

Kostní metabolismus u primární hyperparatyreózy

Judita Klímová

Interní klinika, Osteocentrum, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

Primární hyperparatyreóza je generalizovaná porucha kalcium-fosfátového metabolismu se vzrůstající incidencí. Dlouhodobá nadprodukce parathormonu s různým stupněm hyperkalcemie a hyperkalciurie může vést k široké škále komplikací, od život-ohrožující hyperkalcemické krize, přes difuzní postižení ledvin, až ke neurokognitivním, metabolickým a kardiovaskulárním abnormalitám. Kostní postižení, způsobené převahou osteoresorpce nad novotvorbou, je charakteristické snížením kostní denzity, porušenou mikroarchitektonikou kosti a zvýšeným rizikem vertebrálních i nevertebrálních zlomenin. Vystupňované formy kostního postižení s tvorbou obrovských cyst imitujících metastázy nebo primární kostní tumory jsou spíše vzácností. V současné době převládá záchyt asymptomatických forem onemocnění, které však zvyšují nároky na lokalizační diagnostiku, indikační kritéria k chirurgickému řešení a možnosti konzervativní terapie.

Klíčová slova: primární hyperparatyreóza, parathormon, kostní metabolismus, konzervativní léčba, osteitis fibrosa cystica.

Bone metabolism in primary hyperparathyroidism

Primary hyperparathyroidism is a generalized disorder of calcium-phosphate metabolism with an increasing incidence. Long-term overproduction of parathyroid hormone with varying degrees of hypercalcemia and hypercalciuria leads to a wide range of complications, from life-threatening hypercalcemic crisis, through diffuse kidney damage, to neurocognitive, metabolic and cardiovascular abnormalities. Bone damage, caused by the predominance of osteoresorption over new formation, is characterized by reduced bone density, impaired bone microarchitecture and an increased risk of vertebral and non-vertebral fractures. Advanced forms of bone damage with the formation of giant cysts imitating metastases or primary bone tumors are rare. Currently, asymptomatic forms of the disease are prevalent, which, however, increase the demands on localization diagnostics, indication criteria for surgical treatment and options for conservative therapy.

Key words: primary hyperparathyroidism, parathyroid hormone, bone metabolism, conservative treatment, osteitis fibrosa cystica.

Úvod

Primární hyperparatyreóza (PHPT) je jedna z nejčastějších endokrinopatií. Je charakterizována patologickým zvětšením jednoho nebo více příštítiných tělísek, které je doprovázeno změnou exprese povrchových receptorů (kalcium-senzing receptors, CaSR) a vede ke generalizovaným změnám v kalcium-fosfátovém metabolismu (1). Nadprodukce parathormonu vede k různému stupni hyperkalcemie a hyperkalciurie, které se mohou projevit vznikem nefrokalcinózy a konkrementů v močových cestách, vzácně i život-ohrožující hyperkalcemickou krizí (2). Zvýšený kostní obrat způsobený trvalou nadprodukcí parathormonu je spojen se snížením denzity kostního minerálu (BMD) (3) a zvýšeným rizikem vertebrálních i nevertebrálních fraktur (4). Setrvalá nadprodukce

parathormonu je spojená i s kardiovaskulárními onemocněními, hypertenzí, metabolickými abnormalitami, neurokognitivními změnami a potenciálně gastrointestinálními příhodami (1). V kostním postižení dominuje vystupňovaný proces kostní resorpce nad novotvorbou. Dlouhodobě nepoznaná a neléčená PHPT může vést až k rozvoji osteodystrofie (osteitis fibrosa cystica) (5). Kauzální léčbou je operační výkon.

S přibývajícím četností laboratorních vyšetření zaměřených na kalcium-fosfátový metabolismus a se zahájením celopopulačního screeningu osteoporózy se mění profil pacientů s PHPT. Od symptomatických jedinců s hyperkalcemií a rozvinutým kostním a/nebo renálním postižením začínají převažovat pacienti s lehce zvýšenou hladinou vápníku a mírným, často pouze kostním postižením, avšak se zvýšeným rizikem

MUDr. Judita Klímová, Ph.D.

Interní klinika, Osteocentrum, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha
klimova.judita@uvn.cz

Cit. zkr: Clin Osteol 2025;30(2):77-81

Článek přijat redakcí: 15. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 5. 6. 2025

zlomenin. Tato skupina asymptomatických pacientů přináší jednak diferenciatně diagnostické rozpaky, ale i zvýšené nároky na lokalizační diagnostiku a otázku indikačních kritérií operačního výkonu. Zvyšující se věk a nemocnost populace, stejně jako výpadky léků, kladou další nároky v konzervativním přístupu k onemocnění.

Parathormon ve zdraví a nemoci

Parathormon je polypeptid o 84 aminokyselinách produkovaný hlavními buňkami příštítných tělísek (2). Vzniká štěpením z pre-prohormonu o 115 aminokyselinách a dalším štěpením, prohormonu o 90 aminokyselinách. Výsledkem je intaktní parathormon (iPTH) uložený v sekrečních váčcích. Celkový proces syntézy, štěpení a uskladnění trvá méně jak hodinu. iPTH je uvolněn ze sekrečních váčků exocytózou. Štěpením v játrech a ledvinách pak vznikají N-terminální fragment (biologicky aktivní), C-terminální fragment (biologicky neaktivní) a intermediární fragmenty. Cirkulující pool PTH tvoří zhruba 5–30 % iPTH, 75–95 % C-terminální fragmenty a malé procento tvoří N-terminální fragment. Poločas iPTH je 2–4 minuty, poločas N-terminálního fragmentu je ještě kratší. Poločas C-terminálního fragmentu se u renální insuficience prodlužuje až na 2 hodiny (2).

Za fyziologického stavu parathormon udržuje hladinu ionizovaného vápníku v úzkém rozmezí. Příštítná tělíska rozpoznají změnu koncentrace ionizovaného kalcia v extracelulární tekutině pomocí specifických receptorů (CaSR) (6). Vzestup ionizovaného kalcia extracelulárně vyvolá aktivaci CaSR a dojde ke zpětnovazebné inhibici sekrece PTH, zvýšené degradaci již vytvořeného PTH, snížení exprese genu pro PTH a snížení proliferace příštítných tělísek. CaSR lokalizovaný v ledvině pak zvyšuje exkreci vápníku, převážně vzestupným raménkem Henleovy kličky. Při hypokalcemii PTH naopak stimuluje reabsorpci vápníku v ledvinách, snižuje reabsorpci fosfátů, zvyšuje kostní resorpci a stimuluje absorpci vápníku střevem díky zvýšené produkci kalcitriolu. Sekrece PTH je také regulována kalcitriolem přes svůj receptor (VDR), extracelulární hladinou fosfátů a fibroblastovým růstovým faktorem 23 (FGF-23). Do metabolismu PTH zasahuje také hořčík. Hypomagnesemie, stejně jako hypokalcemie, může vyústit ve zvýšenou sekreci PTH a vyšší hladiny magnesia mohou sekreci PTH inhibovat. Dlouhodobý a těžký deficit hořčíku je avšak spojen s hypoparatyreózou, hypokalcemií a nízkými hladinami 1,25(OH)D (7). PTH ovlivňuje reabsorpci hořčíku v distálním tubulu ledvin.

Fyziologická sekrece PTH je pulsatilní s cirkadiálním rytmem a rychle odpovídající na potřeby organismu. U pacientů s PHPT dochází díky setrvalé nadprodukci PTH ke změnám. Na zvětšeném příštítném tělísku se zmenšuje počet CaSR a VDR receptorů. Set-point CaSR pro kalcemii-indukovanou inhibici PTH je nastaven výše, zvyšuje se reabsorpce vápníku ledvinami, dochází ke ztrátě fosfátů ledvinami, kostní resorpce převládá nad novotvorbou a zvyšuje se resorpce vápníku zažívacím traktem (8).

Rozeznáváme dva základní typy receptorů pro PTH: PTH1R a PTH2R. Na PTH1R se váže jednak intaktní PTH a N-terminální fragment, ale i parathormonu podobný protein (PTHrP), který je zodpovědný za jeden z typů nádorové hyperkalcemie. PTH1R je exprimován především v kostech a ledvinách. Dále je exprimován v srdci, pankreatu, cévách, prsní tkáni a kůži. PTH2R váže selektivně PTH a je exprimován v pan-

kreatu a mozku. Fyziologie a patofyziologie PTH2R a receptorů pro C-terminální fragmenty jsou prozkoumány méně (1, 2).

V kostech je PTH1R exprimován na velkém množství buněk, včetně osteoblastů a osteocytů. Intermittentní aktivace tohoto receptoru vede k anabolickému efektu na kost, čehož využíváme při podávání rekombinantního parathormonu jakožto silného ostoanabolika v léčbě osteoporózy. Při setrvalé nadprodukci PTH se zvyšuje exprese a počet PTH1R a převládá katabolický efekt PTH na kost (9).

Kostní postižení u PHPT

Setrvalá nadprodukce PTH vede k vystupňovanému kostnímu obratu s převahou resorpce nad novotvorbou kosti a zvýšenému riziku zlomenin. Na molekulární úrovni dochází po navázání PTH na PTH1R k potenciaci osteoklastogeneze aktivací faktoru stimulujícího kolonie makrofágů (M-CSF) a zvýšenou transkripcí receptorového aktivátoru ligandu nukleárního faktoru kappa-B (RANKL) osteoblasty. RANKL se poté naváže na svůj receptor na prekurzorech osteoklastů a již zralých osteoklastech (8). Osteocyty také po aktivaci PTH1R zvýší expresi RANKL. Dále dochází ke snížení produkce osteoprotegerinu (OPG) osteoblasty (8). OPG za fyziologických podmínek snižuje vyzrávání, počet a aktivitu osteoklastů a balancuje remodelační proces. Zmíněné procesy vedou ke zvýšenému počtu, vyzrávání a aktivaci osteoklastů se zvýšeným počtem jednotek kostní remodelace (BMU). Osteoblasty, i když jsou samy aktivovány PTH k novotvorbě a mineralizaci matrix, nejsou schopny tento stav kompenzovat a proces osteoresorpce převáží (8).

První studie pacientů s PHPT prokázaly pomocí dvouenergiové rentgenové absorpciometrie (DXA) pokles BMD v místech s dominantní kortikální kostí (distální 1/3 radii) oproti místům s větším obsahem trabekulární kosti (obratle) (3). To potvrdily histomorfometrické studie (10) bioptických nálezů z kosti kyčelní, které ukázaly u pacientů s PHPT deficit v kortikální kosti, avšak dobře zachovalou strukturu trabekulární kosti. Postižení kortikální kosti bylo pozorováno ve formě porozit – rozsáhlých dutin vyplněných velkým množstvím osteoklastů. Ve výsledku byla zachycena redukováná šířka kortikální kosti ve srovnání naopak s mírně zvětšeným objemem trabekulární kosti. V těžších případech PHPT bylo pozorované větší množství nezralé kosti a fibrózní tkáně. Pokud byl stav doprovázen těžkou insuficiencí vitamínu D, histomorfometrický nález byl alterován.

Z praxe však víme, že pacienti s PHPT mají zvýšené riziko jak vertebrálních, tak nevertebrálních zlomenin (11) a k poklesu BMD dochází i v místech s dominancí trabekulární kosti (12), nebo naopak jejich BMD je normální ve všech měřených lokalizacích. K objasnění přispívají studie využívající periferní výpočetní tomografii s vysokým rozlišením (HRpQCT), které na distálním radiu a tibii zachycují strukturu a mikroarchitektoniku kortikální i trabekulární kosti. Studie využívající tuto technologii prokázaly poruchy obou typů kostí u postmenopauzálních žen s PHPT (12–14). Stein s kolegy (12) prokázal u 51 postmenopauzálních žen s PHPT ve srovnání se 120 kontrolami využívající HRpQCT a metodiku ITS (Individual trabecula segmentation s mikroelementy) v oblasti předloktí sníženou celkovou, kortikální i trabekulární volumetrickou denzitu (vBMD). Trabekulární kost byla charakterizována menším počtem tenčích trabekul. V tibii byl tento nález méně výrazný bez nálezu

odchylek v trabekulách (12). Hansen s kolegy (15) a Cusano s kolegy (16) prokázali zlepšení v mikroarchitektonice trabekulární a kortikální kosti po úspěšně provedené paratyroidektomii.

Metoda HRpQCT je však pro praxi málo dostupná a drahá. Trabekulární kostní skóre (TBS) je metoda hodnotící mikroarchitektoniku kosti pomocí nadstavbového softwaru analyzujícího šedé úrovně textury DXA snímků bederní páteře. TBS přináší další informaci oproti BMD a korelaci s rizikem zlomenin. Studie zaměřené na hodnocení TBS ukazují degradovanou, nebo částečně degradovanou mikroarchitektoniku kosti u pacientů s PHPT (17). TBS < 1,2 korelovalo u pacientů s výskytem vertebrálních fraktur (18). Studie zaměřené na změnu TBS po úspěšné paratyroidektomii však přinesly nekonzistentní výsledky. V praxi nám interpretaci tohoto parametru ztěžuje tuková tkáň (nelze použít u pacientů s BMI > 37 kg.m⁻²).

Laboratorní obraz zvýšeného kostního obratu u pacientů s PHPT může představovat zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy (ALP), beta-CTx (C-terminální telopeptid kolagenu typu I) a P1NP (prokolagen typu 1 N-terminální propeptid), které po úspěšně provedené paratyroidektomii klesají a jejich hladiny předoperačně korelují s tíží onemocnění (19). Sklerostin je snížen u pacientů s PHPT a jeho hladiny se zvyšují po úspěšném operačním výkonu (20).

S obrazem osteodystrofie při PHPT, která je v anglickém písemnictví označována jako osteitis fibrosa cystica, se nyní setkáváme vzácně (21). RTG nálezy ukazovaly subperiosteální resorpci na radiálním nebo ulnářním povrchu distálních falang ruky, vzhled „soli a pepře“ na RTG snímku lebky nebo resorbované konce klíčních kostí. Při pokročilém onemocnění a bolestech kostí můžeme prokázat osteolytická ložiska a hnědé tumory tvořené apoptickými

osteoklasty. Jsou lokalizované nejčastěji na dlouhých kostech nebo čelistech, můžeme je najít i v jiných lokalizacích. Tyto nálezy mohou imitovat metastázy i primární kostní tumory. V takto postiženém terénu může docházet k patologickým zlomeninám nebo vzniku deformit. Z klinického obrazu dále můžeme zmínit obraz epulis gigantocellularis, díky kterému na diagnózu PHPT vyjádří podezření stomatologové.

Operační a konzervativní terapie a jejich vlivy na kost

Kauzální léčbou PHPT je cílená paratyroidektomie jednoho nebo více patologických příštítných tělísek. Úspěšně provedená paratyroidektomie zvyšuje BMD jak u pacientů s osteopenií (22), tak s osteoporózou a snižuje riziko zlomenin a nefrolitiázy (23). Bylo opakovaně prokázáno zlepšení kvality kosti i u pacientů s normokalcemickou a mírnou asymptomatickou PHPT po provedení paratyroidektomie (24). V praxi se řídíme indikačními kritérii k operačnímu řešení z roku 2022 s personalizací postupu u konkrétních pacientů (2). Indikační kritéria k operačnímu výkonu shrnuje tabulka 1.

Stárnutí a nemocnost populace, stejně tak jako mírné asymptomatické formy onemocnění, kladou důraz na konzervativní terapii PHPT. Dlouhodobě v praxi využíváme bisfosfonáty, denosumab, cinacalcet a vitamin D. U pacientů nepodstupujících operaci pravidelně monitorujeme hladiny vápníku, fosfátů a renální funkce (po 6 či 12 měsících), BMD (po roce či dvou) a výskyt vertebrálních fraktur pomocí lateralogramu páteře (vertebral fracture assesment, VFA) nebo pomocí běžných RTG bočních snímků páteře (po dvou letech nebo při podezření na novou zlomeninu). Dle klinického stavu opakujeme ultrazvuk břicha, případně jinou metodu k zobrazení poškození ledvin.

Pacientům doporučujeme běžný příjem vápníku a mléčných výrobků (1 000–1 200 mg denně). Pacientům s deficitem vitaminu D doporučujeme substituci cholekalciferolu v dávce zhruba 1 000–2 000 IU denně. Pacienti s velmi nízkými hladinami vitaminu D měli ve studiích měřené vyšší hladiny parathormonu, vyšší markery kostního obratu a známky aktivnější choroby bez zhoršení kalcemie po zavedení substituce (25). Bisfosfonáty i denosumab snižují kostní resorpci, snižují počet nově tvořících BMU a zachovávají mikroarchitektoniku trabekulární i kortikální kosti. Bisfosfonáty po své vazbě na kost inaktivují osteoklasty a způsobují jejich apoptózu. Denosumab, protilátka proti RANKL, zabrání dalšímu vyzrávání osteoklastů.

Tab. 1. Indikace k operačnímu výkonu, upraveno dle (2)

Sérová koncentrace Ca > 0,25 mmol/l nad horní hranici normálních hodnot
Nefrolitiáza, nefrokalcinóza
Hyperkalciurie nad 10 mmol/24 hod
eGFR < 60 ml/min
T-skóre ≤ -2,5 (v jedné standardně měřené lokalizaci skeletu)
Osteoporotická fraktura
Kompresivní fraktura obratle/obratlů zjištěna VFA nebo jinou zobrazovací metodou
Věk ≤ 50 let
Konsenzuální rozhodnutí lékaře s pacientem

Zkratky: eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate; VFA – Vertebral Fracture Assessment

Tab. 2. Konzervativní terapie primární hyperparatyreózy a její účinky, upraveno dle (8, 38)

Lék	BMD	BTM	Ca	Sérové PTH	citace
Alendronát	↑	↓	↔	↔ nebo přechodně ↑	27, 28
Denosumab	↑	↓↑	↓	↑↔	29, 30
Cinacalcet	↔	↑	↓	↓	31, 32
Estrogen	↑	↓	↔	↔	34, 35
Cinacalcet + Alendronát	↑	X	↓↓	↓	36
Cinacalcet + Denosumab	↑	↓	↓↓	↓	37
Analoga vitaminu D	X	X	↔	↓	25, 26

Zkratky: BMD – denzita kostního minerálu; BTM – biochemické markery kostního obratu; Ca – hladina sérového vápníku; PTH – parathormon; ↑ – zvýšení; ↓ – snížení; ↔ – beze změny; X – není k dispozici

Bisfosfonáty využíváme u pacientů s denzitometricky potvrzenou osteoporózou nebo prodělanou osteoporotickou (nízkotraumatickou/křehkou) zlomeninou. U pacientů s PHPT bisfosfonáty zvyšují kostní BMD, ale dlouhodobě nesnižují kalcemii a na snížení rizika zlomenin nemáme k dispozici spolehlivá data. Volba konkrétního bisfosfonátu je otevřená. K *per os* užití volíme risendronát či alendronát a k i. v. užití kyselinu zoledronovou. Chow s kolegy prokázali zlepšení BMD a pokles kostních markerů u 40 postmenopauzálních žen ve srovnání s kontrolami při dávce alendronátu 10 mg/denně při 12měsíčním podávání (27). Podobná data, ale na menší skupině mužských pacientů, ukázal Khan s kolegy při stejné dávce alendronátu 10 mg/denně také po dobu podávání 12 měsíců (28).

Ve studii s 25 postmenopauzálními ženami s PHPT ve srovnání s 25 ženami s postmenopauzální osteoporózou léčených denosumabem byl prokázán větší nárůst BMD u skupiny pacientek s PHPT po dvou letech (29). Miyaoka s kolegy zkoumali 19 pacientek s PHPT užívající denosumab ve srovnání s 19 pacientkami s PHPT podstupující operaci. U pacientů užívající denosumab došlo k nárůstu BMD a TBS (30).

Cinacalcet, kalcimimetikum, způsobuje alosterickou aktivaci CaSR jeho zvýšenou citlivost na hladinu vápníku. Bylo prokázáno, že u pacientů s PHPT snižuje hladinu PTH a sérového vápníku, dále snižuje objem adenomu, ale nemění BMD (31, 32). Jeho pozitivní vliv na kostní histomorfometrii byl však prokázán u pacientů s CKD-MBD

(minerálově-kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin) (33). Normální hladiny vápníku bývá ve studiích s PHPT dosaženo u okolo 70 % pacientů (31).

Hormonální substituční terapie u postmenopauzálních žen s asymptomatickou PHPT zvyšuje BMD, snižuje markery kostního obratu, snižuje vylučování vápníku a nemění hladinu vápníku (34, 35). Kombinace jednotlivých skupin přináší další efekt na snížení především hladiny sérového vápníku (36, 37). Efekt jednotlivých léků shrnuje tabulka 2, upraveno dle (8, 38).

Závěr

Primární hyperparatyreóza je třetí nejčastější endokrinopatií s rozsáhlými účinky na kost. Zvýšená osteoresorpce vede ke změnám jak v kortikální, tak trabekulární kosti a dochází ke zvýšenému riziku vertebrálních i nevertebrálních zlomenin. Standardním vyšetřením DXA nemusíme vždy postižení kosti správně rozpoznat. Kauzální léčba je operační. V konzervativní terapii využíváme antiresorpčního efektu bisfosfonátů a denosumabu, které brání úbytku BMD, ale jasný vliv na riziko zlomenin prokázán nebyl. Dále využíváme hypokalcemizujícího efektu cinacalcetu a modulujícího efektu vitamínu D. Mírná asymptomatická a normokalcemická PHPT klade zvýšené nároky na lokalizační diagnostiku a načasování operačního řešení.

Podpořeno z grantu GIP-23-SL-203.

LITERATURA

1. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2315-29.
2. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2293-314.
3. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1989;4(3):283-91.
4. Khosla S, Melton LJ, 3rd, Wermers RA, et al. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 1999;14(10):1700-7.
5. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(5):553-61.
6. Chen RA, Goodman WG. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286(6):F1005-11.
7. Liu L, Luo P, Wen P, Xu P. The role of magnesium in the pathogenesis of osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1406248.
8. Iwanowska M, Kochman M, Szatko A, et al. Bone Disease in Primary Hyperparathyroidism—Changes Occurring in Bone Metabolism and New Potential Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2024;25(21).
9. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;22:41-50.
10. Kulak CA, Dempster DW. Bone histomorphometry: a concise review for endocrinologists and clinicians. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(2):87-98.
11. Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Lajlev S, et al. Prevalence and Risk of Vertebral Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(9):1657-64.
12. Stein EM, Silva BC, Boutroy S, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2013;28(5):1029-40.
13. Charopoulos I, Tournis S, Trovas G, et al. Effect of primary hyperparathyroidism on volumetric bone mineral density and bone geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1748-53.
14. Vu TD, Wang XF, Wang Q, et al. New insights into the effects of primary hyperparathyroidism on the cortical and trabecular compartments of bone. *Bone.* 2013;55(1):57-63.
15. Hansen S, Hauge EM, Rasmussen L, et al. Parathyroidectomy improves bone geometry and microarchitecture in female patients with primary hyperparathyroidism: a one-year prospective controlled study using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Bone Miner Res.* 2012;27(5):1150-8.
16. Cusano NE, Rubin MR, Silva BC, et al. Skeletal Microstructure and Estimated Bone Strength Improve Following Parathyroidectomy in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):196-205.
17. Arboiro-Pinel R, Mahillo-Fernandez I, Diaz-Curiel M. Bone Analysis Using Trabecular Bone Score and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry-Based 3-Dimensional Modeling in Postmenopausal Women With Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2022;28(1):83-9.
18. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, et al. „Trabecular Bone Score“ (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone.* 2013;53(1):154-9.
19. Rajeev P, Moveysan A, Baharani A. Changes in bone turnover markers in primary hyperparathyroidism and response to surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017;99(7):559-62.
20. Costa AG, Cremers S, Rubin MR, et al. Circulating sclerostin in disorders of parathyroid gland function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3804-10.
21. Misiorowski W, Czajka-Oraniec I, Kochman M, et al. Osteitis fibrosa cystica—a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2017;58(2):380-5.
22. Frey S, Gerard M, Guillot P, et al. Parathyroidectomy Improves Bone Density in Women With Primary Hyperparathyroidism and Preoperative Osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(6):1494-504.
23. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1249-55.
24. Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, et al. Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3213-20.
25. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1072-80.
26. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, et al. Effect of 25(OH)D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH)D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(6):797-803.
27. Chow CC, Chan WB, Li JK, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):581-7.

28. Khan AA, Bilezikian JP, Kung A, et al. Alendronate therapy in men with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2009;15(7):705-13.
29. Eller-Vainicher C, Palmieri S, Cairolì E, et al. Protective Effect of Denosumab on Bone in Older Women with Primary Hyperparathyroidism. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(3):518-24.
30. Miyaoka D, Imanishi Y, Kato E, et al. Effects of denosumab as compared with parathyroidectomy regarding calcium, renal, and bone involvement in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2020;69(3):642-9.
31. Khan A, Bilezikian J, Bone H, et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):527-35.
32. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, et al. Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):e9-18.
33. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2015;87(4):846-56.
34. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, et al. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2000;160(14):2161-6.
35. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, et al. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996;125(5):360-8.
36. Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V, et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2011;39(3):283-7.
37. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):407-17.
38. Roumpou A, Palermo A, Tournis S, et al. Bone in parathyroid diseases revisited: evidence from epidemiological, surgical and new drug outcomes. *Endocr Rev.* 2025 Apr 3:bnaf010. doi: 10.1210/edrv/bnaf010. Epub ahead of print. PMID: 40177730.