https://doi.org/10.59674/pbk18

DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA CHORÓB PRZYTARCZYC

LABORATORY DIAGNOSIS OF PARATHYROID DISEASES

Dominika WIETRZYK[1], Anna ROGALA[1], Konrad RZYMSKI[1], Aleksandra HOFMAN[1], Maciej OWECKI[2]

[1]Studenckie Koło Naukowe Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
[2]Zakład Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie: Wśród chorób endokrynologicznych schorzenia przytarczyc, zaraz po cukrzycy i chorobach tarczycy, są jednymi z najczęstszych. Ze względu na trudności w obrazowaniu przytarczyc, wynikające z ich rozmiaru i lokalizacji, diagnostyka patologii polega głównie na wykonywaniu badań laboratoryjnych. Wydzielające parathormon gruczoły wpływają na gospodarkę wapniowo-fosforanową organizmu poprzez wpływ na metabolizm kości, produkcję aktywnej formy witaminy D3 w nerkach oraz wydalanie wapnia i fosforanów wraz z moczem. Znajomość tych mechanizmów jest podstawą dla interpretacji wyników badań diagnostycznych. Nie bez znaczenia w praktyce klinicznej jest wiedza o wykorzystanych testach pomiaru parathormonu, które mierzą różne jego fragmenty – zarówno te aktywne, jak i nieaktywne. Ponadto badania wykazują różną aktywność tego hormonu w zależności od oksydacji zawartych w jego łańcuchu aminokwasowym metionin. Co więcej, okazuje się, że wybór oznaczenia stężenia wapnia nie jest obojętny w procesie diagnostycznym, a wapń zjonizowany wydaje się lepiej reagować na wzrost PTH niż wapń całkowity. Wyniki badań laboratoryjnych wykorzystywanych w diagnostyce schorzeń przytarczyc mogą być zależne od wielu czynników, takich jak nieprawidłowości stężenia magnezu, leki mające wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową, a także współistniejące choroby.

Słowa kluczowe: przytarczyce, pierwotna nadczynność przytarczyc, wtórna nadczynność przytarczyc, niedoczynność przytarczyc, parathormon

Summary: Beside diabetes and thyroid diseases, parathyroid disorders are one of the most common among all endocrine malfunctions. Due to the difficulties in imaging parathyroid glands, caused by their size and location, the diagnosis of those pathologies is based mainly on laboratory findings. PTH-secreting glands control the body's calcium and phosphate homeostasis by influencing bone metabolism, production of the active form of vitamin D3 in kidneys and the excretion of calcium and phosphates with urine. Knowing these mechanisms is the basis for interpreting diagnostic test results. Various PTH tests, measuring both its active and inactive form, indicate significant rele-

vance to clinical use. Moreover, depending on oxidation of different methionine in the PTH amino-acid sequence, current research reveal varied activity of this hormone. In addition, it appears that the choice of calcium levels determination is not indifferent in the diagnostic process, and ionized calcium seems to respond better to an increase in PTH than total calcium. The results of laboratory tests used in the diagnosis of parathyroid disorders might be affected by many different factors, such as abnormalities in magnesium levels, medications that alter the calcium-phosphate balance and co-existing diseases.

Keywords: parathyroid, primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, hypoparathyroidism

Wykaz skrótów: **AHO –** dziedziczna osteodystrofia Albrighta; **białko Gs –** białko G stymulujące; **cAMP –** cykliczny adenozynomonofosforan; **CAP** – *ang.* cyclase activating PTH, parathormon aktywujący cyklazę; **CaSR –** receptor wrażliwy na jony wapnia; **CIP** – *ang.* cyclase inactive PTH, parathormon nieaktywujący cyklazy; **1,25(OH)$_2$D$_3$** _ 1,25-dihydroksycholekalcyferol, kalcytriol; **FGF23 –** *ang.* fibroblast growth factor-23, czynnik wzrostu fibroblastów 23; **iPTH –** *ang.* intact PTH, kompletny PTH; **MEN –** Zespół mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego; **nox PTH –** *ang.* non-oxidized PTH, nieoksydowany PTH; **PNP –** pierwotna nadczynność przytarczyc; **PTH –** parathormon; **PTHrP –** peptyd PTH-podobny; **RANK** – receptor jądrowego czynnika κ B; **RNP** – rzekoma niedoczynność przytarczyc; **TNP –** trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc; **VDR –** receptor witaminy D; **WNP –** wtórna nadczynność przytarczyc

WPROWADZENIE – ANATOMIA, EMBRIOLOGIA I FIZJOLOGIA PRZYTARCZYC

Przytarczyce to kuliste, żółtobrązowe gruczoły o masie 20-40 mg, które nie są widoczne w większości badań obrazowych [1]. Człowiek posiada najczęściej 4 gruczoły przytarczyczne, które zazwyczaj zlokalizowane są na tylnej powierzchni tarczycy, układające się w dwie pary: górne (w okolicy górnych biegunów tarczycy) i dolne (w okolicy dolnych biegunów). W badaniu, w którym wykonano sekcję zwłok na grupie 503 osób, wykazano, że przytarczyce górne znajdują się około 1 cm powyżej punktu przecięcia nerwu krtaniowego wstecznego i tętnicy tarczowej dolnej. Przytarczyce dolne z kolei mieszczą się około 1 cm poniżej tego punktu. Udowodniono, że przytarczyce górne są rozmieszczone symetrycznie w 80% przypadków, przytarczyce dolne – w 70%, natomiast wszystkie cztery gruczoły są zlokalizowane relatywnie symetrycznie w 60% przypadków [2].

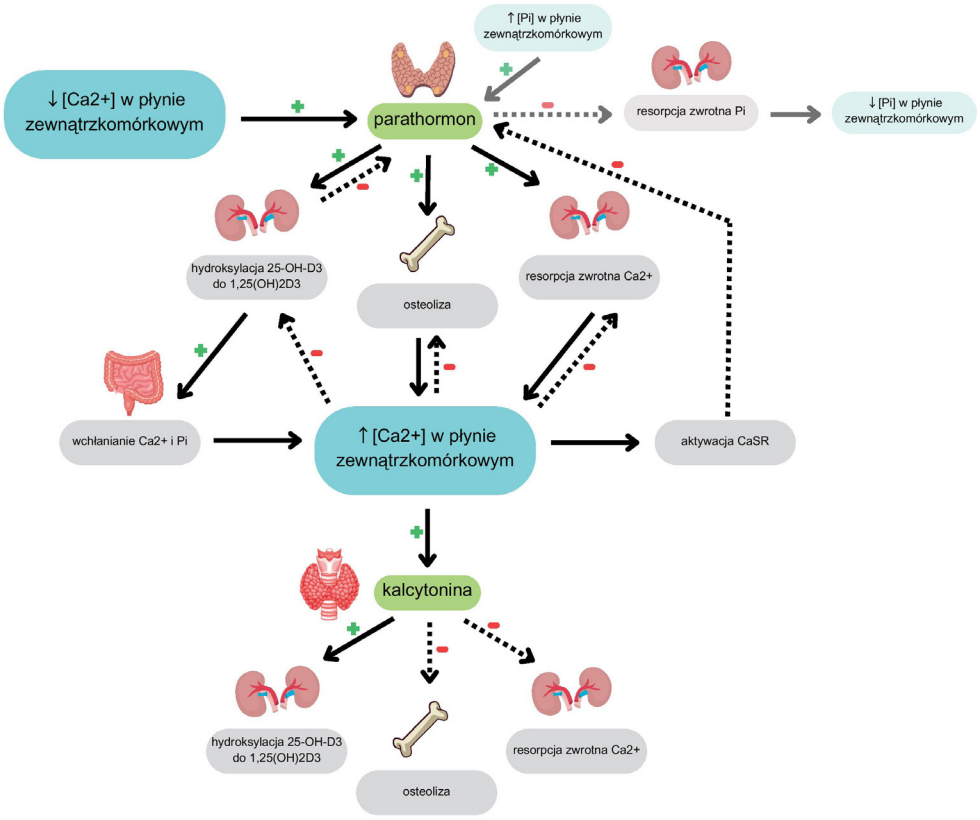
We wspomnianej wcześniej grupie 503 sekcyjnych zwłok, u 13% zaobserwowano pięć lub więcej przytarczyc [2], natomiast w innej analizie, obejmującej 428 badanych, u 25% odnotowano obecność piątego gruczołu, a u 6,1% – trzy przytarczyce. Większość nadliczbowych gruczołów znajdowała się w pobliżu tych właściwych, ich budowa była szczątkowa, a masa nie przekraczała 5 mg [3].

Przytarczyce rozwijają się z endodermalnego listka zarodkowego. W czwartym tygodniu rozwoju embrionalnego formuje się pięć par kieszonek skrzelo-

wych – z trzeciej kieszonki powstają dolne gruczoły przytarczyczne wraz z grasicą, a z czwartej – górne przytarczyce. Następnie gruczoły zstępują na tylną powierzchnię tarczycy, gdzie nierzadko obejmowane są jej torebką. Droga migracji przytarczyc dolnych jest dłuższa, zatem istnieje większe ryzyko ich ektopowej lokalizacji, głównie w obrębie grasicy w śródpiersiu górnym [4].

Parathormon (PTH) jest hormonem wydzielanym przez przytarczyce w odpowiedzi na obniżenie stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy krwi. Jego sekrecja pobudzana jest również przez hiperfosfatemię, mniej istotnym szlakiem niezależnym od hipokalcemii [5].

PTH zwiększa wchłanianie zwrotne wapnia w kanaliku dalszym nefronu, stymuluje syntezę aktywnej formy witaminy D – 1,25-dihydroksycholekalcyferolu [1,25$(OH)_2D_3$] – i za jej pośrednictwem wzmaga wychwyt wapnia i fosforanów w jelitach oraz w fizjologicznym stężeniu korzystnie wpływa na proces przebudo-



RYCINA 1. Wpływ parathormonu i kalcytoniny na regulację homeostazy wapnia i fosforu
FIGURE 1. The influence of parathyroid hormone and calcitonin on the regulation of calcium and phosphorus homeostasis

wy kości. Wzrost stężenia parathormonu prowadzi do przewagi procesów osteolizy i w konsekwencji uwalniania wapnia z kości. Obok wzrostu kalcemii, PTH powoduje także nasilenie fosfaturii i zmniejszenie fosfatemii [5]. Zwiększenie stężenia pozakomórkowego wapnia powoduje aktywację receptora wrażliwego na wapń (CaSR) w błonie komórkowej komórek przytarczyc. Dalsze przekazywanie sygnału skutkuje hamowaniem uwalniania PTH. Czynnikami zmniejszającymi wydzielanie tego hormonu są również wzrost stężenia $1,25(OH)_2D_3$ oraz hipo- i hipermagnezemia [6].

Hormonem o działaniu antagonistycznym do parathormonu jest kalcytonina. Uwalniana przez komórki C tarczycy w odpowiedzi na podwyższone stężenie wapnia w surowicy pobudza kościotworzenie, zwiększa depozycję wapnia i fosforanów w kościach. Kalcytonina hamuje resorpcję zwrotną wapnia i fosforanów w cewce dalszej nefronu [7] (**Ryc. 1**).

Trudności w badaniu obrazowym przytarczyc, wynikające zarówno z ich lokalizacji, jak i niewielkich rozmiarów, wpływają na konieczność obserwacji czynności tych gruczołów w badaniach laboratoryjnych. Nadczynność przytarczyc, jak również ich niedoczynność, będąca częstym powikłaniem tyroidektomii, wymagają czujności klinicznej oraz analizy oznaczeń laboratoryjnych. Niniejszy artykuł przeglądowy stanowi podsumowanie obecnej wiedzy medycznej w tym obszarze.

PATOFIZJOLOGIA PRZYTARCZYC

Wśród zaburzeń w funkcjonowaniu przytarczyc wyróżnia się pierwotną, wtórną i trzeciorzędową nadczynność oraz ich niedoczynność.

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) uważana jest za trzecią najczęstszą patologię endokrynologiczną, po cukrzycy i chorobach tarczycy [8]. Związana jest z wydzielaniem zwiększonej ilości parathormonu przez gruczoły, co prowadzi do zwiększenia stężenia wapnia we krwi [9]. Najczęstszą jej przyczyną (75-85%) jest pojedynczy gruczolak wydzielający autonomicznie PTH [9,10]. Gruczolaki lokalizują się najczęściej w gruczołach dolnych [9]. Pozostałe przyczyny to gruczolaki mnogie (2-12%) oraz rozrost wszystkich gruczołów (10-20%) [9,11]. Rak przytarczyc występuje bardzo rzadko i jest odpowiedzialny za jedynie 1% nadczynności [10]. Za połowę rozrostów przytarczyc odpowiadają dziedziczone genetycznie zespoły mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 1 i 2a (MEN1 i MEN2a) [11].

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) to stan nadmiernego wydzielania PTH przez gruczoły z ich następczym przerostem w odpowiedzi na zmniejszony napływ jonów wapnia do ich komórek [9,12]. W procesie powstawania nadczynności wtórnej uczestniczyć mogą hipokalcemia, niedobór witaminy D oraz hiperfosfatemia [12]. Najczęstszą przyczyną wywołującą wtórną nadczynność

przytarczyc jest przewlekła choroba nerek, prowadząca do retencji fosforanów i następczego spadku stężenia wapnia [12]. Hipokalcemia znosi hamujące działanie receptora CaSR na produkcję PTH, co w normalnych warunkach prowadzi do wyrównania poziomu wapnia. Jednak u pacjentów z dodatkowymi schorzeniami hipokalcemia się utrzymuje i nasilając mechanizmy kompensacyjne prowadzi do rozrostu gruczołów przytarczycznych [9]. Ponadto hiperfosfatemia wpływa bezpośrednio na wzrost produkcji PTH, jednak mechanizmy tej zależności nie są do końca poznane [12]. Innym stanem przebiegającym z hipokalcemią, prowadzącym do wtórnej nadczynności przytarczyc, jest niedobór witaminy D spowodowany niedoborami w diecie lub niedostateczną ekspozycją na światło słoneczne [9]. Kalcytriol wpływa na gospodarkę wapniową organizmu nie tylko poprzez swój wpływ na wchłanianie wapnia w jelicie, ale też bezpośrednio działając na receptor dla witaminy D (VDR) komórek przytarczyc, powodując inhibicję wydzielania PTH. Wiążąc się z receptorem VDR prowadzi również do zwiększonej ekspresji receptorów CaSR na powierzchni komórek przytarczyc. W konsekwencji niedobór $1,25(OH)_2D_3$ prowadzi do braku hamowania produkcji PTH [12,13]. Za przyczynę wtórnej nadczynności przytarczyc odpowiadają również choroby wpływające na procesy wchłaniania składników odżywczych w jelitach, takie jak choroba trzewna, choroby trzustki, nieswoiste zapalenia jelit, mukowiscydoza czy zespoły złego wchłaniania [9].

Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc (TNP) pojawia się wskutek długotrwałej wtórnej nadczynności, która prowadzi do autonomicznego wydzielania PTH, utrzymującego się mimo ustąpienia przyczyny wywołującej nadczynność wtórną [9].

Niedoczynność przytarczyc może być zarówno wrodzona jak i nabyta [14]. Prowadzi do zmniejszonego wydzielania PTH, a w konsekwencji do niedostatecznego uwalniania wapnia z kości, reabsorpcji wapnia przez nerki oraz produkcji 1,25-dihydroksykalcyferolu, co skutkuje hipokalcemią. Najczęstszą przyczyną nabytej niedoczynności przytarczyc (75%) jest ich usunięcie podczas tyroidektomii [15,16]. To powikłanie dotyczy 0,5-6,6% operowanych pacjentów [14]. Za pozostałe 25% niedoczynności odpowiadają uszkodzenie gruczołów przez promieniowanie jonizujące, procesy autoimmunologiczne, hipo- i hipermagnezemia oraz deponowanie metali w gruczołach – miedzi w przebiegu choroby Wilsona, czy żelaza w przebiegu hemochromatozy lub na skutek wielokrotnych przetoczeń krwi [14,16]. Wrodzone zespoły wad genetycznych przebiegające z niedoczynnością gruczołów przytarczycznych to zespół DiGeorge spowodowany mikrodelecją 22q11.2 oraz niedoczynności dziedziczone, spowodowane mutacjami w genach *GCMB, GCM2, SOX3, pre-proPTH,* czy *CASR* [14,16].

Rzekoma niedoczynność przytarczyc (RNP) to niejednorodna grupa rzadkich zaburzeń metabolicznych wynikających z oporności tkanek docelowych na PTH. Wyróżnia się cztery typy choroby: Ia, Ib, Ic i II. Dwa najczęstsze – Ia i Ib są spowodowane mutacjami w genie *GNAS,* który koduje stymulujące białko G (białko

Gs). Jego rola polega na aktywacji cyklazy adenylanowej i zwiększeniu stężenia cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) będącego mediatorem działania PTH na komórki docelowe [17].

RNP-1a dotyczy mutacji matczynego allelu genu *GNAS* – występuje zmniejszenie ilości białka Gs lub jego brak w wielu tkankach docelowych (rozwija się pełnoobjawowa RNP). Charakterystyczny zespół cech fizycznych (okrągła twarz, krótka szyja, brachydaktylia ze skróceniem IV i V kości śródręcza i śródstopia, niski wzrost, otyłość o wczesnym początku) jest określany jako dziedziczna osteodystrofia Albrighta (AHO) lub zespół Albrighta [18]. Zazwyczaj pacjenci z RNP-1a, oprócz oporności na PTH, wykazują również oporność na inne hormony działające poprzez receptory sprzężone z Gs, takie jak tyreotropina, somatoliberyna i gonadotropiny [17].

Co ciekawe, mutacje związane z allelem ojcowskim prowadzą do rozwoju rzekomo rzekomej niedoczynności przytarczyc – fenotyp jest typowy dla AHO przy braku laboratoryjnych cech niedoczynności przytarczyc i oporności na hormony [19]. Prawidłowy allel matczyny wystarczy, by nerkowa odpowiedź na PTH i inne hormony pozostała niezaburzona, jednak dla prawidłowej funkcji kości wymagane są dwa niezmutowane allele [19].

Zarówno pacjenci z RNP-1a, jak i RNP-1c, charakteryzują się występowaniem zespołu Albrighta i opornością wielohormonową, dlatego klinicznie są nie do odróżnienia. Cechą różnicującą jest mierzona *in vitro* aktywność białka Gsα w błonach różnych komórek (erytrocyty, fibroblasty, płytki krwi), która w RNP-1a jest o 50% obniżona, a w RNP-1c prawidłowa [18].

TABELA 1. Przyczyny nadczynności przytarczyc
TABLE 1. Causes of hyperparathyroidism

Pierwotna nadczynność	Pojedynczy gruczolak Gruczolaki mnogie Rozrost wszystkich gruczołów (w tym zespoły MEN 1 i MEN2a) Rak przytarczyc
Wtórna nadczynność	Przewlekła niewydolność nerek Niedobór witaminy D Choroba trzewna Choroby trzustki Nieswoiste zapalenia jelit Mukowiscydoza Zespoły złego wchłaniania
Trzeciorzędowa nadczynność	Długotrwała nadczynność wtórna

TABELA 2. Przyczyny niedoczynności przytarczyc
TABLE 2. Causes of hypoparathyroidism

Wrodzona niedoczynność	Zespół di George'a Mutacje genów *GCMB, GCM2, SOX3, pre-proPTH* i *CASR*
Nabyta niedoczynność	Usunięcie przytarczyc podczas tyroidektomii Promieniowanie jonizujące Procesy autoimmunologiczne Hipomagnezemia Hipermagnezemia Choroba Wilsona Hemochromatoza
Rzekoma niedoczynność	Oporność tkanek na PTH Mutacje genu *GNAS*

W przypadku RNP typu 1b oporność hormonalna wynika z upośledzonej ekspresji podjednostki α stymulującego białka G w wyniku utraty metylacji w eksonie A/B *GNAS*. Występuje głównie oporność na PTH, a u niektórych osób również częściowa oporność na TSH i łagodne cechy AHO – najczęściej brachydaktylia [18,19].

Do chwili obecnej nie wykryto żadnej konkretnej zmiany genetycznej odpowiedzialnej za RNP typu 2, ale podejrzewa się, że może być wadą nabytą, wtórną do niedoboru witaminy D. Pacjenci nie wykazują cech AHO, co odróżnia RNP-2 od innych typów [19].

DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA CHORÓB PRZYTARCZYC

Istotności diagnostyki chorób przytarczyc dowodzi szereg możliwych powikłań, takich jak destrukcje kostne, zahamowanie wzrostu u dzieci, kamica układu moczowego, wielomiesięczne dolegliwości bólowe, a nawet wykonywanie zbędnych zabiegów operacyjnych w zakresie ortopedii [20]. Problemy te dotyczą głównie pacjentów pediatrycznych, bowiem laboratoryjne badania przesiewowe, takie jak oznaczenie stężenia wapnia, wciąż nie dotyczą zdrowych dzieci i młodzieży. Zwykle muszą wykazać klasyczny obraz choroby wraz z powikłaniami, które wiążą się z nieodwracalnymi zmianami narządowymi, by diagnoza została postawiona. Retrospektywny przegląd z 1996r. z oddziału pediatrycznego szpitala w Toronto wykazuje, iż okres od pierwszych objawów do postawienia właściwego

rozpoznania wynosił u nich 0,5-24 miesięcy (średnio 7,7 miesięcy), a dodatkowo z jedenastu rozpoznań PNP, aż dziesięcioro małych pacjentów miało rozwinięte objawy kliniczne [21]. Jest to sytuacja odwrotna do populacji dorosłych, w której 50-80% stanowią pacjenci z bezobjawową PNP, która jest wykrywana dzięki powszechnemu oznaczaniu stężenia wapnia we krwi [22].

Choroby przytarczyc mogą skutkować również mniej typowymi objawami, takimi jak zaburzenia neuropsychiczne i napady padaczkowe. Niski poziom pierwiastków takich jak sód, magnez czy wapń, może być przyczyną ataków epilepsji, dlatego istotnym jest oznaczenie kalcemii i fosfatemii, zwłaszcza u pacjentów niereagujących na leczenie przeciwpadaczkowe [23]. Analiza z 2022 roku ze szpitala w Pekinie wykazała, że u 22 pacjentów na 160 badanych z niedoczynnością przytarczyc pierwotnie postawiono błędną diagnozę padaczki. Suplementacja preparatami wapnia i aktywną postacią witaminy D u tych pacjentów umożliwiła odstawienie leków przeciwpadaczkowych, ograniczenie napadów lub nawet ich całkowitą remisję [24].

W związku z powyższymi spostrzeżeniami, zasadnym jest dążenie do udoskonalania metod diagnostyki laboratoryjnej schorzeń przytarczyc.

METODY OZNACZANIA PTH ORAZ ICH ZNACZENIE

Budzącym ciekawość badaczy aspektem diagnostyki laboratoryjnej chorób przytarczyc jest sposób oznaczania stężenia parathormonu. Dojrzałą, a tym samym aktywną formą parathormonu jest PTH (1-84) [25]. Jest to cząsteczka wykazująca działanie biologiczne poprzez aktywację cyklazy adenylowej konwertującej ATP do cyklicznej formy AMP (cAMP) po złączeniu się z receptorami PTH1R/PTHrP [26]. Ze względu na zdolność aktywowania cyklazy PTH (1-84) nazywane jest również CAP – parathormon aktywujący cyklazę [26]. Istnieją jednak inne cząsteczki PTH, których łańcuch aminokwasowy jest skrócony – non (1-84) PTH. Cząsteczki non (1-84) PTH powstają na skutek obwodowego metabolizmu cząsteczki PTH w wątrobie oraz jako bezpośredni produkt przytarczyc [26]. Dowiedziono, że PTH (1-84) ulega hydrolizie w regionie pomiędzy 1. a 19. aminokwasem, a najistotniejszą z powstałych form wydaje się PTH (7-84) [26,27]. PTH (7-84) ma mniejsze powinowactwo do receptorów PTH1R/PTHrP, ponadto po związaniu nie prowadzi do aktywacji cyklazy oraz powoduje internalizację receptorów [26]. Tym samym jest to cząsteczka działająca antagonistycznie w stosunku do CAP. Ze względu na brak zdolności aktywowania cyklazy, PTH (7-84) nazywany jest parathormonem nieaktywującym cyklazy (CIP) [26]. CIP poprzez internalizację receptorów dla PTH zmniejsza działanie CAP na komórki oraz prowadzi do hipokalcemii, hipofosfatemii oraz zmniejsza obrót kostny [27].

Wobec powyższego, nie bez znaczenia jest sposób oznaczania stężenia parathormonu. Pierwsza generacja testów oceniających poziom PTH wykorzystywa-

ła jedno przeciwciało skierowane przeciwko epitopom C-końcowym. Uzyskiwano wówczas mieszaninę aktywnego PTH (1-84) oraz nieaktywnych fragmentów C-końcowych PTH, w tym PTH (7-84). Potrzeba bardziej precyzyjnego pomiaru aktywnego biologicznie PTH doprowadziła do opracowania testów drugiej generacji, nazywanych również intact PTH (iPTH, kompletny PTH). Testy te korzystają z technologii sandwich ELISA, która oprócz przeciwciała skierowanego przeciwko końcowi C wykorzystuje dodatkowe przeciwciało N-końcowe. Metoda ta miała pozwolić na wykrywanie PTH o pełnej długości, jednak wykorzystane pierwotnie przeciwciała N-końcowe wiążą się z aminokwasami 12-24 lub 26-32 PTH, w związku z czym pomiar dotyczy również fragmentów C-końcowych, w tym PTH (7-84). Testy trzeciej generacji rozwiązują ten problem wykorzystując przeciwciała skierowane w pierwsze cztery aminokwasy N-końcowe i umożliwiają wykrycie jedynie PTH o pełnej długości – PTH (1-84) [28].

Ponadto, ludzki parathormon zawiera dwie metioniny – w pozycji 8. i 18. Te dwa aminokwasy są podatne na oksydację, w wyniku której powstają trzy formy oksydowanego PTH – Met8(ox)PTH, Met18(ox)PTH oraz Met8,Met18(di-ox)PTH. Wartym odnotowania jest fakt, iż metionina 8. i 18. występuje w PTH u człowieka, myszy oraz bydła. Natomiast PTH u świń i szczurów jest pozbawiony metioniny 18. Powyższe informacje pozwalają na postawienie hipotezy, iż metionina 18. jest mniej istotna z biologicznego punktu widzenia niż metionina 8. [29].

Mimo licznych kontrowersji wydaje się, iż oksydacja parathormonu skutkuje utratą jego aktywności biologicznej, a największy wpływ na aktywność biologiczną ma oksydacja metioniny 8. [30-32]. Badania *in vivo* potwierdzają powyższe zależności – u szczurów poddanych usunięciu przytarczyc [33], niedojrzałych przepiórek [34] oraz królików [35] wykazano, że oksydowany PTH nie stymulował typowych dla aktywnego PTH reakcji metabolicznych. Badania weryfikujące zależność między poziomami oksydowanego i nieoksydowanego parathormonu a stanem klinicznym pacjentów pozostają niejednoznaczne, jednak największe dotychczasowe badanie kliniczne EVOLVE wykazało przewagę nox-PTH (nieoksydowany PTH) nad iPTH, jeśli chodzi o związek z chorobami sercowo naczyniowymi i śmiertelnością w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek [36].

Dostępne w powszechnym użyciu testy PTH drugiej i trzeciej generacji nie pozwalają na różnicowanie oksydowanego i nieoksydowanego parathormonu, a także określenia stosunków ich stężeń w próbce [29]. Z pomocą przychodzi metoda opracowana przez Hocher B i współpracowników, polegająca na usunięciu z próbki oksydowanego parathormonu przy użyciu chromatografii, a następnie zastosowaniu testu trzeciej generacji. Istotnym ograniczeniem tej metody jest brak możliwości różnicowania między Met8(ox)PTH, Met18(ox)PTH oraz Met8,Met18(di-ox)PTH, które mogą prezentować zróżnicowaną aktywność biologiczną [37].

W środowisku naukowym toczy się debata dotycząca pomiarów nieoksydowanego PTH i jego znaczenia w praktyce klinicznej. Przykładem tego jest popu-

lacja pacjentów chorujących na przewlekłą chorobę nerek, u których dochodzi do gromadzenia się oksydowanych i nieoksydowanych fragmentów parathormonu, z których część wykazuje aktywność antagonistyczną [38,39]. Należy mieć na uwadze fakt, iż opisana wyżej populacja chorych jest eksponowana na istotnie większy stres oksydacyjny niż ludzie zdrowi, zatem oprócz wysokiego poziomu PTH może prezentować również relatywnie wysokie stężenia oksydowanego PTH w porównaniu do populacji zdrowej. Ponadto, populacja chorych z przewlekłą chorobą nerek jest zróżnicowana, zatem należałoby oczekiwać różnic w stężeniach oksydowanego PTH między poszczególnymi pacjentami, co dodatkowo utrudnia diagnostykę [29].

WAPŃ CAŁKOWITY A ZJONIZOWANY

Kolejną kwestią, nad którą warto się pochylić jest badanie stężenia wapnia. Pierwiastek ten w znacznej części (98%) związany jest z fosforanami i stanowi składnik budulcowy kości [40]. Na pozostałą pulę wapnia krążącego we krwi składają się trzy frakcje – wapń zjonizowany (50%), wapń związany z białkami (40%) oraz wapń związany z anionami, takimi jak cytryniany czy dwuwęglany (10%). Ponadto spośród białek wiążących wapń 90% stanowią albuminy [40,41].

Obecnie wykorzystywane badania uwzględniają pomiar wapnia całkowitego oraz wapnia wolnego, czyli zjonizowanego. Chociaż aktywną biologicznie formą jest wapń zjonizowany [41] i zasadnym wydaje się badanie tej właśnie frakcji, aspekt praktyczny uzasadnia wprowadzenie badania wapnia całkowitego jako pierwszorzutowego. Nie wymaga ono bowiem szybkiej analizy, w przeciwieństwie do oznaczenia wapnia zjonizowanego, które wiąże się z koniecznością szybkiej oceny oraz badania w warunkach beztlenowych [42]. Jest to konsekwencją zależności stężenia wapnia zjonizowanego od pH środowiska, które zmienia się wraz z upływem czasu po pobraniu próbki [40]. W praktyce klinicznej wykorzystuje się badanie wapnia całkowitego, który należy skorygować o stężenie albumin korzystając ze wzoru:

wapń całkowity skorygowany [g/dl] = wapń całkowity aktualny [g/dl] + (4,0 – stężenie albumin [g/dl])*0,8 [40].

Zależnie od źródeł różne są zakresy prawidłowych wartości tych parametrów, a najbezpieczniej jest dokonywać interpretacji na podstawie zakresów wartości prawidłowych podanych przez laboratorium, w którym badanie zostało wykonane.

Nie sposób nie wspomnieć o opisanej przez wiele prac badawczych rozbieżności diagnostycznej między tymi dwoma parametrami [41-43]. Duńskie badanie z 1989 roku na grupie 1213 pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowej wykazało niezgodność stężenia wapnia zjonizowanego i wapnia całkowitego u aż 31% pacjentów. Niezgodność ta zmalała do 17,9% po skorygowaniu wapnia całkowitego o poziom albumin [41]. Różnica czułości tych badań jest szczególnie

istotna w populacji pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc. Australijskie badanie z 2012 roku na 5490 pacjentach wykazało, że uwzględnienie w procesie diagnostycznym jedynie wapnia całkowitego może prowadzić do przeoczenia aż 45% pacjentów z hiperkalcemią, u których obserwuje się izolowany wzrost frakcji zjonizowanej wapnia [43]. Ponadto w grupie pacjentów z PTH-zależną hiperkalcemią, izolowane podwyższenie poziomu wapnia wolnego zaobserwowano u 41% chorych. Co ciekawe u 5% pacjentów wykazano izolowane zwiększenie stężenia wapnia całkowitego [43]. Po zawężeniu grupy badanych do tych z histologicznie potwierdzoną PNP izolowany wzrost frakcji zjonizowanej zanotowano u 24% chorych, a pacjenci ci byli młodsi, z mniej nasilonym wzrostem kalcemii i stężenia PTH, oraz lepszą funkcją nerek [43]. Analizy przeprowadzone w Kanadzie i Szwecji dowiodły, że wartości oznaczeń wapnia zjonizowanego lepiej korelują z ciężkością choroby oraz rozmiarem gruczolaka (jeśli ten jest przyczyną). Dodatkowo zaobserwowano częstszy wzrost frakcji zjonizowanej pomimo niewielkiego podwyższenia wapnia całkowitego, co może sugerować większy wpływ PTH na tę frakcję wapnia [42]. Czułość obu badań podczas diagnozowania PNP została wyliczona na 96% dla każdego badania, natomiast badanie obu tych parametrów zwiększyło ją do 99% [44].

NADCZYNNOŚĆ PRZYTARCZYC

W przypadku pierwotnej nadczynności przytarczyc dochodzi do zwiększonej autonomicznej syntezy parathormonu w warunkach braku czynników stymulujących (lub takowe czynniki nie zostały jeszcze zidentyfikowane). Diagnostyka laboratoryjna w opisywanej jednostce chorobowej polega na pomiarze stężenia wapnia, fosforu i parathormonu w surowicy. Stężenie wapnia w PNP jest podwyższone, a stężenie fosforu zawiera się w dolnej granicy normy (0,97-1,13 mmol/L). Wraz z rozwojem techniki oznaczenie stężenia PTH stało się rutynowym badaniem przy podejrzeniu nadczynności przytarczyc. Nieadekwatnie wysoki poziom PTH jest decydującym wykładnikiem PNP. Konkretne wartości liczbowe pozostają tematem sporów klinicystów. Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne podaje stężenie parathormonu w PNP powyżej normy równej 10-60 pg/ml [45]. Z kolei zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego z 2021 r. podejrzenie PNP nasuwa stężenie PTH przekraczające dwukrotność jego górnej granicy normy [46]. Badacze z Brazylii natomiast, jako podstawę rozpoznania sugerują stężenie PTH już ponad 20 pg/ml [22]. W związku z różnicami w piśmiennictwie należy podkreślić, iż istotą stwierdzenia PNP nie jest konkretna wartość stężenia PTH, lecz jego nieadekwatna supresja w odpowiedzi na zwiększenie stężenia pozakomórkowego wapnia. Niemniej jednak każdorazowo należy pamiętać o konieczności interpretacji stężenia parathormonu po wyrównaniu ewentualnego niedoboru witaminy D. Wartym odnotowania jest fakt, że w przypadku raka przy-

tarczyc stężenie wapnia w surowicy często przekracza 3,5 mmol/l (w porównaniu z <2,8 mmol/l w przypadku chorób łagodnych), podczas gdy stężenie PTH jest zwykle od 3 do 10 razy wyższe niż górna granica normy [47]. Szczególnym wariantem PNP jest nadczynność normokalcemiczna, w której odnotowuje się podwyższony poziom PTH przy prawidłowym stężeniu wapnia w surowicy [48]. Przed postawieniem takiego rozpoznania należy wykluczyć wszystkie potencjalne czynniki stymulujące przytarczyce do produkcji PTH. Opisany obraz wyników badań występuje u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany i denosumab w przebiegu osteoporozy [49]. W diagnostyce różnicowej PNP należy mieć także na uwadze rodzinną hipokalcurię hiperkalcemiczną – autosomalnie dominującą chorobę genetyczną [50]. Innym zaburzeniem o podłożu genetycznym, które należy brać pod uwagę w procesie diagnostycznym, jest mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 1 oraz 2a [51]. W przypadku stwierdzenia wariantu normokalcemicznego PNP należy zwrócić uwagę na użyty do oznaczenia stężenia PTH test laboratoryjny. Jak wspomniano powyżej, może on uwzględniać stężenie nieaktywnych form tego hormonu, czyniąc wynik pomiaru fałszywie wysokim.

Wtórny charakter WNP wymaga aktywnego poszukiwania pierwotnej przyczyny. Diagnostyka laboratoryjna polega na pomiarze stężenia wapnia (skorygowane o stężenie albumin), fosforanów, parathormonu, 25-hydroksywitaminy D2 lub D3 oraz fosfatazy alkalicznej [9]. W WNP, w przeciwieństwie do PNP, osoczowe stężenie wapnia jest obniżone. Stężenie fosforu jest zwykle w normie lub nieco obniżone [52]. Dodatkowym aspektem diagnostyki WNP jest wspomniany wcześniej fakt, iż krążący we krwi parathormon nie jest tylko jednorodną cząsteczką. Szczególną populacją pacjentów są osoby z przewlekłą niewydolnością nerek, u których wraz z progresją choroby zmieniają się stosunki stężeń różnych form PTH – dochodzi do obniżenia stosunku stężenia kompletnej formy do fragmentów C-końcowych parathormonu [53]. Nie bez znaczenia jest też utrudnione oznaczenie stężenia wapnia u chorych z przewlekłą chorobą nerek lub z niewydolnością nerek. Nierzadko obecna w tej populacji hipoalbuminemia, przewlekły stan zapalny, zmiany pH i luki anionowej, a także akumulacja jonów organicznych i nieorganicznych wpływa na dokładność otrzymywanych stężeń wapnia [54]. W przewlekłej chorobie nerek należy spodziewać się nieznacznie obniżonego poziomu wapnia, jednakże istnieją od tego odstępstwa. U niektórych pacjentów dochodzi do hiperkalcemii, czemu towarzyszy wzrost stężenia parathormonu. Przyczyną jest zmniejszone działanie hamujące wapnia na sekrecję parathormonu (zmniejszona ekspresja receptora wapniowego w przytarczycach objętych procesem nowotworowym), szczególnie u pacjentów po radioterapii, którzy już wcześniej cierpieli na WNP [55]. Ponadto stężenie fosforu w WNP jest zwykle obniżone, jednak w grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek może dojść do jego podwyższenia na skutek obniżonej zdolności wydalania fosforu z moczem,

oporności na działanie czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), a także proteinurii [56]. Parametrem, który stracił na znaczeniu (na rzecz oznaczania parathormonu) jest fosfataza alkaliczna, która jest markerem obrotu kostnego. W ostatnich latach jednak wzrasta jej wykorzystanie – szczególnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których jej wysokie wartości predysponują do złamań oraz korelują z większą śmiertelnością [57]. Potencjalne zastosowanie w diagnostyce u chorych z przewlekłą chorobą nerek mogą wykazywać również markery kostne takie jak FGF23, αKlotho, sklerostyna, osteoprotegeryna, periostyna i inne, oznaczane w osoczu bądź surowicy, jednak ich użyteczność jest wciąż przedmiotem dyskusji w środowisku naukowym [58]. Zgodnie z wytycznymi Fundacji Kidney Disease Quality Outcomes Initiative (KDOQI) pacjentów z ciężką WNP (PTH > 800 pg/ml) z towarzyszącą hiperkalcemią i/lub hiperfosfatemią, pomimo leczenia farmakologicznego, należy poddać paratyreoidektomii [59]. Istnieją doniesienia, że zabieg operacyjny zwiększa długoterminowe przeżycie pacjentów dializowanych [60]. Wpływa również na jakość życia – zmniejsza ryzyko złamań [61], poprawia siłę mięśni [62] i zmniejsza ryzyko anemii [63].

Wskutek wtórnej nadczynności rozwinąć się może trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc. Dostrzeżono związek między stężeniem PTH w surowicy w WNP, a powiększeniem gruczołów przytarczycznych – większe przytarczyce miały mniej receptorów dla witaminy D i receptorów wapniowych, co zwiększa ich oporność na kalcytriol i wapń, w związku z czym w trzeciorzędowej nadczynności PTH jest wydzielany pomimo wysokiego stężenia wapnia w surowicy [64]. Teoretycznie po przeszczepieniu nerki można byłoby oczekiwać ustąpienia dolegliwości ze względu na wyrównanie poziomu fosforanów i witaminy D, jednakże nie zawsze wystarcza to do zmniejszenia poziomu PTH i normalizacji kalcemii, jeśli przytarczyce zaczęły działać autonomicznie. Szybka diagnostyka i skierowanie na leczenie chirurgiczne mają tutaj szczególne znaczenie. Wykazano, że utrzymująca się nadczynność przytarczyc może u niektórych pacjentów niekorzystnie wpływać na stan przeszczepionego narządu poprzez wzrost ryzyka nefrokalcynozy i zwapnienia naczyń [55]. Nie są to częste sytuacje – w badaniu Park Jae Hyuna i wsp. odsetek paratyreidektomii wynosił zaledwie 0,5% wśród 2981 biorców nerek [65]. W przeważającej części publikacji sugeruje się, by w przypadku tej jednostki chorobowej stosować leczenie zachowawcze, a chirurgiczne usuwanie gruczołów przytarczycznych należy wdrażać jedynie u pacjentów z objawową chorobą lub z długotrwałą (utrzymującą się ponad rok po przeszczepieniu nerki) bezobjawową hiperkalcemią z towarzyszącym zwiększonym stężeniem PTH, lub gdy wystąpi pogorszenie funkcji nerek w wyniku nadczynności przytarczyc [66]. Nie ustalono konkretnych wartości stężeń wapnia i PTH, które byłyby wskazaniem do skierowania pacjenta na paratyreidektomię, zależne jest to od jego stanu klinicznego i doświadczeń ośrodka [67].

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYTARCZYC

Pierwotną niedoczynność przytarczyc rozpoznaje się, gdy stężenie wapnia zjonizowanego lub skorygowanego w surowicy znajduje się poniżej dolnej granicy normy, a stężenie fosforanów jest podwyższone, co spowodowane jest niedoborem PTH [68]. Wówczas należy upewnić się, że stężenie magnezu jest prawidłowe, bowiem ma on istotny wpływ na czynność przytarczyc. Zarówno jon magnezu (Mg2+), jak i jon wapnia (Ca2+) działają na CaSR aktywując go i tym samym wpływając na zmniejszenie syntezy i wydzielania PTH. Natomiast łagodna hipomagnezemia stymuluje produkcję PTH (analogicznie do zmniejszenia stężenia wapnia we krwi). Co ciekawe zaobserwowano, że w przeciwieństwie do łagodnego niedoboru magnezu, ciężka hipomagnezemia prowadzi do paradoksalnego blokowania wydzielania PTH, powodując następczą hipokalcemię [69]. Zatem zarówno hipermagnezemia, jak i ciężka hipomagnezemia mogą prowadzić do czynnościowej niedoczynności przytarczyc, co uzasadnia słuszność monitorowania stężeń tego pierwiastka podczas diagnostyki.

W przypadku podejrzenia zniszczenia miąższu przytarczyc przez odkładanie się metali, pomocne może być oznaczanie stężenie ceruloplazminy w surowicy w chorobie Wilsona, a także wysycenie transferyny żelazem i poziom ferrytyny w przypadku podejrzenia hemochromatozy i leczenia talasemii beta [70,71].

Rzekomą niedoczynność przytarczyc charakteryzuje niski poziom wapnia w surowicy, a cechą różnicującą z pierwotną niedoczynnością przytarczyc jest zwiększony poziom PTH we krwi wynikający z oporności na ten hormon (PTH≥30pg/ml) [68,72]. Do potwierdzenia i różnicowania typów RNP stosuje się test Ellswortha i Howarda, w którym oznacza się wydalanie fosforanów nieorganicznych i cAMP z moczem w warunkach podstawowych oraz po podaniu egzogennego PTH. U chorych z niedoczynnością przytarczyc i niedoborem PTH podanie go egzogennie spowoduje ok. ≥10-krotny wzrost wydalania cAMP z moczem i wzrost wydalania fosforanów o ponad 35mg/2h [73]. U pacjentów z RNP typu I ze względu na oporność na PTH w proksymalnym kanaliku nerkowym tak wyraźne zmiany wydalania cAMP i fosforanów z moczem nie wystąpią [68].

W diagnostyce niedoczynności przytarczyc nie należy pomijać oznaczania poziomu 25-hydroksy i 1,25-dihydroksycholekalcyferolu. Jest to jedna z niewielu sytuacji, gdy rozsądne jest badanie stężenia aktywnej postaci witaminy D. Brak parathormonu wraz z prawidłowym lub podwyższonym poziomem fosforanów skutkuje hamowaniem 1α-hydroksylazy powodując niedobór kalcytriolu, co przekłada się bezpośrednio na leczenie tej jednostki chorobowej [74].

Warto zauważyć, że wspomniane powyżej odchylenia w badaniach laboratoryjnych nie są swoiste dla chorób przytarczyc. Należy zwrócić uwagę na aktywność niektórych leków, które mogą zmieniać stężenia Ca2+ oraz PTH. Do grupy tej należą bisfosfoniany [75], denosumab [76], cynakalcet [77], środki sto-

sowane w onkologii np. 5-fluorouracyl i leukoworyna [78], foskarnet [79], leki przeciwdrgawkowe np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina [80]. W praktyce klinicznej istotne zmiany w powyższych parametrach mogą być wynikiem ogólnoustrojowych schorzeń takich jak np. zespół głodnych kości [81], osteoporoza [82] czy wieloczynnikowy niedobór witaminy D [82]. Również przerzuty nowotworowe do kości mogą odpowiadać za hipokalcemię – szczególnie w przypadku raka piersi i prostaty [83]. Nie należy zapominać o roli ostrej hiperfosfatemii, której skutkiem może być obniżenie poziomu Ca2+ [84]. Inne stany, takie jak sepsa czy też ostre zapalenie trzustki mogą odpowiadać za hipokalcemię oraz obniżenie PTH [85]. Szczególną przyczyną hipokalcemii jest dożylna podaż cytrynianów i mleczanów, będąca ubocznym efektem przetaczania dużych ilości koncentratu krwinek czerwonych [86].

Na szczególną uwagę zwraca również możliwość zafałszowania wyników – rzekoma hipokalcemia może pojawiać się przy stosowaniu związków kontrastowych zawierających gadolin podczas rezonansu magnetycznego, zwłaszcza u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [87].

Poruszając temat przerzutów nowotworowych należy wspomnieć o zaburzeniach równowagi dynamicznej między osteogenezą a osteolizą, co znajduje odzwierciedlenie w wynikach laboratoryjnych, w szczególności poziomie wapnia we krwi. Zjawisko to jest obserwowane zarówno w przypadku guzów pierwotnych, bez przerzutów do kości jak i guzach wtórnych zlokalizowanych w tkance kostnej [88]. W przypadku guzów pierwotnych, bez cech inwazji tkanki kostnej dochodzi do wydzielania przez komórki nowotworowe związków chemicznych wykazujących aktywność hormonalną, w szczególności PTHrP (peptyd PTH-podobny), który podwyższa stężenie wapnia we krwi poprzez aktywację osteoklastów, stymulowanie resorpcji kostnej oraz zwiększenie resorpcji wapnia w nerkach, prowadząc do hiperkalcemii [89]. W przeciwieństwie do guzów pierwotnych, zmiany przerzutowe w kościach wykazują działanie o lokalnym charakterze [88]. Wyróżnia się przerzuty osteolityczne i osteoblastyczne. Te pierwsze na drodze wydzielania zróżnicowanych związków chemicznych, biorących udział w szlakach sygnałowych, prowadzą ostatecznie do aktywacji osteoklastów, a w konsekwencji do hiperkalcemii. Przykładem tego są przerzuty raka piersi zdolne wydzielać PTHrP [90]. Inne dotychczas poznane związki wydzielane przez zmiany przerzutowe to: transformujący czynnik wzrostu beta [91], interleukina-1 and interleukina 6, czynnik martwicy nowotworów alfa [92]. Ich osteolityczne działanie wynika z ingerencji w szlak sygnałowy związany z receptorem RANK (receptor jądrowego czynnika κ B) [92]. Ponadto resorpcja kości prowadzi dodatkowo do uwolnienia do ustroju licznych czynników wzrostu promujących wzrost komórek nowotworowych i nasilenia hiperkalcemii [93]. Skrajnie odmienny wpływ na kalcemię prezentują przerzuty osteoblastyczne wydzielające związki stymulujące osteoblasty, takie jak endotelina 1, płytkopochodny czynnik wzrostu, czynnik

wzrostu fibroblastów, białka morfogenetyczne kości oraz proteazy, wszystkie promujące proliferację osteoblastów i tworzenie kości [94-96]. Osteogeneza z kolei prowadzi do zwiększonego wychwytu wapnia z krwi do kości, co skutkuje hipokalcemią. Opisane zjawisko występuje np. w raku prostaty [97]. Z klinicznego punktu widzenia należy podkreślić, iż u części chorych mogą występować jednoczasowo przerzuty osteolityczne i osteoblastyczne, co może utrudniać prawidłową interpretację poziomu wapnia we krwi, a tym samym stanowić wyzwanie diagnostyczne [98]. Ponadto możliwe jest symultaniczne występowanie aktywnego hormonalnie guza pierwotnego i osteolitycznych/osteoblastycznych przerzutów do kości, co dodatkowo przesłania prawidłowe rozpoznanie [99].

PODSUMOWANIE

Stężenie jonów wapnia we krwi zależy od wielu czynników, a złożoność mechanizmów utrudnia rzetelną diagnostykę laboratoryjną. Występowanie cząsteczek CIP, antagonistycznych w swoim działaniu wobec cząsteczek CAP oraz ich aktywność i istotność kliniczna generuje implikacje w postaci stosowania odpowiednich testów laboratoryjnych w celu jak najbardziej wiarygodnego oznaczenia stężenia PTH we krwi. Ponadto, oksydacja obu metionin w łańcuchu aminokwasowym parathormonu i jej znaczenie kliniczne stwarzają dodatkowe trudności diagnostyczne. Odróżnienie hormonu oksydowanego i nieoksydowanego wymaga stosowania odrębnych testów, których ograniczeniem pozostaje brak możliwości wyszczególnienia oksydacji metionin w konkretnych pozycjach szeregu aminokwasowego. Nie należy również lekceważyć istotności różnicy diagnostycznej pomiędzy badaniem wapnia całkowitego oraz zjonizowanego. Wapń zjonizowany jako forma aktywna biologicznie lepiej odpowiada na wahania PTH i tym samym jest badaniem, którego nie warto pomijać w populacji pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowej.

Hiperkalcemia wraz ze zwiększonym stężeniem PTH pozwala na rozpoznanie PNP. Wówczas należy szukać przyczyny takiego stanu, którą zwykle okazuje się być gruczolak przytarczyc. Nie powinno się również pomijać diagnostyki genetycznej w celu wykluczenia występowania zespołów MEN1 i MEN2a. Nietypowym rodzajem PNP jest wariant normokalcemiczny. W takim wypadku należy upewnić się, że oznaczone stężenie PTH nie jest fałszywie zawyżone ze względu na niewłaściwie zastosowany test laborabortoryjny.

Najczęstszą przyczyną WNP jest przewlekła choroba nerek, a jej laboratoryjnymi wykładnikami jest hipokalcemia i zwiększone stężenie PTH. Warto pamiętać, że szczególnie wzrasta stężenie nieaktywnych, C-końcowych fragmentów PTH, a w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oznaczenie stężenia

wapnia jest utrudnione, co prowadzi do konieczności wprowadzenia nowych, bardziej precyzyjnych metod pomiaru.

Utrzymująca się hipokalcemia i niedobór PTH nasuwa podejrzenie niedoczynności przytarczyc. Wówczas obowiązkowe jest również oznaczenie stężenia jonów magnezu, gdyż zarówno jego zwiększenie, jak i ciężka hipomagnezemia mogą indukować czynnościową niedoczynność przytarczyc. Takie odchylenia parametrów laboratoryjnych mogą być również konsekwencją tyroidektomii, przerzutów nowotworowych do kości, stosowania niektórych leków, czy niedoboru witaminy D.

Co ciekawe, diagnostyka chorób przytarczyc zwłaszcza w populacji pediatrycznej zdaje się być opóźniona. Wyprzedzają ją powikłania, a postawienie rozpoznania zbyt często następuje, gdy choroba jest już jawna klinicznie. W tym miejscu warto dostrzec znaczenie wprowadzenia przesiewowych oznaczeń kalcemii.

Ponadto, należy zwrócić uwagę, że obraz kliniczny pacjenta z zaburzoną gospodarką wapniową może być różny, a objawy sugerować inne podłoże patofizjologiczne. Przykładem są napady padaczkowe – oznaczenie stężeń jonów zarówno wapnia, jak i sodu czy magnezu u takich pacjentów jest obligatoryjne.

Trudności diagnostyki laboratoryjnej chorób przytarczyc stwarzają wiele możliwości dla rozwoju nowych technik i coraz bardziej precyzyjnych metod. Koniecznym jest prowadzenie dalszych badań naukowych w tym zakresie, dążąc do optymalizacji dokładności i dostępności testów laboratoryjnych.

LITERATURA

[1] Grimelius L, Bondeson L. Histopathological Diagnosis of Parathyroid Diseases. *Pathol – Res Pract*. 1995;**191**(4):353-365. doi:10.1016/S0344-0338(11)80889-7

[2] Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984;**95**(1):14-21.

[3] Alveryd A. Parathyroid glands in thyroid surgery. I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidism--identification and autotransplantation of parathyroid glands. *Acta Chir Scand*. 1968;**389**:1-120.

[4] Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg*. 2006;**191**(3):418-423. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.10.049

[5] Habener JF, Rosenblatt M, Potts JT. Parathyroid hormone: biochemical aspects of biosynthesis, secretion, action, and metabolism. *Physiol Rev*. 1984;**64**(3):985-1053. doi:10.1152/physrev.1984.64.3.985

[6] Gylfe E, Larsson R, Johansson H, et al. Calcium-activated calcium permeability in parathyroid cells. *FEBS Lett*. 1986;**205**(1):132-136. doi:10.1016/0014-5793(86)80880-8

[7] Anast CS, Conaway HH. Calcitonin. *Clin Orthop*. 1972;**84**:207-262. doi:10.1097/00003086-197205000-00034

[8] Rao SD. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;**32**(6):773-780. doi:10.1016/j.beem.2018.12.003

[9] Fraser WD. Hyperparathyroidism. *The Lancet*. 2009;**374**(9684):145-158. doi:10.1016/S0140-6736(09)60507-9

[10] Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. Solomon CG, ed. *N Engl J Med*. 2018;**379**(11):1050-1059. doi:10.1056/NEJMcp1714213
[11] Zahrani AA, Levine MA. Primary hyperparathyroidism. *The Lancet*. 1997;**349**(9060):1233-1238. doi:10.1016/S0140-6736(96)06176-4
[12] Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis and Latest Treatment. *Ther Apher Dial*. 2019;**23**(4):309-318. doi:10.1111/1744-9987.12772
[13] Landry CS, Ruppe MD, Grubbs EG. Vitamin D Receptors And Parathyroid Glands. *Endocr Pract*. 2011;**17**:63-68. doi:10.4158/EP10325.RA
[14] Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;**359**(4):391-403. doi:10.1056/NEJMcp0803050
[15] Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. Solomon CG, ed. *N Engl J Med*. 2019;**380**(18):1738-1747. doi:10.1056/NEJMcp1800213
[16] Pasieka JL, Wentworth K, Yeo CT, et al. Etiology and Pathophysiology of Hypoparathyroidism: A Narrative Review. *J Bone Miner Res*. 2022;**37**(12):2586-2601. doi:10.1002/jbmr.4714
[17] Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;**96**(10):3020-3030. doi:10.1210/jc.2011-1048
[18] Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism: complex disease variants with unfortunate names. *J Mol Endocrinol*. 2024;**72**(1):e230104. doi:10.1530/JME-23-0104
[19] Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;**14**(8):476-500. doi:10.1038/s41574-018-0042-0
[20] Justyna Szmit-Domagalska, Elżbieta Petriczko, Małgorzata Chrupek, et al. Pierwotna nadczynność przytarczyc u 15-letniego – opis przypadku. *Endokrynol Pediatryczna*. 2009;**8**(4):87-94.
[21] Lawson ML, Miller SF, Ellis G, Filler RM, Kooh SW. Primary hyperparathyroidism in a paediatric hospital. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 1996;**89**(12):921-932. doi:10.1093/qjmed/89.12.921
[22] Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Bandeira F, Griz L, et al. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism--a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;**57**(6):406-424. doi:10.1590/s0004-27302013000600002
[23] Kutílek S, Kabícek P, Nedvídková J, Bayer M. Pseudohypoparathyroidism type IA and II with severe neuropsychic manifestations. *Turk J Pediatr*. 2001;**43**(1):70-75.
[24] Shao Y, Cai WJ, Wang XL, et al. Clinical data analysis of 22 cases with hypoparathyroidism misdiagnosed as epilepsy. *Neuro Endocrinol Lett*. 2022;**43**(2):113-118.
[25] Habener JF, Amherdt M, Ravazzola M, Orci L. Parathyroid hormone biosynthesis. Correlation of conversion of biosynthetic precursors with intracellular protein migration as determined by electron microscope autoradiography. *J Cell Biol*. 1979;**80**(3):715-731. doi:10.1083/jcb.80.3.715
[26] Karolina Kłos, Sylwia Szczepańska, Roman M. Janas. Parathormon 1-84 i jego antagonista parathormon 7-84 w krążeniu – co powinniśmy oznaczać? *Stand Med*. 2011;(**T.8**):112-119.
[27] D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, et al. Structure of non-(1-84) PTH fragments secreted by parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2005;**68**(3):998-1007. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00493.x
[28] Smit MA, van Kinschot CMJ, van der Linden J, van Noord C, Kos S. Clinical Guidelines and PTH Measurement: Does Assay Generation Matter? *Endocr Rev*. 2019;**40**(6):1468-1480. doi:10.1210/er.2018-00220
[29] Hasan AA, Hocher CF, Kleuser B, Krämer BK, Hocher B. Biological Activity of Different Forms of Oxidized Parathyroid Hormone. *Int J Mol Sci*. 2022;**23**(20):12228. doi:10.3390/ijms232012228
[30] Hocher B, Oberthür D, Slowinski T, et al. Modeling of oxidized PTH (oxPTH) and non-oxidized PTH (n-oxPTH) receptor binding and relationship of oxidized to non-oxidized PTH in children with chronic renal failure, adult patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. *Kidney Blood Press Res*. 2013;**37**(4-5):240-251. doi:10.1159/000350149

[31] Zull JE, Smith SK, Wiltshire R. Effect of methionine oxidation and deletion of amino-terminal residues on the conformation of parathyroid hormone. Circular dichroism studies. *J Biol Chem*. 1990;**265**(10):5671-5676.

[32] Frelinger AL, Zull JE. The role of the methionine residues in the structure and function of parathyroid hormone. *Arch Biochem Biophys*. 1986;**244**(2):641-649. doi:10.1016/0003-9861(86)90632-6

[33] Horiuchi N. Effects of oxidation of human parathyroid hormone on its biological activity in continuously infused, thyroparathyroidectomized rats. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1988;**3**(3):353-358. doi:10.1002/jbmr.5650030316

[34] Dacke CG, Kenny AD. Avian bioassay method for parathyroid hormone. *Endocrinology*. 1973;**92**(2):463-470. doi:10.1210/endo-92-2-463

[35] Pitts TO, Puschett JB, Rose ME, Zull JE. Effects of selective oxidation of 1-34 bovine parathyroid hormone on its renal actions in the rabbit. *Miner Electrolyte Metab*. 1989;**15**(5):267-275.

[36] Hocher B, Godes M, Reichetzeder C, et al. Non-Oxidized PTH (n-oxPTH) Is Associated with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Secondary Hyperparathyroidism Undergoing Hemodialysis Who Participated in the EVOLVE Trial. Published online 2014. doi:10.13140/RG.2.2.24066.07362

[37] Hocher B, Armbruster FP, Stoeva S, et al. Measuring parathyroid hormone (PTH) in patients with oxidative stress--do we need a fourth generation parathyroid hormone assay? *PloS One*. 2012;**7**(7):e40242. doi:10.1371/journal.pone.0040242

[38] Chen H, Han X, Cui Y, Ye Y, Purrunsing Y, Wang N. Parathyroid Hormone Fragments: New Targets for the Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *BioMed Res Int*. 2018;**2018**:9619253. doi:10.1155/2018/9619253

[39] Ursem SR, Vervloet MG, de Jongh RT, Heijboer AC. Oxidation of parathyroid hormone. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2020;**506**:84-91. doi:10.1016/j.cca.2020.03.020

[40] Ryszard Gellert. Hipo- i hiperkalcemia — patogeneza i problemy terapeutyczne. *Forum Nefrol 2011*. 2011;**4**(4):373-383.

[41] Thode J, Juul-Jørgensen B, Bhatia HM, et al. Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium, and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders. *Scand J Clin Lab Invest*. 1989;**49**(3):217-223.

[42] Tee MC, Holmes DT, Wiseman SM. Ionized vs serum calcium in the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism: which is superior? *Am J Surg*. 2013;**205**(5):591-596; discussion 596. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.01.017

[43] Ong GSY, Walsh JP, Stuckey BGA, et al. The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;**97**(9):3138-3145. doi:10.1210/jc.2012-1429

[44] Nordenström E, Katzman P, Bergenfelz A. Biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism: Analysis of the sensitivity of total and ionized calcium in combination with PTH. *Clin Biochem*. 2011;**44**(10-11):849-852. doi:10.1016/j.clinbiochem.2011.04.002

[45] Kowalski GJ, Buła G, Żądło D, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol*. 2020;**71**(3):260-270. doi:10.5603/EP.a2020.0028

[46] Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol*. 2022;**186**(2):R33-R63. doi:10.1530/EJE-21-1044

[47] Zheng Y, Wen J, Lin W, Lin L, Chen G. Approach to parathyroid carcinoma (PC): seven cases and a review of the literature. *Transl Cancer Res*. 2020;**9**(8):4982-4987. doi:10.21037/tcr-19-2368

[48] Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;**92**(8):3001-3005. doi:10.1210/jc.2006-2802

[49] Nakamura Y, Kamimura M, Ikegami S, et al. Changes in serum vitamin D and PTH values using denosumab with or without bisphosphonate pre-treatment in osteoporotic patients: a short-term study. *BMC Endocr Disord*. 2015;**15**:81. doi:10.1186/s12902-015-0077-3

[50] Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2011;**17** Suppl 1:13-17. doi:10.4158/EP10308.RA

[51] Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet Lond Engl*. 2018;**391**(10116):168-178. doi:10.1016/S0140-6736(17)31430-7

[52] [Messa P, Alfieri CM. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. In: Brandi ML, ed. *Frontiers of Hormone Research*. Vol 51. S. Karger AG; 2019:91-108. doi:10.1159/000491041

[53] Sturgeon CM, Sprague S, Almond A, et al. Perspective and priorities for improvement of parathyroid hormone (PTH) measurement – A view from the IFCC Working Group for PTH. *Clin Chim Acta*. 2017;**467**:42-47. doi:10.1016/j.cca.2016.10.016

[54] Sakaguchi Y, Hamano T, Kubota K, et al. Anion Gap as a Determinant of Ionized Fraction of Divalent Cations in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;**13**(2):274-281. doi:10.2215/CJN.07930717

[55] Messa P, Cafforio C, Alfieri C. Calcium and phosphate changes after renal transplantation. *J Nephrol*. 2010;**23** Suppl 16:S175-181.

[56] De Seigneux S, Courbebaisse M, Rutkowski JM, et al. Proteinuria Increases Plasma Phosphate by Altering Its Tubular Handling. *J Am Soc Nephrol*. 2015;**26**(7):1608-1618. doi:10.1681/ASN.2014010104

[57] Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;**29**(8):1532-1538. doi:10.1093/ndt/gfu055

[58] Tan SJ, Cai MM. Is there a role for newer biomarkers in chronic kidney disease-mineral and bone disorder management? *Nephrol Carlton Vic*. 2017;**22** Suppl 2:14-18. doi:10.1111/nep.13015

[59] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2003;**42**(4 Suppl 3):S1-201.

[60] Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LHW, Moyses RMA, Krieger EM, De Lima JJG. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery*. 2007;**142**(5):699-703. doi:10.1016/j.surg.2007.06.015

[61] Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, Young B, Kestenbaum B. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2007;**18**(8):2401-2407. doi:10.1681/ASN.2007010022

[62] Chou FF, Chee ECY, Lee CH, Sheen-Chen SM. Muscle force, motor nerve conduction velocity and compound muscle action potentials after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Acta Neurol Scand*. 2002;**106**(4):218-221. doi:10.1034/j.1600-0404.2002.01131.x

[63] Chow TL, Chan TTF, Ho YW, Lam SH. Improvement of anemia after parathyroidectomy in Chinese patients with renal failure undergoing long-term dialysis. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2007;**142**(7):644-648. doi:10.1001/archsurg.142.7.644

[64] Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2013;**16**(1):64-68. doi:10.1016/j.jocd.2012.11.012

[65] Park JH, Kang SW, Jeong JJ, et al. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: a 31-year experience in a single institution. *Endocr J*. 2011;**58**(10):827-833. doi:10.1507/endocrj.ej11-0053

[66] D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indications. *Surgery*. 1989;**106**(6):1049-1055; discussion 1055-1056.

[67] Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surg Clin North Am*. 2009;**89**(5):1227-1239. doi:10.1016/j.suc.2009.06.011

[68] Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2011;**26**(10):2317-2337. doi:10.1002/jbmr.483

[69] Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;**11**(4):403-410. doi:10.1097/00041552-200207000-00006
[70] Carpenter TO, Carnes DL, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med*. 1983;**309**(15):873-877. doi:10.1056/NEJM198310133091501
[71] Tangngam H, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P, et al. Under-recognized Hypoparathyroidism in Thalassemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;**10**(4):324-330. doi:10.4274/jcrpe.0020
[72] Okazaki R. [Differential diagnosis of hypoparathyroidism and the Ellsworth-Howard's test]. *Clin Calcium*. 2007;**17**(8):1182-1185.
[73] Ogata E, Yamamoto M, Matsumoto T, et al. [Standard procedure and the diagnostic criteria for the Ellsworth-Howard test using human PTH-(1-34)]. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1984;**60**(8):971-984. doi:10.1507/endocrine1927.60.8_971
[74] Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;**105**(6):1722-1736. doi:10.1210/clinem/dgaa113
[75] Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, Kim PJ, Sakhaee K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2006;**12**(1):48-53. doi:10.4158/EP.12.1.48
[76] Body JJ, Bone HG, de Boer RH, et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2015;**51**(13):1812-1821. doi:10.1016/j.ejca.2015.05.016
[77] Khan A, Bilezikian J, Bone H, et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol*. 2015;**172**(5):527-535. doi:10.1530/EJE-14-0877
[78] Kido Y, Okamura T, Tomikawa M, et al. Hypocalcemia associated with 5-fluorouracil and low dose leucovorin in patients with advanced colorectal or gastric carcinomas. *Cancer*. 1996;**78**(8):1794-1797.
[79] Jacobson MA, Gambertoglio JG, Aweeka FT, Causey DM, Portale AA. Foscarnet-induced hypocalcemia and effects of foscarnet on calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;**72**(5):1130-1135. doi:10.1210/jcem-72-5-1130
[80] Gough H, Goggin T, Bissessar A, Baker M, Crowley M, Callaghan N. A comparative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs, UV exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in out-patients with epilepsy. *Q J Med*. 1986;**59**(230):569-577.
[81] Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med*. 1988;**84**(4):654-660. doi:10.1016/0002-9343(88)90100-3
[82] Hakami Y, Khan A. Hypoparathyroidism. *Front Horm Res*. 2019;**51**:109-126. doi:10.1159/000491042
[83] Murray RM, Grill V, Crinis N, Ho PW, Davison J, Pitt P. Hypocalcemic and normocalcemic hyperparathyroidism in patients with advanced prostatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;**86**(9):4133-4138. doi:10.1210/jcem.86.9.7864
[84] Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med*. 1995;**333**(3):166-174. doi:10.1056/NEJM199507203330307
[85] Desai TK, Carlson RW, Geheb MA. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Am J Med*. 1988;**84**(2):209-214. doi:10.1016/0002-9343(88)90415-9
[86] Rutledge R, Sheldon GF, Collins ML. Massive transfusion. *Crit Care Clin*. 1986;**2**(4):791-805.
[87] Penfield JG, Reilly RF. What nephrologists need to know about gadolinium. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;**3**(12):654-668. doi:10.1038/ncpneph0660
[88] Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer*. 2005;**12**(3):549-583. doi:10.1677/erc.1.00543
[89] Yates AJ, Gutierrez GE, Smolens P, et al. Effects of a synthetic peptide of a parathyroid hormone-related protein on calcium homeostasis, renal tubular calcium reabsorption, and bone metabolism in vivo and in vitro in rodents. *J Clin Invest*. 1988;**81**(3):932-938. doi:10.1172/JCI113406

[90] Guise TA, Yin JJ, Taylor SD, et al. Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. *J Clin Invest*. 1996;**98**(7):1544-1549. doi:10.1172/JCI118947
[91] Kakonen SM, Selander KS, Chirgwin JM, et al. Transforming growth factor-beta stimulates parathyroid hormone-related protein and osteolytic metastases via Smad and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *J Biol Chem*. 2002;**277**(27):24571-24578. doi:10.1074/jbc.M202561200
[92] Virk MS, Lieberman JR. Tumor metastasis to bone. *Arthritis Res Ther*. 2007;**9** Suppl 1(Suppl 1):S5. doi:10.1186/ar2169
[93] Chirgwin JM, Guise TA. Molecular mechanisms of tumor-bone interactions in osteolytic metastases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2000;**10**(2):159-178.
[94] Canalis E, Centrella M, McCarthy T. Effects of basic fibroblast growth factor on bone formation in vitro. *J Clin Invest*. 1988;**81**(5):1572-1577. doi:10.1172/JCI113490
[95] Nelson JB, Hedican SP, George DJ, et al. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Med*. 1995;**1**(9):944-949. doi:10.1038/nm0995-944
[96] Yi B, Williams PJ, Niewolna M, Wang Y, Yoneda T. Tumor-derived platelet-derived growth factor-BB plays a critical role in osteosclerotic bone metastasis in an animal model of human breast cancer. *Cancer Res*. 2002;**62**(3):917-923.
[97] Larson SR, Chin J, Zhang X, et al. Prostate cancer derived prostatic acid phosphatase promotes an osteoblastic response in the bone microenvironment. *Clin Exp Metastasis*. 2014;**31**(2):247-256. doi:10.1007/s10585-013-9625-2
[98] Morrissey C, Roudier MP, Dowell A, et al. Effects of androgen deprivation therapy and bisphosphonate treatment on bone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from the University of Washington Rapid Autopsy Series. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2013;**28**(2):333-340. doi:10.1002/jbmr.1749
[99] Soyfoo MS, Brenner K, Paesmans M, Body JJ. Non-malignant causes of hypercalcemia in cancer patients: a frequent and neglected occurrence. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2013;**21**(5):1415-1419. doi:10.1007/s00520-012-1683-5

Redaktor prowadzący − Maciej Zabel

Otrzymano: 06.09.2024
Przyjęto: 12.09.2024
Maciej Owecki
Zakład Zdrowia Publicznego
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań
tel.: 61 658 42 75
e-mail: mowecki@ump.edu.pl