

Nový vhled do problematiky parathormonu

Ureña-Torres P, Vervloet M, Mazzaferro S, et al. Novel insights into parathyroid hormone: report of The Parathyroid Day in Chronic Kidney Disease.

Clin Kidney J 2019;12;269–280.

The Parathyroid Day in Chronic Kidney Disease' CME course Paris in September 2017.

V průběhu konference nazvané Parathyroid Day in Chronic Kidney Disease se skupina expertů věnovala základní rekapitulaci, a zejména novým poznatkům týkajícím se celkem 11 okruhů zaměřených na parathormon a příštítná tělíska v nemocech a v souvislostech u pacientů trpících chronickým onemocněním ledvin (CKD) a selháním ledvin. Vybrané poznatky jsou doplněny komentářem.

1. část: Příštítná tělíska u CKD: anatomie, histologie, fyziologie a molekulární biologie

Dle autorů až 20 % lidí má pět (zcela výjimečně dokonce šest) příštítných tělísek. Jejich lokalizace je převážně ektopická. Lokalizace aberantního tělíska zobrazovacími metodami je proto velmi obtížná.

Jak známo, proces tvorby i uvolnění parathormonu (PTH) je značně složitý. Víme, že přepis genu reguluje zejména aktivita jaderného receptoru pro vitamin D (VDR). Pokud není k dispozici jeho ligand (= aktivní vitamin D, kalcitriol), gen je přepisován nekontrolovaně rychle. Aktivní vitamin D tedy působí jako negativní regulátor genové transkripce (negativní transkripční faktor). Víme též, že hlavním regulátorem uvolnění PTH z buněk tělísek je receptor pro kalcium (calcium-sensing receptor, CaR). Jeho hlavním, ale nikoliv jediným ligandem je koncentrace ionizovaného kalcia v extracelulární tekutině. Na regulaci aktivity příštítných tělísek se podílí mnoho dalších faktorů, ke kterým patří i fosfor, fibroblastový růstový faktor 23 (FGF-23), alfa-klotho, parathormon sám o sobě. Záleží samozřejmě i na vzájemných kvalitativních i kvantitativních interakcích mezi uvedenými i dalšími faktory a též na hustotě (denzitě) receptorů.

Prakticky tytéž patogenetické faktory podmiňují i vznik a progresi hyperplazie tělísek. I když stále probíhá apoptóza, zdaleka nestačí kompenzovat excesivní buněčný růst.¹

Proliferace buněk je obecně potencována ztrátou genů inhibujících růst a také (nebo?) vyšší expresí genů, které indukují a zrychlují růst buněk. Klinickým důsledkem klonálního růstu příštítných tělísek je zřejmě mimo jiné i tzv. rezistence příštítných tělísek na obvyklé podněty inhibující jejich aktivitu. Z toho pak vyplývá i tzv. rezisten-

ce na konzervativní terapii sekundární hyperparatyreózy. Pokud jsou již tělíska zvětšená, jeví jen minimální, resp. žádnou regresí po úspěšné transplantaci ledviny.

2. část: Receptor CaR a receptor pro PTH při CKD

CaR je extracelulární receptor nejen na buňkách příštítných tělísek (121 kDa). Další lokalizací CaR jsou ledviny, ale například i kardiovaskulární systém. Jeví se, že chrání endotel a zabraňuje cévním kalcifikacím.²

Molekula PTH se váže většinou na receptor PTH1R, exprimovaný v ledvinách, kostech i jinde. V ledvinách snižuje zpětnou tubulární resorpci fosforu a zvyšuje tvorbu kalcitriolu. Role druhého receptoru PTH (PTH2R) může být antagonistická proti PTH/PTH1R, čímž se konečný efekt PTH v organismu dosti komplikuje.

Další „rezistencí“ je tzv. rezistence skeletu na účinek PTH při selhání ledvin. Jde o dlouho známý fenomén, který je přinejmenším částečně způsoben downregulací či desenzitizací PTH1R. Příčinou mohou být uremické toxiny. Nové poznatky naznačují, že fenomén rezistence skeletu na účinek PTH je pravděpodobně příčinou vysokého výskytu tzv. adynamické kostní nemoci při selhání ledvin.³ Účinek vysokých koncentrací PTH se tedy při selhání ledvin liší podle závažnosti retence uremických toxinů!

3. část: Osa klotho-FGF-23 a PTH

Je známo, že FGF-23 u zdravých osob snižuje aktivitu příštítných tělísek, a to prostřednictvím receptoru pro FGF-23. Pro tuto aktivitu FGF-23 receptoru je nutné klotho. Při selhání ledvin však klotho chybí, a proto příštítná tělíska na FGF-23 neodpovídají, jsou na FGF-23 rezistentní.⁴ Tato rezistence je další příčinou velmi vysokých koncentrací PTH při selhání ledvin. Selhání ledvin je též snad jedinou situací, kdy vedle sebe vidíme vysoké koncentrace PTH spolu s velmi vysokými koncentracemi FGF-23.

4. část: PTH, CNS a kognitivní funkce

Je známo, že na vývoj i funkce centrálního nervového systému (CNS) má mimo jiné vliv celá řada hormonů

(inzulin, leptin, hormony štítné žlázy, pohlavní hormony, glukokortikoidy, osteokalcin). Poměrně překvapivě se nově zvažuje i role PTH. Ví se, že PTH přechází přes hematoencefalickou bariéru; a v CNS je doložena přítomnost receptoru pro PTH. V dosud pilotních studiích byly koncentrace PTH stoupající s věkem spojeny s kognitivní poruchou, která se upravila po paratyreoidektomii. Podobný efekt byl popsán i pro sekundární hyperparatyreózu, což znamená, že vliv PTH na kognitivní funkce není spojen pouze s hyperkalcemií.^{5,6}

5. část: Stanovení koncentrací PTH v krvi u pacientů s CKD

V současnosti jsou k dispozici dva základní typy stanovení koncentrace PTH v krvi. Jde o testy tzv. druhé generace (= „intaktní PTH“, iPTH) a testy tzv. třetí generace (= „whole PTH“, PTH (1-84)). Pochopitelně obě metodiky poskytují rozdílné hodnoty. Je důležité vědět, že naměřené hodnoty spolu korelují jen volně.⁷

Metody druhé generace zachytí všechny „celkový“ parathormon plus ještě jeho určité „štěpy“, tj. také nekompletní molekuly s odštěpenými posledními sedmi aminokyselinami (PTH (7-84)).

Oproti tomu metody třetí generace stanovují skutečně a pouze celou („whole“) molekulu, složenou z 84 aminokyselin (PTH (1-84)). Je logické, že výsledky získané testem druhé generace jsou vždy vyšší než výsledky získané testem třetí generace. Zjednodušeně lze uvést, že výsledky testů třetí generace jsou přibližně o 40 % nižší než výsledky testů druhé generace. U jednotlivých pacientů však může být tento vztah zcela jiný! Ač je to překvapivé, standardizace měření na mezinárodní úrovni chybí.

Dalším problémem je **referenční rozmezí**. Je platné pouze v případě, že je současně upraven stav zásob vitamínu D v organismu.

Celý problém interpretace naměřených koncentrací PTH ještě komplikuje to, že molekula PTH (1-84), ale i její štěpy mohou mít u pacientů s omezenou funkcí ledvin, a zejména se selháním ledvin oxidovanou aminokyselinu methionin na pozici 8 a 18. Takto modifikovaná („methylovaná“) molekula PTH je biologicky neaktivní; přitom současné metody stanovení testy druhé i třetí generace zahrnují do výsledku i molekuly PTH s oxidovaným methioninem. Zvažuje se, že vysoká mortalita spojená s velmi vysokými koncentracemi PTH není de facto dána jen samotnou aktivitou příštítých tělísek, ale opět závažností uremie jako takové (silný oxidační stres a oxidační zátěž).

6. část: Koncentrace kostních markerů u pacientů s CKD

Biochemické markery kostního metabolismu odrážejí aktivitu kostních buněk. Lze je dělit na dvě podskupiny: 1. humorální faktory odvozené od kostních buněk, 2. faktory spojené s metabolismem kolagenu typu I. Humorální faktory odvozené od kostních buněk lze dále dělit na ty, které charakterizují kostní resorpci (jsou odvozeny od aktivity

osteoklastů), a ty, které charakterizují kostní novotvorbu (odrážejí činnost osteoblastů). Samostatně stojí osteokalcin, který mimo jiné odráží i status vitamínu K.

Dialyzovaní pacienti mají vysoké riziko vzniku fraktur krčku femuru. Přitom však koncentrace PTH v krvi je s těmito frakturami asociována jen velmi volně. Je zřejmé, že kostní systém pacientů se selháním ledvin je poškozen i řadou dalších vlivů, nikoliv „jen“ samotnou hyperparatyreózou. Samotný parathormon je nejcitlivějším a nejpřesnějším ukazatelem tzv. kostního obratu („bone formation rate“). Při selhání ledvin a hyperparatyreóze je kostní obrat vystupňován, avšak fyziologické sprážení mezi osteoklasty a osteoblasty je stále zachováno. Při velmi vysokém kostním obratu můžeme pozorovat vysoké koncentrace PTH spolu s vysokou koncentrací (kostního izoenzymu) alkalické fosfatázy (ta odráží aktivitu osteoblastů).

V současné době se na kostní metabolismus pohlíží nejen kvantitativně (měření kostní denzity, DXA), ale zejména kvalitativně – sleduje se též tzv. kvalita kosti (její pevnost, odolnost). Především pevnost kosti je dominantou, která je pro riziko fraktur určující.

7. část: Kardiotoxicita PTH

Kromě svých „klasických“ cílových orgánů působí parathormon i v jiných tkáních (tzv. off-target effect); typickým příkladem je právě kardiovaskulární systém.⁸ Parathormon je příkladem nedávno rozpoznávaného spojení mezi metabolismem kostí a morfologií a funkcí srdce a cév. Tento vztah není lineární. Neplatí premisa, že čím vyšší hodnota PTH, tím horší kardiovaskulární komplikace. Riziko má podobu písmene „U“ (či písmene „J“), což znamená, že i nízké koncentrace PTH jsou pro srdce a cévy rizikové. Optimální jsou takové koncentrace, při kterých je zachován normální kostní obrat.

Hypertrofie levé komory spojená s vysokou hodnotou PTH je zřejmě dále zprostředkována systémem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (PTH zvyšuje hodnotu angiotenzinu II a aldosteronu, důsledkem je remodelace myokardu a hypertenze). Tato spojitost platí i pro primární hyperparatyreózu (PHPT) a je doloženo, že po úspěšné paratyreoidektomii (PTX) nastala regrese hypertrofie myokardu. Vysoké koncentrace PTH zhoršují endotelální funkce a PTH má i přímý negativní účinek na vnímavost myokardu k ischemii (PTH je permissivní faktor fibrózy myokardu).

8. část: Kontrola SHPT aktivátory receptoru pro vitamin D

Je dobře známo a bylo opakovaně potvrzeno, že aktivita příštítých tělísek je závislá na stavu vitamínu D v organismu. V současné době se doporučuje koncentraci 25D stanovit a následně korigovat, upravit. Jednoznačné doporučení, jakým způsobem toto zajistit, však neexistuje. Je doporučováno postupovat stejně jako u zdravých osob.

Úloha aktivního vitamínu D v supresivní léčbě sekundární hyperparatyreózy při CKD a terminálním selháním ledvin (ESRD) je jasná. Naproti tomu tzv. nutriční suple-

mentace vitamínu D, tj. preskripce a podávání „nativního“ vitamínu D pro pokles aktivity příštítných tělísek, zřejmě sama o sobě postačující není.

9. část: Kalcimimetika

Kalcimimetika zvyšují citlivost receptoru CaR pro kalcium. Tím lze dosáhnout vyššího efektu pro snížení aktivity příštítných tělísek, než by odpovídalo naměřené koncentraci kalcia. V současné době jsou registrovány dva přípravky, cinacalcet a etelcalcetid. První z nich je používán prakticky 15 let a máme s ním velké zkušenosti. Etelcalcetid je v klinickém užívání krátce, a tak stále přibývají poznatky jak z dalších analýz registračních studií, tak i z postregistrační reálné klinické praxe. Kalcimimetika mohou mít příznivý účinek i na cévní kalcifikace a na kostní histomorfometrii.

10. část: Paratyreoidektomie

Současné možnosti konzervativní terapie jsou natolik pokročilé, že se lze setkat s otázkou, zdali vůbec pro pacienty se sekundární hyperparatyreózou zůstává indikace pro chirurgickou paratyreoidektomii. Skutečně, demografické trendy ukazují určitý pokles četnosti tohoto výkonu, nikoliv však úplně jednoznačný.

Důležitým tématem spojeným s paratyreoidektomií je dlouhodobý efekt operace. Ta může být subtotální (kdy alespoň jedno tělísko je ponecháno *in situ*, například pokud není během operace nalezeno) či totální (jsou odstraněna všechna tělíška). Při totální paratyreoidektomii se často implantuje část tkáně z vybraného tělíška zpět, buď do oblasti mezi snopci svalů na krku, nebo na předloktí. Potom se jedná o totální paratyreoidektomii s autotransplantací.

Původní účel zachovat určitou, avšak kontrolovanou činnost tkáně příštítného tělíška byl dobře odůvodněný, neboť samotná hypoparatyreóza ústí v adynamickou kostní nemoc. V posledních letech se zřetelně ukazuje, že předpokládaného příznivého efektu implantace části tkáně prakticky dosaženo není. Jednak viabilita implantované tkáně se nemusí zachovat a výsledkem je opět hypoparatyreóza. Na druhou stranu implantované částice mají tytéž vlastnosti jako odstraněné tělíško. A tělíška odstraňujeme v případech, kdy farmakoterapie sekundární hyperparatyreózy (SHPT) nestačí, tj. v případech, kdy příštítná tělíška jsou k léčbě rezistentní, mají autonomní vlastnosti. Tytéž vlastnosti však má i implantovaná tkáň! Proto se po implantaci často setkáváme buď s těžko řešitelnou rekurencí SHPT, nebo naopak s adynamickou formou (sami tuto druhou možnost považujeme za „příznivější“).

Samotná úspěšná paratyreoidektomie však znamená výrazný pokles koncentrací PTH. Skutečně bylo v klinickém pozorování doloženo, že po paratyreoidektomii se mortalita z kardiovaskulárních příčin snižuje.

11. část: Zobrazení příštítných tělísek před paratyreoidektomií

Pro úspěšné chirurgické řešení je nezbytná spolehlivá lokalizace příštítných tělísek ještě před operací. Jinak se může stát, že některé, byť též abnormálně funkční tělíško není odstraněno. Jedna z velkých prací uvádí tuto skutečnost až u 13 % pacientů! Tím se samozřejmě zvyšuje nejen rekurence onemocnění, ale vlastně i perzistující hyperparatyreóza! Uvádí se, že koncentrace PTH se opět výrazně zvýší přibližně u 10 % operovaných pacientů. Suspekci na tuto situaci můžeme získat již z časného průběhu koncentrací kalcia po operaci. Pokud nedojde k poklesu kalcemie časně po operaci, je pravděpodobné, že tkáň nebyla odstraněna dostatečně.

Jednotlivá pracoviště používají své protokoly. Vždy se opíráme v první řadě o ultrazvuk, avšak vyšetření musí provést zkušený odborník, a to na kvalitním zobrazovacím přístroji.

Potvrzující, resp. doplňující zobrazovací metodou je ^{99m}Tc-sestamibi scintigrafie. Je užitečná zejména při rozpoznání ektopicky uložených příštítných tělísek. Ektopická tělíška jsou zobrazitelná i metodou ^{99m}Tc-sestamibi doplněnou o výpočetní tomografii. Vyšetření, resp. vyšetřovací protokoly spadají do gesce odborníků v daných zobrazovacích metodách.

12. část: Perzistující hyperparatyroidismus po transplantaci ledviny

Úspěšná transplantace ledviny koriguje metabolické abnormality, které podmiňují vznik, rozvoj a progresi sekundární hyperparatyreózy. Po úspěšné transplantaci vždy koncentrace PTH klesá. Iničiální pokles během tří až šesti měsíců může být až o 50 %, pozdější pokles je pomalejší. Celková velikost poklesu se však liší u jednotlivých pacientů a do značné míry je určena i morfologicky, tj. případnou hyperplazií tělísek. Apoptóza buněk příštítných tělísek je velmi pomalá (velmi dlouhá životnost buněk – přibližně 20 let), a proto musíme počítat s tím, že u části pacientů bude hyperparatyreóza perzistovat.^{9,10}

Souběžně však je důležité vědět, že s okamžikem úspěšné transplantace zrušíme dřívější rezistenci skeletu k účinku parathormonu, neboť z krve se odstraní funkčním štěpem dříve přítomné uremické toxiny. Různě často se objeví až hypofosfatemie (parathormon působí fosfaturicky v ledvinném štěpu). K neúplné úpravě hyperparatyreózy v dlouhodobém posttransplantačním průběhu, dokonce i k jejímu výskytu *de novo* či k rekurenci přispívá snížená funkce štěpu i imunosupresiva a další faktory. Neřešená hyperparatyreóza je riziková nejen pro kostní aparát a pro srdce a cévy, ale i pro vlastní štěp, kde může iniciovat a podpořit rozvoj nefrokalcinózy.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Většina textu nejen rekapituluje již známé poznatky, dává je do logických souvislostí (někdy i úplně nových), ale současně i zmiňuje úplně nové poznatky, vlastně vše zároveň vysvětluje a komentuje. Komentář je proto omezen jen na dva důležité okruhy.

První okruh se týká vlastní diagnostiky (sekundární) hyperparatyreózy, tj. stanovení koncentrací PTH. Stanovení hodnoty PTH je rutinní biochemickou metodou dostupnou všem klinickým pracovištím. Pokud však klinické pracoviště nemá z laboratoře přesné informace, o kterou konkrétní metodu se jedná (nejen zda o test druhé, či třetí generace, ale také o konkrétního výrobce kitu), nemá jistotu, že výsledky správně interpretuje ve vztahu k předchozím měřením, natož k literárním informacím a také ve srovnání s daty jiných pracovišť v ČR.

Další poznámka v tomto okruhu se týká tzv. cílových hodnot. Pokud hovoříme o cílových hodnotách, je třeba si navzájem ujasnit, co tím je myšleno. Cílové doporučené hodnoty v recentním textu KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) pracují s výsledky studií sledujících tzv. tvrdá data (především mortalitu, ale také i morbiditu). To znamená, že tyto koncentrace nejsou určeny pro posuzování, zda daná hodnota již může, či nemůže například přispět k oslabení kosti (potažmo ke kostní fraktuře), k poškození srdce či cév, k ukládání kalcia do cévní stěny, k nefrokalcinóze štěpu a k mnoha dalším komplikacím, které však nespadají pod pojem „tvrdá data“. V praxi se často text doporučení KDIGO zjednoduší jen na první polovinu konstatování. Pracuje se s cílovou koncentrací (její určité zpochybnění pro naši denní praxi je uvedeno výše), ale fakt, že stejně tak je významná i dynamika hodnot, se už opomene, ačkoliv je to snad ještě důležitější než daná „statická“ koncentrace. Přeci když se koncentrace mění, je to informace o tom, že situace není stabilní a že je potřeba přinejmenším kontrola, ne-li rovnou terapeutický zákrok.

V této souvislosti je ještě nutné připomenout další okolnost: naměřená koncentrace PTH se může významně lišit od koncentrace naměřené v jiný den, za jiných okolností. Víme, že sekrece PTH je okamžitá. Z toho plyne, že pokud sekrece probíhá, je aktuální koncentrace PTH vysoká. Pokud je sekrece ukončena, je koncentrace PTH (výrazně) nižší, ačkoliv je vlastní aktivita příštítných tělísek celkově stejná. Koncentraci PTH proto posuzujeme vždy v souvislostech, se znalostí koncentrací kalcia, fosforu, ale též vitamínu D a alkalické fosfatázy. Nutná je i znalost aktuální farmakoterapie a zdůrazňujeme znalost typu dialyzačního roztoku (nejen koncentrace kalcia, ale i aditivní báze k bikarbonátu – konvenční bikarbonátový roztok s malým množstvím acetátu [roztok BIK] a bikarbonátový roztok s přidáním malého množství citrátu [roztok BIC]).

Druhým komplexním okruhem je problematika hyperparatyreózy po transplantaci ledviny. Tato zdánlivě podružná komplikace totiž dosud rozhodně není optimálně řešena.

Hyperparatyreóza jako komponenta velmi složité kostní problematiky po transplantaci ledvin je stále aktuálním problémem.^{11,12} Důvodem je především vysoká incidence fraktur, která pak limituje funkční stav i kvalitu života osob, jejichž renální funkce je téměř normální. Na osteoporóze pacientů po transplantaci, diagnostikované standardní metodou DXA, se jistě podílí mnoho non-renálních příčin spolu s transplantací spojenou s imunosupresivní dlouhodobou léčbou kortikosteroidy. Podíl samotné hyperparatyreózy se jeví spíše již v pozadí. Avšak nemusí tomu tak ve skutečnosti být! Analýza příčin kostních fraktur po pěti letech od transplantace ukázala, že hlavní příčinou je stále vliv hyperparatyreózy, nikoliv „čistá“ osteoporóza: pacienti s koncentrací PTH > 300 ng/l (= pg/ml) měli riziko fraktur čtyřikrát vyšší než pacienti s koncentrací PTH < 300 ng/l, rozdíl dosáhl statistické významnosti. Autoři data analyzovali i pro určení „kritických“ hodnot z hlediska senzitivity a specifity. „Diskriminační“ koncentrace 285 ng/l měla senzitivitu 72 % a specifitu 53 %; „diskriminační“ koncentrace 130 ng/l pak senzitivitu 81 % a specifitu 57 %. Výsledky v každém případě ukazují několik praktických skutečností:

- Pokročilá, resp. závažná hyperparatyreóza se vyskytuje i po více než pěti letech po transplantaci (rozlišení, zda jde o perzistenci, či o vznik de novo, či zhoršení, není z dat jisté).
- Neexistuje žádné doporučení, jak kontrolovat aktivitu příštítných tělísek po prvním roce po úspěšné transplantaci; a zcela jasné nejsou správné postupy ani v prvním roce.
- I když existuje účinná farmakoterapie hyperparatyreózy, po úspěšné transplantaci ji nelze vždy využít (není schválena indikace kalcimimetik u pacientů po transplantaci).
- Tato problematika spojená nejen s velkým rizikem kostních fraktur a s tím zhoršenou funkční zdatností a kvalitou života, ale také s kardiovaskulární a další toxicitou zůstává stále velmi významnou oblastí, ve které není dosaženo plně uspokojivých výsledků u pacientů po transplantaci.

Publikovaný článek, jenž shrnuje odborný program na mezinárodní konferenci na téma parathormon a příštítná tělíska, je dobře čtivý, s vyváženým rozsahem dřívějších i nových poznatků. Určitě pomůže osvěžit a prohloubit potřebné znalosti pro diagnózu i léčbu této stále aktuální problematiky dialyzační i transplantační nefrologie.

LITERATURA

1. Zhang P, Duchambon P, Gogusev J, et al. Apoptosis in parathyroid hyperplasia of patients with primary or secondary uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000;57:437-444.
2. Hénaut L, Boudot C, Massy ZA, et al. Calcimimetics increase CaSR expression and reduce mineralization in vascular smooth muscle cells: mechanisms of action. *Cardiovasc Res* 2014;101:256-265.
3. Massy Z, Drueke T. Adynamic bone disease is a predominant bone pattern in early stages of chronic kidney disease. *J Nephrol* 2017;30:629-634.
4. Komaba H, Goto S, Fujii H, et al. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int* 2010;77:232-238.
5. Chou FF, Chen JB, Hsieh KC, Liou CW. Cognitive changes after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2008;143:526-532.
6. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PLoS One* 2015;10:e0127574.
7. Danese MD, Kim J, Doan QV, et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:149-156.
8. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 2010;31:1591-1598.
9. Wetmore JB, Liu J, Do TP, et al. Changes in secondary hyperparathyroidism-related biochemical parameters and medication use following parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:103-111.
10. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1281-1287.
11. Perrin P, Caillard S, Javier RM, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:2653-2663.
12. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol* 2013;33:191-203.