

DIAGNOSTIKA A LÉČBA PRIMÁRNÍ HYPERPARATYREÓZY

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.¹, doc. MUDr. Stanislav Adámek, CSc.², MUDr. Petr Libánský², MUDr. Jiří Tvrdoň²

¹III. interní klinika 1. LF UK, Praha

²III. chirurgická klinika 1. LF UK, Praha

Jednou z nejčastějších endokrinních onemocnění je PHPT. Primární hyperparatyreóza (PHPT) je generalizovaná porucha kalciového, fosfátového a kostního metabolismu, která je důsledkem dlouhodobě zvýšené sekrece parathormonu (PTH). PHPT je způsobená zvýšenou produkcí PTH adenomem jednoho nebo více příštítných tělísek, nebo hyperplázií příštítných tělísek. Klinický obraz PHPT se za poslední léta velice změnil zvláště ve státech s vysokou úrovní medicíny, takže výrazně ubylo nemocných s postižením kostním a ledvinným díky rutinnímu stanovení kalcémie, fosfatémie a iPTH. Přesto, že by měla převládat asymptomatická forma PHPT, na velkém souboru našich nemocných (912) se stále ukazuje, že se vyskytuje PHPT se syndromem kostním, ledvinným a metabolickým. Správná a včasná diagnóza PHPT, onemocnění, které může nemocného zahubit, dává naději na úplné vyléčení. Lokalizační metody se pak opírají o sonografii, stanovení ^{99m}Tc -MIBI nebo ^{99m}Tc-tetrofosmin, MRI nebo SPECT. Při stanovení diagnózy PHPT je operační výkon prvořadým léčebným postupem.

Klíčová slova: primární hyperparatyreóza, kostní syndrom, ledvinný syndrom, kalcémie, fosfatémie a iPTH.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

One of the most common endocrine diseases is primary hyperparathyroidism (PHPT). PHPT is generalized disturbances of calcium, phosphate and bone metabolism, which is caused by long time increased secretion of parathormone (PTH). PHPT is caused by increased production of PTH by adenoma of one or more parathyroid glands or by hyperplasia of parathyroid glands. Clinical picture of PHPT dramatically changed during the last years especially in states with high medical level due to routine estimation of calcemia, phosphatemia and iPTH. In contrast with this in our set of our patients (912) there are still patients suffering from bone, renal and metabolic complication of PHPT. Correct and fast diagnosis of PHPT has great chance to give the patients full health. Most common used method for localization of adenoma of parathyroid gland are sonography, ^{99m}Tc -MIBI, MRI or SPECT. Removing the adenoma is the first choice of treatment of patients with PHPT.

Key words: primary hyperparathyroidism, calcemia, phosphatemia, iPTH, osteodystrophy, nefrolitiasis, asymptomatic PHPT.

Interní Med. 2007; 3: 130–132

Primární hyperparatyreóza (PHPT) je generalizovaná porucha kalciového, fosfátového a kostního metabolismu, která je důsledkem dlouhodobě zvýšené sekrece parathormonu (PTH). Výrazně zvýšená hladina cirkulujícího PTH vede obvykle k hyperkalcémii a hypofosfatémii, velmi často k nefrolitiazě a nefrokalcinóze, žaludečnímu vředu a kostní demineralizaci. Na PHPT se dnes již nedíváme jen jako na onemocnění, které postihuje kost demineralizací, vede k tvorbě ledvinných kamenů a postihuje zažívací ústrojí. Do typického obrazu PHPT řadíme dnes i únavnost, bolesti hlavy, svalové slabosti, poruchy neuromuskulární dráždivosti a jiné příznaky způsobené poruchou metabolismu kalcia (2).

V letech 1930 až 1950 v době podstatných klinických objevů především Allbrightových byla u řady nemocných diagnostikována PHPT na podkladě těžkých kostních změn. Se zdokonalováním vyšetřovacích metod docházelo i ke zlepšování klinické diagnostiky a formování charakteristických rysů klinických, laboratorních a rentgenologických pro PHPT.

Krátce po roce 1960 se vytvořila na III. interní klinice profesora Charvátka skupina kliniků a biochemiků zabývajících se problematikou poruch fosfokalciového metabolismu. Do dnešní doby skupina vyšetřila a diagnostikovala jednu z největších sester nemocných s PHPT (912 nemocných) (7).

Příštítná tělíska nejsou řízena jiným endokrinním orgánem za normálních ani za patologických podmínek. Nejmožnějším podnětem pro sekreci PTH je pokles hladiny kalcia v séru. Koncentrace ionizovaného kalcia v séru přímo řídí sekreci PTH přes kalcium senzitivní receptor v příštítných těliscích s pozitivní zpětnou vazbou při hypokalcémii a negativní zpětnou vazbou při hyperkalcémii (12).

PHPT je chronické onemocnění s neobvykle pestrými symptomatologií, která má své remise a exacerbace. Anamnéza a příznaky mohou být někdy tak charakteristické, že umožňují snadné stanovení diagnózy, jindy však mohou být nevýrazné a diagnostika je obtížná, takže nezřídka přicházejí nemocní na interní oddělení z pracoviště urologického, ortopedického nebo i psychiatrického. Přitom správná a včasná diagnóza PHPT, onemocnění, které může nemocného zahubit, dává naději na úplné vyléčení.

PHPT není tak vzácné onemocnění, jak si řada lékařů mylně představuje. Jeden případ onemocnění PHPT připadá na 1 000 hospitalizovaných v ČR.

PHPT se může vyskytovat v každém věku. Je vzácná u dětí a méně častá u mužů než u žen. Největší frekvenci jsme pozorovali u žen ve věkové skupině 40 až 60 let, tedy v perimenopauze a menopauze a postmenopauze.

Počet diagnostikovaných onemocnění se výrazně zvyšuje zavedením stanovení PTH v séru a rozpracováním klinických biochemických a rtg příznaků charakteristických pro onemocnění. Proto dnes u našich nemocných převládá takzvaná asymptomatická forma PHPT, která je diagnostikována na podkladě syndromu biochemického. U těchto nemocných jsou jedinými projevy onemocnění zvýšená hladina kalcémie a zvýšená nebo na horní hranici normy hladina parathormonu. PHPT je způsobená zvýšenou produkcí PTH **adenomem** jednoho nebo více příštítných tělísek, nebo **hyperplázií příštítných tělísek** V 90 % jde o jeden adenom příštítných tělísek. Adenomy jsou velmi různé velikosti, nejčastější hmotnost byla mezi 1–6 g. V pořadí příčin PHPT co do častosti zaujímá druhé místo primární hyperplázie hlavních buněk příštítných tělísek. Hyperplázie se může objevit v souvislosti s mnohočetnou endokrinní neoplázií MEN typ I nebo II. Velice vzácný je **karcinom** příštítných tělísek (19). Vykazuje všechny známky PHPT, ale jeho průběh je zpravidla velmi těžký s kalcémií většinou větší než 3,5 mmol/l. Jde o pomalu rostoucí nádor s infiltračním růstem do štítné žlázy, do velkých cév, do svalů a jícnu. Nádor metastázuje do plic, jater, regionálních uzlin, ale také do kostí a sleziny.

Familiární hyperparatyreóza je autozomálně dominantní onemocnění způsobené adenomen solitárním, mnohočetným nebo hyperplázií hlavních buněk. Familiární hyperparatyreóza se může objevit samostatně, ale daleko častěji jako součást multiglandulární endokrinopatie, a to ve dvou formách MEN 1, kde je současný výskyt hyperparatyreózy a nádoru hypofýzy a pankreatických buněk, a MEN II, kde jde o spojení hyperparatyreózy s feochromocytomem a medulárním karcinomem štítné žlázy.

Z **příčin** vedoucích ke vzniku PHPT je nutné uvažovat o genetickém vlivu. Dvě hlavní genetické příčiny neoplázie příštítných tělísek jsou přemístění zesilovače (enhancer) PTH genu do blízkosti PRAD 1 onkogenu a dále se uvažuje o mutaci tumor supresorového genu speciálně MENIN gen, který je implikován v MEN 1. Je nutné se rovněž zmínit o negativním vlivu záření na oblast příštítných tělísek, jež se nám ale nepodařilo prokázat.

V **klinickém** obraze je komplikací PHPT postižení **ledvin** především nefrolitiázou, nefrokalcinózou, uroinfekcí a poškozením ledvinových funkcí. Recidivující nefrolitiáza, především kalcium oxalátová, by měla vést lékaře k myšlence na možnou přítomnost PHPT. Nefrokalcinóza je méně častá než nefrolitiáza, vyskytuje se v 7,5 %, ale má vážnější prognózu. PHPT bývá provázena aminoacidurií, tubulární acidózou a glykosurií (7).

Kostní změny vyvolané kontinuálním nadbytkem PTH jsou nazývány hyperparatyreózní osteodystrofií. Neobyčejná variabilita a nekonstantnost kostních změn je bohužel jednou z významných příčin, proč je stále tak vysoký počet PHPT rozpoznán pozdě. PTH v nadbytku se chová ke kosti agresivně, rozpouští kostní minerál, stimuluje kostní buňky (osteoklasty) odbourávající kost snížením exprese osteoprotegerinu a významným zvýšením exprese osteoprotegerin ligandu (RANKL). Vede k tvorbě cyst a obrovskobuněčných hnědých tumorů (5). Hyperparatyreózní osteodystrofie je sice generalizované onemocnění, nepostihuje však skelet rovnoměrně, některé části zůstávají neporušeny, na jiných kostech jsou naopak nahromaděny charakteristické změny všeho druhu. Histomorfometrické studie nezávisle na závažnosti PHPT ukazují zvýšený kostní obrát, a to především v kortikální kosti. Nemocní s PHPT mají sníženou kostní hustotu a mohou mít obraz sekundární osteoporózy. Stále nevíme, které další faktory spolupůsobí na kostní změny a rozhodují o tom, zda a do jaké míry se vytvoří kostní postižení. U nemocných se symptomatickou PHPT je vedle poklesu kostní hustoty i zvýšené riziko zlomenin. Každopádně je nutné se před zahájením léčby osteoporózy ujistit, zda-li nejde o sekundární osteoporózu při PHPT. Po odstranění příčiny PHPT dochází k velice rychlé úpravě kostního metabolismu (6).

Úplně jinak se chová malé množství PTH podávané v pulzech, jež aktivuje osteoblasty buňky, které tvoří kost, a méně buňky kost resorbující (osteoklasty). Těto vlastnosti malých dávek se využívá k léčbě osteoporózy.

Třetí skupinu chorobných příznaků, které nám vnuknou myšlenku na možnost PHPT, tvoří syndromy **gastrointestinální**. Jde o vztah mezi PHPT a vředovou chorobou žaludku a duodena, pankreatitidou a konečně tvorbou žlučových kamenů. V našem souboru nemocných s PHPT jsme prokázali vyšší výskyt cholelitiázy (11).

U nemocných s PHPT se častěji než v normální populaci vyskytuje **hypertenze**. Po úspěšně odstraněném adenomu příštítných tělísek u některých nemocných dochází k poklesu krevního tlaku, a to jak systolického, tak i diastolického (8). Z možných mechanismů výskytu hypertenze u PHPT se uvažuje o vysoké hladině kalcia, PTH a zvýšené reninové aktivitě (9). Nemocní s PHPT mívají hypertrofii levé komory srdeční, depozita kalcia v myokardu a chlopních a trpí poruchami rytmu srdečního a endotelální dysfunkcí. Hyperkalcémie pak zkracuje úsek QT na EKG se sklonem k bradykardii. Vysoké hladiny kalcia mohou zastavit srdce v systole (13, 16).

U PHPT jsou postiženy klouby jednak dnou, jednak **pseudodnou**, což je ukládání kalciumpyrofosfátu do kloubních chrupavek. Chondrokalcinóza by měla lékaře upozornit na možnost PHPT. Nemocní s PHPT mají rovněž poruchu metabolismu kyseliny močové a mohou mít pravou dnu (10). V poslední době se mluví v souvislosti s PHPT o inzulinové rezistenci (v našem velkém souboru výskyt porušené glukózové tolerance nebo diabetes mellitus typ II je vyšší než u normální populace), poruše lipidového metabolismu (i zde jsou počty nemocných vyšší ve skupině s PHPT) a obezitou (4).

Je třeba zde vzpomenout i endokrinní psychosyndrom, ale se stále se zkracující dobou trvání onemocnění se o něm mluví čím dál méně.

Klinický obraz PHPT se za poslední léta velice změnil zvláště ve státech s vysokou úrovní medicíny, takže výrazně ubylo nemocných s postižením kostním a ledvinovým díky rutinnímu stanovení kalcémie, fosfatémie a iPTH. V USA až 80 % nemocných PHPT má jen mírné zvýšení sérového kalcia a symptomy onemocnění jsou nevýrazné (18). Bohužel v našem velkém souboru nemocných s PHPT se stále vyskytují nemocní pozdě diagnostikovaní s velkým nálezem na kostech a ledvinách. Zatímco v USA klesl výskyt hyperparatyreózní osteodystrofie u nemocných s PHPT na 5 %, v naší sestavě jde stále o 25 % (je zde i možnost našeho pečlivějšího vyšetřování biochemických a rtg změn při PHPT) (18). U postižení ledvin v USA klesl počet nemocných s poškozením ledvin z 33 % na 20 %, v naší sestavě jde stále

o 35 % nemocných s renálním postižením. Stále ale trvá podstatně delší doba období od podezření na PHPT k potvrzení diagnózy.

Biochemická diagnóza se opírá o klasický biochemický obraz: zvýšenou hladinu kalcia v séru, sníženou hladinu fosforu v séru, zvýšené hladiny kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (B-ALP) a zvýšené vylučování štěpů kolagenu hydroxyprolinu, deoxypyridinolinu (DPYD), pyridinolinu (PYD) a C a N telopeptidu (CTx nebo Ntx) v krvi nebo moči. Objektivní informací o stupni aktivity příštítných tělísek podává přímé stanovení koncentrace parathormonu v krvi.

K diagnostickému potvrzení případů podezřelých z PHPT má významnou úlohu také kvalitní vyšetření rentgenologické. Nacházíme subperiosteální resorpce, snížení BMD a osteolytická ložiska. Nejvíce specifický a nejčastější je rtg nález subperiosteální resorpce na radiálním nebo ulnárním povrchu distální falangy ruky nebo nohy. Složitý diagnostický proces by nebyl úspěšně zakončen, kdybychom se nepokusili o lokalizaci předpokládaného adenomu příštítného těliska.

Lokalizační metody se pak opírají o sonografii citlivosti 69 % a u adenomů větších než 1 gram až 96 % citlivost. Sonograficky jsou adenomy příštítných tělísek výrazně hypoechogenní, jejich vnitřní struktura bývá homogenní a proti okolí jsou ohraničeny echogenním fibrózním pouzdrem. Ultrasonografické vyšetření má při diagnóze PHPT své nezastupitelné místo. Mezi její výhody patří dostupnost, rychlost, snadná proveditelnost, nízká cena, minimální zátěž a téměř žádné riziko pro pacienta. Teprve po selhání se používají další lokalizační metody. Nejdůležitějším faktorem ovlivňujícím výtěžnost vyšetření je zkušenost vyšetřujícího opírající se o vyšetření stovek pacientů s podezřením na PHPT. Metoda má jen malou diagnostickou cenu v případě hyperplázie příštítných tělísek. Druhou používanou metodou je stanovení ^{99m}Tc-MIBI nebo ^{99m}Tc-tetrofosmin. MIBI je chemicky metoxyizobutyl-izonitril, na němž je navázáno technecium ^{99m}Tc. Fázeová scintigrafie je založena na poznatku, že se ^{99m}Tc-MIBI a ^{99m}Tc-tetrofosmin vyplavují z tkáně štítné žlázy rychleji než z adenomu příštítného těliska. První scintigram se provádí za 10 minut po i.v. aplikaci radiofarmaka, kdy se nám zobrazuje jak štítná žláza, tak i event. patologické příštítné tělísko. Na dalších scintigramech za 0,5, 1 a 2 hodiny je patrné rychlé vyplavení radiofarmaka z parenchymu štítné žlázy, ale přetrvává radioaktivita v patologickém příštítném tělisku. Citlivost metody je v literatuře udávána 70–80 %. Metoda je málo úspěšná v případě hyperplázie příštítných tělísek. Scintigraficky jsou zobrazitelná pouze zvětšená příštítná tělíská, jejichž hmotnost je okolo 600 mg a více. Normální, nezvětšená příštítná tělíská není možné scintigraficky zobrazit (15, 21).

Je rovněž možné použít subtrakční scintigrafii, kde dochází k počítačovému odečtení scintigramů získaných s radiofarmakem, které se váže do štítné žlázy a příštítných tělísek (^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -tetrofosmin), od scintigramů, které zobrazují pouze funkční parenchym štítné žlázy, čímž dojde k zobrazení zvětšeného příštítného tělíska. Mezi radiofarmaka zobrazující pouze tkáň štítné žlázy patří ^{99m}Tc -per-technetat nebo ^{123}I -jodid.

Na klinice využíváme vysoce účinného vyšetření magnetickou rezonancí, jež má proti sonografii výhodu v oblasti retroezofageální, retrotracheální a v oblasti mediastinu. V poslední době pro zvýšení senzitivity, specifity a upřesnění prostorové lokalizace adenomu příštítného tělíska jsme začali vyšetřovat u komplikovaných nemocných bez lokalizace jednofotonovou emisní tomografií krku a hrudníku (SPECT). Předoperační detekce hyperaktivních příštítných tělísek je užitečná pro minimalizování operačního výkonu, zkrácení operační doby a snížení rizika per- a pooperačních komplikací.

Léčba: Při stanovení diagnózy PHPT je operační výkon prvořadým léčebným postupem. Kritéria WHO pro operaci PHPT jsou hodnota kalcémie větší než 2,75 mmol/l, recidivující kalcium-oxalátová nefrolitiáza, kostní změny typu subperiostální resorpce falang, distálních částí klavikuly nebo jiných kostí, těžká osteoporóza v souvislosti s PHPT, recidivující infekce močových cest s nefrolitiázou a konečně nehojící se nebo recidivující ulcus bulbi duodeni seu ventriculi či recidivující pankreatitida (17). Význam chirurgického léčení je především v tom, že nabízí definitivní řešení, je bezpečné a vysoce účinné. Úspěch chirurgické léčby závisí především na přesnosti předoperačního vyšetření a lokalizaci zvětšeného příštítného tělíska. U revize krajiny příštítných tělísek je nutná přítomnost zkušeného chirurga se zkušenostmi s operacemi příštítných tělísek. Jen chirurg, který je v dané oblasti zkušený, má za sebou nejméně 100 provedených parathyreoidektomií a má možnost často toto onemocnění operovat, je schopen najít i malé a atypicky lokalizované adenomy příštítných tělísek. Příčiny neúspěšné operace jsou 1. nedostatečná explorace, 2. záměna adenomu příštítného tělíska za adenom štítné žlázy, 3. abnormální lokalizace adenomu, 4. mnohočetný výskyt adenomů. Pokles iPTH v séru během 10 minut po operaci o více než 50% znamená úspěšně provedené odstranění adenomu příštítného tělíska. Při potvrzené diagnóze primární hyperplázie vodojasných buněk jsou všechna příštítná tělíska odstraněna mimo polovinu tělíska čtvrtého. Prognóza onemocnění je dána rozsahem ireverzibilního poškození ledvinových funkcí. Operativní řešení PHPT v rukou zkušeného chirurga se ukazuje stále jako nejlepší v prognóze dalšího života pacientů.

Neléčená PHPT je stále spojována s hypertenzí, hypertrofií levé komory, poškozením cévní reaktivity, poškozením nitrosrdečního vedení, hyperurikemií, inzulinovou rezistencí a spolu s hyperkalcémií zkracuje lidský život (1). Práce ukazují zvýšenou mortalitu, jejíž příčinou jsou kardiovaskulární choroby. Nemocní s kalcémií 2,60 mmol/l měli dvojnásobné mortalitní riziko oproti těm s kalcémií pod 2,60 mmol/l. Při této příležitosti se stále mluví o **asymptomatické primární hyperparatyreóze**, která v dnešní době v státech s vyspělou medicínou převažuje (3). Jde o onemocnění s mírnými či chybějícími zjevnými klinickými projevy a nejednoznačnou progresí v čase. Předpověď dalšího vývoje choroby je obtížná, proto se na základě našich vlastních výsledků kloníme k chirurgickému řešení na renomovaném pracovišti, které má alespoň 100 odoperovaných PHPT.

Po odstranění adenomu dochází často k projevům hypokalcémie s tetanickými křečemi, hlavně u nemocných s rozsáhlejším postižením kostí jako následek toku kalcia do metabolického kostního poolu (hungry bone). Jsou nutné větší dávky kalcia v infuzích.

U nemocných, většinou s velkými adenomy příštítných tělísek s vysokou hladinou cirkulujícího parathormonu, se může objevit závažná hyperkalcé-

mie nazývaná **parathyroidální krize**. Jde většinou vedle základního onemocnění o dehydrataci, metabolickou encefalopatii, srdeční arytmii a vysokou kalcémií.

Nemocné, kteří nemohou být operováni pro závažné choroby zvyšující operační riziko, je nutné sledovat. Důležitý je dostatek tekutin, vyhnout se dehydrataci, imobilizaci, zakazujeme hydrochlorothiazid a u postmenopauzálních žen podáváme estrogeny. Nedávné práce ukázaly výraznou redukci kalcia v séru po podání bisfosfonátů. Dávky bisfosfonátů musí být vysoké, protože PHPT a vliv PTH na kost je často generalizovaný. Nejčastěji se užívá pamidronát (Pamitor).

Novinkou ve farmakologickém ovlivnění sekrece parathormonu jsou látky ovlivňující kalcium senzitivní receptor na povrchu příštítných tělísek – kalcimetika. Svoje uplatnění ale nacházejí hlavně v terapii sekundární hyperparatyreózy.

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
III. interní klinika, 1. LF UK Praha
U nemocnice 1, 128 21 Praha 2
e-mail: pbrou@lf1.cuni.cz

Literatura

- Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review. *Eur Heart J* 2004; 25: 1776–1787.
- Arnold A. Molecular basis of hyperparathyroidism. In Bilezikian JP (ed). *The Parathyroids*. Second edition New York, Raven Press 2nd ed 2001: 331–347.
- Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5353–5361.
- Boland MJ, Grey AB, et al. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1525–1530.
- Brighurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism in Williams Textbook of Endocrinology ed. PR. Larsen Sanders Philadelphia Pennsylvania 2003: 1303–1371.
- Brockstedt RH, Christiansen P, Mosekilde L. Reconstruction of cortical bone remodelling in untreated primary hyperparathyroidism and following surgery. *Bone* 1995; 16: 109–111.
- Broulík P. Poruchy kalciofosfátového metabolismu. Grada Avicenum 2003.
- Broulík P, Horký K, Pacovský V. Blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Exp. Clin. Endocrinology* 1985; 86: 346–352.
- Broulík P, Horký K, Pacovský V. Effect of parathyroid hormone on plasma renin activity in humans *Horm Metab Res* 1986; 18: 490–492.
- Broulík P, Pacovský V, Štěpán J. Primary hyperparathyroidism and hyperuricaemia are associated but not correlated with indicators of bone turnover. *Clin Chim Acta* 1987; 170: 195–198.
- Broulík P, et al. Analysis of 645 patients with primary hyperparathyroidism with special references to cholelithiasis. *Internal medicine* 2005; 44: 917–921.
- Brown EM. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism *J Bone Miner Res* 2002; 17: 24–29.
- Garcia de la Torre N, Wass JA, Turner HE. Parathyroid adenomas and cardiovascular risk. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 309–322.
- Libánský P, Adámek S, Broulík P, et al. Surgical contribution to the management of primary hyperparathyroidism. *Prague med Rep* 2004; 105: 270–278.
- Hindie E, de LV, Melliere D, et al. Parathyroid gland radionuclide scanning-methods and indications. *Joint Bone Spine* 2002; 69 (1): 28–36.
- Rubin MR, Maurer MS, et al. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism *J. Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3326–3330.
- Silverberg SJ, Brown I, Bilezikian JP. Youthfulness as a criterion for surgery in primary hyperparathyroidism *Am J Med* 2002; 113: 681–684.
- Silverberg SJ, Bilezikian JP. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in the United States. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (eds). *The parathyroids* 2nd ed Raven Press, New York NY, USA 2001: 349–360.
- Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 485–491.
- Vašátko T, Čáp J. Asymptomatická primární hyperparatyreóza – operovat, či neoperovat? *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, Výživa* 2006; 9: 34–39.
- Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashita H, et al. Parathyroid scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI and ^{123}I subtraction a comparison with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Nucl med Commun* 2003; 24: 755–762.