sub>3</sub>).

Pomocne mogą być także następujące badania obrazowe:

- RTG i scyntygrafia kości — podejrzenie przerzutów do kości, zmiany kostne w pierwotnej nadczynności przytarczyc i chorobie Pageta;
- USG i scyntygrafia przytarczyc za pomocą  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI — przy podejrzeniu pierwotnej nadczynności przytarczyc, w celu lokalizacji przerosniętej przytarczycy lub gruczolaka;
- densytometria — zwłaszcza kości długich (kości promieniowej, całego ciała) — w pierwotnej nadczynności przytarczyc;
- RTG i CT klatki piersiowej — przy podejrzeniu sarkoidozy lub gruźlicy.

### OBJAWY HIPERKALCEMII

Objawy kliniczne są często niewielkie i występują dopiero przy znacznej hiperkalcemii. Im wyższe jest stężenie wapnia, tym objawy występują częściej i są bardziej różnorodne. Początkowe dolegliwości nie są charakterystyczne; pacjenci skarżą się na zmęczenie, trudności z koncentracją, depresję, osłabienie siły mięśniowej, bóle stawowe i kostne, nudności, zaparcia, poliurię. W przypadku znacznej hiperkalcemii występują objawy ze strony:

- przewodu pokarmowego:
  - nudności, wymioty oraz zaparcia — atropinopodobne działanie hiperkalcemii;
  - choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy — w wyniku zwiększonego wydzielania gastryny i kwasu solnego stymulowanego przez hiperkalcemii;
  - zapalenie trzustki;
- nerek (u ok. 50% chorych):
  - kamica moczowa;
  - wapnica nerek (*nephrocalcinosis*);
  - moczówka wazopresynooporna;
- układu sercowo-naczyniowego:
  - nadciśnienie tętnicze, wtórne do rozwijającej się przewlekłej niewydolności nerek, a także spowodowane zwiększoną sztywnością naczyń, opóźloną wazodylatacją;
  - niewydolność serca;
  - zaburzenia rytmu serca;
  - zaburzenia przewodzenia widoczne w EKG pod postacią wydłużenia odcinka PQ i skrócenia odcinka QT, bradykardia;
- układu nerwowo-mięśniowego:
  - postępujący spadek siły mięśniowej, ujawniający się zwykle podczas wchodzenia po schodach,

w miarę rozwoju choroby dołącza się zanik mięśni obwodowych;

- objawy w zakresie ośrodkowego układu nerwowego mogą być zmienne — od depresji i zmian osobowości do śpiączki i epizodów psychotycznych.

Należy nadmienić, że obraz kliniczny chorego z hiperkalcemią może się znacznie różnić w zależności od choroby podstawowej.

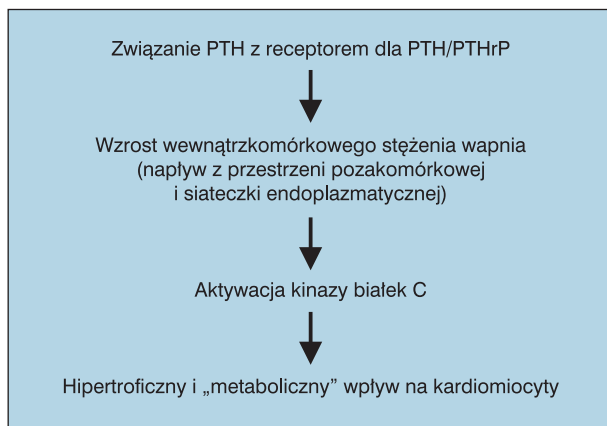
Gdy stężenie wapnia w surowicy przekracza 3,75 mmol/l (15 mg/dl), może wystąpić **przełom hiperkalcemiczny**. Jego objawy (poluria, polidypsja, gorączka, senność i śpiączka, znaczne odwodnienie, ostre zapalenie trzustki, zaburzenia psychiczne, psychoza) narastają nagle, a w jego przebiegu może dojść do ostrej niewydolności nerek i śpiączki. Oba te stany mogą się zakończyć zgonem.

### WPŁYW HIPERKALCEMII NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

W wielu pracach rozpatrywano wpływ hiperkalcemii (na ogół w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc, a więc z równoległym zwiększonym stężeniem PTH) na układ sercowo-naczyniowy. Receptory dla PTH oraz PTHrP znajdują się między innymi w sercu i mięśniówce gładkiej naczyń [14]. W warunkach fizjologicznych PTH blokuje receptor dla PTH/PTHrP i przez zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego 3,5-monofosforanu adenozyliny (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) zmniejsza dokomórkowy napływ wapnia [14], co uważa się za mechanizm naczyniorozszerzającego wpływu PTH. Ponieważ nie stwierdzono obecności receptorów dla PTH/PTHrP w śródbłonku naczyń [14], wydaje się, że efekt wazodylatacyjny PTH może się także wiązać ze zwiększoną produkcją prostaglandyn w śródbłonku łożyska naczyniowego w odpowiedzi na ten hormon. Jednak z drugiej strony nadmierne, stale podwyższone stężenie PTH — zarówno uzyskane w warunkach eksperymentalnych [15], jak i występujące w pierwotnej nadczynności przytarczyc [16] — jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego. Być może wiąże się to z uszkodzeniem struktury i zwiększonym rozwojem miażdżycy naczyń (zwłaszcza wieńcowych) na skutek hiperkalcemii, nie ma jednak na to jednoznacznych dowodów. Wydaje się, że współwystępowanie miażdżycy w większym stopniu zależy od obecności innych czynników ryzyka jej powstawania (cukrzyca, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, otyłość, palenie tytoniu) niż od samej hiperkalcemii i podwyższonego stężenia PTH. U pacjentów z pierwotną

nadczynnością przytarczyc bez obecności innych czynników ryzyka nie obserwowano bowiem pogrubienia kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (wykorzystywanego jako predyktor wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych), które w przypadku miażdżycy jest proporcjonalne do stopnia zaawansowania choroby i zasięgu zmian w tętnicach wieńcowych [16, 17]. Takie zmiany w tętnicach szyjnych obserwowano natomiast w przypadkach, gdy z hiperkalcemią współistniały wyżej wymienione czynniki ryzyka. Rozwój nadciśnienia tętniczego u pacjentów z hiperkalcemią może być także w pewnym stopniu skutkiem odkładania wapnia w naczyniach, a co za tym idzie — ich zwiększonej sztywności, powodującej wzrost obciążenia następczego serca [16]. Może to być także jeden z mechanizmów przyczyniających się do rozwoju przerostu lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*), obserwowanego u pacjentów z pierwotną i wtórną nadczynnością przytarczyc. Kolejnym wydaje się być bezpośredni wpływ PTH na serce (co obserwowano jednak jedynie w przypadku znacznie, to jest > 95. percentyla, podwyższonego stężenia PTH) [18]. Parathormon może bezpośrednio wpływać na przerost kardiomiocytów poprzez aktywację kaskady kinazy C (patrz ryc. 2).

Wydaje się, że PTH wywiera także dodatnie działanie chronotropowe i inotropowe [18], choć tego ostatniego nie udowodniono [16]. Parathormon, poprzez zwiększenie stężenia wapnia, wpływa także na zmniejszenie zużycia tlenu przez kardiomiocyty, produkcję kinazy kreatyninowej, ATM, adenylozodifosforan (ADP, *adenosine diphosphate*) i adenylozomonofosforan (AMP, *adenosine monophosphate*) [19]. Leki blokujące kanał wapniowy (np. Verapamil) blokują chrono- i inotropowe, a także metaboliczne działanie PTH



**Rycina 2.** Rozwój przerostu kardiomiocytów pod wpływem parathormonu (PTH)

[19, 20], co sugeruje bezpośredni udział hiperkalcemii w patogenezie LVH w przebiegu nadczynności przytarczyc.

Niewątpliwym dowodem potwierdzającym udział PTH i/lub hiperkalcemii w patogenezie LVH jest obserwowana regresja przerostu lewej komory serca po paratyroidektomii, zarówno u pacjentów z pierwotną [21], jak i wtórną [22] nadczynnością przytarczyc w okresie od kilkunastu miesięcy do kilku lat od zabiegu.

Mimo tych wszystkich dowodów, nie wszyscy autorzy wymieniają PTH i hiperkalcemię wśród czynników ryzyka przerostu lewej komory [23].

Hiperkalcemia wiąże się także z odkładaniem się złogów wapnia na płatkach zastawek [16, 17], głównie aortalnej i mitralnej [24], i w konsekwencji — z powstawaniem lub progresją wad zastawkowych. Na ogół równolegle dochodzi także do odkładania wapnia we włóknach mięśnia sercowego.

Warto wspomnieć, że podwyższone stężenie PTH w surowicy i/lub hiperkalcemia mogą być czynnikami ryzyka nagłego zgonu [24].

## LECZENIE

Trudno rozpatrywać leczenie hiperkalcemii jako osobny problem, gdyż zawsze należy dążyć do leczenia jej przyczyny, czyli choroby doprowadzającej do jej powstania. Terapia objawowa powinna być jedynie uzupełnieniem terapii schorzenia podstawowego. Leczenie objawowe hiperkalcemii obejmuje:

- stosowanie diety ubogowapniowej i bogatofosforanowej;
- nawodnienie (doustne lub dożyłne) powodujące diurezę wymuszoną;
- stosowanie furosemidu;
- stosowanie kalcytoniny oraz bisfosfonianów.

Nową grupą leków wprowadzaną do leczenia hiperkalcemii są kalcytimetyki. Są to związki zwiększające wrażliwość receptora wapniowego (CaS), zlokalizowanego między innymi na komórkach przytarczyc i cewek nerkowych, na zewnątrzkomórkowe stężenie wapnia [25]. Zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* [25] udowodniono, że w odpowiedzi na kalcytimetyki zmniejsza się wydzielanie PTH oraz następuje zahamowanie proliferacji komórek przytarczyc. Właściwości te wykorzystano, stosując te leki w terapii wtórnej nadczynności przytarczyc [26] oraz raka tarczycy [27]. Obecnie prowadzi się badania nad zastosowaniem kalcytimetyków w leczeniu pierwotnej nadczynności przytarczyc [28]. Leczenie takie mogłoby

być stosowane na przykład w przypadku przeciwwskazań do paratyreoidektomii. Obiecująca wydaje się również możliwość zastosowania tej grupy leków w terapii rodzinnej hiperkalcemii hipokalciurycznej [13].

Ostatnio opublikowano także doniesienie o zastosowaniu z dobrym skutkiem klinicznym przeciwciał skierowanych przeciw 1-84 PTH u chorej z hiperkalcemią w przebiegu rozlanego raka przytarczyc [29].

## PIŚMIENNICTWO

- Kokot F., Tatorń J. Zaburzenia przemiany materii. W: Kokot F. (red.). Choroby wewnętrzne. Podręcznik akademicki. PZWL, Warszawa 2004.
- Potts J.T. Choroby przytarczyc i inne zaburzenia przebiegające z hiper- lub hipokalcemią. W: Fauci A., Braunwald E., Isselbacher K. (red.). Interna Harrisona. Czelej, Lublin 1998.
- Kokot F. Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa. PZWL, Warszawa 1998.
- Holick M.F., Krane S.M., Potts J.T. Wapń, fosfor i metabolizm kości: hormony regulujące stężenie wapnia. W: Fauci A., Braunwald E., Isselbacher K. (red.). Interna Harrisona. Czelej, Lublin 1998.
- Chirgwin J.M., Guise T.A. Molecular mechanisms of tumor-bone interactions in osteolytic metastases. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2000; 10: 159–157.
- Motellon J.L., Jimenez F.J., de Miguel F i wsp. Relationship of plasma bone cytokines with hypercalcemia in cancer patients. *Clin. Chim. Acta* 2000; 302: 59–68.
- Mundy G.R. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997; 80 (supl. 8): 1546–1556.
- Devys A., Lortholary A., Audran M. PTHrP and breast cancer. *Bull. Cancer* 2001; 88: 1075–1080.
- Goltzman D., Karaplis A.C., Kremer R. i wsp. Molecular basis of the spectrum of skeletal complications of neoplasia. *Cancer* 2000; 15: 2903–2908.
- Rankin W., Grill V., Martin T.J. Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia. *Cancer* 1997; 80: 1564–1571.
- Esbrit P. Hypercalcemia of malignancy — new insights into an old syndrome. *Clin. Lab.* 2001; 47: 67–71.
- Chirgwin J.M., Guise T.A. Molecular mechanisms of tumor-bone interactions in osteolytic metastases. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2000; 10: 159–178.
- Brown E.M. Familial hypocalciuric hypercalcemia and other disorders with resistance to extracellular calcium. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2000; 29: 503–522.
- Yang M.C., Kuo J.S., Pang P.K. Mechanisms of the vascular action of parathyroid hormone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 252: 840–844.
- Fliser D., Franek E., Fode P. i wsp. Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 933–938.
- Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and the heart disease — a review. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 2776–1787.
- Fallo F., Camporese G., Capitelli E. i wsp. Ultrasound evaluation of carotid artery in primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2096–2099.
- Saleh F.N., Schirmem H., Sudsfjord J. i wsp. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 2054–2060.
- Baczynski R., Massry S.G., Kohan i wsp. Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int.* 1985; 27: 718–725.
- Perna A.F., Smogorzewski M., Massry S.G. Effects of verapamil on the abnormalities in fatty acid oxidation of myocardium. *Kidney Int.* 1989; 36: 453–457.
- Näppi S., Saha H., Virtanen V. i wsp. Left ventricular structure and function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Cardiology* 2000; 93: 229–233.
- Hara S., Ubara Y., Arizono K. i wsp. Relation between parathyroid hormone and cardiac function in long-term hemodialysis patients. *Mineral. Electrolyte Metab.* 1995; 21: 72–76.
- de Simone G., Pasanisi F., Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2001; 38: 13–18.
- Stefenelli T., Abela C., Frank H. i wsp. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 106–112.
- Drüeke T.B. Modulation and action of the calcium-sensing receptor. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: V20–V26
- Coburn J.W., Charytan C., Chonchol M. i wsp. Cinacalcet HCl is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism (HPT) in patients with chronic kidney disease (CKD) not yet receiving dialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 460A.
- Peacock M. Normalization of hypercalcemia with calcimimetic AMG 073 in a patient with metastatic parathyroid cancer. *J. Bone Min. Research* 2003; 17: S381.
- Peacock M., Bilezikian J.P., Klassen P.S., Guo M.D., Turner S.A., Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 135–141.
- Betea D., Bradwell A.R., Harvey T.C. i wsp. Hormonal and biochemical normalization and tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 3413–3420.