

Zespół głodnych kości: biochemiczne i kliniczne czynniki ryzyka

Hungry bone syndrome: biochemical and clinical risk factors

Ewa Kozłowska¹, Olga Ciepiela²

¹Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Pierwotna nadczynność przytarczyc jest najczęstszą przyczyną hiperkalcemii. Najskuteczniejszą metodą jej leczenia jest chirurgiczne usunięcie gruczolów nadmiernie produkujących PTH. Efektem ubocznym udanej paratyroidektomii może być zespół głodnych kości, czyli stan ciężkiej, pogłębiającej się hipokalcemii. Znacznie podwyższone stężenia wapnia i PTH we krwi przed operacją, duża masa guza, rozpoznana wcześniej osteoporoza, a także wiek powyżej 61 lat w dniu operacji zwiększają ryzyko wystąpienia zespołu tzw. głodnych kości u chorych. Przedoperacyjna suplementacja witaminy D u pacjentów z jej niedoborem, oraz długotrwała terapia bisfosfonianami pozwalają na lepszą kontrolę hipokalcemii i metabolizmu kostnego.

Abstract

Primary hyperparathyroidism remains the first cause of hypercalcaemia. Parathyroid surgery is the most efficient treatment of primary hyperparathyroidism, however surgery entails risk of development of a Hungry Bone Syndrome (HBS) – rapid, profound, and prolonged hypocalcaemia. The risk factors of HBS are significantly elevated calcium and PTH concentration in plasma, large tumor mass, previously diagnosed osteoporosis and age over 61 years old before surgery. Pre-surgery supplementation of vitamin D3 and long-term therapy with bisphosphonate allows for more efficient control of hypocalcaemia and bone metabolism after surgery.

Słowa kluczowe: hipokalcemia, pierwotna nadczynność przytarczyc, zespół głodnych kości,

Key words: hungry bone syndrome, hypocalcaemia, primary hyperparathyroidism,

Wstęp

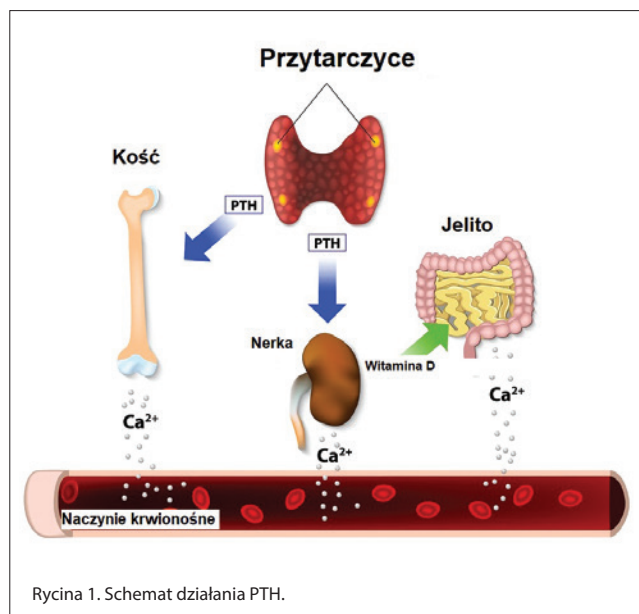
Zespół głodnych kości (HBS; *Hungry Bone Syndrome*) został po raz pierwszy opisany w 1948 roku przez F. Albrighta i E.C. Reifensteina. Może on wystąpić u chorych poddanych chirurgicznemu leczeniu pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP) – paratyroidektomii. Zespół głodnych kości charakteryzuje się ciężką (stężenie wapnia w surowicy < 2,1 mmol/l), przedłużającą się (dłużej niż 4 dni po operacji) hipokalcemią. Znacznie podwyższone stężenia wapnia i parathormonu (PTH) w osoczu przed operacją, duża masa guza (powyżej 4 gramów), rozpoznana wcześniej osteoporoza, a także wiek powyżej 61 lat w dniu operacji resekcyjnej przytarczyc powodują większe ryzyko wystąpienia HBS u chorych [1]. Wśród czynników ryzyka wymienia się również przedoperacyjne, wysokie stężenia fosfatazy alkalicznej (ALP) i osteokalcyny, a także obniżony poziom magnezu i albuminy we krwi [2].

W pierwotnej nadczynności przytarczyc hiperkalcemia spowodowana jest głównie nasiloną przebudową kości i zwiększoną reabsorpcją wapnia w kanalikach nerkowych. Po zabiegu paratyroidektomii ustaje wpływ podwyższonego stężenia PTH na gospodarkę wapniową. Nadmierna aktywność osteoklastów zostaje

ograniczona, natomiast nasila się aktywność osteoblastów, co powoduje szybki i znaczny pobór wapnia przez kości predysponujący do wystąpienia pełnoobjawowej hipokalcemii [3].

Pierwotna nadczynność przytarczyc

Parathormon wydzielany przez cztery przytarczycy jest kluczowym hormonem dla gospodarki wapniowo-fosforanowej. Czynnikiem warunkującym wrażliwość komórek przytarczyc na wahania stężenia jonów wapniowych w surowicy jest aktywna postać witaminy D, kalcytriol. Wydzielanie parathormonu powoduje zależną od osteoklastów resorpcję wapnia z kości, stymuluje zwrotne wchłanianie wapnia w kanalikach nerkowych, a także hamuje wydalanie fosforanów przez nerki. Parathormon, indukując hydroksylację 25-OH witaminy D do jej aktywnej formy 1,25-(OH)₂D₃, pośrednio zwiększa wchłanianie wapnia w jelitach. Schemat działania PTH przedstawia rycina 1. Skutkiem działania PTH jest hiperkalcemia [4]. Pierwotna nadczynność przytarczyc jest najczęstszą przyczyną hiperkalcemii – zaburzenia, które jest coraz częściej wykrywane dzięki szerokiej dostępności badań laboratoryjnych, które umożliwiają rozpoznanie PNP przed wystąpieniem jej objawów [5].



Hiperkalcemię definiuje się jako stan podwyższonego stężenia wapnia całkowitego w surowicy powyżej 2,75 mmol/l. Łagodna hiperkalcemia ($Ca < 3,0$ mmol/l) jest najczęściej bezobjawowa. W przebiegu umiarkowanej i ciężkiej hiperkalcemii (stężenie wapnia całkowitego powyżej 3,5 mmol/l) obserwowane są objawy ze strony nerek (m.in. hiperkalciuria), układu sercowo-naczyniowego (m.in. tachykardia), układu pokarmowego (m.in. zapalenie trzustki) czy ośrodkowego układu nerwowego (m.in. zaburzenia orientacji, śpiączka). Kiedy stężenie wapnia całkowitego w surowicy przekroczy 3,5 mmol/l rozpoznawany jest przełom hiperkalcemiczny.

Częstość występowania PNP w krajach zachodnich wzrasta i waha się między 0,2% a 1,0% populacji, trzykrotnie częściej występuje ona u kobiet. Pierwotna nadczynność przytarczyc może wystąpić w każdym wieku, jednakże u osób po 55 roku życia częstość występowania wzrasta do 2%. Niedawne doniesienia pokazują, że wśród chorób endokrynologicznych PNP ustępuje częstością jedynie cukrzycy, chorobom tarczycy, oraz zespołowi policystycznych jajników [6, 7, 8].

Paratyroidektomia

W obecnej praktyce klinicznej usunięcie chorobowo zmienionych gruczołów (paratyroidektomia) jest najlepszym sposobem leczenia pierwotnej nadczynności przytarczyc i powoduje trwałe ustąpienie choroby. Leczenie farmakolo-

giczne kalcymimetykami wiąże się z dużymi kosztami i daje ograniczone korzyści, nie dowiedziono bowiem regresji guzków przytarczyc wydzielających PTH w czasie ich podawania. Celem chirurgicznego leczenia PNP jest usunięcie gruczołaka przytarczyc lub ich nadmiernej ilości, tak aby zmniejszyć długotrwałe skutki powodujące demineralizację kości i negatywny wpływ wysokich stężeń wapnia w surowicy na homeostazę organizmu oraz uzyskać u pacjenta normokalcemię [9]. Głównym problemem w chirurgii nadczynności przytarczyc jest określenie która przytarczyca odpowiada za nadmierną produkcję PTH. Przed zabiegiem chirurgicznym potrzebne jest zazwyczaj przeprowadzenie badań obrazowych (RTG, scyntygrafia, USG, TK) ułatwiających lokalizację przytarczyc. „Złotym standardem” jest obustronna eksploracja szyi, uwidaczniająca wszystkie cztery gruczoły, ponieważ ich morfologia decyduje o konieczności ich usunięcia. Odsetek wyleczeń PNP w przypadku stosowania tej techniki wynosi 90-95%. Śródoperacyjne monitorowanie stężeń PTH jest uważane za bardzo istotne w operacjach przytarczyc, i stanowi potwierdzenie, że została usunięta całość nadmiernie wydzielającej tkanki gruczołowej.

Udana paratyroidektomia powoduje nagły spadek PTH (ze względu na krótki okres półtrwania), który jest monitorowany śródoperacyjnie. Okres półtrwania PTH jest niezależny od funkcji nerek. Parathormon ulega szybkiemu metabolizmowi (poniżej 4 minut) w nerce i w wątrobie poprzez enzymatyczne rozdzielanie na dwa fragmenty: biologicznie aktywny N-końcowy fragment i nieaktywny C-końcowy fragment parathormonu.

Testy do oznaczania Intact-PTH umożliwiają pomiar kinetyki zmian stężenia tego hormonu, ponieważ przeciwciała skierowane są wobec nienaruszonej cząsteczki (1-84 aminokwasów) i N-końcowego fragmentu PTH (7-84 aminokwasów), podczas gdy nie reagują krzyżowo z nieaktywnym fragmentem C-końcowym. Próbkę krwi można analizować przy użyciu testów PTH STAT, w których skrócono czas inkubacji mieszaniny reakcyjnej o połowę w porównaniu do testów standardowych, co jest istotne dla całkowitego czasu trwania zabiegu operacyjnego [10]. Stężenie PTH jest dwukrotnie mierzone w czasie operacji:

- Próbkę nr 1: przed rozpoczęciem zabiegu chirurgicznego
- Próbkę nr 2: 15 minut po usunięciu gruczołaka

Spadek stężenia PTH w próbce numer 2 uznaje się za istotny, kiedy wynosi 50% stężenia wyjściowego przed wycięciem gruczołaka. Stężenie PTH obniża się zazwyczaj do wartości prawidłowych (15-65 pg/ml) [11].

Tabela I. Kliniczne objawy hipo- i hiperkalcemii.

Objawy hipokalcemii	Objawy hiperkalcemii
omdlenia	zmęczenie
mrowienie/drętwienie palców	osłabienie
zastoinowa niewydolność serca	polidypsja
skurcze mięśni (kończyn górnych i dolnych)	poliuria
świszczący oddech (ze skurczem oskrzeli)	odwodnienie
zmiany głosu (skurcz krtani)	nudności i/lub wymioty
drażliwość	zaparcia
zmienność nastrojów, depresja	bóle kości
napady padaczkowe i/lub niekontrolowane ruchy	zmienność nastrojów

Zespół głodnych kości

Zespół głodnych kości jest powikłaniem chirurgicznego usunięcia przytarczyc, mogącym wystąpić, kiedy nagłemu obniżeniu stężenia PTH towarzyszy zwiększone pobieranie wapnia przez kości. Wówczas zanika również stymulacja kanalików nerkowych do zwrotnego wchłaniania wapnia w nerkach. Efektem takich zmian w metabolizmie wapnia jest hipokalcemia, która może powodować objawową tężyzkę. W tabeli I przedstawiono kliniczne objawy hipo- i hiperkalcemii.

Szacuje się, że po zabiegu paratyroidektomii ciężka hipokalcemia występuje średnio u 12% pacjentów (z szerokim zakresem występowania od 4 do 87%). Długotrwała hipokalcemia może powodować zagrożenie życia i wymagać intensywnej terapii. Należy zauważyć, że najczęstsze, łagodne objawy tężyczki występują jeszcze przy stężeniach wapnia mieszczących się w zakresie wartości referencyjnych.

Przedłużająca się hiperkalcemia, wtórnie do PNP może zmniejszać wrażliwość receptorów wapniowych, a stan względnej hipokalcemii może wystąpić wkrótce po wycięciu przytarczyc, powodując mrowienie i drętwienie palców i/lub ust.

Wartość predykcyjna badań wykonywanych przedoperacyjnie (wapń, PTH, fosfataza alkaliczna, albumina, magnez) w celu oszacowania ryzyka wystąpienia HBS jest kwestionowana, ale dotychczasowe badania wskazują na większe prawdopodobieństwo wystąpienia HBS przy dużych odchyleniach tych wskaźników od wartości przyjętych za prawidłowe. W ciągu 3-4 dni od udanej paratyroidektomii stężenie wapnia może zmniejszyć się poniżej poziomu 2,1 mmol/l. U pacjentów z HBS obniżenie stężenia wapnia jest postępujące i parametr ten osiąga wartości znacznie poniżej tego poziomu. Spadek stężenia wapnia zależy od przedoperacyjnego stężenia PTH i związanego z nim przebudowy kostnej. Po zabiegu zmniejsza się również stężenie fosforanów w surowicy, a aktywność fosfatazy alkalicznej może pozostać podwyższona przez kilka miesięcy, ze względu na jej udział w kościotworzeniu. Dotychczasowe badania dowiodły, że stężenie osteokalcyny, markera kościotworzenia, jest wysokie nawet do roku po operacji u osób z ciężką osteoporozą rozpoznaną przed zabiegiem.

Nasilenie kościotworzenia jest konsekwencją chirurgicznego wyleczenia pacjenta, a udokumentowany wzrost gęstości mineralnej kości może wynosić średnio o 35 – 131% w ciągu roku [12]. Zmiany w strukturze kości można zaobserwować dzięki badaniom obrazowym.

Czynniki ryzyka wystąpienia HBS

Wiek w czasie operacji

Wiek operowanych chorych jest czynnikiem ryzyka wystąpienia HBS. Brasier i Nussbaum [13] w grupie 198 pacjentów z PNP wykazali, że osoby z HBS były średnio o 10 lat starsze niż osoby bez pooperacyjnych komplikacji (odpowiednio 61 ± 3 i 51 ± 1 lat, $p < 0,05$).

Wyniki badań laboratoryjnych

Pacjenci, u których rozwinął się HBS mieli przed operacją wyższe stężenie wapnia w surowicy i prawie dwukrotnie wyższe stężenie PTH ($95,8 \pm 16,6$ vs $54,0 \pm 2,76$ pg/ml) oraz wyższą aktywność fosfatazy alkalicznej ($68,2 \pm 15,0$ vs $38,2 \pm 1,5$ IU/l) w porównaniu do osób, u których nie stwierdzono komplikacji po zabiegu. Z kolei Jakubauskas i Beisa [14] w swojej pracy wykazali, że u 90 % pacjentów z przedoperacyjnym poziomem PTH większym niż 45 pmol/L ($424,3$ pg/ml), w okresie pooperacyjnym stwierdzono zespół głodnych kości.

Kaderli i Riss sugerują, że nie tylko przedoperacyjne stężenie PTH, ale również niskie stężenia magnezu i albuminy mogą być przy-

datne w szacowaniu ryzyka wystąpienia HBS. Zespół ten wykazał, że u osób z zespołem głodnych kości występuje niskie stężenie albuminy i magnezu – ten ostatni parametr osiąga najniższe stężenia u osób z zaawansowaną chorobą kości [15].

Gęstość mineralna kości

Wykazano, że gęstość mineralna kości przed operacją jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju HBS. Czternaście z osiemnastu opisów przypadków na temat zespołu głodnych kości rzeczywiście potwierdza nieprawidłowości w strukturze tkanki kostnej szkieletu, takie jak: zmiany lityczne, guzy brunatne, mikrozlamania. Dystrofię kości spowodowaną nadczynnością przytarczyc zaobserwowano u 47-100% chorych z HBS, a zespół głodnych kości był potwierdzony u 25-90 % pacjentów z radiologicznymi dowodami choroby kości związanej z PNP w porównaniu z tylko 0-6% pacjentów bez obserwowanych zmian szkieletowych.

Objętość i masa patologicznej przytarczycy

Duże badanie na 198 pacjentach z PNP wykazało, że objętość i waga usuniętych gruczolaków przytarczyc były znacznie większe u pacjentów, u których rozwinął się HBS w porównaniu z pacjentami z nieskomplikowanym przebiegiem pooperacyjnym (odpowiednio objętość 5 ± 1 i $1 \pm 0,2$ cm³, $p < 0,05$ i waga 4 ± 1 i $2 \pm 0,2$ g, $p < 0,05$). Zamboni i Folse [16] wykazali, że u 11 z 16 pacjentów z pojedynczym gruczolakiem > 2 gramów wystąpiła pooperacyjna hipokalcemia w porównaniu z tylko 3 z 21 pacjentów z pojedynczym gruczolakiem < 1 grama ($p < 0,001$).

Kontrola HBS

Po paratyroidektomii u chorych z PNP dochodzi do nagłego spadku stężenia wapnia we krwi. Hipokalcemia może się pogłębiać w konsekwencji nasilonej przebudowy kości z przewagą kościotworzenia. Kontrola pacjenta z zespołem głodnych kości powinna uwzględniać jego zwiększone zapotrzebowanie na wapń w sytuacji kryzysowej jak i długoterminową suplementację. Ponieważ hipokalcemia po operacji uwidacznia się gwałtownie, powinna być monitorowana w ciągu kilku pierwszych godzin od zabiegu. Kolejne pomiary stężenia wapnia we krwi pozwalają na ocenę tendencji spadku jego stężenia. Dodatkowo powinno się monitorować stężenia fosforanów i magnezu w surowicy. Objawy tężyczki mogą wystąpić jeszcze przy prawidłowym stężeniu wapnia, w sytuacji hipokalcemii względnej.

Objawy funkcjonalnej niedoczynności przytarczyc może nasilać zarówno niedobór magnezu (w przypadku cukrzycy, stosowania leków moczopędnych czy alkoholizmu) jak i jego nadmiar (suplementacja magnezu u osób z przewlekłą chorobą nerek, stosowanie środków przeczyszczających). Ponadto magnez może hamować uwalnianie PTH poprzez aktywację pozakomórkowych receptorów wapniowych, efekt podobny do działania wapnia [17]. Dowiedziono, że wysokie stężenia fosforanów w surowicy stymulują transkrypcję genu dla hormonu i wydzielanie PTH niezależnie od poziomu wapnia i/lub poziomu kalcytoniny we krwi. W leczeniu zespołu głodnych kości stosowana jest doustna suplementacja dużymi dawkami wapnia (do 12 gramów dziennie). W ostrej postaci choroby stosuje się dożylnie glukonian wapnia,

aż do ustąpienia objawów tężyczkii. Zalecany jest monitoring elektrokardiograficzny pacjenta przy dożylnym podawaniu wapnia, aby zapobiec ryzyku zaburzeń rytmu serca, które mogą wystąpić przy zbyt szybkim wyrównaniu kalcemii [18].

Konieczne jest jednoczesne podawanie aktywnej formy witaminy D, kalcytriolu, aby wspomagać zapotrzebowanie remineralizowanej kości. Przywrócenie prawidłowych stężeń fosforanów następuje zwykle po normalizacji stężenia wapnia w surowicy. Magnez należy uzupełniać tylko w przypadku hipomagnezemii. Prawidłowe stężenie magnezu jest niezbędne do wyeliminowania hipokalcemii [19].

Oznaczanie biochemicznych wskaźników przebudowy kości jest przydatne do oceny stanu metabolicznego tkanki kostnej; ich normalizacja jest wskaźnikiem stabilnego stanu HBS. Powrót do prawidłowego metabolizmu wapnia i tkanki kostnej może wymagać nawet kilku miesięcy, często pacjenci potrzebują suplementacji wapnia i witaminy D nawet przez 12 miesięcy.

Zapobieganie HBS

Ponieważ niedobór witaminy D wykryto aż u 76% pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc, uznano, że jest on czynnikiem ryzyka rozwoju pooperacyjnej hipokalcemii i zespołu głodnych kości [20]. Przedoperacyjna suplementacja witaminy D u pacjentów z jej niedoborem, powoduje obniżenie stężenia PTH, lepszą kontrolę hipokalcemii i metabolizmu kostnego [21]. Suplementacja wapnia i witaminy D jest również wskazana po zabiegu paratyroidektomii, aby zmniejszyć ryzyko rozwoju HBS [22]. Wzmoczoną resorpcję kości można powstrzymać stosując terapię bisfosfonianami. Leki te są obecnie stosowane w zaburzeniach metabolizmu tkanki kostnej związanych z mobilizacją wapnia (zwiększoną resorpcją), ze względu na ich rolę hamującą osteoklasty i działanie remineralizacyjne. Sugeruje się również, że stosowanie wlewu bisfosfonianów w niskich dawkach 1-2 dni przed paratyroidektomią może zmniejszać ryzyko rozwoju HBS [23].

Podsumowanie

Zarówno w łagodnej jak i w ciężkiej postaci pierwotnej nadczynności przytarczyc zabieg paratyroidektomii pozwala znormalizować stężenia wapnia i PTH we krwi. W efekcie zmniejsza się resorpcja a zwiększa gęstość mineralna kości. Jednak znacznie podwyższone stężenia wapnia i PTH przed zabiegiem oraz duża masa i objętość guza zwiększają ryzyko wystąpienia pooperacyjnego zespołu głodnych kości. Częstość występowania HBS wydaje się zmniejszać w czasie, prawdopodobnie dzięki wczesnemu wykrywaniu hiperkalcemii i przeprowadzaniu paratyroidektomii we wczesnych etapach rozwoju guza. Na zmniejszenie częstości występowania HBS wpływają również możliwość oceny metabolizmu kostnego poprzez oznaczanie biochemicznych wskaźników przebudowy kości i odpowiednie leczenie przedoperacyjne prowadzone u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc. Diagnostyka HBS opiera się przede wszystkim na cyklicznym monitorowaniu stężenia wapnia we krwi u osób po paratyroidektomii i wykryciu postępującej hipokalcemii. Leczenie wymaga dożylnego (w przypadku ciężkiej postaci) lub doustnego (postać łagodna) podawania preparatów wapnia. Długoterminowe stosowanie bis-

fosfonianów i suplementacja aktywnej witaminy D mogą stanowić profilaktykę HBS i powinny być rozważane w przypadku pacjentów z rozpoznaną PNP, kwalifikowanych do zabiegu operacyjnego.

Piśmiennictwo

- Ghilardi G, De Pasquale L. Hungry Bone Syndrome after Parathyroidectomy for Primary Hyperthyroidism. *Surgery Curr Res.* 2014; 4: 168.
- Kaderli RM, Riss P, Geroldinger A, et al. Primary hyperparathyroidism: Dynamic postoperative metabolic changes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 88(1): 129-138.
- Kaya C, Tam AA, Dirikoç A, et al. Hypocalcemia development in patients operated for primary hyperparathyroidism: Can it be predicted preoperatively? *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60(5): 465-471.
- Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT Jr, et al. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(2): 333-334.
- Gurrado A, Piccinni G, Lissidini G, et al. Hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism – a systematic literature review and case report. *Endokrynol Pol.* 2012; 63(6): 494-502.
- Eigelberger MS, Clark OH. Surgical approaches to primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000; 29(3): 479-502.
- Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, et al. AACE/AES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract.* 2001; 7(3): 202-220.
- Adami S, Marocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002; 17 Suppl 2: N18-23.
- Leiker AJ, Yen TW, Eastwood DC, et al. Factors that influence parathyroid hormone half-life: determining if new intraoperative criteria are needed. *JAMA Surg.* 2013; 148(7): 602-606.
- Informacja o produkcie Elecsys PTH STAT, www.usdiagnostics.roche.com
- Kobiela J, Dariusz Ł, Stróżyk A, et al. From four-parathyroid gland exploration to a minimally invasive technique. Minimally invasive parathyroidectomy as a current approach to surgery for primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol.* 2014; 65(3): 240-249.
- Yong TY, Li JY. Mediastinal parathyroid carcinoma presenting with severe skeletal manifestations. *J Bone Miner Metab.* 2010; 28(5): 591-594.
- Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med.* 1988; 84(4): 654-660.
- Jakubauskas M, Beiša V, Strupas K. Risk factors of developing the hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Acta Med Litu.* 2018; 25(1): 45-51.
- Kaderli RM, Riss P, Dunkler D, et al. The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178(1): 1-9.
- Zamboni WA, Folse R. Adenoma weight: a predictor of transient hypocalcemia after parathyroidectomy. *Am J Surg.* 1986; 152(6): 611-615.
- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008; 359(4): 391-403.
- Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ.* 2008; 336(7656): 1298-1302.
- Natsui K, Tanaka K, Suda M, et al. Oxyphil parathyroid adenoma associated with primary hyperparathyroidism and marked post-operative hungry bone syndrome. *Intern Med.* 1996; 35(7): 545-549.
- Bollerslev J, Marocci C, Sosa M, et al. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165(6): 851-864.
- Rolighed L, Bollerslev J, Mosekilde L. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism. *Curr Drug Saf.* 2011; 6(2): 100-107.

22. Carsote M, Paduraru DN, Nica AE, et al. Parathyroidectomy: is vitamin D a player for a good outcome? J Med Life. 2016; 9(4): 348-352.
23. Jain N, Reilly RF. Hungry bone syndrome. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017; 26(4): 250-255.

Autor do korespondencji:

mgr Ewa Kozłowska
Laboratorium Centralne
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne WUM
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel. +48 22 5992414
e-mail: ewa2024@wp.pl

Otrzymano: 15.10.2018

Akceptacja do druku: 25.01.2019

Nie zgłoszono sprzeczności interesów

