

Pokročilá sekundární hyperparathyreóza při selhání ledvin – chirurgická či farmakologická léčba? – popis dvou případů

M. KUBIŠOVÁ¹, R. ŠAFRÁNEK¹, M. SÁGOVÁ², J. HORÁČEK³,
M. PODHOLA⁴, S. DUSILOVÁ SULKOVÁ⁵

¹Hemodialyzační oddělení, Klinika gerontologická a metabolická, LF UK a FN Hradec Králové,

²Fresenius Medical Care – DC, Praha,

³II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové, ⁴Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové

⁵Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

SOUHRN

Kubišová M., Šafránek R., Ságová M., Horáček J., Podhola M., Dusilová S.: **Pokročilá sekundární hyperparathyreóza při selhání ledvin – chirurgická či farmakologická léčba? – popis dvou případů**

Kazuistické sdělení popisuje dva odlišné případy chronicky dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparathyreózou, u kterých byl zvolen rozdílný typ terapie. V prvním případě pacient i přes vyšší operační riziko podstoupil parathyreoidektomii, která byla zvolena zejména s ohledem na klinické obtíže. Po operativním odstranění příštítných tělísek se nejen upravila koncentrace PTH v séru, ale vymizela i celá řada subjektivních příznaků. Naopak, ve druhém případě kombinovaná farmakoterapie dlouhodobě postačovala ke kontrole koncentrací kalcia, fosforu i PTH v séru a pacient zůstal asymptomatický.

Klíčová slova: sekundární hyperparathyreóza, parathyreoidektomie, selhání ledvin

SUMMARY

Kubišová M., Šafránek R., Ságová M., Horáček J., Podhola M., Dusilová S.: **Advanced secondary hyperparathyroidism in renal failure – surgical or pharmacological therapy? – Report of two cases**

The case report describes two different cases of chronic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism, for each of whom a different type of therapy was selected. The first patient, despite a higher operative risk, underwent parathyroidectomy, selected mainly with respect to clinical problems. After the parathyroid glands were surgically removed, not only serum PTH levels returned to normal but many symptoms disappeared. In the other case, by contrast, long-term combined pharmacotherapy was sufficient to control serum calcium, phosphorus and PTH and the patient remained asymptomatic.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, renal failure

Osteologický bulletin 2011;16(1):11–15

Adresa: Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., Klinika nefrologie IKEM, Videňská 1958, 140 21 Praha 4,
e-mail: sulkovas@gmail.com

Došlo do redakce: 16. 11. 2010

Přijato k tisku: 5. 5. 2011

Úvod

Sekundární hyperparathyreóza (SHPT) je doprovodnou komplikací chronického selhání ledvin. Vzniká již v časných stádiích chronických nemocí ledvin (CKD, chronic kidney disease), kdy klesá eliminace fosfátů a současně se snižuje tvorba kalcitriolu v ledvinách [1]. Vysoká koncentrace parathormonu (PTH) v séru při SHPT je kombinací tří komponent: vystupňované tvorby i sekrece PTH a obvykle i hyperplázie příštítných tělísek (PT). Charakteristická je kvantitativní i kvalitativní porucha receptorů pro vitamín D (VDR) i receptorů pro kalcium (CaR, calcium sensing receptor): s progresí SHPT se tělíska zvětšují (hyperplazie), ale denzita VDR i CaR klesá a je snížena i jejich vazebná aktivita [2].

Klinická manifestace SHPT zahrnuje nejen projevy kostní nemoci s vysokým kostním obrátem, ale i řadu jiných důsledků abnormalit v metabolismu kalcia a fosforu, včetně

např. kalcifikací v měkkých tkáních (zejména cévních a srdečních) či nekrotických ulcerací kůže.

Prevence a léčba sekundární hyperparathyreózy je nedílnou součástí péče o pacienty se selháním ledvin. I když současná farmakoterapie umožňuje snížit tvorbu i sekreci parathormonu (aktivátory VDR, kalcimimetika) a vazače fosfátů v zažívacím traktu spolu s optimální dialyzační strategií upraví hyperfosfatémii, v některých případech je stále nutná parathyreoidektomie. Operační řešení však představuje samo o sobě riziko, a tak je volba konzervativní či operační strategie vždy pečlivě zvažována.

Uvádíme popis dvou případů pokročilé SHPT u dialyzovaných pacientů. V prvním pacient i přes vyšší operační riziko podstoupil parathyreoidektomii, která byla zvolena zejména s ohledem na klinické obtíže. Po operativním odstranění příštítných tělísek se nejen upravila koncentrace PTH v séru, ale vymizela i celá řada subjektivních příznaků, kte-

ré pravděpodobně souvisely s předchozí vystupňovanou aktivitou příštítných tělísek a vysokou koncentrací PTH v krvi. Naopak, ve druhém případě kombinovaná farmakoterapie dlouhodobě postačovala ke kontrole koncentrací kalcia, fosforu i PTH v séru a pacient zůstal asymptomatický.

Popis prvního případu:

Kazuistika popisuje klinickou manifestaci a léčbu sekundární parathyreózy u pacienta (muž, narozen 1951) léčeného v pravidelném hemodialyzačním programu pro chronické selhání ledvin od května 2005. Základní diagnózou je diabetická nefropatie (diabetes mellitus 2. typu od roku 1994) v kombinaci s agenezí levé ledviny.

V roce 2008 pacient prodělal akutní infarkt myokardu s implantací stentu do pravé koronární arterie. Ve stejném roce byl resuscitován pro kardiopulmonální zástavu při fibrilaci komor, s následnou implantací ICD (implantabilní kardioverter defibrilátor). Dále byl léčen pro refluxní esofagitidu, sekundární hypertenzi a sekundární renální anémii.

Zvolený dialyzační režim je on-line hemodiafiltrace 3x týdně 4,5 hodiny, s adekvátní eliminací (eKt/V 1,4), bez komplikací. Koncentrace kalcia v dialyzačním i substitu-

ním roztoku byla 1,5 mmol/l (jedná se o kalcium difusibilní).

Sekundární hyperparathyreóza byla až do poloviny roku 2008 dobře kontrolována kombinovanou farmakologickou léčbou (*tabulka 1*). Od prvního roku dialyzační terapie do konce roku 2006 byl pacient léčen kalcitriolem 0,25 µg per os 1x denně. V první polovině roku 2007 byl kalcitriol vysazen a do léčby byl zařazen cinacalcet hydrochlorid v dávce 30 mg denně per os. Vzhledem k horší gastrointestinální toleranci (nauzea) bylo podávání kalcimimetika několikrát krátkodobě přerušeno a v květnu 2008 ukončeno (s krátkým obdobím dalšího užívání v roce 2009). Nejnižší dokumentovaná kalcémie v průběhu léčby byla 1,9 mmol/l, a to jen jednorázově, jinak byla kalcémie v normě (a celkově nižší, než při léčbě kalcitriolem).

Ke snížení vstřebávání fosforu v zažívacím traktu byl podáván nekalciový vazač – sevelamer hydrochlorid v dávkách 2 400–4 800 mg podle aktuální fosfatémie a gastrointestinální tolerance.

Od května 2008 postupně stoupá koncentrace PTH (*tabulka 1* a *tabulka 2*). Do terapie byl zařazen parikalcitol v dávce 5 µg třikrát týdně i. v. (tj. do návratového krevního

Tabulka 1
Pacient 1 – Průběh hodnot Ca, P, PTH a souběžná farmakologická léčba do konce roku 2008

Období	Koncentrace fosforu v séru (mmol/l)	Koncentrace kalcia v séru (mmol/l)	Koncentrace PTH v séru (pg/ml)	Léčba
09/2006	2,7	2,7	233	Sevelamer + kalcitriol
12/2006	2,0	2,3	341	Sevelamer + kalcitriol
04/2007	1,8	2,2	66	Sevelamer + cinacalcet
10/2007	1,7	2,4	345	Sevelamer
02/2008	1,4	1,9	280	Sevelamer + cinacalcet
04/2008	1,5	2,2	148	Sevelamer + cinacalcet
06/2008	1,5	2,3	449	Sevelamer
10/2008	1,4	2,3	518	Sevelamer + parikalcitol

Tabulka 2
Pacient 1 – Průběh hodnot Ca, P, PTH a souběžná farmakologická léčba od počátku roku 2009

Období	Koncentrace fosforu v séru (mmol/l)	Koncentrace kalcia v séru (mmol/l)	Koncentrace PTH v séru (pg/ml)	Léčba
01/2009	2,3	2,5	945	Sevelamer + parikalcitol
03/2009	1,6	2,4	796	Sevelamer + parikalcitol
04/2009	2,2	2,4	1 530	Sevelamer + parikalcitol
05/2009	1,7	2,4	464	Sevelamer + parikalcitol + cinacalcet
06/2009	1,7	2,2	194	Sevelamer + parikalcitol
07/2009	2,1	2,0	126	Sevelamer + parikalcitol
08/2009	2,4	2,3	147	Sevelamer + parikalcitol
09/2009	2,2	2,3	94	Sevelamer + parikalcitol

dialyzačního setu na konci hemodialýzy), za kontrol koncentrací fosforu a kalcia v séru. Přesto koncentrace sérového PTH postupně stoupaly až na nejvyšší zachycenou hodnotu 1 530 pg/ml. V daném období se kalcémie pohybuje mezi 2,4 až 2,5 mmol/l, fosfatémie kolísá mezi 1,6 až 2,3 mmol/l a maximální hodnota celkové ALP byla 1,1 ukat/l.

Od počátku roku 2009 pacient udává mnohočetné a málo specifické subjektivní obtíže, jejichž tíže postupně narůstá. Dominuje únava, nespavost, výrazné omezení denní aktivity, zažívací obtíže (zejména nadýmání a nechutenství), neurčitě bolesti svalů a kostí, zhoršení hybnosti. Z dříve naprosto samostatného a soběstačného pacienta se stává během několika měsíců pacient jen obtížně mobilní, neso- běstačný, vyžadující k denním aktivitám asistenci druhé osoby. Komplexní interní vyšetření (včetně gastrokopie) neukázalo žádnou novou či akcentovanou abnormalitu a neob- jasnilo příčinu těchto obtíží, funkce ICD byla správná, ejekční frakce 30%, tj. bez zhoršení oproti předchozímu vy- šetření.

Při ultrazvukovém vyšetření krku v květnu 2009 byla po- psána tři suspektní zvětšená příštítná tělíska. Jejich rozměry byly 8 x 6 x 9 mm (kalkulovaný objem 0,2 ml), 8 x 7 x 17 mm (0,5 ml) a 8 x 8 x 12 mm (0,4 ml).

Vzhledem k eskalaci subjektivních stesků a objektivní po- ruchy hybnosti, které byly po vyloučení jiných příčin pra- covně hodnoceny jako možné projevy akcentované hyperpa- rathyreózy, bylo zvažováno operativní řešení, a to i přes přidružené interní komplikace. Ve spolupráci s kardiologem byla indikována a v polovině června 2009 provedena chirur- gická paratyreoidektomie všech tří sonograficky identifi- kovaných tělísek. Jejich lokalizace i velikost odpovídala sono- grafickému popisu (průměr dvou tělísek 15 mm, třetí tělísko 10 mm). Patologem byl preparát hodnocen jako hyperplas- tické příštítné tělísko ložiskově vykazující onkocytární dife- renciaci (obrázek 1).

Pooperační průběh byl nekomplikovaný (celková doba hospitalizace byla 10 dní), postačovala substituce kalcia per os v denní dávce 1 000 mg. Před operací byla hodnota ioni- zovaného kalcia 1,12 mmol/l, při dimisi 1,09 mmol/l.

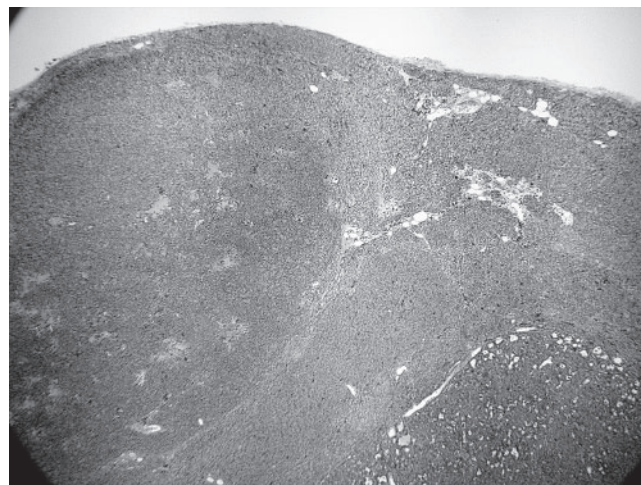
Během několika dní po operaci ustoupily bolesti svalů a kostí, zlepšila se hybnost a funkční zdatnost, pacient se opět stal soběstačným a plně zvládal běžné denní aktivity.

Zvýšila se chuť k jídlu a postupně i tělesná hmotnost. Zřetelné bylo i zlepšení psychické. V následujících týdnech po paratyreoidektomii pokračuje léčba malými dávkami VDR aktivátorů a vazači fosfátů (nadále sevelamer 2 400 mg denně per os). Půl roku po paratyreoidektomii je kalcémie 2,2 mmol/l, fosfatémie 1,01 mmol/l a koncentrace PTH v sé- ru 240 pg/ml.

Popis druhého případu:

Muž (narozen 1952) v pravidelném hemodialyzačním programu od prosince 2007, od roku 1992 opakovaně dnavé záchvaty, v roce 2005 diagnostikováno významné snížení funkce ledvin, biopsie ledviny neprovedena a dále nesledo- ván. V roce 2007 operován pro rupturu čtyřhlavého stehenního svalu vlevo. Při zahájení dialyzační léčby léčen kalcii- triolem v dávce 0,5 µg/den se suplementací kalcia 500 mg/denně a podáváním nekalciových vazačů fosfátů (lan- thanum karbonát). V únoru 2008 předán na jiné hemodialy- zační středisko. Zde při vstupu byla koncentrace PTH 1 394 pg/ml, při kalcémii 2,28, fosfatémii 1,86 mmol/l a koncent- raci ALP 6,19 ukat/l.

Obrázek 1
Histologický obraz nejvíce zvětšeného odstraněného
příštítného tělíska



Tabulka 3
Pacient 2 – Průběh hodnot Ca, P, PTH a souběžná farmakologická léčba v průběhu sledování

Období	Koncentrace fosforu v séru (mmol/l)	Koncentrace kalcia v séru (mmol/l)	Koncentrace PTH v séru (pg/ml)	Terapie
02/2008	2,12	1,47	1 394	Parikalcitol + cinacalcet + kalcium
03/2008	1,3	2,04	1 689	Parikalcitol + cinacalcet + kalcium
04/2008	2,26	2,55	994	Parikalcitol + cinacalcet
05/2008	1,77	2,03	393	Parikalcitol + cinacalcet + kalcium
11/2008	1,56	2,45	187	Parikalcitol + cinacalcet
05/2009	1,77	2,14	196	Parikalcitol + cinacalcet + kalcium
09/2009	1,47	2,35	298	Parikalcitol + cinacalcet + kalcium

Dialyzační léčba probíhala od počátku 3krát týdně (hemodiafiltrace, koncentrace kalcia v dialyzačním i substitučním roztoku 1,5 mmol/l), index Kt/V trvale nad 1,4. Na ultrazvukovém vyšetření krku zachyceno hypoechogenní ložisko 0,8 ml (rozměry sonografistou neuvedeny); scintigrafický nález byl negativní, resp. při opakování byl jeho závěr nejednoznačný. Pacient byl klinicky asymptomatický. I nadále pokračoval konzervativní postup, avšak vzhledem k přetrvávajícím vysokým koncentracím PTH byl od února 2008 modifikován a kalcitriol byl zaměněn za parikalcitol, podávaný 3x týdně 10 µg intravenózně během hemodialýzy (přechodně navýšení na 15 µg 3x týdně) v kombinaci s kalcimimetikem v dávce 30 mg/denně a suplementací kalcia 500 mg/den. Pacient léčbu dobře toleroval a subjektivně byl zcela bez komplikací, plně mobilní a soběstačný. Poslední zaznamenané koncentrace po roce a půl léčby jsou kalcémie 2,2 mmol/l, fosfatémie 1,8 mmol/l a PTH 234 pg/ml. Kontrolní ultrazvukové vyšetření po 1 roce léčby nezaznamenalo regresi velikosti tělíska, naopak, je popsáno suspektní další tělísko menších rozměrů.

Diskuze

Sekundární hyperparathyreóza je častá komplikace selhání ledvin. Je dobře dokumentováno, že je potřeba ji diagnostikovat a léčit včas. Současné farmakoterapeutické postupy umožňují úpravu koncentrací kalcia i fosforu a směřují i přímo na receptory PT (receptory CaR a VDR), jsou tedy dobře účinné.

První uvedená kazuistika má ve srovnání s obvyklým průběhem tři odlišnosti: ukazuje, že sekundární hyperparathyreóza má širokou klinickou manifestaci (PTH jako uremický toxin), dokumentuje úspěšné chirurgické řešení i u pacienta se závažnými interními komorbiditami (bezpečnost chirurgického řešení) a konečně upozorňuje na to, že patofyziologie pravděpodobně není ještě plně objasněna (akcentace hyperparathyreózy nastala přesto, že koncentrace kalcia a fosforu byly dobře kontrolovány).

V roce 2006 byl zaveden v nefrologické komunitě termín CKD-MBD (kostní a minerálová nemoc při chronickém onemocnění ledvin), který vychází ze souvislosti mezi kostní tkání a cévními a srdečními komplikacemi [3,4]. Zahrnuje laboratorní, kostní a cévní komponentu. Laboratorní komponenta je nejen základem diagnostiky, ale i vodítkem pro terapii v praxi (doporučené koncentrace kalcia, fosforu a PTH).

Při diagnostice i léčbě SHPT (jako podkladu pro CKD-MBD) se řídíme laboratorními ukazateli, tj. koncentracemi kalcia, fosforu, PTH a případně ALP, event. i 25-D v krvi. Cílové koncentrace PTH jsou podle nadnárodních doporučení KDOQI z roku 2003 mezi 150–300 pg/ml (kompromis mezi požadavkem na normální kostní obrát a rizikem dynamické osteopatie při hodnotách PTH odpovídajícím referenčnímu rozmezí). Cílová koncentrace vápníku je mezi 2,1–2,4 mmol/l (resp. hodnota odpovídající fyziologickému pásmu), pro fosfor je stanovena horní akceptovatelná mez 1,78 mmol/l (resp. hodnota co nejbližší k referenčnímu pásmu) – toto prakticky vždy vyžaduje nejen dobře vedenou dialyzační strategii, ale i vazače fosfátů v zažívacím traktu. Léčba je obvykle konzervativní.

Tímto směrem byla vedena i léčba v popisovaném případě. K ovlivnění aktivity příštítých tělísek byla použita analog vitamínu D a dle tolerance byl podáván i cinacalcet, který zvyšuje citlivost CaR na extracelulární koncentraci kalcia [5]. Tato kombinovaná léčba byla u pacienta dlouho účinná, avšak po určité době i přes dobrou kontrolu koncentrace kalcia i fosforu nastal růst tělísek a jejich autonomie.

Co bylo příčinou markantního zvětšení příštítých tělísek? Obecně jsou faktory indukující proliferaci shodné s těmi, které zodpovídají za hyperfunkci [2]. V uvedeném případě byla však po celou dobu koncentrace kalcia i fosforu v krvi dobře kontrolována. Přesto se tělíska zvětšila až na více než 10 mm, neboli nad empiricky stanovenou hranici možností konzervativní léčby [6]. To svědčí pro možnou existenci dalších mechanismů, dosud málo známých, které se podílejí na růstu a na změnách funkčních vlastnostech příštítých tělísek při SHPT [7]. Lze připustit, že v období, kdy byly vynechány VDR aktivátory (období mezi ukončením terapie kalcitriolem a zahájením podávání parikalcitolu), mohl být proliferativní potenciál tělísek zvýšen. Hlavním stimulem pro růst tělísek je však nedostatečná stimulační kontrola CaR. Hypokalcémie byla zaznamenána jen jednorázově, což však nevylučuje její častější, avšak nepoznaný výskyt. Navíc, citlivost tělísek na kalcium mohla být nižší než obvyklá [8]. Z uvedeného vyplývá, že v praxi je třeba dbát na trvalou kontrolu obou receptorů – CaR a VDR (tak, jak probíhala léčba druhého pacienta).

Prezentovaná první kazuistika též dokumentuje, že SHPT je klinickou komplikací s mnohočetnou symptomatologií, která není omezená pouze na skelet. V uvedeném případě se sekundární hyperparathyreóza manifestovala početnými a málo specifickými symptomy, pro které nebylo zjištěno jiné vysvětlení a které ustoupily po chirurgickém vynětí zvětšených tělísek. Parathormon ve vysoké koncentraci není „toxický“ jen pro kostní metabolismus. Experimentální práce ukázaly mnohé toxické účinky PTH na buněčné úrovni [9,10]. PTH zvyšuje osmotickou fragilitu erytrocytů, zkracuje jejich přežívání a zvyšuje agregabilitu (prokoagulační moment). Je permisivním faktorem fibrózy myokardu, se zhoršením kontraktility i diastolické funkce a s hypertrofií levé komory. Při vysokých hodnotách PTH se zpomaluje vedení vzruchu v nervovém systému, což může korelovat s abnormálním nálezem na EEG a s projevy neuropatie, svalové slabosti a zhoršené hybnosti. Dále je při hyperparathyreóze popsána porucha glukózové tolerance a další endokrinní abnormality (snižuje se hladina testosteronu a naopak zvyšuje hladina aldosteronu a volně cirkulujícího prolaktinu). Na intracelulární úrovni je snížena oxidativní fosforylace, což vede ke snížení syntézy ATP (popisováno v kosterní svalovině). Akutní zvýšení PTH vede ke zvýšení počtu T lymfocytů a ke zvýšené produkci cytokinů, kdežto chronicky vyšší hodnoty PTH mají opačný efekt a imunitní systém inhibují. Je popsán i pokles aktivity lipoproteinové lipázy, což může přispívat k dyslipidémii u pacientů s chronickým selháním ledvin. V současné době je předmětem intenzivních výzkumů efekt PTH na cévní systém. Kontinuální vysoké koncentrace způsobují v experimentu poškození endotelu a kalcifikace cév. Vysoká koncentrace PTH má podíl

i na renální anémii [11]. Muskuloskeletální komplikace a bolest jsou horší se stoupající koncentrací PTH [12,13]. V klinických pozorováních je PTH nad 600 pg/ml spojen se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou i mortalitou [14] a negativní prognostický význam byl nedávno doložen i pro koncentrace PTH nad 300 pg/ml [15]. Je tedy zřejmé, že u pacientů v dialyzačním léčení jsou dlouhodobě vysoké koncentrace PTH nežádoucí.

Souběžně dokumentujeme, že paratyreoidektomie je schůdná i u pacientů považovaných za vysoce rizikové. Při mezioborové spolupráci (nefrolog, endokrinolog, kardiolog, chirurg) a pečlivé přípravě a perioperačním i pooperačním sledování bylo chirurgické řešení úspěšné i u anurického pacienta s těžkou srdeční dysfunkcí.

Druhá kazuistika naopak popisuje příznivou laboratorní odezvu na léčbu a dlouhodobě asymptomatický průběh onemocnění. Nelze však s určitostí tvrdit, že do budoucna je vyřešené (trvá sonografický nález). Kombinovaná titrovaná terapie však zajistila počáteční zřetelný pokles a v dalším období udržela koncentrace kalcia, fosforu i PTH v doporučeném rozmezí [16,17].

Pro úplnost je vhodné zmínit, že výše uvedené doporučené cílové hodnoty PTH 150–300 pg/ml byly publikovány v roce 2003 (iniciativa K/DOQI) [16] a opíraly se o studie sledující vztah mezi koncentrací PTH a kostní histomorfometrií. V roce 2009 byl publikován jiný dokument (KDIGO), který na podkladě přísně mortalitních dat posunuje koncentraci PTH výše (2–9ti násobek horní referenční meze). Důležité však je, že tento dokument poprvé klade důraz na dynamiku dat a upozorňuje, že důvodem k zahájení či změně léčby je změna laboratorních dat, nikoliv jen jejich absolutní hodnota. Postup pro implementaci těchto KDIGO doporučení nedávno uveřejnila pracovní skupina České nefrologické společnosti [18].

Závěr

Lze shrnout, že sekundární hyperparathyreóza zůstává problémem i v současné době, kdy je k dispozici cílená farmakoterapie, umožňující dlouhodobou kompenzaci hladin kalcia a fosforu a zasahující cílová místa receptorů příštůňských tělísek (CaR, VDR). Vysoké koncentrace PTH nejsou jen laboratorním nálezem a nemají vztah jen ke kostnímu metabolismu, ale jejich negativní vliv je mnohem širší (parathormon jako uremický toxin). Paratyreoidektomie zůstává metodou volby v pokročilých a rezistentních případech, a to i u pacientů se závažnými interními komplikacemi.

Podpořeno Výzkumným záměrem MSM 0021620819.

Literatura

1. Dusilová Sulková S a kol. Renální osteopatie. Maxdorf Jessenius 2007.
2. Silver J, Kilav R, Naveh-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *American journal of physiology. Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283: F367–F376.
3. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
4. Dusilová Sulková S. Kostní minerálová porucha při chronickém onemocnění ledvin – přehled problematiky. *Osteol Bull* 2008;13:144–151.
5. Kakuta T, Tanaka R, Kanai G, Sawaya A, Hirukawa T, Sato A, Saito A. Can cinacalcet replace parathyroid intervention in severe secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial* 2009;13 (Suppl 1):S20–27.
6. Horáček J. Ultrazvukové vyšetření příštůňských tělísek u chronických nemocí ledvin. *Osteologický bulletin* 2008;13:152–155.
7. Eren PA, Turan K, Berber I, Canbakan M, Kara M, Tellioglu G, Bugan U, Sevinc C, Turkmen F, Titiz MI. The clinical significance of parathyroid tissue calcium sensing receptor gene polymorphisms and expression levels in end-stage renal disease patients. *Clin Nephrol* 2009;72:114–121.
8. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913–921.
9. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Drueke TB, Massy ZA et al: Effects of uremic toxins on vascular and bone remodeling. *Semin Dial* 2009;22:433–437.
10. Rodriguez M, Lorenzo V. Parathyroid hormone, an uremic toxin. *Semin Dial* 2009;22:363–367.
11. Drueke T, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 (Suppl. 5):28–31.
12. Noordzij M, Boeshoten E, Bos W, Dekker FW, Bosuyt PM, Kredt RT, Korevaar JC for the NECOSAD Study Group. Disturbed mineral metabolism is associated with muscle and skin complaints in a prospective cohort of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2944–2949.
13. Golan E, Haggiag I, Os P, Bernheim J. Calcium, parathyroid hormone and vitamin D: major determinant of chronic pain in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1374–1380.
14. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519–530.
15. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot Ch, Drueke T, de Francisco A, Kronenberg F, Marcelli D, Passlick-Deetjen J, Scherthaner G, Fouqueray B, Wheeler DC on behalf of the ARO investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2010; doi 10.1093/dnt/gfq219.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO® clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease – mineral bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76 (Suppl 113):S1–S130.
17. National Kidney Foundation. K/DOQITM clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (suppl 3):S1–S201.
18. Dusilová Sulková S, Opatrná S, Ryšavá R, Teplan V, Vlkický O, Zahálková J. KDIGO doporučení pro diagnostiku a léčbu CKD-MBD: komentovaný návod pro klinickou praxi. *Aktuality v nefrologii* 2010;16:113–126.