

ภาวะแคลเซียมสูงในเลือด (Hypercalcemia)

ผ.ศ.พญ. ลินี ดิษฐบรรจง

พ.บ., อ.ว.(อายุรศาสตร์), อ.ว.(อายุรศาสตร์โรคไต)

Dip. Amer. Board of Internal Medicine

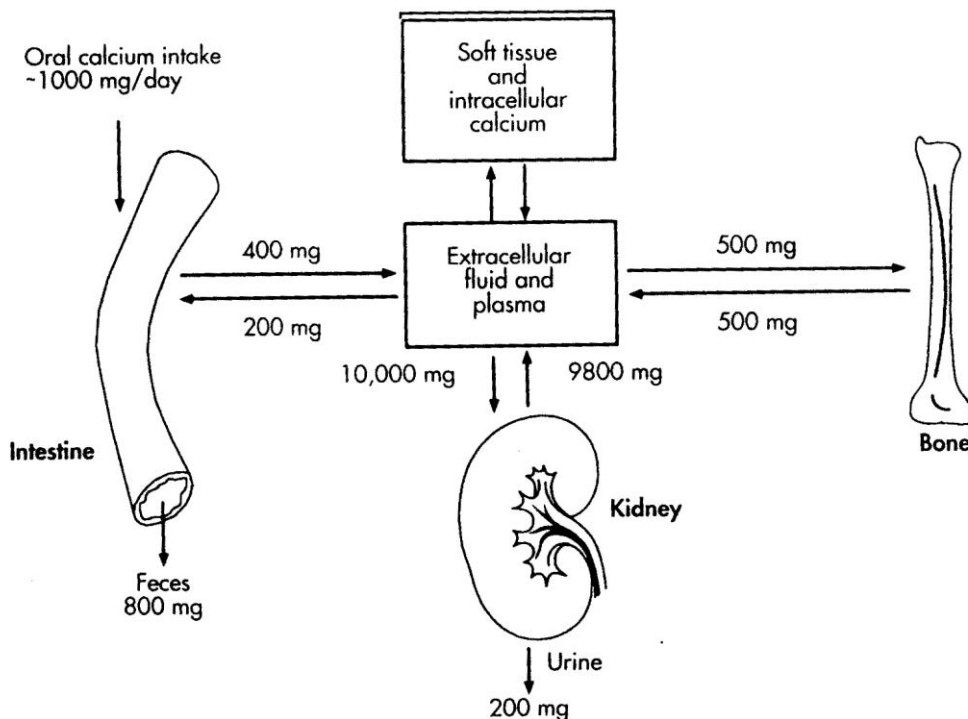
Dip. Amer. Board of Nephrology

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์รพ.วชิรพยาบาล

1. สมดุลแคลเซียม

คนปกติรับประทานแคลเซียมประมาณวันละ 1000 มิลลิกรัม ซึ่งจะได้รับการดูดซึมกลับในทางเดินอาหารประมาณ 40-50% หรือ 400-500 มิลลิกรัม แคลเซียมส่วนที่เหลือรวมทั้งที่ถูกขับออกมาพร้อมกับน้ำย่อยวันละ 200 มิลลิกรัมจะถูกขับถ่ายออกมากับอุจจาระ แคลเซียมที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ extracellular fluid (ECF) ส่วนหนึ่งจะไปสะสมที่กระดูก อีกส่วนหนึ่งถูกขับออกทางปัสสาวะหลังผ่านกระบวนการ glomerular ultrafiltration และ tubular reabsorption แคลเซียมที่สะสมในกระดูกนั้นสามารถถูกปลดปล่อยออกมาสู่ ECF ได้เมื่อร่างกายมีความต้องการแคลเซียม



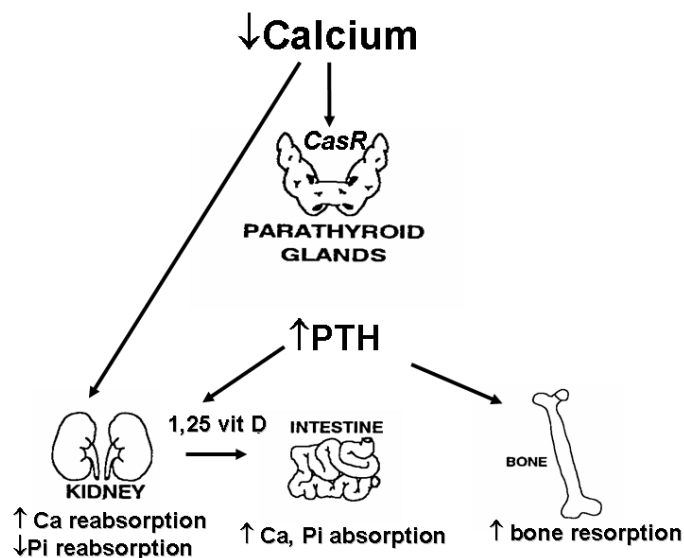
รูปที่ 1 สมดุลแคลเซียม

ในกระแสเลือดประมาณ 40% ของแคลเซียมจะจับอยู่กับโปรตีนซึ่งส่วนมากเป็นอัลบูมิน, 15% จับกับ citrate, sulfate และ phosphate ที่เหลือ 45% จะอยู่ในรูปแคลเซียมอิสระหรือ ionized calcium ส่วนของ ionized calcium นี้เป็นส่วนเดียวที่อยู่ภายใต้การควบคุมของฮอร์โมนต่างๆ ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป นอกจากนี้ ฮอร์โมนแล้วปัจจัยอื่นๆ ที่ทำให้ระดับของ ionized calcium ในเลือดเปลี่ยนแปลง ได้แก่ ภาวะความเป็นกรด-ด่าง โดยภาวะความเป็นกรด (acidemia) ทำให้แคลเซียมจับกับอัลบูมินลดลง ส่งผลให้ระดับของ ionized calcium สูงขึ้น ในขณะที่ภาวะด่าง (alkalemia) จะทำให้แคลเซียมจับกับ anions ได้ดีขึ้น จึงทำให้ระดับของ ionized calcium ลดลง นอกจากนี้ถ้าร่างกายมีโปรตีนในเลือดสูงกว่าปกติ เช่น ในผู้ป่วยที่เป็นโรค multiple myeloma ปริมาณ immunoglobulin ที่เพิ่มสูงขึ้นสามารถจับกับแคลเซียมในกระแสเลือดได้มากกว่าปกติ ส่งผลให้ serum total calcium สูงขึ้นแต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ ionized calcium เช่นเดียวกันในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypoalbuminemia ระดับของ ionized calcium ไม่เปลี่ยนแปลงในขณะที่ serum total calcium ลดลง ดังนั้นทุก 1 gm/dL ของการลดลงของอัลบูมินจำเป็นจะต้องปรับ total calcium เพิ่มขึ้น 0.8 mg/dL

2. กลไกการควบคุมระดับของแคลเซียมในกระแสเลือด

2.1 ฮอร์โมนพาราไธรอยด์ (PTH)

ภาวะแคลเซียมต่ำสามารถกระตุ้นให้ต่อมพาราไธรอยด์หลั่ง PTH โดยผ่านการรับรู้ของ calcium sensing receptor (CaSR) ที่บริเวณ cell membrane ของเซลล์พาราไธรอยด์ (รูปที่ 2) โดย PTH จะออกฤทธิ์ต่อระบบต่างๆของร่างกาย ดังนี้



รูปที่ 2 การตอบสนองของร่างกายต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมในเลือด

1. กระตุ้นให้มีการสร้าง active vitamin D (1,25 dihydroxyvitamin D) หรือ calcitriol ซึ่งจะไปเพิ่มการดูดซึม (absorption) ของแคลเซียมและฟอสเฟตในทางเดินอาหาร
2. เพิ่มการดูดซึมกลับ (reabsorption) ของแคลเซียม แต่ลดการดูดซึมกลับของฟอสเฟตที่ไต

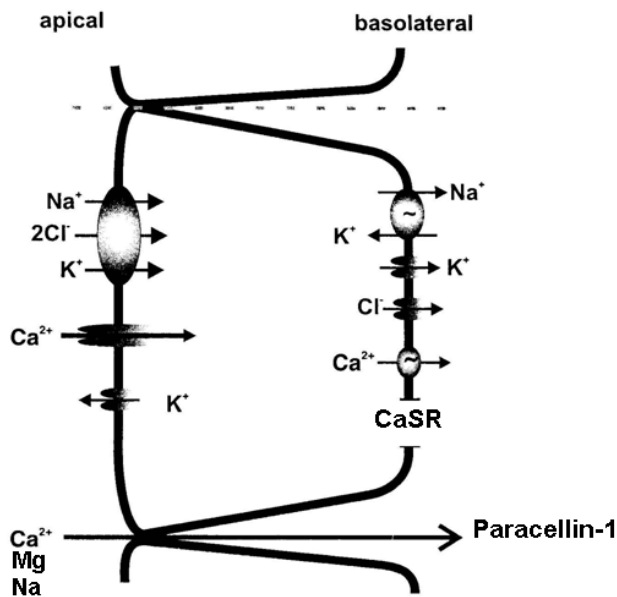
3. เพิ่มการทำลายกระดูก (bone resorption) ทำให้มีปลดปล่อยแคลเซียมและฟอสเฟตเข้าสู่กระแสเลือด

เช่นเดียวกันถ้าระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่าปกติเพียงเล็กน้อย CaSR จะตอบสนองอย่างรวดเร็วในการยับยั้งการหลั่ง PTH เพื่อรักษาระดับแคลเซียมให้เป็นปกติ นอกจากนี้จะเห็นว่านอกจาก PTH จะมีผลต่อแคลเซียมแล้ว ยังมีผลต่อฟอสเฟตอีกด้วย ในขณะที่ PTH กระตุ้นการดูดซึมของฟอสเฟตในทางเดินอาหารผ่านทาง calcitriol และเพิ่มการปลดปล่อยฟอสเฟตออกจากกระดูกเข้าสู่กระแสเลือดผ่านทางกระบวนการของ bone resorption PTH กลับเพิ่มการขับฟอสเฟตออกทางไตโดยไปยับยั้งการดูดซึมกลับที่ proximal tubule กระบวนการดังกล่าวส่งผลให้ทั้งการเพิ่มขึ้นและลดลงของฟอสเฟตในเวลาเดียวกันทำให้เกิดความสมดุลของฟอสเฟตในกระแสเลือด กล่าวคือการออกฤทธิ์ของ PTH เพื่อเพิ่มระดับแคลเซียมนั้นจะไม่ส่งผลให้ระดับฟอสเฟตเปลี่ยนแปลง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ

การดูดซึมกลับของแคลเซียมที่ไตเกิดได้ 2 ลักษณะ คือ

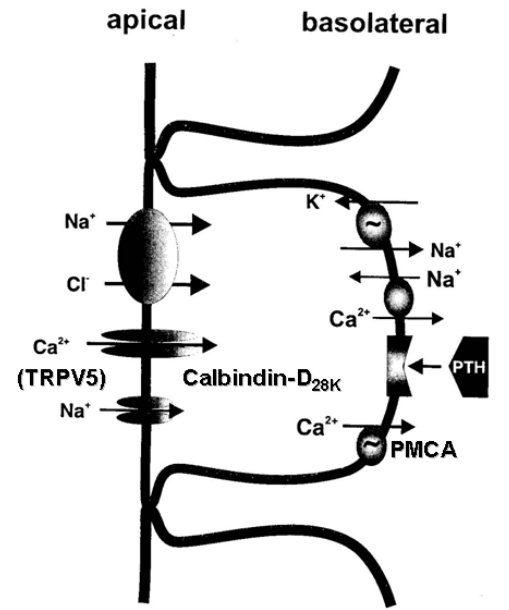
1. passive reabsorption ที่บริเวณ proximal tubule และ thick ascending limb of loop of Henle โดยประมาณ 80% ของแคลเซียมกรองจาก glomerulus จะถูกดูดซึมโดยวิธีนี้
2. active reabsorption ที่บริเวณ distal convoluted tubule และ connecting tubule

การดูดซึมของแคลเซียมที่บริเวณ thick ascending limb of loop of Henle นั้นอาศัยการดูดซึมกลับของ Na, Cl และ K ผ่านทาง sodium-potassium two-chloride (Na-K-2Cl) cotransporter ที่บริเวณ apical membrane (รูปที่ 3) การดูดซึมผ่านทาง Na-K-2Cl cotransporter นี้ ส่งผลให้เกิดการ recycling ของ โปแตสเซียม กล่าวคือมีการขับโปแตสเซียมออกทาง potassium channel (K⁺) ที่ apical membrane ซึ่งจะก่อให้เกิดประจุบวกภายใน lumen ผลักดันให้โซเดียม, แคลเซียม และ แมกนีเซียม ซึ่งมีประจุบวกเช่นกันถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายผ่านทาง tight junction ที่เรียกว่า paracellin-1 หรือ claudin-16(1) การดูดซึมของแคลเซียมผ่านทาง paracellin-1 นี้ถูกควบคุมโดย CaSR ที่อยู่บริเวณ basolateral membrane โดยถ้าแคลเซียมในเลือดมีระดับสูงกว่าปกติ CaSR จะส่งสัญญาณไปยับยั้งการทำงานของ K⁺ channel ที่ apical membrane ทำให้มีการขับแคลเซียมออกมาทางปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น ในขณะที่การให้ loop diuretics เช่น furosemide ซึ่งจะไปยับยั้ง Na-K-2Cl cotransporter ทำให้มีการขับโปแตสเซียมออกทาง K⁺ channel ลดลง ส่งผลยับยั้งการดูดซึมกลับของแคลเซียม และเพิ่มการขับออกทางปัสสาวะ



รูปที่ 3 การดูดซึมแคลเซียมที่บริเวณ thick ascending limb of loop of Henle

PTH และ calcitriol มีผลต่อ active transport ของแคลเซียมที่บริเวณ distal tube และ connecting segment โดยฮอร์โมนทั้งสองมีผลในการเพิ่มปริมาณของ Ca^{2+} channel (TRPV5) ที่บริเวณ apical membrane, calcium binding protein (calbindin- $\text{D}_{28\text{K}}$) และ calcium ATPase (PMCA) และ $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger ที่บริเวณ basolateral membrane ซึ่งเป็นโปรตีนเหล่านี้มีความสำคัญต่อการดูดซึมกลับของแคลเซียม(2) (รูปที่ 4) สำหรับยาขับปัสสาวะในกลุ่ม thiazide ซึ่งยับยั้งการทำงานของ Na^+/Cl^- cotransporter ที่ apical membrane เคยเชื่อกันว่าทำให้ activity ของ $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger ที่ basolateral membrane เพิ่มมากขึ้น การลดลงของการดูดซึมโซเดียมเข้าสู่เซลล์ผ่านทาง apical membrane ทำให้ความเข้มข้นของโซเดียมภายในเซลล์ลดลง ซึ่งจะไปกระตุ้นให้มีการขับโซเดียมเข้าสู่เซลล์และดูดซึมแคลเซียมกลับเข้าสู่กระแสเลือดผ่านทาง $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger ที่ basolateral membrane เพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตามในปัจจุบันพบว่าสาเหตุของ hypercalcemia ที่เกิดจากการรับประทาน thiazide นั้นเป็นผลของการเกิด volume depletion ทำให้มีการดูดซึมกลับของโซเดียมและคลอไรด์ที่บริเวณ proximal tubule มากขึ้นส่งผลให้แคลเซียมถูกดูดซึมกลับมากตามไปด้วย(3)

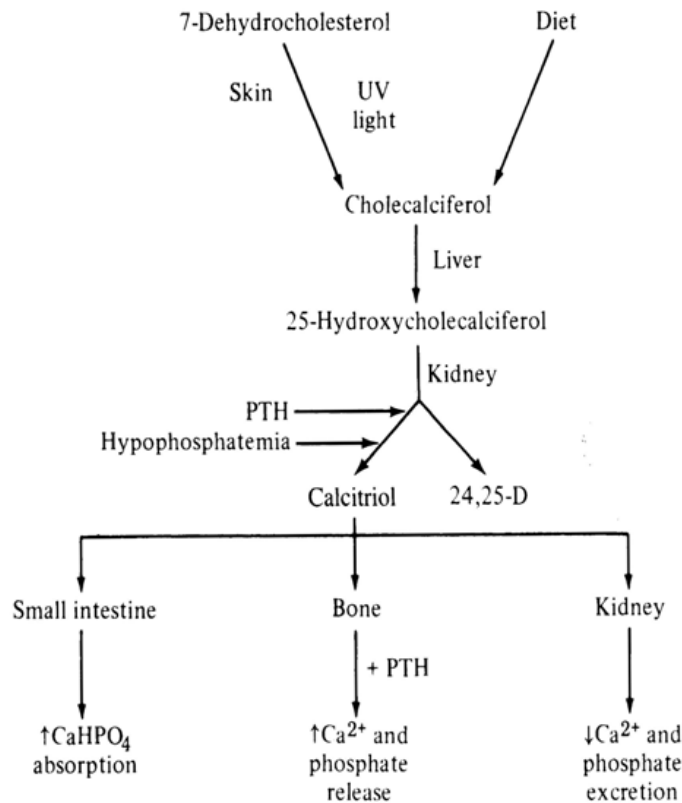


รูปที่ 4 การดูดซึมแคลเซียมที่บริเวณ distal tubule

2.2 วิตามินดี

ร่างกายได้รับวิตามินดีจากการสังเคราะห์ทางผิวหนังโดยแสง ultraviolet และจากอาหารที่เป็นผลิตภัณฑ์จากสัตว์ในรูปของ cholecalciferol หรือ vitamin D3 (รูปที่ 5) จากนั้นอาศัยเอนไซม์ 25-hydroxylase จากตับสร้าง 25-hydroxyvitamin D หรือ calcidiol ซึ่งต่อมาจะถูกนำเข้าสู่กระแสเลือดเดินทางไปทั่ว ในบริเวณท่อไตจะมีเอนไซม์ 1-alpha-hydroxylase และ 24-alpha-hydroxylase ทำหน้าที่เปลี่ยน calcidiol เป็น 1,25-dihydroxyvitamin D หรือ calcitriol ซึ่งเป็น active form ของวิตามินดี หรือ 24,25-dihydroxyvitamin D ซึ่งเป็น inactive metabolite นอกจากนี้ที่ไตแล้วการสร้าง calcitriol ยังเกิดได้ใน activated macrophages และ thymic-derived lymphocytes ซึ่งเป็นที่มาของภาวะ hypercalcemia ใน granulomatous disease เช่น tuberculosis และ lymphoma การสร้าง calcitriol โดยวิธีนี้อาศัยการทำงานของ interferon gamma สำหรับใน tuberculosis นั้น calcitriol ที่เพิ่มขึ้นยังช่วยการกำจัดเชื้อโรคและลดการทำลายของเนื้อเยื่ออีกด้วย

การสร้าง calcitriol นั้นสามารถถูกกระตุ้นได้ด้วย PTH (การเพิ่มขึ้นของ PTH มักเป็นผลมาจากการลดลงของแคลเซียมในเลือด) และ hypophosphatemia โดย calcitriol จะไปกระตุ้นการดูดซึมของแคลเซียมในทางเดินอาหาร และไนไต และยังทำงานร่วมกับ PTH ในการเพิ่ม bone resorption นอกจากนี้ calcitriol ยังมีผล negative feed back ยับยั้งการหลั่ง PTH ได้อีกด้วย ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีการสร้าง calcitriol ลดลง มักพบว่ามีการเพิ่มขึ้นมีผลทำให้กระดูก เรียกว่าภาวะดังกล่าวว่า secondary hyperparathyroidism ส่วนการสร้าง calcidiol นั้นเป็น substrate dependent ไม่อยู่ภายใต้ความควบคุมของฮอร์โมน

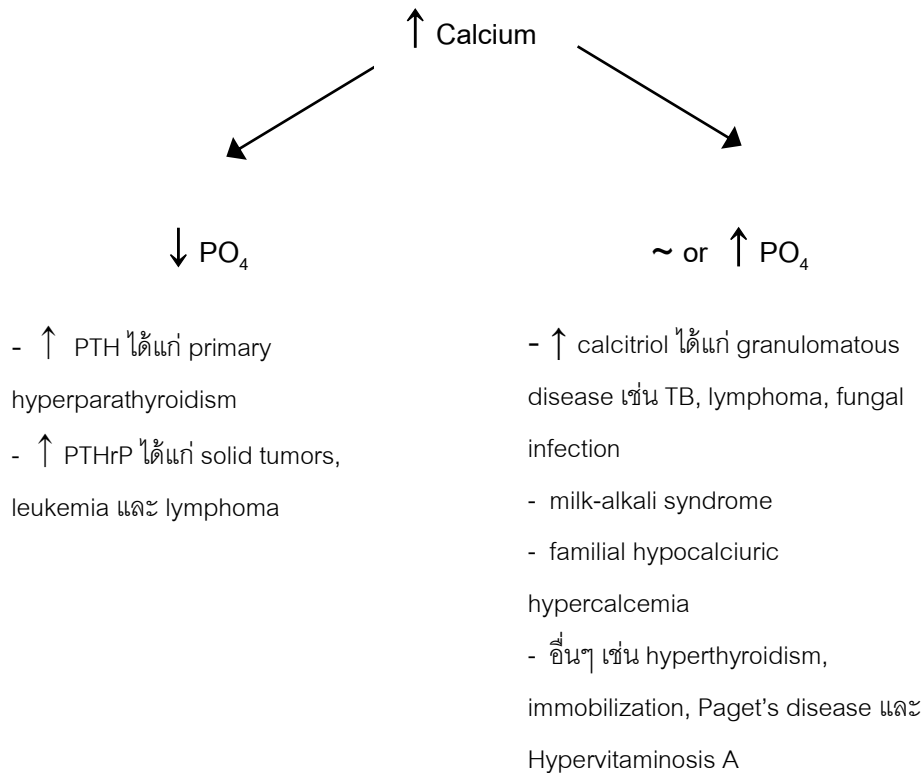


รูปที่ 5 vitamin D metabolism

3. สาเหตุของภาวะแคลเซียมสูง

สาเหตุภาวะแคลเซียมในเลือดสูงสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ (แผนภูมิที่ 1)

1. กลุ่มที่พบร่วมกับการลดลงของฟอสเฟต ซึ่งเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ PTH ในภาวะ primary hyperparathyroidism หรือ PTHrP ในภาวะ humoral hypercalcemia of malignancy
2. กลุ่มที่ไม่มีมีการเปลี่ยนแปลงหรือมีการเพิ่มขึ้นของฟอสเฟตในเลือด ได้แก่ โรคที่มีการสร้าง calcitriol เพิ่มขึ้น เช่น granulomatous disease, TB, lymphoma, fungal infection, ภาวะ milk-alkali syndrome ซึ่งเกิดจากการรับประทานแคลเซียมคาร์บอเนตเป็นปริมาณมาก, familial hypocalciuric hypercalcemia เกิดจาก inactivating mutation ของ CaSR และสาเหตุอื่นๆ ที่มี bone resorption เพิ่มขึ้นโดยไม่ผ่าน PTH เช่น ภาวะ hyperparathyroidism และ hypervitaminosis A



แผนภูมิที่ 1 สาเหตุของ hypercalcemia

สาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คือ primary hyperparathyroidism และ malignancy โดย hyperparathyroidism มักพบในผู้ป่วยที่มาตรวจที่ OPD ในขณะที่ malignancy พบในผู้ป่วยที่นอนในโรงพยาบาล นอกจากนี้ในปัจจุบันยังพบภาวะ milk-alkali syndrome ได้บ่อยขึ้น เนื่องจากมีการรับประทานแคลเซียมคาร์บอเนตกันอย่างแพร่หลายในการป้องกันรักษาภาวะกระดูกพรุน และรักษาการคั่งของฟอสเฟตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง การศึกษาเมื่อ 25 ปีก่อนพบความชุกของภาวะ milk-alkali syndrome 2% ในขณะที่อีก 10 ปีต่อมาพบความชุกเพิ่มขึ้นเป็น 12%(4) นอกจากนี้ยังพบภาวะแคลเซียมสูงได้ถึง 50% ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง และในประเทศฮ่องกงพบว่า 6% ของผู้ป่วยที่มีแคลเซียมสูงมีสาเหตุจากวัณโรค(5)

Primary Hyperparathyroidism

ภาวะ primary hyperparathyroidism มักพบในผู้หญิงวัยกลางคน ส่วนมากเกิดจาก parathyroid adenoma ผู้ป่วยมักมีแคลเซียมในเลือดสูงเพียงเล็กน้อย (น้อยกว่า 11 mg/dL) หรืออยู่ในเกณฑ์ที่สูงของระดับปกติ (high-normal) ร่วมกับฟอสเฟตต่ำ เนื่องจาก PTH มีฤทธิ์เพิ่มการขับฟอสเฟตออกทางไต ระดับแคลเซียมที่วัดได้อาจไม่สูงทุกครั้ง ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องวัดระดับแคลเซียมหลายๆครั้ง ผู้ป่วยบางรายอาจมีนิวโนไตหรือ nephrocalcinosis จากการที่มีการขับแคลเซียมออกทางไตเพิ่มมากขึ้น ร่วมกับภาวะกระดูกฝุ่ที่เรียกว่า osteitis fibrosa ซึ่งเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของ bone resorption สำหรับในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะ secondary hyperparathyroidism นั้นมักจะมีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำหรือปกติ อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากได้รับการรักษาด้วยแคลเซียมคาร์บอเนตและ calcitriol จึงอาจทำให้มีแคลเซียมสูงได้ โดยเฉพาะในกรณีที่เป็น

มากจนกระทั่งมี autonomous production ของ PTH หรือที่เรียกว่า tertiary hyperparathyroidism ผู้ป่วยจะมี แคลเซียมสูงอยู่ตลอดเวลา

Malignancy

ภาวะแคลเซียมสูงในเลือดเกิดขึ้นได้กับเนื้องอกชนิดต่างๆ ทั้ง solid tumors, leukemia และ lymphoma โดยมีสาเหตุมาจาก

1. osteolytic metastasis โดยเนื้องอกลามไปที่กระดูก แล้วหลั่ง cytokines เช่น TNF-alpha, interleukin-1, osteoclast activating factor กระตุ้นให้ osteoclasts ทำลายกระดูกเพิ่มมากขึ้น มักพบใน solid tumors เช่น breast cancer, non-small cell lung cancer และ multiple myeloma
2. การที่เนื้องอกหลั่ง PTH-related protein (PTHrP) เรียกว่า ภาวะ humoral hypercalcemia of malignancy พบมากใน non-metastatic solid tumor และ non-Hodgkin's lymphoma โดยเนื้องอกจะหลั่ง PTHrP เข้าสู่กระแสเลือดซึ่ง PTHrP นี้มีฤทธิ์ที่คล้ายคลึงกับ PTH คือ ทำให้เกิดภาวะ hypercalcemia และ hypophosphatemia เมื่อวัด PTH จะพบว่ามึระดับต่ำ เนื้องอกในกรณีนี้สามารถทำให้เกิดภาวะ hypercalcemia ได้โดยไม่จำเป็นต้องมี bone metastasis
3. การเพิ่มขึ้นของ calcitriol เป็นสาเหตุของ hypercalcemia ที่พบในผู้ป่วย Hodgkin's lymphoma เกือบทุกรายและประมาณหนึ่งในสามถึงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย Non-Hodgkin's lymphoma

Granulomatous disease

นอกจากในผู้ป่วย lymphoma แล้ว การเพิ่มขึ้นของการผลิต calcitriol ยังเป็นสาเหตุของ hypercalcemia ที่พบได้ใน 6-28% ของผู้ป่วย tuberculosis และ 30-50% ของผู้ป่วย sarcoidosis โดยมักพบร่วมกับระดับฟอสเฟตที่สูง จากการที่ calcitriol เพิ่มการดูดซึมกลับของทั้งแคลเซียมและฟอสเฟตในทางเดินอาหาร เมื่อวัด PTH จะพบว่าต่ำจาก negative feedback ของแคลเซียมที่สูงในเลือด

Milk-alkali syndrome

การรับประทานนมหรือยาแคลเซียมคาร์บอเนตมากๆ อาจทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่าปกติได้ โดยมักพบร่วมกับภาวะ metabolic alkalosis และ renal insufficiency ระดับฟอสเฟตในเลือดของผู้ป่วยพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติถึงสูง และ PTH มักอยู่ในระดับต่ำหรือปกติ ภาวะนี้ยังพบได้บ่อยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง เนื่องจากมีการรับประทานยาแคลเซียมคาร์บอเนตและโซเดียมไบคาร์บอเนตเพื่อรักษาอาการคั่งของฟอสเฟตและ metabolic acidosis

Hyperthyroidism

พบแคลเซียมสูงในเลือดได้ 15-20% ของผู้ป่วย สาเหตุเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ bone resorption สามารถรักษาได้โดยการให้ยา propranolol

สาเหตุอื่นๆ ของภาวะแคลเซียมสูงในเลือดที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นของ bone resorption ที่พบได้ไม่บ่อย ได้แก่ Immobilization, Paget's disease โดยเฉพาะในผู้ป่วย bed-ridden, ยาในกลุ่ม tamoxifen ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่แพร่กระจายไปที่กระดูก และภาวะ hypervitaminosis A (ในกรณีที่ได้รับมากกว่า 50,000 IU ต่อวันติดต่อกันเป็นระยะเวลาสั้นๆ) หรือ การให้ retinoic acid ในรูปของ cis- หรือ all-trans retinoic acid ในขนาดสูงๆ

นอกจากนี้ยาบางชนิดได้แก่ lithium ทำให้แคลเซียมในเลือดสูงได้ สาเหตุเป็นเพราะมีการหลั่ง PTH เพิ่มขึ้น จากการศึกษาพบว่าประมาณ 54% ของผู้ป่วยที่ได้รับ lithium มานานกว่า 10 ปี จะมีระดับของ ionized calcium และ PTH สูงกว่าปกติ ระดับแคลเซียมมักกลับมาเป็นปกติหลังหยุดยา ยาขับปัสสาวะในกลุ่ม thiazide สามารถลดการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะดังที่ได้กล่าวมาแล้ว อย่างไรก็ตามการรับประทานยา thiazide มักไม่ค่อยทำให้เกิด hypercalcemia ยกเว้นในผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะขาดสารน้ำร่วมด้วย

ภาวะทางต่อมไร้ท่อที่ทำให้เกิด hypercalcemia ที่พบได้ไม่บ่อยนัก ได้แก่ pheochromocytoma ซึ่งมักจะพบร่วมกับ hyperparathyroidism (MEN type II) การรักษาทำได้โดยการให้ alpha-adrenergic blockers นอกจากนี้ภาวะ adrenal insufficiency ทำให้แคลเซียมสูงได้จากการทำลายกระดูกโดยผ่านทางฮอร์โมนไทรอยด์, การขาดสารน้ำ, การดูดซึมแคลเซียมเพิ่มมากขึ้นที่ proximal tubule และ hemoconcentration รักษาได้โดยการให้ glucocorticoids ซึ่งอาจต้องใช้เวลาหลายวัน

ภาวะ rhabdomyolysis ที่มีไตวายเฉียบพลัน พบแคลเซียมสูงได้ในระยะ diuretic phase เกิดจากแคลเซียมที่ไปสะสมในกล้ามเนื้อช่วงแรกถูกปลดปล่อยออกมา และระดับของฟอสเฟตที่สูงอยู่เดิมเริ่มลดลง ภาวะ theophylline toxicity ทำให้แคลเซียมในเลือดสูงขึ้นได้นิดหน่อย การรักษาทำได้โดยการให้ beta-adrenergic antagonist เช่นเดียวกับใน hyperthyroidism

Familial hypocalciuric hypercalcemia เป็นโรคทางพันธุกรรมถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ที่พบได้ไม่บ่อย ระดับแคลเซียมในเลือดสูงไม่มาก เกิดจากการที่มีการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะลดลง ระดับฟอสเฟตในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติและ PTHปกติหรือสูงเล็กน้อย ผู้ป่วยมักไม่มีอาการอะไร จึงไม่จำเป็นต้องให้การรักษา สาเหตุเกิดจากการที่มี inactivating mutation ของ CaSR ทำให้ระดับของแคลเซียมที่สามารถยับยั้งการหลั่ง PTH ได้นั้นสูงขึ้นกว่าปกติ ภาวะนี้จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก primary hyperparathyroidism การวินิจฉัยทำได้โดยการวัดแคลเซียมในปัสสาวะโดยจะพบว่าปริมาณน้อยกว่า 200 mg/day หรือ FeCa < 0.01 และการตรวจพบภาวะเดียวกันในครอบครัว ผู้ป่วยภาวะนี้ไม่มีกระดูกผุ หรือนิวไทรไต และตรวจทางรังสีไม่พบ parathyroid adenoma

4. อาการและอาการแสดงของภาวะแคลเซียมสูง

อาการที่พบมักไม่ค่อยมีความจำเพาะเจาะจง อาการของผู้ป่วยจะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับว่าระดับของแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นอย่างเฉียบพลันหรือเรื้อรังและสูงมากน้อยเพียงใด ผู้ป่วยอาจจะไม่มีอาการอะไรถ้าระดับของแคลเซียมในเลือดสูง 12-14 mg/dL มาเป็นระยะเวลาไม่นาน แต่อาจมีอาการซึมลงถ้าแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นอย่างเฉียบพลัน อาการของภาวะแคลเซียมสูงในเลือดแยกออกได้ตามระบบต่างๆ ดังนี้

1. Gastrointestinal system

อาการท้องผูก เกิดจากการที่มีการลดลงของ smooth muscle tone และ/หรือ มีความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ ส่วนอาการของระบบทางเดินอาหารอื่นๆ ได้แก่ คลื่นไส้ หรือท้องอืด แคลเซียมสามารถกระตุ้นให้มีการหลั่งฮอร์โมน gastrin ออกมาเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วย MEN I ที่มีภาวะ Zollinger-Ellison syndrome และ hyperparathyroidism การตัดต่อมพาราไทรอยด์สามารถลดระดับฮอร์โมน gastrin ลงได้ นอกจากนี้ภาวะแคลเซียมสูงยังอาจทำให้เกิด pancreatitis แต่พบได้ไม่บ่อยนัก สำหรับกลไกการเกิดเชื่อกันว่ามีแคลเซียมไปเกาะใน pancreatic duct ซึ่งสามารถไปกระตุ้นฮอร์โมน trypsinogen ที่อยู่ในตับอ่อนได้

2. Genitourinary system

2.1. นิวโนไต

เกิดในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมสูงมาเป็นระยะเวลานาน ส่วนมากพบในผู้ป่วย primary hyperparathyroidism โดยพบประมาณ 20% ของผู้ป่วย ในขณะที่ 4-5% ของผู้ป่วยที่เป็นนี้มีสาเหตุมาจาก primary hyperparathyroidism ดังนั้นจึงควรที่จะต้องคิดถึงภาวะนี้ไว้เสมอในผู้ป่วยที่เป็นนี้ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีแคลเซียมอยู่ในระดับปกติ หรือ high normal เรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า “normocalcemic” hyperparathyroidism สาเหตุของนิวเกิดจากการที่มีปริมาณแคลเซียมในปัสสาวะสูงขึ้น

2.2. Nephrogenic diabetes insipidus

ภาวะแคลเซียมสูงเป็นระยะเวลานานทำให้ไตสูญเสียความสามารถในการ concentrate urine ทำให้ปริมาณปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น อาการดังกล่าวพบได้ประมาณ 20% ของผู้ป่วย เชื่อกันว่าการลดลงของระดับ aquaporin-2 water channels และการเกาะตัวของแคลเซียมใน renal medulla ส่งผลให้การสร้าง osmotic gradient ในบริเวณดังกล่าวลดลง ไตจึงไม่สามารถดูดซึมสารน้ำคืนได้อย่างเต็มที่

2.3. Renal tubular acidosis

ภาวะแคลเซียมสูงที่เกิดขึ้นเป็นระยะเวลานานทำให้เกิด type 1 (distal) renal tubular acidosis ได้ การขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น และขับ citrate ออกลดลง ส่งผลให้ผู้ป่วยมีโอกาสเป็นนิ่วสูงขึ้น

2.4. Renal failure

การเกิดไตวายในผู้ป่วย primary hyperparathyroidism สัมพันธ์กับระดับและระยะเวลาของแคลเซียมที่สูง ระดับแคลเซียมที่สูงไม่มากมักไม่ทำให้ไตวาย ในขณะที่ถ้าระดับแคลเซียมสูงถึง 12-15 mg/dL จะมีผลให้เส้นเลือดในไตบีบตัว (vasoconstriction) และเกิดภาวะขาดสารน้ำจาก hypercalcemia-induced natriuresis ทำให้การทำงานของไตลดลงได้ชั่วคราว เมื่อลดระดับแคลเซียมที่สูงลงมาสู่ปกติ การทำงานของไตสามารถกลับมาเป็นปกติได้ แต่ถ้าแคลเซียมสูงในเลือดเกิดขึ้นเป็นเวลานานอาจทำให้ไตถูกทำลายไปอย่างถาวร เรียกภาวะนี้ว่า chronic hypercalcemic nephropathy และสุดท้ายเกิดเป็น nephrocalcinosis ภาวะ nephrocalcinosis นี้ในระยะเริ่มแรกสามารถตรวจพบได้จากการทำอัลตราซาวด์ หรือ CT scan แต่ถ้าเป็นมากอาจมองเห็นได้ใน plain x-ray ผู้ป่วยที่มีภาวะ chronic hypercalcemic nephropathy จะมีอาการที่คล้ายคลึงกับผู้ป่วย interstitial nephritis กล่าวคือ มีปัสสาวะมาก (polyuria), สูญเสียเกลือ (salt-wasting) และ มีความดันโลหิตสูง

3. Neuropsychiatric disturbances

อาการที่พบบ่อย ได้แก่ อาการวิตกกังวล ซึมเศร้า และ cognitive dysfunction อาการเหล่านี้อาจดีขึ้นได้หลังการรักษาด้วยระดับแคลเซียม อาการรุนแรงที่พบได้ไม่บ่อย ได้แก่ organic brain syndrome ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มีแคลเซียมสูงมาก หรือในผู้สูงอายุ บุคลิกภาพเปลี่ยนแปลง และ affective disorder ถ้าระดับแคลเซียมสูงกว่า 16 mg/dL อาจมีอาการสับสน psychosis, hallucinations, somnolence และ coma

4. Cardiovascular system

แคลเซียมที่สูงเป็นระยะเวลานานอาจเกาะที่ลิ้นหัวใจ เส้นเลือดหัวใจ และแทรกอยู่ในกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้ myocardial action potential สิ้นลง ตรวจคลื่นหัวใจพบ QT interval สั้น ผู้ป่วยที่มีแคลเซียมสูงมีอุบัติการณ์ของการเกิดความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้น

5. Musculoskeletal system

ในสมัยก่อนนี้ผู้ป่วย primary hyperparathyroidism มักจะมาหาแพทย์ด้วยอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง และกระดูกผุ ในปัจจุบันไม่ค่อยพบอาการดังกล่าวเพราะว่าสามารถวินิจฉัยได้เร็วขึ้น จากการศึกษาในผู้ป่วยก่อน และหลังการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์พบว่า อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง และ fine motor movement ดีขึ้น ในผู้ป่วยที่เป็น malignancy อาจมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงได้เช่นกัน แต่สาเหตุน่าจะมาจากตัวโรคมากกว่าจากภาวะแคลเซียมสูง

อาการแสดงของภาวะแคลเซียมสูงส่วนมากเป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับ underlying disease เช่น malignancy ที่พบได้นานๆ ครั้ง ได้แก่ band keratopathy เกิดจากการเกาะของแคลเซียม และฟอสเฟต ที่ได้เยื่อของ cornea โดยจะมีลักษณะเป็นเส้นหนาๆ ตามขวางระหว่างหนังตาบนและหนังตาล่าง สามารถตรวจพบได้โดยอาศัยการทำ slit-lamp

5. การวินิจฉัยภาวะแคลเซียมสูง

การซักประวัติควรเน้นประวัติการรับประทานยาโดยเฉพาะยาแคลเซียม lithium และ วิตามินดี อาการไอมีเสมหะ ปวดท้อง นิว polyuria และ polydypsia ประวัติกระดูกหัก และประวัติที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเนื้องอกต่างๆ ตรวจร่างกายควรให้ความสำคัญกับการตรวจต่อมน้ำเหลือง ตรวจปอด เต้านม การทำ rectal examination และ stool occult blood สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้นในเบื้องต้นให้ตรวจ CBC ดูภาวะซีดซึ่งพบได้โรคมะเร็งต่างๆ, lymphoma, leukemia และ multiple myeloma ตรวจ serum phosphate ถ้าต่ำจะตกอยู่ในกลุ่มโรคที่มีการเพิ่มขึ้นของ PTH หรือ PTHrP (แผนภูมิที่ 1) สองโรคนี้แยกจากกันได้โดยการเจาะ PTH ในกลุ่มโรคของ PTHrP นั้น PTH จะมีระดับต่ำ ถ้า serum phosphate สูง จะทำให้นึกถึงในโรคที่มีการเพิ่มขึ้นของ calcitriol โดยอาจเป็นจากผู้ป่วยรับประทานยาวิตามินดีเกินขนาด หรือ จาก granulomatous disease และ lymphoma สำหรับภาวะ milk alkali syndrome ผู้ป่วยจะมีภาวะ alkalosis ร่วมด้วยเสมอ และมีประวัติรับประทานยาแคลเซียมคาร์บอเนต, calcitriol และ/หรือ โซเดียมไบคาร์บอเนต ส่วนใน familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) นั้น นอกจากจะมีประวัติครอบครัวแล้ว ยังสามารถแยกจาก primary hyperparathyroidism ได้โดยการตรวจ spot หรือ 24 hour urine calcium โดยผู้ป่วยที่เป็น FHH จะมีปริมาณ 24 hour urine calcium น้อยกว่า 200 mg/day หรือ ถ้าคำนวณ fractional excretion of calcium (FeCa) จาก $(\text{Urine calcium}/(\text{Serum calcium} \times 0.5)) \times (\text{Serum creatinine}/\text{Urine creatinine})$ จะมีค่าน้อยกว่า 0.01 ในขณะที่ผู้ป่วย primary hyperparathyroidism และ PTHrP จะมี urine calcium สูง ผู้ป่วยที่ได้รับ thiazide มีการดูดซึมแคลเซียมกลับทางไตมากขึ้น ทำให้มี urine calcium ต่ำ ผู้ป่วยทุกคนที่มีภาวะ hypercalcemia ควรได้รับการตรวจ x-ray ปอดเพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีมะเร็งปอด วัณโรค หรือ hilar adenopathy และในผู้ป่วยสูงอายุ และมีภาวะซีดควรไม่ลืมที่จะตรวจ serum protein electrophoresis เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มี multiple myeloma

6. การรักษาภาวะแคลเซียมสูง

การรักษาควรพยายามลดระดับของแคลเซียม และรักษาสาเหตุไปพร้อมๆ กัน การรักษาภาวะ primary hyperparathyroidism นั้นคือการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ ส่วนในกรณีของ granulomatous disease เช่น วัณโรค และการติดเชื้อรา การรักษาคือการให้รับประทานอาหารที่มีแคลเซียมต่ำ และ corticosteroid ซึ่งจะไปลดการสร้าง calcitriol และการดูดซึมแคลเซียมในทางเดินอาหาร สำหรับภาวะ familial hypocalciuric

hypercalcemia นั้นไม่ต้องรักษา ที่จะกล่าวต่อไปในรายละเอียดเป็นการรักษาภาวะแคลเซียมสูงในเลือดที่เกิดจากภาวะ malignancy ซึ่งสามารถแบ่งออกได้กว้างๆ ดังนี้

1. การเพิ่มการขับแคลเซียมทางปัสสาวะ

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าแคลเซียมที่ได้รับการกรองที่ไต ส่วนมากจะถูกดูดกลับแบบ passive ที่บริเวณ proximal tubule และ thick ascending limb of loop of Henle โดยอาศัย electrochemical gradient ที่เกิดจากการดูดซึมกลับของโซเดียม และคลอไรด์ ดังนั้นเราสามารถกระตุ้นการขับแคลเซียมออกทางไตได้โดยการยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมที่ proximal tubule วิธีหนึ่งคือการให้สารน้ำ normal saline ปริมาณมากในอัตราที่ค่อนข้างเร็ว 200-300 mL/h การที่มีการเพิ่มขึ้นของ flow ที่บริเวณ proximal tubule จะช่วยลดการดูดซึมกลับแบบ passive ของแคลเซียมได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงมักจะขาดสารน้ำอยู่แล้วจากการที่มีปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นจึงควรให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยทุกคน การให้ normal saline ควรปรับให้ได้ปริมาณปัสสาวะประมาณ 100-150 mL/h และควรเฝ้าระวังภาวะน้ำเกินโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไตวาย และมีภาวะหัวใจล้มเหลว ถ้าผู้ป่วยมีน้ำเกินอาจพิจารณาให้ loop diuretic เช่น furosemide ยาในกลุ่ม furosemide สามารถช่วยขับแคลเซียมออกทางไตได้จากการยับยั้งการดูดซึมกลับที่บริเวณ loop of Henle

2. การยับยั้ง bone resorption

ยาที่สามารถยับยั้งการทำลายกระดูกได้ดี ได้แก่ calcitonin, bisphosphonate และ gallium nitrate สำหรับยาในกลุ่ม plicamycin (หรือ mithramycin ซึ่งมีฤทธิ์เป็นทั้ง antibiotic และ antitumor) นั้นมีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน hepatotoxicity, renal toxicity, myelosuppression และ hemorrhagic diathesis ทางบริษัทจึงได้งดผลิตยาไป

2.1. Calcitonin

เป็นยาที่ปลอดภัย และมีผลข้างเคียงน้อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และ mild hypersensitivity ถึงแม้ว่าจะเป็นยาที่ไม่ค่อย potent แต่สามารถออกฤทธิ์ได้เร็ว ลดระดับแคลเซียมในเลือดได้ 1-2 mg/dL ภายใน 4-6 ชั่วโมง ยา calcitonin นี้ได้ผลดีในช่วง 2 วันแรก หลังจากนั้นผู้ป่วยมักจะตี้อยา (tachyphylaxis) เนื่องจากมี receptor downregulation การให้ corticosteroid อาจช่วยป้องกันการเกิดการตี้อยา โดยจะไปเพิ่มจำนวนและการตอบสนองของ calcitonin receptor

2.2. Bisphosphonates

Bisphosphonates มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของ osteoclast ลดการทำลายกระดูก ยาในกลุ่มของ bisphosphonate นั้นค่อนข้างปลอดภัย และมีฤทธิ์แรงกว่า calcitonin และ normal saline ใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีแคลเซียมในเลือดค่อนข้างสูง ดังนั้นจึงเป็นที่นิยมในการรักษา malignancy-related hypercalcemia(6) ยากลุ่มนี้ใช้เวลา 2-4 วันจึงจะออกฤทธิ์ได้เต็มที่ จึงควรให้ไปพร้อมๆ กับ normal saline และ/หรือ calcitonin การให้ zoledronic acid ทางเส้นเลือดนั้นมีข้อดีเหนือ pamidronate ในแง่ที่ใช้เวลาน้อยกว่า (IV infusion 15 นาที สำหรับ zoledronic acid และ 2 ชั่วโมง สำหรับ pamidronate) และ potent กว่า อย่างไรก็ตามถ้าจำเป็นต้องให้ยาในขนาดที่ต่ำกว่าปกติ เช่น ในผู้ป่วยที่ไตวาย การให้ pamidronate อาจเสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่า การให้ pamidronate IV infusion สามารถรักษาแคลเซียมในเลือดให้อยู่ในระดับปกติได้เป็นเวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์ ขนาดยาอาจดูจากระดับของแคลเซียมเป็นหลัก กล่าวคือ ถ้าน้อยกว่า 13.5 mg/dL ให้ 60 mg มากกว่า 13.5 mg/dL ให้ 90 mg การให้ dose ที่ 2 ควรให้ห่างจาก dose ที่ 1 อย่างน้อย 1 สัปดาห์

ผลข้างเคียงของที่พบได้คือ ไข้ต่ำๆ อุบัติการณ์ของการกลับเป็นซ้ำของภาวะแคลเซียมสูงในเลือดเกิดขึ้นประมาณ 50% ถ้าให้ยาทุก 3 สัปดาห์ และ 10% ถ้าให้ยาทุก 2 สัปดาห์(7)

Zoledronic acid เป็นยาที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในการรักษา malignancy associated hypercalcemia เนื่องจากว่ามีฤทธิ์แรงกว่า pamidronate และการให้แบบ IV ใช้เวลาเพียง 15 นาที จากการรวบรวมข้อมูลในผู้ป่วย tumor-induced hypercalcemia ที่เข้าร่วมในการศึกษา phase III จำนวน 275 คน พบว่า IV zoledronic acid 4-8 mg สามารถลดแคลเซียมลงมาสู่ระดับปกติได้ใน 85-87% ของจำนวนผู้ป่วย ในขณะที่ pamidronate 90 mg สามารถลดได้เพียง 70%(8) นอกจากนี้ zoledronic acid ยังสามารถรักษาแคลเซียมให้อยู่ในระดับปกติได้นานถึง 32-43 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับ 18 วัน ในผู้ป่วยที่ได้รับ pamidronate ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้ zoledronic acid ขนาด 4 mg เพราะพบ nephrotoxicity ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 8 mg

นอกจากนี้ bisphosphonate ยังสามารถใช้ป้องกันภาวะแคลเซียมสูงได้ จากการศึกษาในผู้ป่วยหญิงที่เป็นมะเร็งเต้านมที่มี osteolytic lesion อย่างน้อย 1 lesion จำนวน 380 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ pamidronate เป็นเวลา 1 ปีมีอุบัติการณ์ของภาวะแคลเซียมสูงในเลือด (มากกว่า 12 mg/dL) ลดลง 50% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (8% ในกลุ่ม pamidronate และ 17% ในกลุ่ม placebo)(9) นอกจากนี้อุบัติการณ์ของการเกิด pathologic fracture, bone pain, spinal cord compression และ ความจำเป็นที่จะต้องฉายแสง และผ่าตัดกระดูกก็ลดลงด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าอาจมีผลในเชิงบวกต่อ patient survival อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา bisphosphonate เป็นเวลานานมีภาวะ avascular necrosis ของกระดูกกราม โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น malignancy

2.3. Gallium nitrate

แพทย์ที่ทำการ x-ray ผู้ป่วยโดยใช้ gallium nitrate สังเกตว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ (10) ต่อมาจึงพบว่า gallium สามารถลดการทำลายกระดูกโดยไปยับยั้ง proton pump ที่ ruffled membrane ของ osteoclast โดยที่ตัว gallium nitrate นั้นไม่มีผล toxic ต่อเซลล์กระดูก gallium ยังสามารถยับยั้งการหลั่ง PTH จากเซลล์พาราไธรอยด์ได้ ข้อแตกต่างของ gallium nitrate กับ bisphosphonate คือ สามารถลดระดับแคลเซียมได้ทั้งในผู้ป่วยที่เป็น PTHrP-mediated และ non-PTHrP-mediated hypercalcemia และยังมี potency ที่เหนือกว่า pamidronate และ calcitonin การศึกษาประสิทธิภาพของ gallium nitrate เปรียบเทียบกับ pamidronate พบว่า 69% ของผู้ป่วยที่ได้รับ gallium nitrate และ 56% ของผู้ป่วยที่ได้รับ pamidronate มีระดับแคลเซียมอยู่ในเกณฑ์ปกติหลังได้รับการรักษา ข้อเสียของ gallium nitrate คือ nephrotoxicity และต้องให้เป็น IV infusion ติดต่อกันนาน 5 วัน

3. การลดการดูดซึมของแคลเซียมในทางเดินอาหาร

การเพิ่มการดูดซึมของแคลเซียมในทางเดินอาหารเป็นสาเหตุของภาวะแคลเซียมสูงในผู้ป่วยที่รับประทานวิตามินดีเกินขนาด หรือมีการผลิต calcitriol มากกว่าปกติ เช่น ในผู้ป่วยที่เป็น tuberculosis, sarcoidosis และ lymphoma ในกรณีนี้การให้ glucocorticoids เช่น prednisolone 20-40 mg/day สามารถช่วยลดระดับแคลเซียมได้ภายใน 2-5 วัน โดย prednisolone จะไปยับยั้งการผลิต calcitriol จาก activated mononuclear cells ที่อยู่ในปอด และต่อมน้ำเหลือง การให้รับประทาน oral phosphate solution เป็นอีกวิธีหนึ่งที่จะสามารถลดการดูดซึมของแคลเซียมในทางเดินอาหารได้ โดยที่ฟอสเฟตจะไปจับกับแคลเซียมเกิดเป็น

แคลเซียมฟอสเฟตที่ไม่ละลายน้ำ ทำให้ไม่สามารถดูดซึมได้ ขนาดที่นิยมให้คือ 250-500 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ ท้องเสีย

4. Chelation of ionized calcium

โดยใช้ IV sodium EDTA หรือ phosphate มีข้อดีในแง่ที่ออกฤทธิ์ทันที อย่างไรก็ตามการให้ sodium EDTA มี toxicity ค่อนข้างมาก จึงไม่แนะนำให้ใช้

5. การทำ dialysis

การทำ calcium-free hemodialysis หรือ calcium-free peritoneal dialysis นั้นสามารถลดระดับของแคลเซียมได้รวดเร็ว แต่ควรใช้ในกรณีที่การรักษาด้วยวิธีอื่นไม่ได้ผล โดยเฉพาะในผู้ป่วยมีภาวะไตวายหรือหัวใจวายทำให้ไม่สามารถให้สารน้ำทางเส้นเลือดได้

โดยสรุปภาวะแคลเซียมสูงในเลือดพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ สาเหตุที่พบบ่อยในผู้ป่วยนอกคือ primary hyperparathyroidism และ ในผู้ป่วยในคือ malignancy การวินิจฉัยอาศัยการซักประวัติตรวจร่างกาย และการตรวจ serum phosphate และ PTH เป็นสำคัญ การรักษามุ่งรักษาสาเหตุและลดระดับแคลเซียมไปพร้อมๆ กัน การลดระดับแคลเซียมนั้นทำได้ตั้งแต่การให้ IV fluid, ยาขับปัสสาวะ, calcitonin, bisphosphonate และ การทำ dialysis

References

1. Friedman PA. Basal and hormone-activated calcium absorption in mouse renal thick ascending limbs. *Am J Physiol.* 1988 Jan;254(1 Pt 2):F62-70.
2. Loffing J, Loffing-Cueni D, Valderrabano V, Klausli L, Hebert SC, Rossier BC, et al. Distribution of transcellular calcium and sodium transport pathways along mouse distal nephron. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001 Dec;281(6):F1021-7.
3. Nijenhuis T, Hoenderop JG, Loffing J, van der Kemp AW, van Os CH, Bindels RJ. Thiazide-induced hypocalciuria is accompanied by a decreased expression of Ca²⁺ transport proteins in kidney. *Kidney Int.* 2003 Aug;64(2):555-64.
4. Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. *Medicine (Baltimore).* 1995 Mar;74(2):89-96.
5. Shek CC, Natkunam A, Tsang V, Cockram CS, Swaminathan R. Incidence, causes and mechanism of hypercalcaemia in a hospital population in Hong Kong. *Q J Med.* 1990 Dec;77(284):1277-85.
6. Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin Oncol.* 2002 Dec;29(6 Suppl 21):12-8.
7. Wimalawansa SJ. Optimal frequency of administration of pamidronate in patients with hypercalcaemia of malignancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Nov;41(5):591-5.

8. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):558-67.
9. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Dec 12;335(24):1785-91.
10. Warrell RP, Jr., Murphy WK, Schulman P, O'Dwyer PJ, Heller G. A randomized double-blind study of gallium nitrate compared with etidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol*. 1991 Aug;9(8):1467-75.