

SEMINARSKI RAD  
**HIPERPARATIREOIDIZAM**

## SADRŽAJ

1.UVOD .....	1
2. PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM .....	2
2.1 Etiologija.....	2
2.2 Fiziopatologija.....	2
2.3 Klinički znaci .....	3
2.4 Biološki znaci .....	4
2.5 Liječenje .....	5
3.SEKUNDRNI I TERCIJARNI HIPERPARATIREOIDIZAM .....	6
3.1 Hronična bubrežna bolest .....	6
4.RANDOMIZOVANA STUDIJA.....	8
5.ZAKLJUČAK .....	10
6.PRILOZI.....	11
7.REFERENCE.....	13

## 1.UVOD

Koncentracija biološki aktivnog hormona paratiroidnih žlijezda kod zdrave osobe je u fiziološkim granicama u cirkulaciji. Takvo stanje i stepen funkcionisanja žlijezda se naziva normalnim. Kada, iz bilo kog razloga, žlijezde obezbijede veću količinu hormona u krvi to dovodi do određenog (specifičnog) efekta, onda je to stanje hiperfunktionalno, odnosno žlijezde su u hiperfunkciji. Kako je ovdje riječ o paratiroidnim žlijezdama, onda je to *hiperparatireoidizam*.

Ukoliko se uzročnik povišenja biološki aktivnih hormona paraštitnih žlijezda, nalazi u jednoj ili više njih onda se govori o primarnom hiperparatireoidizmu. Ako se, pak, razlog takvoj pojavi nalazi izvan paratireoidnih žlijezda, a to izazove naknadne promjene u paraštitnim žlijezdama ( kao posledica uzajamne povezanosti funkciono zavisnih sistema) onda se taj oblik naziva sekundarni hiperparatireoidizam. Tercijarni hiperparatireoidizam je onaj oblik hiperfunkcije žlijezda koji se ne povlači, već i dalje postoji posle uklanjanja uzroka koji je izazvao sekundarni hiperparatireoidizam.

## 2. PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM

### 2.1 Etiologija

Primarni hiperparatireoidizam je posledica prevelike ili neadekvatne sekrecije paratiroidnog hormona PTH, a glavni znaci ovog poremećaja su hiperkalcemija, hipokalcemija, hipofosfatemija i hiperfosfaturija. Primarni hiperparatireoidizam može da bude sporadični ili porodični. Porodični se nasleđuje autosomno dominantno [1].

Hiperparatireoidizam je jedna od najčešćih patologija fosfo-kalcijumskog metabolizma. Incidenca je oko 0,5 do 1 na 1000 osoba. Žene boluju češće nego muškarci (odnos 3/2). Bolest se javlja uglavnom u šestoj deceniji života [2].

**Adenom** je najčešći uzrok hiperparatireoidizma (oko 80 do 85% slučajeva). Sporadično ispoljen hiperparatireoidizam je obično posledica adenoma paratiroidne žlezde.

**Hiperplazija** paratiroidnih žlezda uzrok je hiperparatireoidizma u 15 do 20% slučajeva. Obično se radi o porodičnoj pojavi hiperplazije. Ona se odnosi na sve 4 paratiroidne žlezde, ali ponekad je moguć i izolovan način, a proizilazi od glavnih ćelija. Najčešće hiperplazija nastaje u okviru sindroma multiplih endokrinopatija,

**Karcinom** paratiroidne žlezde javlja se u 1% slučajeva. Njegova histološka dijagnostika često je teška. Loko-regionalna infiltracija tkiva ili prisustvo metastaza ponekad su elementi koji omogućavaju prepoznavanje.

**Neonatalni primarni hiperparatireoidizam.** Bolest može da počne još tokom fetalnog života i obično se ispoljava prvih nedelja po rođenju. Karakteristične su promjene na skeletu, što ukazuje na početak bolesti za vrijeme intrauterinog života. Paratiroidne žlezde su hiperplastične. Hiperkalcemija je često ekstremno visoka. U kliničkoj slici nalazi se hipotonija, zaostajanje u razvoju, deformiteti skeleta. U oko 50% slučajeva bolest je nasledna [3].

### 2.2 Fiziopatologija

Hiperparatireoidizam je odgovoran za dvije vrste poremećaja:

-jedni su povezani sa preraspodjelom kalcijuma i fosfora

-drugi su povezani sa direktnim tkivnim djelovanjem kalcijuma i fosfora

*Poremećaji povezani sa kretanjem kalcijuma i fosfora:*

U nivou kosti povećana proizvodnja paratiroidnog hormona (PTH) ubrzava mobilizaciju kalcijuma iz kostiju, tako da je posledica hiperparatireoidizma difuzna osteoliza. Kliničke manifestacije ove kostne demineralizacije su: bolovi u kostima i patološke frakture. Radiološki, postoji hipertransparentna kost.

U nivou bubrega, do hiperkalcurije dovodi vrlo velika količina kalcijumskog filtrata koja prelazi resorptivne mogućnosti tubula. Taloženja kalcijuma su uobičajena i dovode do nefrokalacinoze.

*Poremećaji povezani sa dejstvom jona kalcijuma na tkiva:*

Kalcijum reguliše jonske promjene između intra i ekstra-celularnog prostora. Povećana koncentracija kalcijuma smanjuje jonske flukseve odgovorne za fenomene depolarizacije membrane, što dovodi do smanjene ekscitabilnosti ćelije. U nivou poprečnoprugastih mišića, hipoekscitabilnost je odgovorna za mišićnu slabost, zamorljivost i iregularnost srčanog ritma, sa skraćenjem QT intervala. U nivou glatkih mišića, simptomatologija je posebno bogata u digestivnom traktu: nauzeja, povraćanje, zatvor, abdominalni bolovi, grčevi. U nivou nervnih ćelija, poremećaji lokalizovani u CNS-u su: konfuzioni poremećaji, sindrom depresije, glavobolja. Kada je hiperkalcemija vrlo visoka, poremećaj može dovesti do kome.

## **2.3 Klinički znaci**

*Urinarne manifestacije:*

Poliurio-polidipsijski sindrom vrlo je čest i rano se javlja. Radi se o permanentnoj poliuriopolidipsiji, koja često diže bolesnika noću. Ona je umjerena, obično između 2 i 3 l za 24 časa. Mokraća je obilna i svijetla. Specifična težina je niska, što ukazuje na poremećaj koncentrovanja bubrega koji postoji već u početku. Ova poliurija je neosjetljiva na antidiuretski hormon.

Litijaza (stvaranje kamenaca u mokraćnom sistemu) upućuje na dugotrajnu hiperkalcemiju, a najčešće je recidivantna. Kalcijum koji se mobilize iz kostiju deponuje se u razne parenhimatozne organe, naročito u bubrežno tkivo te se javlja oštećenje bubrega i pojava bubrežnih kamenaca[4] Bolesnik se žali, tokom više mjeseci ili godina, na bubrežne kolike, koje su često povezane sa hematurijom.

Insuficijencija bubrega se najređe otkriva, ali predstavlja veliki evolutivni rizik. Ona je ponekad povezana sa arterijskom hipertenzijom. Na biološkom planu pad bubrežnog klirensa i povećanje kreatinemije i azotemije veliki su dokazi bubrežne lezije.

### **Renalne radiografije**

Nativnom radiografijom je, ponekad, moguće vidjeti nefrokalcinozu u formi mutnih štapića posutih po parenhimu bubrega.

Intravenska urografija ne donosi dodatne dokaze od značaja za dijagnozu hiperparatireoidizma, ali ukazuje na morfologiju bubrega i njegovu sekreciju.

### **Manifestacije od strane kostiju**

One su tim ređe što je dijagnostika ranija.

Bolovi u kostima su najčešći simptom. Mogu biti fiksni u određenom segmentu: karlica, donji ekstremiteti, ponekad lobanja. Ovi bolovi se pojačavaju pritiskom na kost i pomjeranjem. Frakture mogu otkriti oboljenje. One su bolne i generalno su povezane značajnim ekhimoza. One se konsoliduju u normalnom roku. Hipertransparencija kosti svjedoči o demineralizaciji: ona je difuzna u svim kostima. Šupljine promjenljive veličine nalaze se na lobanji, karlici, rebrima i metafizama dugih kostiju, bez okolne kondenzacije. Ove šupljine i demineralizacija daju karakterističan izgled, koji je opisao Recklinghausen.

## **2.4 Biološki znaci**

### *a) Znaci hipersekrecije parathormona*

Hiperkalcemija je fundamentalni znak. Najčešće je iznad 2,57 i 2,75 mmol/l, a dostiže i 4 mmol/l. Kada je kalcijum umjereno povišen, neophodno ga je barem tri puta izmjeriti, uz kontrolu proteinemije i albuminemije. U diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti hiperkalcemiju druge etiologije (hiperkalcemija kod malignih bolesti), hipofosfataziju,

idiopatsku hiperkalcemiju, Williamsov sindrom, intoksikaciju D vitaminom i totalnu parenteralnu ishranu novorođenčeta[5].

Hiprekalcuriija, izražena u funkciji 24-časovne kreatinurije (dokaz dobro sakupljene mokraće), konstantna je kada je kalcemija malo povećana. Hiperkalciurija prelazi 8.75 do 10 mmol/l/24 časa. Odsustvo hiperkalciurije moguće je i ne omogućava odbacivanje dijagnoze.

Hipofosforemija je značajan krupan znak. Zaista, nema mnogo drugih patoloških stanja gdje se hiperkalcemija povezuje sa hipofosforemijom (ispod 0,77mmol/l).

Hiperfosfaturija je daleko teža za procjenu zbog zavisnosti od ishrane. Štaviše, ona može biti maskirana i ako je unos fosfora umjeren, te je bolje izmjeriti tubularnu reapsorpciju fosfora (normalna od 90 do 100%, a uvijek ispod 80% u hiperparatireoidizmu).

Povećanje cAMP u nivou receptora PTH logična je posledica hiperparatireoidizma, zbog čega mjerenje klirensa cAMP i naročito nefrogenog cAMP je najsigurniji znak hiperparatireoidizma. Računica sa cAMP je još preciznija ako se on odnosi na glomerularnu filtraciju ( mmol/100 ml glomerularnog filtrata).

Određivanje parathormona ima značajnu vrijednost u dijagnostici hiperparatireoidizma.

#### *b) Znaci demineralizacije kosti:*

Povećanje koncentracije citrata u krvi iznad 0,13 mmol/l,

Povećanje alkalne fosfataze,

Povećanje hidroksiprolina je konstantno u slučajevima lezija kosti.

#### *c) Dinamički testovi*

Probe inhibicije sekrecije hormona pomoću perfuzije kalcijumom. Kod zdravih osoba, hiperkalcemija, izazvana intravenskim davanjem, dovodi do inhibicije sekrecije parathormona, što izaziva povećanje fosforemije. U toku hiperparatireoidizma, nijedna od ovih pojava nije zapažena.

## **2.5 Liječenje**

Ako je hiperkalcemija velika (>3,5 mmol/l) urgentni medicinski tretman treba da prethodi hirurgiji. Ova terapija sprovodi se u jedinici intenzivne njege. Rehidratacija se sprovodi

fiziološkim rastvorom uz primjenu furosemide (Lasix) i.v. 100mg/h koji pokreće snažnu diurezu sa gubitkom Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> i H<sub>2</sub>O.

Mithramycin, citolitički antibiotik koji ima moćnu antitumorsku aktivnost, daje rezultate u tretiranju malignih hiperkalcemija.

Hirurgija adenoma.

### **3.SEKUNDRNI I TERCIJARNI HIPERPARATIREOIDIZAM**

Sekundarni hiperparatireoidizam je svaka sekundarna produkcija PTH zbog hipokalcemije nastale iz bilo kog razloga. Reverzibilna je nakon uklanjanja osnovnog razloga. Tercijarni hiperparatireoidizam označava stanje u kojem je zbog dugotrajnog podraživanja niskim koncentracijama jonizovanog kalcijuma pojačano lučenje PTH postalo stalno i djelimično autonomno. Obično se otkrije tek nakon uklanjanja uzorka hipokalcemije (npr nakon presađivanja bubrega) [6].

Hronična insuficijencija bubrega dominantan je uzrok. Svaki put kad je klirens kreatinina ispod 30ml/min postoji sekundarni hiperparatireoidizam. Ovo treba da bude prevenirano i liječeno. Negativni kalcijumski bilans ili sve hipokalcemije mogu biti začetnici sekundarnog hiperparatireoidizma, a javljaju se u avitaminozi D, rahitisu djece, osteomalaciji odraslih, nedovoljnom unosu (gastrektomija i hronični pankreatitis, dijareja i dr.)

#### **3.1 Hronična bubrežna bolest**

Bubrezi imaju ključnu ulogu u regulaciji mineralno-koštanog metabolizma sa svojom egzokrinom i endokrinom funkcijom. Kod bubrežne insuficijencije, napredovanjem bolesti postepeno dolazi do promjena u endokrinoj i egzokrinoj funkciji bubrega. Promjene u mineralno-koštanom metabolizmu javljaju se vrlo rano, kada je glomerularna filtracija manja od 60 ml/min.

Danas je prema novoj definiciji grupe eksperata KDIGO (engl. kidney disease: improving global outcomes) renalna osteodistrofija pojam koji se koristi isključivo za poremećaj koštane morfologije u hroničnoj bubrežnoj bolesti (HBB). Širi je pojam hronična bubrežna



bolest – mineralni i koštani poremećaj (CKD-MBD, engl. chronic kidney disease-mineral and bone disorder). Ovaj se naziv koristi za opisivanje kliničkih sindroma koji se razvijaju u vezi s poremećajem mineralno-koštanog metabolizmom uzrokovanih HBB [7].

Sekundarni hiperparatiroidizam je česta komplikacija kod CKD. Paratiroidne žlijezde vrše sekreciju paratiroidnog hormona (PTH) kako bi ispravile nivoe kalcijuma i fosfata u serumu. Međutim, progresivno smanjenje GFR prevazilazi kompenzatorni kapacitet PTH. Kontinuirana stimulacija na paratiroidnom tkivu indukuje relevantne patogene abnormalnosti kao smanjenje receptora za vitamin D i receptora za kalcijum (nisodna regulacija), što rezultuje gubitkom PTH kalcijum-zavisne autoregulacije. Paratiroidne žlijezde postaju hiperplazne i čak se može razviti i adenom. Transplantacija bubrega brzo obnavlja GFR i kapacitet bubrega da odgovori na PTH (izazivajući fosfaturiju i tubularnu reapsorpciju kalcijuma) [8].

Međutim, kod 20% -30% pacijenata otpornost paratiroidne žlijezde na inhibitornu povratnu reakciju trajala je nekoliko godina nakon transplantacije, i neadekvatno visoki nivoi PTH su povezani sa hiperkalcemijom, hipofosfatemijom, kalcifikacijama i disfunkcijom bubrega, gubitkom mineralne gustine kostiju (BMD engl. bone mineral density) i povećanim rizikom od frakture, vaskularne kalcifikacije i kardiovaskularnih događaja [9]. Ovim pacijentima je dijagnostifikovan tercijarni hiperparatiroidizam ili uporni hiperparatiroidizam nakon transplantacije bubrega.

### **Prevenција i liječenje**

Ključni faktor prevencije i liječenja mineralno-koštanih poremećaja kod bolesnika s HBB je održavanje serumskog kalcijuma i fosfata u granicama normale, odnosno održavanje PTH u optimalnim vrijednostima za bolesnike s HBB, za što postoji više načina. Dijeta je jedna od osnovnih mjera za održavanje adekvatnih vrijednosti serumskog kalcijuma i fosfata. Zdrave osobe dnevno unose 1,0 – 1,3 g fosfora u hrani. Dijalizni bolesnici moraju unijeti dnevno manje količine, od 400 do 800 mg, da bi spriječili hiperfosfatemiju.

Vezači fosfata su grupa lijekova koja pomaže u održavanju adekvatnih vrijednosti serumskog fosfora. Njihovo djelovanje bazira se na vezivanju fosfata iz hrane u lumenu crijeva i na taj se način smanjuje reapsorpcija.

Bez obzira na dijetetske mjere i uzimanje vezača fosfata dio bolesnika na dijalizi razvija sekundarni hiperparatiroidizam. Aktivni oblici vitamina D3 i drugi oblici vitamina D3

(parikalciđol, deokalkiferol) mogu uspješno držati hiperparatiroidizam pod kontrolom. Njegova loša strana je u tome što može izazivati hiperkalcemiju.

Kalcimimetici su lijekovi koji svojim molekulama uspješno blokiraju kalcijumske receptore na paratiroidnim žlijezdama i na taj način smanjuju lučenje PTH. U tu skupinu lijekova spada *Cinakalcet hidrohlorid* koji za sada nije registrovan kod nas. Njegova je velika prednost u odnosu na vitamin D3 i njegove analoge što se može primijeniti i kod hiperkalcemije.

Paratiroidektomija se primjenjuje kod bolesnika s perzistentno visokim vrijednostima PTH uprkos primijenjenoj terapiji, te kod hiperkalcemije i hiperfosfatemije na koju se ne može terapijski uticati. Uz to jedna od indikacija za paratiroidektomiju je pruritus i ekstraskelletne kalcifikacije uz visok PTH. Kod bolesnika koji su kandidati za transplantaciju bubrega potrebno je učiniti subtotalnu paratiroidektomiju radi boljeg očuvanja metabolizma kalcijuma i sprječavanja perzistentne hipokalcemije nakon transplantacije. Transpalatacija bubrega je najbolje terapijsko rješenje za pacijente u ESRD (engl. End stage renal disease-krajnjem stadijumu bubrežne bolesti) [10].

## 4.RANDOMIZOVANA STUDIJA

*Upoređivanje paratiroidektomije sa cinakalcetom za lečenje hiperkalcemije kod pacijenata sa hipeparatiroidizmom kojima je urađena transpalatacija bubrega*

Tercijarni hiperparatiroidizam je česti uzrok hiperkalcemije posle transplantacije bubrega. Dizajnirana je dvomjesečna, prospektivna, multicentrična, otvorena, randomizovana studija kako bi se procijenilo da li je subtotalna paratiroidektomija efikasnija od cinakalceta za kontrolu hiperkalcemije izazvane upornim hiperparatiroidizmom posle transplantacije bubrega. Bolesnici sa transplantovanim bubregom, sa hiperkalcemijom i povišenim intaktnim paratiroidnim hormonom (iPTH) su bili kvalifikovani ako su primili transplantaciju više od 6 meseci pre studije i imali eGFR > 30 ml / min po 1,73 m<sup>2</sup>.

Smanjenje intaktnog paratiroidnog hormona (iPTH) procijenjeno je tokom hirurške procedure (slika 1). Pad iPTH-a 10 minuta nakon uklanjanja paratiroidne žlezde kretao se između 75,1% i 97,7%.

Subtotalna paratiroidektomija je bila povezana sa većim procentom pacijenata koji su postigli normokalcemiju i iPTH normalizaciju. (A) serumski kalcijum, (B) iPTH i (C) fosfat-evolucija u grupama cinakalceta i subtotalna paratiroidektomija (slika2) . Oba lečenja su povezana sa korekcijom kalcijuma i fosfata, iako je smanjenje iPTH bilo veće u grupi paratiroidektomija nego u grupi cinakalcet.

Postojao je određeni stepen gubitka eGFR-a u grupama cinakalcet i subtotalna paratiroidektomija. Posmatra se eGFR na početku i nakon 12 meseci u grupi cinakalcet i subtotalna paratiroidektomija. Pad u funkciji bubrega bio je veći u grupi cinakalceta nego u paratiroidektomiji. (slika 3)

Primarna krajnja tačka je bio procenat pacijenata sa normokalcemijom u toku 12 mjeseci. Sekundarne krajnje tačke su serumska iPTH koncentracija, koncentracija serumskih fosfata, mineralna gustina kostiju, vaskularna kalcifikacija, bubrežna funkcija, preživljavanje pacijenta i transplatanta i ekonomski troškovi. Ukupno, 30 pacijenata je randomizovano da primaju cinakalcet (n = 15) ili subtotalnu paratiroidektomiju (n = 15). U 12 meseci, deset od 15 pacijenata u grupi cinakalcet i 15 od 15 pacijenata u grupi paratiroidektomije su postigli normokalcemiju. Kod skoro svih pacijenata došlo je do normalizacije koncentracije fosfata u serumu. Subtotalna paratiroidektomija je indukovala veće smanjenje iPTH i povezana je sa značajnim porastom mineralne gustine kostiju vratne kosti. Vaskularna kalcifikacija je ostala nepromijenjena u obje grupe. Vaskularna kalcifikacija je važna komplikacija kod pacijenata sa sekundarnim hiperparatiroidizmom.**[11]**. Na osnovu rezultata, oba ova liječenja nisu povezana sa progresijom u terapiji vaskularne kalcifikacije. Najčešći neželjeni događaji bili su digestivna netolerancija u grupi cinakalceta i hipokalcemija u grupi paratiroidektomije. Hirurgija bi bila isplativija od cinakalceta ako bi terapija cinakalcetom dostigla 14 meseci. Svi pacijenti su bili živi sa funkcionalnim transpaltantom na kraju praćenja. U zaključku, i cinakalcet i subtotalna paratiroidektomija efikasni su za kontrolu hiperkalcemije uzrokovane upornim hiperparatiroidizmom posle transplantacije bubrega. Međutim, subtotalna paratiroidektomija je superiornija od cinakalceta u odnosu na procenat

pacijenata koji postižu samnjenje nivoa kalcijuma (100% u odnosu na 67%;  $P = 0,04$ ) i iPTHa (67% u odnosu na 0%;  $P < 0,001$ ) normalizaciju, povećanje BMD u vratu femura (+3,8% u odnosu na -3%,  $P = 0,01$ ) i ekonomičnost[12].

## 5.ZAKLJUČAK

Paraštitne žlijezde, iako veoma male ( veličine zrna pirinča) igraju jako značajnu ulogu u funkcionisanju organizma čovjeka. Glavni hormon koji proizvode je paratiroidni hormon PTH, koji ima funkciju u homeostazi kalcijuma, fosfora i magnezijuma. Problemi u pojačanom radu paratiroidne žlijezde vode ka pojačanom lučenju ovog hormona koji ima za cilj povećanje koncentracije kalcijuma u plazmi. To vodi ka raznim oštećenjima: razgradnja i demineralizacija kostiju, litijaza, oštećenje bubrežnog tkiva, mišična sabost, zamorljivost i iregularnost srčanog ritma itd.

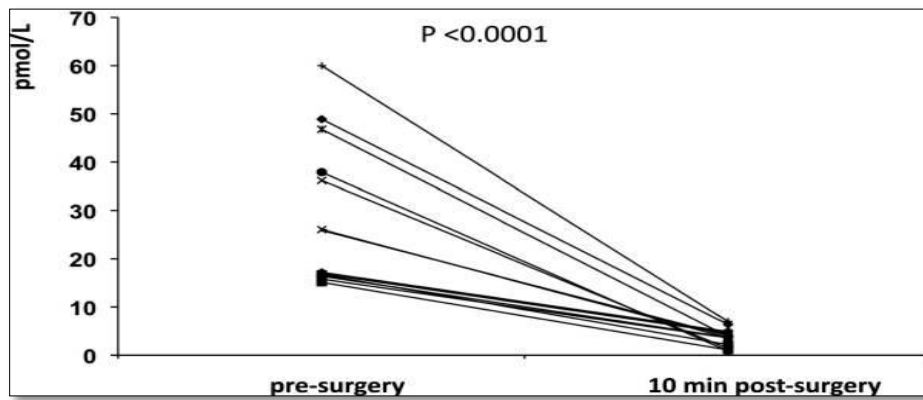
Razlikuju se primarni, sekundarni i tercijarni (kao komplikacija sekundarnog) hiperparatireoidizam.

Uzrok primarnog hiperparatireoidizma je genetskog porijekla koji vodi ka nastanku tumora.

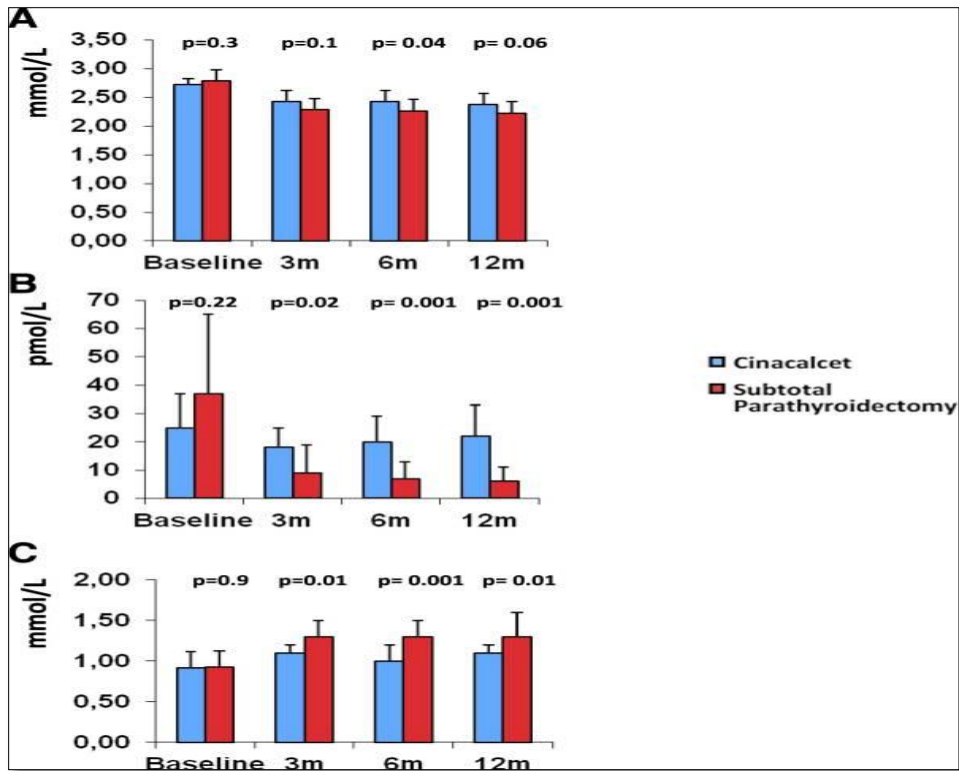
Uzrok sekundarnog hiperparatireoidizma je najčešće hronična bubrežna insuficijencija. Ovaj tip može da progredira u tercijarni i to se zaključuje onda kada i dalje postoji hiperparatireoidizam i nakon uklanjanja uzorka (npr presađivanja bubrega).

Prikazana je i jedna studija: upoređivanje paratiroidektomije sa cinakalcetom za lečenje hiperkalcemije kod pacijenata sa hiperparatireoidizmom kojima je urađena transplatacija bubrega. Došlo se do zaključka da paratiroidektomija daje bolje rezultate u pogledu biohemijskih parametara i da je isplativija posmatrano sa ekonomskog aspekta.

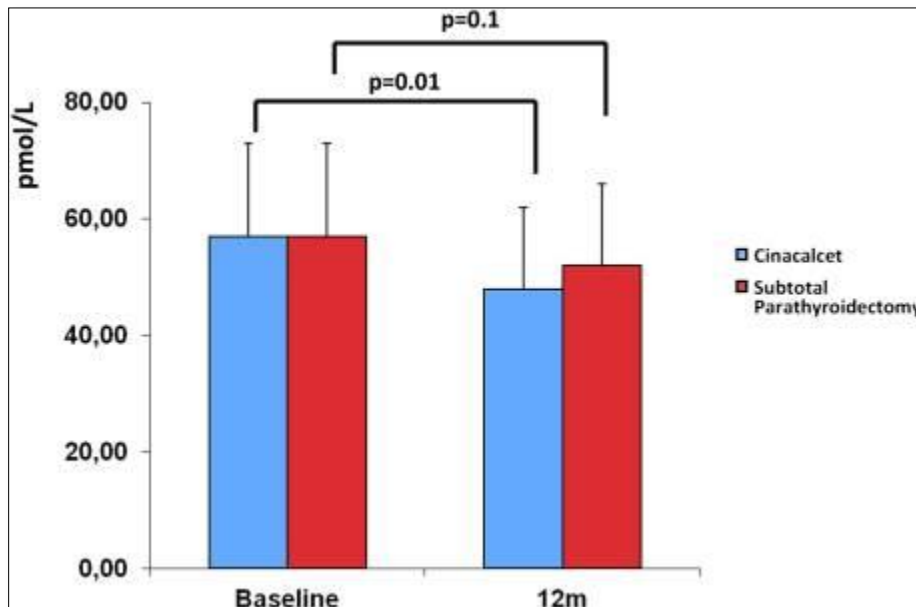
## 6.PRILOZI



Slika 1. Smanjenje intaktnog paratiroidnog hormona (iPTH) tokom hirurške intervencije



Slika 2. (A) serumski kalcijum, (B) iPTH i (C) fosfat- evolucija u grupama cinacalcet i subtotalna paratiroidektomija



Slika 3. eGFR na početku i nakon 12 meseci u grupi cinakalcet i subtotalna paratiroidektomija

## 7.REFERENCE

- 1.Bojović B., Klinička pedijatrijska endokrinologija, Medicinski fakultet Podgorica; 2015
- 2.Slijepčević D., Vujović S., Nestorović Z., Humana klinička endokrinologija, „Obeležja“, Beograd, 2002.
3. Fraser WD ( July 2009). „Hyperparathyroidism". Lancet 374 (9684): 145-58
- 4.Koraćević D., Bjelaković G., Đorđević V., Nikolić J., Pavlović D., Kocić G., Biohemija; Beograd; 2006
- 5.Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Disorders of mineral metabolism.  
IN: Kronenberg HM, Schlomo M, Polansky KS, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 11<sup>th</sup> ed St. Louis MO:WB Saunders; 2011

6. Gamulin S., Marušić M., Kovač Z., i saradnici, Patofiziologija; Medicinska naklada, Zagreb, 2005
7. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76(Suppl. 113):1-130.
8. Hruska KA, Choi ET, Memon I, Davis TK, Mathew S. Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD): the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Pediatr Nephrol* 2010;25:769-78
9. Ott SM. Bone density in patients with chronic kidney disease stages 4-5. *Nephrology* 2009;14:395-403.
10. Pihlstrøm H, Dahle DO, Mjøen G, Pilz S, März W, Abedini S, Holme I, Fellström B, Jardine AG, Holdaas H.: Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation* 99: 351–359, 2015
11. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M.: Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 913–921, 2011 ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com))
12. A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, Taco O, Mast R, Gómez-Vaquero C, Polo C, Revuelta I, Francos J, Torras J, García-Barrasa A, Bestard O, Grinyó JM. 2016 ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com))