

Netypické případy sekundární hyperparatyreózy při onemocnění a selhání ledvin: kazuistiky

Atypical cases of secondary hyperparathyroidism in patients with kidney disease and failure: case reports

Anita Pokorná¹, Jiří Horáček², Jaroslava Vávrová³, Viktor Chrobok⁴, Petr Čelakovský⁴, Roman Šafránek^{1,5}, Miroslav Ryba⁶, Pavla Řehořková⁷, Ladislava Pavlíková³, Vladimír Palička³, Sylvie Dusilová Sulková^{1,5}

¹Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové

²IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³Osteocentrum, Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

⁴Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF UK a FN Hradec Králové

⁵Katedra interních oborů LF UK v Hradci Králové

⁶Oddělení nefrologie a dialýzy, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

⁷Endokrinologie MUDr. Řehořková s.r.o., Hradecká poliklinika III s.r.o., Hradec Králové

✉ prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc. | sylvie.dusilova@fnhk.cz | www.fnhk.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 28. 10. 2019

Accepted | Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii 9. 12. 2019

Abstrakt

Text je zaměřen zejména na klinickou a laboratorní manifestaci sekundární hyperparatyreózy (SHPT), která provází chronické onemocnění a selhání ledvin. Na čtyřech vybraných kazuistikách dokumentujeme, že obvyklá (byť složitá a komplexní) příčina SHPT nemusí být jedinou patogenetickou podstatou. Upozorňujeme zejména na možnost záměny za hyperparatyreózu primární, na velmi důležitou roli deficitu vitaminu D v rozvoji i perzistenci SHPT a také na poměrně málo předpokládaný, avšak významný vliv samotné dialýzační procedury. Všechny kazuistiky jsou provázeny komentářem, ve kterém se věnujeme vysvětlení příčiny hyperparatyreózy, a dále i návrhu léčebného postupu.

Klíčová slova: adenom příštítých tělisek – hyperplazie – onemocnění ledvin – selhání ledvin – parathyreidektomie – příštíté tělíska – sekundární hyperparatyreóza – vitamin D

Abstract

The text is focused on clinical and laboratory manifestations of secondary hyperparathyroidism, associated with chronic kidney disease and chronic renal failure. Presenting four our case reports, we demonstrate not only the complex and complicated „traditional“ SHPT pathogenesis associated with kidney disease, but also others involving and contributing factors and problems. First, in some patients, it may be difficult to properly recognize between primary and secondary hyperparathyroidism. Additionally, the role of vitamin D deficiency as the crucial factor in parathyroid gland stimulation is demonstrated. Also, the role of dialysis solution composition on parathyroid gland activity is described. All case reports are presented together with commentaries, which contain the pathophysiological explanation as well as the suggested therapeutic approach.

Key words: hyperparathyreosis – hyperplasia – parathyroidectomy – parathyroid adenoma – parathyroid gland – secondary kidney disease – kidney failure – vitamin D

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD – Chronic Kidney Disease) je spojeno s metabolickými změnami v důsledku snížené až chybějící vylučovací a metabolické funkce ledvin. Tyto změny jsou zprvu upravovány určitými regulačními mechanizmy, které jsou zprvu účelné a užitečné (adaptivní). V pokročilých stadiích CKD a zejména při úplné ztrátě funkce ledvin (ESRD – End-Stage Renal Disease, CKD5) se však tyto původně adaptivní děje stávají maladaptivními, kontraproduktivními. Navíc, obvykle jsou již fixovány, tj. jsou ireverzibilní.

Důsledkem takovýchto maladaptivních regulací jsou „non-renální“ sekundární komplikace spojené s pokročilou renální dysfunkcí a se selháním ledvin. Typickým příkladem je sekundární hyperparathyreóza [1], resp. širší komplex kostních a minerálových změn při CKD, označovaný jako CKD-MBD (Mineral and Bone Disorder) [2,3].

Je dobré známo, že samotná hyperparathyreóza, tedy hyperfunkce i hyperplazie příštiných tělisek (PT) může být:

- primární (PHPT), s primární a plně autonomní hyperprodukci parathormonu (PTH) obvykle na podkladě adenomu (méně často hyperplazie) obvykle jednoho příštiného těliska [4]
- sekundární (SHPT), u níž je původní příčinou patologické nadprodukce PTH a růstu (hyperplazii) příštiných tělisek (PT) jiná nemoc, resp. jiná primární abnormalita, která sekundárně vede k vysoké koncentraci PTH v krvi při hyperfunkci PT [1,4]. Iniciální stadia SHPT jsou reverzibilní, a tedy léčebně ovlivnitelná. Pozdější fáze SHPT jsou charakterizovány nejen růstem tělisek, ale i receptorovými poruchami, které jsou v pozadí obtížné farmakologické léčby pokročilé SHPT. Původní difuzní hyperplazie se mění na hyperplazii nodulární, a ta bývá již spojena s rezistencí na léčbu. Hyperparathyreóza je pak prakticky autonomní [1,4,5,6]
- terciární (THPT) je hyperparathyreóza zcela autonomní, analogicky jako při PHPT. Této autonomii však předcházela jiná hyperparathyreóza, prakticky vždy SHPT. V nefrologii se s terciární hyperparathyreózou se setkáváme u některých pacientů po úspěšné transplantaci ledviny (TxL), při níž je původní příčina (selhání ledvin) odstraněna, avšak po níž se hyperparathyreóza (podmíněná zřejmě již hyperplazií tělisek) nejen neupraví, ale ještě dále progreseuje [1,4,7,8]

Podstatou THPT je již autonomní povaha hyperplastické tkáně při SHPT, která je v histologickém obrazu nodulární, ba dokonce se morfologicky blíží k adenomu. Jako terciární se může manifestovat i velmi pokročilá SHPT dialyzovaných, u nichž se těliska stanou rezistentní na konzervativní léčbu [1,8].

„Typická“ SHPT spojená s CKD/ESRD je výsledkem dvou souběžných patogenetických drah, spojených se ztrátou

vylučovací i endokrinní funkce ledvin. Je důsledkem deficit aktivního vitaminu D (tvořeného systémově a fyziologicky v ledvinách) a retence fosforu v organizmu při ztrátě eliminační funkce ledvin [1,2,9].

Zatímco pro PHPT nebo THPT je charakteristická hyperkalcemie a hypofosfatemie, při SHPT je typická normokalcemie, případně až hypokalcemie. Avšak i při primární hyperparathyreóze, pokud chybí vitamin D, může být sérová koncentrace kalcia v normě [11].

Pokud je koncentrace kalcia v séru vysoká, jedná se buď o (nerozpoznanou) hyperparathyreózu primární, či o iatrogenní důsledek nevhodné léčby. S nadsázkou – každá normokalcemie u selhání ledvin je suspektní z hyperparathyreózy. Koncentrace PTH je obvykle výrazně vyšší, než vidíme u hyperparathyreózy primární [1,2,4].

Konzentrace fosforu je při SHPT spojené se selháním ledvin zvýšená, přitom hyperfosfatemie je při ESRD považována za vysloveně negativní [10]. Mimo jiné se významně podílí na rozvoji SHPT. Hyperfosfatemie při CKD/ESRD patologicky ovlivňuje funkci příštiných tělisek více mechanizmy: (1) zvyšuje tvorbu PTH, neboť prodlužuje životnost transkriptu mRNA; tj. při dané úrovni genetického přepisu vzniká více parathormonu než při normofosfatemii [1,4]; (2) zvyšuje sekreci PTH z buněk: recentní publikace dokumentuje „vymazání“ aktivity CaR (Calcium-sensing Receptor) při hyperfosfatemii [12,13].

Víme, že močové vylučování fosforu zůstává zachováno až do pozdních stadií CKD [14,15]. Je to dáné působením tzv. fosfatoninů (FGF-23 a PTH), jejichž tvorba při klesající funkci ledvin adaptivně stoupá, a to až k velmi vysokým koncentracím. Při terminálním selhání ledvin role fosfatoninů pro eliminaci fosforu ztrácí smysl. Avšak v té době je tvorba obou fosfatoninů fixována a je ireverzibilní. Jak známo, jedním z fosfatoninů je PTH.

Samotná SHPT je maladaptivním výsledkem zprvu adaptivního zvýšení vylučování fosforu ledvinami a současně stimulace tvorby kalcitriolu v reziduálním renálním parenchymu. Její důsledky jsou široké – samotný parathormon je prokazatelně uremickým toxinem [16].

Základní léčbou PHPT je chirurgická parathyreidektomie. Naproti tomu základní léčba SHPT je konzervativní. V případech, že tato terapie není úspěšná, tj. těliska jsou již částečně autonomní, volíme i u SHPT chirurgickou parathyreidektomii. Volba operačního postupu (subtotální PTX, či totální PTX, s autotransplantací, či bez autotransplantace) není jednoduchá a vyžaduje klinickou zkušenosť a velmi dobrou spolupráci mezi operačním oborem a nefrology, resp. lékaři, kteří se o pacienty se SHPT starají [17,18,19].

U většiny dialyzovaných pacientů se SHPT rozvíjí ve své „čisté“ podobě (viz výše, postupný zánik vylučovací i endokrinní funkce ledvin). U některých pacientů je však příčina SHPT kombinovaná, modifikovaná. Přínejmenším zčásti,

někdy i zcela dominantně, je způsobena i jinými okolnostmi. Rozlišení této spolupodílející se patogenetické linie je někdy obtížné, přitom je velmi důležité pro nastavení správné léčby.

V praxi jsou tyto situace sice málo častým, ale velkým problémem. Pro přiblížení tématu a problematiky těchto tzv. „netypických“ sekundárních hyperparathyreóz jsme vybrali čtyři ilustrativní případy (první tři byly prezentovány na Osteologickém kongresu, Brno 2019).

Netypická hyperparathyreóza u pacientů s onemocněním a selháním ledvin

Konzervativní léčebná strategie SHPT začíná korekcí hyperfosfatemie („phosphate first“ strategie, viz význam hyperfosfatemie), poté ovlivněním receptoru pro kalcium (preferenčně kalcimimetiky) a ovlivněním/inhibicí jaderného receptoru pro vitamin D (VDRA, resp. aktivátory receptoru pro vitamin D). Dříve byla jako „dřívější“ doporučována inhibice přílišné tvorby kalcitriolu a až poté doplnění léčby kalcimimetiky [3]. Dnes se obě cesty považují z časového uspořádání jako ekvivalentní. Jejich kombinace je nejen možná, ale i výhodná. U nejtěžších a na konzervativní terapii rezistentních případů volíme parathyreidektomii [3,17,18,19]. V následujících kazuistikách ukazujeme mimo jiné, jak důležité je rozpoznání všech dalších přidružených patogenetických mechanizmů.

SHPT spojená s deficitem vitaminu D

Známou přičinou SHPT je mimo jiné deficit vitaminu D. Je známo, že pokud organizmu chybí vitamin D, není optimálně mineralizován vytvořený osteoid [20]. Korelujícím biochemickým nálezem je hypokalcemie spolu s vysokou koncentrací alkalické fosfatázy (ALP), resp. jejího kostního izoenzymu (b-ALP). Klinickým korelátem je metabolická osteopatie, označovaná jako osteomalacie, u dětí dokonce rachitis.

Hypokalcemie při osteomalacie (resp. jakákoli hypokalcemie) stimuluje aktivitu příštítných tělisek, a to přímým mechanismem [21]. Při osteomalacie jsou příštítná tělíska stimulována nejen hypokalcemii, ale i samotným chyběním aktivního vitaminu D, neboť pokud chybí aktivní vitamín D (kalcitriol), vzniká nadprodukce tvorby parathormonu (vitamin D jako negativní transkripční faktor genu pro parathormon) [1,20].

Deficit vitaminu D tedy vede k osteomalaci 2 mechanismy: (1) přímo, tj. zvýšením tvorby kalcitriolu; (2) ne-přímo, tj. mechanismem hypokalcemie, spojené obligatorně s chyběním vitamINU D.

Těžký deficit vitaminu D patří k možným sekundárním přičinám (spolupřičinám) SHPT, a to bez ohledu na funkční stav ledvin, při selhání ledvin je však klinická i laboratorní manifestace více nápadná.

Kazuistika 1

Muž (ročník 1959) byl v naší nefrologické ambulanci zaregistrován poprvé v dubnu 2014. Již při vstupu do ordinace byl nápadný stereotyp chůze – pomalá, v mírném předklonu a o „široké bázi“. V lékařské dokumentaci pacienta byl údaj o chronickém onemocnění ledvin a mnohočetných vředových lézích žaludku před více lety; v medikaci byl uveden Vigantol a calcium effervesces (s poznámkou „léky užívá sporadicky“). Vlastní vyšetření lékařem při návštěvě neproběhlo, protože je pacient odmítl z časových důvodů.

Laboratorní výsledky ukázaly pokročilé onemocnění ledvin, hypokalcemii, hraniční hodnoty fosfatemie, vysokou koncentraci alkalické fosfatázy; hypovitaminózu D a extrémně vysokou koncentraci PTH: S-urea 21,6 mmol/l, S-krea 418 µmol/l, S-Ca 1,86 mmol/l, S-P 1,64 mmol/l, S-ALP 12,40 µkat/l, S-25D 20,5 nmol/l (50–250); S-PTH 292 pmol/l (0–6 pmol/l, test 3. generace). Koncentrace PTH (1–84) byla jednoznačně mnohem vyšší, než je obvyklé při sekundární hyperparathyreóze při dané funkci ledvin.

Zahájili jsme léčbu Vigantolem a perorálně podávaným kalciem. Pacient však nebyl k léčbě příliš kompliantní a nálezy se nelepšily. Postupně jsme zvýšili dávky, dokonce jsme vitamin D aplikovali parenterálně, včetně injekčního parikalcitolu. Sice velmi pomalu, ale přece jen se postupně snížila koncentrace ALP i PTH a hodnoty kalcemie se nalezály v dolním referenčním rozmezí.

Nález jsme **diagnosticky** zhodnotili jako těžkou metabolickou osteopatiю kombinované etiologie u pacienta se selháním ledvin, přitom hypokalcemie, hypovitaminóza D a vysoká hodnota ALP svědčí pro podíl osteomalacie, ale současně se na výsledném obrazu podílí těžká hyperparathyreóza. Pravděpodobně se obě kostní patologie rozvíjely současně při deficitu vitaminu D. Hyperparathyreóza jako komplikace pokročilého onemocnění ledvin byla akcentována 2 dalšími mechanizmy, působícími na tvorbu PTH (chybí aktivní vitamin D, neboť není jeho prekurzor) i na sekreci PTH (těžká sekundární hypokalcemie).

Léčba nebyla jednoduchá, mimo jiné proto, že spolupráce pacienta byla neobvykle špatná. K perorálně podávanému vápníku i suplementační léčbě Vigantolem (až 20 kapek denně) jsme přidali i aplikaci vitaminu D parenterálně (v anamnéze údaj o opakovaných atakách vředové choroby; nejistota, zda pacient užívá léky), dokonce podání vápníku (calcium gluconicum 5 ampulí/500 ml 5%G/3 hod) a parikalcitolu (10 mg/30 min) v infuzích. Po půlroční léčbě nebyly výsledky potěšující: 25D 29,2 nmol/l (referenční rozmezí 75–250 nmol/l), koncentrace PTH(1–84) 191 pmol/l (referenční rozmezí 0,5–6,2 pmol/l). Pacient následně zahájil dialyzační léčbu. Příštítná tělíska nebyla ultrasonograficky (USG) detekována. Bylo zřejmé, že hlavním problémem zůstává těžká hypovitaminóza D.

Po 2 letech byla pacientovi provedena úspěšná transplantace ledviny (TxL). S odstupem 7 měsíců po TxL byly laboratorní nálezy následující: S-25D 51 nmol/l (při trvalém podávání přípravku Vigantol, nyní 20 kapek/týden), 1,25D 152 pmol/l, S-PTH(1–84) 17,5 pmol/l, S-Ca 2,5 mmol/l, S-P 0,49 mmol/l, S-kreatinin 100 µmol/l a S-ALP 3,2 µkat/l. Fyzicky i psychicky se pacient cítíl a i nadále cítí výborně. Je patrná úprava deficitu vitamINU D. Naměřenou koncentraci 1,25D hodnotíme jako dobře fungující aktivitu 1-alfa-hydroxylázy při normální renální funkci a zřejmě i při perzistující hyperparathyreóze. Jako problém vnímáme hypofosfatemii, která vypovídá o tom, že je stále přítomna aktivita fosfatoninů. Koncentraci FGF-23 jsme neměřili, koncentrace PTH(1–84) je jednoznačně mnohem nižší, avšak stále v hodnotách, které potvrzují hyperparathyreózu. Sérová koncentrace kalcia 2,5 mmol/l je výslednicí úpravy hladin vitaminu D spolu s efektem příštiných tělisek. Alkalická fosfatáza, byť je s poklesem, stále není v referenčním rozmezí.

Pacienta jsme rok po TxL odeslali na kontrolní USG -vyšetření příštiných tělisek, při němž bylo zjištěno zvětšené pravé dolní a levé dolní PT. Endokrinolog nález uzavřel takto: na hyperparathyreóze se může podílet přece jenom nižší funkce štěpu stejně jako deficit vitaminu D; vero simile půjde o terciární hyperparathyreózu (klonální proliferaci vzniklou chronickou stimulací před TxL). V transplantační poradně jsme doplnili klinický stav – oproti původnímu obrazu (před 5 lety) je jasné klinické i laboratorní zlepšení. Svalová síla i chůze jsou významně zlepšeny, bolesti kostí vymizely. Denzitometrie ukázala osteoporózu v oblasti kyče, T-skóre minus 2,5 však je v čase stabilní. Zvolili jsme nadále konzervativní léčbu (pokračuje suplementace Vigantolem), s operačním řešením až dle vývoje v čase. Do terapie jsme doporučili mléčné výrobky pro zlepšení nutrice a dodání fosforu.

Tělíska byla ultrasonograficky detekována až v post-transplantačním období, a to při významně nižší koncentraci PTH než v předchozích letech nefrologické dispenzarizace a dialyzační léčby. V souladu s endokrinologickým závěrem se domníváme, že jde o morfologický korelat dřívější dlouhodobé chronické stimulace nejen sekrece a tvorby PTH, ale i buněčné proliferace. Dosud však nevíme, zda přetrávájící deficit vitaminu D byl v souvislosti s námi konstatovanou nespoleuprací pacienta nebo zda nebyl důvod jiný (např. gastrointestinální obtíže).

Sekundární nebo primární hyperparathyreóza?

Pokud je zjištěna hyperparathyreóza u pacientů s mírně či středně sníženou funkcí ledvin, je často považována za sekundární. Laboratorně nebývá jasná hyperkalcemie (avšak aktivita 1-alfa-hydroxylázy bývá již snížená) a není ani přítomna „typická“ hypofosfatemie. Tito paci-

enti pak při progresi CKD až do ESRD obvykle „získají“ i typickou hyperparathyreózu sekundární (SHPT nasedající na PHPT) [1,4,22].

Rozlišení, o jaký typ hyperparathyreózy se vlastně jedná, může být v praxi problematické. Úvaha, že při SHPT mají být zvětšena všechna příštiná tělíska, je sice teoreticky správná, ale ani ty nejtěžší případy SHPT nemusí mít průkazný nález při vyšetření USG nebo jinou zobrazovací metodou. Tímto směrem je zaměřena 2. prezentovaná kazuistika. Ukazuje, že původně primární hyperparathyreóza může imitovat dokonce hyperparathyreózu terciární.

Kazuistika 2

Muž ve věku 27 let bez předchozí dispenzarizace v nefrologické ambulanci („pacient z ulice“), zahájil v červnu 2017 ve spádovém hemodialyzačním středisku pravidelné hemodialyzační léčení pro terminální selhání ledvin na podkladě Alportova syndromu (genetická verifikace 11/2009 – nález chybění COL4A5 z kožní biopsie).

V listopadu 2017 byl zařazen na čekací listinu (waiting list) pro transplantaci ledviny. Z lékařské zprávy, se kterou přichází k předtransplantačnímu vyšetření, uvádíme: v diagnóze v souhrnu uvedena vero simile terciární hyperparathyreóza se sklonem k hyperkalcemii při léčbě VDRA (aktivátory receptoru pro vitamin D) a dále sekundární hyperfosfatemie. Byl léčen vazači fosfátů v zažívacím traktu (nekovový vazač na bázi pryskyřice – přípravek Renvela) a Vigantolem (supplementační malé dávky vitaminu D). Dříve užíval i parikalcitol (tzv. selektivní inhibitor VDR v příštiných tělisek – přípravek Zemplar).

V lednu 2018, tj. ještě před transplantací ledviny, byla indikována a provedena chirurgická parathyreidektomie (PTX). Při operaci byla hledána, nalezena a odstraněna všechna 4 příštiná tělíska. Polovina levého dolního tělíska byla implantována do snopců kývače. Operační výkon lze tedy označit jako totální PTX s autotransplantací.

Odstraněná příštiná tělíska v počtu 3 byla malá a měla normální vzhled i normální histologický obraz, 4. tělíska bylo patologicky změněno, histologický nález připomínal adenom nebo nodulární hyperplazii. Adenom příštiného tělíska je kompatibilní s PHPT, nodulární hyperplazie obvykle s velmi pokročilou SHPT (v méně pokročilých případech je hyperplazie PT difuzní). Analogický nález adenomu může být kompatibilní i u THPT. Pokud by však pacient měl mít terciární hyperparathyreózu, musel by projít obdobím hyperparathyreózy sekundární. Těžko si představit, že při SHPT by bylo poškozeno pouze 1 tělíska (patogenetické mechanizmy jsou zde systémové, tj. působí na všechna tělíska). Vzhledem k tomu, že 3 tělíska byla histologicky normální a že diagnóza THPT byla klinickou úvahou vyloučena, jedná se jednoznačně o PHPT.

V září 2019 byla provedena úspěšná transplantace kadaverózní ledviny, funkce štěpu však nikdy nebyla „excelentní“. **Laboratorní hodnoty** měsíc po transplantaci byly následující: S-krea 235 µmol/l, PTH(1–84) 1,7 pmol/l, Ca 2,1 mmol/l, P 0,8 mmol/l, 25D 51,2 nmol/l, 1,25D < 12 pmol/l; tj. pacient měl laboratorní známky hypoparathyreózy, hypovitaminózy D a (asymptomatická) hypokalcemie. Prakticky „nulová“ hodnota kalcitriolu zřejmě souvisela s chybějící stimulací renální 1-alfa-hydroxylázy parathormonem a jen s omezenou funkcí štěpu. Do terapie byl vřazen Vigantol v dávce 10 000 IU týdně.

Kontrolní laboratorní vyšetření po 9 měsících ukázala stacionární renální funkci (S-kreatinin 226 µmol/l), očekávanou perzistující hypoparathyreózu (PTH: 1–84; 2,2 pmol/l), normokalcemii (Ca 2,37 mmol/l) a hyperfosfatemii (P 1,8 mmol/l). Hladina vitaminu D se v odpovědi na suplementaci Vigantolem zvýšila, resp. normalizovala (25D 88,8 mmol/l). Koncentrace kalcitriolu v krvi se překvapivě zvýšila (1,25D 53,2 pmol/l). Toto zvýšení hladiny aktivního metabolitu D i přes přetrávavající hypoparathyreózu i omezenou funkci štěpu jsme si vysvětlili zlepšenou (zvýšenou) dostupností „zásobního“ vitaminu D, tj. již „dostatečnou“ nabídkou pro renální hydroxylaci substrátu pro tvorbu kalcitrolu (1,25D). Tuto naší zkušenosť lze zobecnit: úspěšná transplantace vytváří podmínky pro obnovu renální tvorby 1,25D; avšak pouze tehdy, je-li „normální“ stav zásob vitaminu D v organizmu.

Pacient má nadále (iatrogenní) hypoparathyreózu. Kalcemii korigujeme spolu s fosfatemii, kombinovaným přípravkem s obsahem kalcia i magnezia, určeným původně k využání fosfátů v zažívacím traktu (prípravek Osvaren).

Popsaná iatrogenní hypotyreóza jistě nebyla cílem chirurgického řešení, naopak. Při PTX byla cíleně implantovala tkán příštěného těliska zpět, a to do snopců kývače (autotransplantace). Tato tkán však ztratila viabilitu, proto nastala hypoparathyreóza. Je otázkou, jaký by byl další vývoj, pokud by si tkáň těliska vitalitu zachovala.

Diagnostický souhrn jsme následně aktualizovali takto: (1) primární hyperparathyreóza; (2) totální PTX s auto-transplantací do snopců kývače vlevo 2018, implantovalá tkán nefunkční; (3) hypoparathyreóza 2019.

Stav považujeme za trvalou kontraindikaci bisfosfónátů i podávání aktivního (!) vitaminu D. Do dlouhodobé terapie jsme doporučili Vigantol. V úpravě hypokalcemie i hyperfosfatemie se osvědčil Osvaren. Pacient je na této terapii ve velmi dobrém klinickém stavu, volně pohyblivý, bolesti skeletu neudává, nedošlo k žádné fraktuře, funkce štěpu je stacionární, koncentrace kalcia a fosforu v séru jsou v referenčním rozmezí.

Proč tak vysoká koncentrace PTH? – Vliv dialyzačního roztoku

Při SHPT jsou sérové koncentrace PTH velmi dynamické. Aktuální koncentrace je vždy podmíněna výsledkem 3 mechanismů: (1) právě probíhající sekrecí (okamžitá odpověď na aktuální změnu koncentrace ionizovaného kalcia v krvi; tj. akutními změnami aktivace CaR; trvá sekundy až minuty); (2) probíhající tvorbou PTH. Tu determinuje rychlosť přepisu genové informace (v závislosti na aktivaci VDR) a také „životnost“ genového transkriptu (prodlužuje ji hypokalcemie a zejména hyperfosfatemie). Vlastní molekula PTH je vytvořena nejdříve za několik hodin; (3) samotnou velikostí těliska (hyperplazií). Odpověď na podnět o určité intenzitě je totiž tím větší, čím větší masa tkáně je stimulována. Terapeutické zásahy jsou cíleny do všech 3 výše uvedených úrovní.

Při selhání ledvin je zachován známý inverzní „sigmoidální“ fyziologický vztah mezi koncentrací ionizovaného kalcia (osa x) a koncentrací PTH (osa y); jedinou změnou, avšak velmi důležitou, je „posun křivky dopravy“. Proto při selhání ledvin vidíme často souběžně normokalcemii a vysoké koncentrace PTH: pro akutní snížení koncentrace PTH při selhání ledvin musí být koncentrace ionizovaného kalcia (významně) vyšší, než u non-CKD osob. Toto pravidlo stojí v pozadí vývoje kalcimimetik; zatímco vývoj aktivních metabolitů vitaminu D je odpověď na poznatek, že tvorba PTH je závislá na aktivaci VDR.

Konzentrace (difuzibilního) kalcia v roztoku rozhoduje, zda kalciová bilance během hemodialýzy/hemodiafiltrace bude pozitivní, neutrální nebo negativní. Tato skutečnost je v nefrologii dobře známa a respektována. Neutrální z hlediska kalciové bilance jsou roztoky s koncentrací kalcia v rozmezí mezi 1,25 až 1,50 mmol/l (roztoky s koncentrací 1,37 mmol/l nejsou u nás k dispozici) [23].

Charakteristiku transferu kalcia přes membránu ovlivňují i jiné komponenty dialyzačního roztoku. Ukážeme situaci, při níž složení dialyzačního roztoku významně ovlivnilo nejen hodnotu PTH, ale i vývoj hyperfunkce příštění tělisek.

Současné dialyzační roztoky jsou výhradně „bikarbonátové“. Pro stabilizaci volných iontů je přidávána ve velmi malé koncentraci buď kyselina octová (roztoky označujeme jako BIK, obsahují „acetát“), nebo nově kyselina citronová (roztoky BIC, obsahují „citrát“). Účelem BIC-roztoků je využáním kalcia omezit koagulaci v mimotělním okruhu [24,25].

Při BIK-roztocích nenastává žádná vazba vápníku na jinou komponentu roztoku. Avšak, při BIC-roztocích vzniká přestupem acetátu do krve kalcium-citrátový komplex. Současně se logicky mírně sníží koncentrace volné kalciové frakce v krvi. Komplexy kalcium-citrátu jsou dialyzabilní. Jejich formace je však přechodná, citrát se dobře meta-

bolizuje v játrech a kalcium z původního komplexu je opět v krvi ve volné formě.

I kdyby byla vznikem kalcium-citrátu koncentrace ionizovaného vápníku snížena v krvi jen o 1 %, již to stačí k aktuálnímu a rychlému vzestupu sérové koncentrace PTH! Vzestup PTH je podmíněn sekrecí z buněk stimulací CaR [1,21]. Protože kalcium-citrátové komplexy vznikají v průběhu celé dialyzační procedury, je i na konci dialýzy (postdialyzačně) zvýšena koncentrace PTH. Míra tohoto zvýšení se u různých pacientů liší [25]. Pokud je cestou CaR sekrece PTH stimulována opakováně, je intracelulárními signálními mechanizmy stimulována proliferace příštiných tělisek, rozvíjí se hyperplazie [21]. Zkušenosti s ovlivněním PTH při BIC roztocích jsou však dosud malé, dokumentuje je následující zvolená kazuistika.

Kazuistika 3

Dialyzační roztok a funkce příštiných tělisek

Muž ve věku 43 let v pravidelném hemodialyzačním programu, je vyšetřován pro hyperparathyreózu (iPTH opakován až 100 pmol/l). Koncentrace celkového Ca v séru je 1,8 mmol/l, P 2,68 mmol/l. On-line hemodiafiltrace probíhají 3krát týdně dialyzačním a substitučním roztokem BIC s koncentrací difuzibilního Ca 1,25 mmol/l. V chronické medikaci je zaveden nekalciový vazač fosforu v zažívacím traktu plus parikalcitol plus etelkalcetid (parenterální kalcimimetikum). Pacient je vyšetřován pro hyperparathyreózu.

Laboratorní hodnoty jsou PTH (1–84) 71,1–90 pmol/l, S-Ca 2,45 mmol/l, S-P 2,37 mmol/l, kostní izoenzym alkalické fosfatázy (bALP) 36,3 (zvýšená hodnota), 25D 17,1 nmol/l, 1,25D < 12 pmol/l. Sérové koncentrace P1NP i CRLB byly extrémní (P1NP > 2 400, CRLB > 6 000) – obojí je kompatibilní s diagnózou těžké hyperparathyreózy.

Nález jsme vyhodnotili jako těžkou zřejmě sekundární hyperparathyreózu, která by mohla být dále zhoršována hypokalcemií a hyperfosfatemii, ale i deficitem vitaminy D. Hypokalcemie je kompatibilní se zjištěným těžkým deficitem vitaminy D a spolu se zvýšenou kostní alkalickou fosfatázou opět ukazuje i na podíl pravděpodobné osteomalacie. Role deficitu vitaminy D při rozvoji hyperparathyreózy, včetně SHPT, byla opakováně popsána [5,20,26,27].

Extrémně vysoká koncentrace PTH ukazuje extrémní sekreci, danou stimulací CaR při hypokalcemii. Příčina hypokalcemie je v tomto případě kombinovaná. Způsobuje ji (1) přípravek etelkalcetid (intravenózní kalcimimetikum, etelcalcetide) [28] aplikovaný pro snížení PTH (tuto terapii jsme ukončili, resp. přerušili); (2) zvolený dialyzační roztok (BIC, s koncentrací difuzibilního kalcia 1,25 mmol/l) [23,25].

Při USG-vyšetření se zobrazila všechna 4 příštiná těliska; jejich kalkulovaný objem byl 1,3 ml; 1 ml; 0,3 ml a 0,2 ml, což ukazuje, že stimulace příštiných tělisek byla dlouhodobá. Doplňující scintigrafické vyšetření zaměřené na příštiná těliska ukázalo: (1) 2 zřejmá ložiska zvýšené akumulace a zpomaleného vyplavování ^{99m}Tc-MIBI při dolním pólu obou laloků štítnice – obraz hyperplastických příštiných tělisek nebo adenomů; (2) pouze na SPECT patrno ložisko mírné akumulace MIBI za dorzálním okrajem pravého laloku štítné žlázy odpovídající měkkotkáňovému ložisku pravděpodobně drobnější PT; (3) ložisko akumulace MIBI v oblasti horního pólu levého laloku štítné žlázy, v diferenciální diagnóze příštiné tělisku nebo studený uzel štítné žlázy.

Jak jsme léčebně postupovali? Vzhledem k iniciální hypokalcemii jsme ihned přerušili (nikoliv ukončili) léčbu parenterálním kalcimimetikem; do terapie jsme doplnili Vigantol; změnil jsme dialyzační roztok BIC s Ca 1,25 mmol/l na roztok BIK s Ca 1,50 mmol/l [25]. Též jsme zvažovali indikaci k PTX a nakonec jsme ji doporučili, neboť nejméně 2 těliska (obě dolní, pravé i levé) mají v USG-nálezu již takový objem, který nedává jistotu úspěchu konzervativní terapie. Pacienta jsme podrobně informovali, avšak nesouhlasil.

Kazuistika 4

Primární nebo sekundární hyperparathyreóza? Obě!

Doplňujeme ještě kazuistiku primární hyperparathyreózy původně s hyperkalcemii, která se v čase „upravila“ do normokalcemie, avšak v dalším průběhu byla překvapivě spojena s hypokalcemii, při které se objevila nasedající hyperparathyreóza sekundární. Případ jsme sice před lety již publikovali [29], nyní ale doplňujeme další podrobnosti a navazující vývoj onemocnění v čase.

Do nefrologické ambulance se na začátku roku 2009 dostavila žena ve věku 84 let. Byla sem odeslána pro sníženou funkci ledvin (S-kreatinin kolem 250 µmol/l). Pacientka se dostavila v doprovodu dcery, která ji přivezla na invalidním křesle. Stěžovala si na dlouhodobé bolesti nohou, bolesti zad, ramen, páteře a kyčlí. Dlouhodobě užívala analgetika včetně přípravků ze skupiny NSAID. Ještě před několika týdny byla samostatně pohyblivá o jedné francouzské holi, v době návštěvy není schopna sama vstát ze židle. Pacientka nemá známky uroinfektu, neprodělala nikdy ledvinovou koliku, neměla nikdy viditelně červenou moč. Nefrologická rodinná i osobní anamnéza byla němá.

V anamnéze je fraktura dolní končetiny v roce 1943 a fraktura humeru v roce 2003. V letech 1979, 1980 a 1983 byla konzervativně léčena pro recidivující duodenální vřed. V roce 1998 podstoupila totální endoprotézu levého kyčelního kloubu pro koxartrózu, v roce 2000 pak kloubu

pravého. Rentgenologicky byly zjištěny degenerativní změny páteře a kompresivní fraktury některých Th a L obratlů. Od roku 2002 je dispenzarizována pro osteoporózu a léčena bisfosfonáty (Fosamax 70 mg per os 1krát týdně, od konce roku 1krát za 14 dní). DXA nálezy hodnoceny „jen“ pro oblast páteře (v roce 2002 T-skóre -2,5; v čase se stabilizací, resp. „zlepšením“).

Souběžně je řadu let dispenzarizována pro primární hyperparathyreózu s hyperkalcemií (S-Ca 2,8 mmol/l). Důsledků primární hyperparathyreózy na skelet jsou očekávatelné [32]. V roce 2006 bylo ultrasonograficky detekováno suspektní příštítné tělíska, ale PTX nebyla indikována. DXA vyšetření pro oblast předloktí ukázalo již v roce 2002 T-skóre -5,4; v čase bez zlepšení). Při terapii bisfosfonáty se postupně kalcemie normalizovala. Pro obavu z opětné hyperkalcemie nikdy nebyl do terapie vřazen vitamin D.

V dodané dokumentaci byly uvedeny tyto **laboratorní hodnoty**: S-Ca 2,04 mmol/l, S-P 1,42 mmol/l, S-krea 240 µmol/l, S-ALP 9,08 µkat/l, kostní ALP 4,85 µkat/l a koncentrace iPTH 236 pmol/l! Vyšetření v nefrologické ambulanci ukázalo prakticky tytéž výsledky: S-Ca 2,18 mmol/l, S-P 1,61 mmol/l, urea 23,5 mmol/l, S-kreatinin 287 µmol/l, S-ALP 9,20 µkat/l. Původní primární hyperparathyreóza byla provázena hypokalcemii a pravděpodobně i osteomalacií z (předpokládaného) nedostatku vitaminu D. Podávání přípravku Bonviva bylo přerušeno. Byl ordinován Vigantol a kalcium per os. Pacientka byla přijata k hospitalizaci s cílem upravit metabolizmus vápníku a vitaminu D, obnovit hybnost a vyřešit osteoporózu, a samozřejmě i vyšetřit příčinu poškození funkce ledvin.

Poměrně složitě jsme diskutovali povahu dosavadní hyperparathyreózy. Primární hyperparathyreóza byla sice známa v předchorobí, avšak aktuální hypokalcemie diagnózu PHPT tém, kteří neznali podrobně anamnézu, zpochybňovala. Zejména ve vztahu k poruše funkce ledvin byla spíše zvažována hyperparathyreóza sekundární.

Ani extrémní koncentrace PTH v séru, ani ultrasonografický nález potvrzující přítomnost 1 příštítného tělíska nebyly postačující pro indikaci PTX. Důvodem byla právě ona těžká hypokalcemie. Ta by se po PTX jistě dále prohloubila a mohla by být až život ohrožující. Dalším důvodem byla těžká hypovitaminóza D, která by riziko symptomatické hypokalcemie po případné PTX ještě prohloubila. A konečně jsme chtěli předejít i tzv. syndromu hladové kosti [30].

Pacientka byla hydratována a živena. Kalcium bylo hrazeno v infuzích i perorálně. Do terapie byl vřazen nativní vitamin D (pro úpravu deficitu, 25D v krvi 25 nmol/l) spolu s calcitriolem (přímá suprese VDR), tj. byla zavedena „duální“ terapie vitaminem D. Zkušenosti s touto terapií jsme později publikovali [30].

Zobrazovacími metodami byl prokázán tumor ledviny. Operační řešení do budoucna pacientka odmítla. Jako primární renální diagnózu jsme stanovili chronickou tubulointersticiální nefritidu. Nebyla zjištěna žádná nefrolitiáza ani nefrokalcinóza.

Po 2 týdnech hospitalizace byla pacientka samostatně mobilní, normokalcemická, s poklesem koncentrace ALP o polovinu, s koncentrací iPTH sníženou na 160 pmol/l. Měsíc po přijetí proběhla nekomplikovaná chirurgická PTX s odstraněním tělíska o velikosti 18 mm, histologicky se jednalo o adenom. Koncentrace iPTH časně po operaci byla 2 pmol/l, i když ostatní příštítná tělíska byla po nechána in situ. Pooperační hypokalcemie dlouhodobě přetrávala i přes ordinovanou suplementaci Ca (2 gramy prvkového kalcia denně) a vitaminu D. Při kontrole po 2 měsících od operace vzrostla koncentrace iPTH na hodnotu 16 pmol/l, renální funkce byla nadále snížená, avšak stacionární. V tomto okamžiku se již jednalo jednoznačně o SHPT, při níž tělíska byla stimulována setrvale hraničně nižší kalcemii a hlavně deficitem vitaminu D.

K dalším kontrolám do nefrologické ambulance se dostavila až po 5 letech. Koncentrace kreatininu v séru byly v predialyzačních hodnotách, hypokalcemie a s hyperparathyreózou (hodnota PTH, stanovena již metodou 3 generace, byla 35 mmol/l). Analogické koncentrace kalcia i PTH v krvi byly opakovány zaznamenány v dokumentaci již od operace. Pacientka zemřela po 5 letech od PTX v 89 letech na infekční komplikace.

V literatuře jsme dosud nenašli žádnou informaci o souběhu hypokalcemie a primární hyperparathyreózy (která pak pochopitelně vedla k nasedající hyperparathyreóze sekundární). Příčinou trvající hypokalcemie i při extrémních hodnotách iPTH (jistě > 250 pmol/l) byla zřejmě kombinace těžkého deficitu vitaminu D (viz vysoká alkalická fosfatáza a viz zejména laboratorně doložená nízká hodnota 25D) a dlouhodobá léčba bisfosfonátem, která mohla zablokovat osteoresorpci, resp. kostní obrat. Vzhledem k doložené novotvorbě kostí (vysoká alkalická fosfatáza) s trvající hypokalcemii je třeba zvažovat i již dříve diagnostikovanou těžkou osteoporózu, při níž kost již zřejmě nebyla schopna „vydat“ kalcium do cirkulace. Nasedající (sekundární) hyperparathyreóza po odstranění adenomu příštítného tělíska jako příčiny PHPT byla v tomto případě jistě též kombinací více faktorů – trvající „hladová kost“ (pro trvalý nedostatek vápníku a vitaminu D) a také zřejmě snížené funkce ledvin [4,5,22,26,27].

Závěr

Popsané kazuistiky přesvědčivě dokumentují závažnost a různorodost patologie, patofyziologie a patobiologie příštítných tělisek. Rovněž dokumentují nezbytnost a nutnost vzájemné mezioborové spolupráce v této tak různorodé a komplikované problematice. Hyperpa-

ratyreóza při onemocnění ledvin je častá, a jak ukazují naše kazuistiky, nemusí být spojena výhradně s poruchou renální funkce. Naopak je jednoznačně spojena s dalšími orgánovými a metabolickými komplikacemi, včetně osteoporózy [3,4]. I z tohoto důvodu je téma „renální“ sekundární hyperparathyreózy nejen nefrologické. Zejména ve složitých případech je multioborová spolupráce velmi důležitá [35].

Podpořeno programy MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906) a PROGRES Q40/14.

Literatura

1. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(4): 913–921. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06040710>>.
2. Moe S, Drueke T, Cunningham J et al. CKD-MBD: Definition, Evaluation, and Classification of Renal Osteodystrophy: A Position Statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69(11): 1945–1953. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>>.
3. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011); 7(1): 1–59. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>>.
4. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374(9684): 145–168. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60507-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9)>.
5. R Nuti, Merlotti D, Gennari Let al. Vitamin D Deficiency and Primary Hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2001; 34(7 Suppl): 45–49.
6. Messa P, Alfiery CM. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Front Horm Res* 2019; 51: 91–108. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000491041>>.
7. Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol* 2013; 16(1): 64–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcendol.2012.11.012>>.
8. Duan K, Gomez-Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *J Clin Pathol* 2015; 68(10): 771–787. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203186>>.
9. Goviale MC, Bellavia M, Damiano G et al. Post-transplantation tertiary hyperparathyroidism. *Ann Transplant* 2012; 17(3): 111–119.
10. Phelps KR. Trade-off-the Nephron: A theory to explain the primacy of phosphate in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nutrients* 2017; 9(5): 427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu9050427>>.
11. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 3001–3005. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-2802>>.
12. Centeno PP, Hergerger A, Mun HC et al. Phosphate Acts Directly on the Calcium-Sensing Receptor to Stimulate Parathyroid Hormone Secretion. *Nat Commun* 2019; 10(1): 4693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-12399-9>>.
13. Phelps KR. Trade-off-the Nephron: A theory to explain the primacy of phosphate in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nutrients* 2017; 9(5): 427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu9050427>>.
14. Blaine J, Weinman EJ, Cunningham R et al. The Regulation of Renal Phosphate Transport. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18(2): 77–84. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2011.01.005>>.
15. Levi M, Gratton E, Forster IC et al. Mechanisms of Phosphate Transport. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15(8): 482–500. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0159-y>>.
16. Rodriguez M, Lorenzo V. Parathyroid Hormone, a Uremic Toxin. *Semin Dial* 2009; 22(4): 363–368. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2009.00581.x>>.
17. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(6): 952–961. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10390917>>.
18. Li C, Liang LV, Wang H et al. Total parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2017; 39(1): 678–687. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/088622X.2017.1363779>>.
19. Wetmore JB. Parathyroidectomy: complex decisions about a complex procedure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(7): 1133–1135. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04950516>>.
20. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266–281. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra070553>>.
21. Rodriguez M. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288(2): F253–F264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00302.2004>>.
22. Martinez Cordelat I. Hyperparathyroidism: Primary or Secondary Disease? *Rheumatol Clin* 2012; 8(5): 287–291. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2011.06.001>>.
23. van der Sande FM, Ter Meulen JAK, Kotanko P et al. Dialysate Calcium Levels: Do They Matter? *Hemodialysis Int* 2019; 47(1–3): 230–235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000494584>>.
24. Kuragano T, Furuta M, Yahiro M et al. Acetate free citrate-containing dialysate increase intact-PTH and BAP levels in the patients with low intact-PTH. *BMC Nephrology* 2013; 14:18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-18>>.
25. Šafránek R, Moučka P, Vávrová J et al. Changes of Serum Calcium, Magnesium and Parathyroid Hormone Induced by Hemodialysis With Citrate-Enriched Dialysis Solution. *Kidney Blood Press Res* 2015; 40(1): 13–21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000368478>>.
26. Carsote M, Paduraru DN, Nica AE et al. Parathyroidectomy: is vitamin D a player for a good outcome? *J Med Life* 2016; 9(4): 348–352.
27. Redman C, Bodenner D, Brendan N et al. Role of Vitamin D Deficiency in Continued Hyperparathyroidism Following Parathyroidectomy. *Head Neck* 2009; 31(9): 1164–1167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hed.21082>>.
28. Russo D, Tripepi R, Fabio Malberti F et al. Etelcalcetide in Patients on Hemodialysis with Severe Secondary Hyperparathyroidism. Multicenter Study in "Real Life". *J Clin Med* 2019; 8(7): 1066. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm8071066>>.
29. Dusilová Sulková S, Horacek J, Zivny P et al. Primary hyperparathyroidism associated with hypocalcemia in a patient presenting with kidney disease. *Int Nephrol Urol* 2010; 42(3): 835–839. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11255-010-9743-6>>.
30. Jain N, Reilly RF. Hungry Bone Syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26(4): 250–255. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000327>>.
31. Dusilová Sulková S, Šafránek R, Vávrová J et al. Low-dose Cholecalciferol Supplementation and Dual Vitamin D Therapy in Haemodialysis Patients. *Int Urol Nephrol* 2015; 47(1): 169–176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11255-014-0842-7>>.
32. Khan A, Bilezikian J. Primary Hyperparathyroidism: Pathophysiology and Impact on Bone. *CMAJ* 2000; 163(2): 184–187.
33. Treiber G, Marchal F, Nobecourt E. After Parathyroidectomy: Difficult Short-Term Medical Management in Patients With End-Stage Renal Disease? *Hemodial Int* 2018; 22(3): 419–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12670>>.
34. Yalla N, Bobba G, Guo G et al. Parathyroid hormone reference ranges in healthy individuals classified by vitamin D status. *J Endocrinol Invest* 2019; 42(11): 1353–1360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40618-019-01075-w>>.
35. Bellorin-Font E, Vasquez-Rios G, Martin KJ. Controversies in the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. *Curr Osteoporosis Int* 2019; 17(5): 333–342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11914-019-00533-x>>.