



Alendronate Increases Bone Mineral Density in Patients with Symptomatic Primary Hyperparathyroidism

Waldemar Misiorowski

Department of Endocrinology, Medical Center of Postgraduate Education, Warsaw

Abstract

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is often associated with low bone mineral density (BMD). An open-labeled, prospective trial was conducted to determine whether alendronate (ALN), 10 mg daily, maintains or improves BMD in patients with advanced PHPT. All patients had symptomatic PHPT and met surgical guidelines however refused surgery. Nineteen patients were treated with alendronate for 2 years. The primary outcome index, BMD, was measured at the lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) every 6 months by dual-energy x-ray absorptiometry. Serum calcium, phosphorus and PTH, and urinary calcium excretion were monitored every 3 months. Treatment with alendronate over 2 years was associated with a significant ($5.3 \pm 0.4\%$; $p < 0.01$) increase in LS BMD in comparison with baseline. FN BMD

increased significantly at 24 months with alendronate by $2.5\% \pm 0.7$ ($p < 0.01$) from baseline. Serum calcium, phosphorus and PTH, and urine calcium excretion did not change with alendronate therapy. In PHPT, alendronate significantly increases BMD at the LS and FN at 24 months from baseline values with stable serum calcium and PTH levels. Alendronate may be a useful alternative to parathyroidectomy in symptomatic PHPT among those with low BMD, who are candidates for surgery but either decline or for whom surgery is contraindicated.

(*Pol J Endocrinol* 2005; 6(56): 871-875)

Key words: alendronate, primary hyperparathyroidism, bone mineral density

Alendronian zwiększa gęstość mineralną kości u chorych z objawową pierwotną nadczynnością przytarczyc

Waldemar Misiorowski

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Streszczenie

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) często prowadzi do znacznego ubytku masy kostnej. Celem otwartego, prospektywnego badania była ocena, czy leczenie alendronianem wpłynie korzystnie na gęstość mineralną kości pacjentów z zaawansowaną PNP. Wszyscy badani mieli rozpoznaną objawową PNP i spełniali kryteria leczenia operacyjnego, na które nie wyrazili zgody. 19 chorych było leczonych alendronianem w dawce 10 mg dziennie przez 2 lata. Gęstość mineralna kości trzonów kręgow łędźwiowych (LS) i szyjki kości udowej (FN) oceniano metodą DXA co 6 miesięcy. Stężenie wapnia, fosforanów i PTH w surowicy oraz dobowe wydalanie wapnia w moczu oceniano co 3 miesiące. Leczenie alendronianem spowodowało po dwóch latach znamienny wzrost gęstości mineralnej kości o $5.3 \pm 0.4\%$; $p < 0.01$ w LS i o $2.5\% \pm 0.7$; $p < 0.01$ w FN w stosunku do wartości wyjściowych. Leczenie nie miało wpływu na stężenie wapnia, fosforanów i PTH w surowicy oraz na dobowe wydalanie wapnia z moczem. Alendronianem może stanowić skuteczną i bezpieczną alternatywę paratyroidektomii u tych pacjentów z objawową PNP i zaawansowanym zanikiem kostnym, u których istnieją

przeciwwskazania do leczenia operacyjnego, lub którzy na leczenie operacyjne się nie zgadzają.

(*Endokrymol Pol* 2005; 5(56): 871-875)

Słowa kluczowe: alendronian, pierwotna nadczynność przytarczyc, gęstość mineralna kości

Kiedy pierwotną nadczynność przytarczyc rozpoznawano w oparciu o klasyczny obraz kliniczny: kamieć moczową i typowe zmiany kostne, konieczność leczenia operacyjnego nie budziła kontrowersji. Upowszechnienie zautomatyzowanych metod oznaczania stężenia wapnia w surowicy spowodowało w ciągu ostatnich trzydziestu lat dramatyczną zmianę profilu klinicznego choroby: od postaci objawowej do postaci podklinicznych, rozpoznawanych jedynie w oparciu o wyniki badań biochemicznych. Obecnie nawet do 80% chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc stanowią pacjenci bez żadnych dolegliwości lub z szeroko rozpowszechnionymi, niespecyficznymi schorzeniami jak zespoły nerwicowe, nadciśnienie tętnicze czy bóle krzyża. Uważa się, że jedynie u 30 – 40% pacjentów z podkliniczną nadczynnością przytarczyc w miarę upływu czasu dochodzi do rozwoju klasycznych objawów choroby [1]. Wieloletnie obserwacje chorych z subkliniczną nadczynnością przytarczyc wskazują na znamienny wzrost ryzyka złamań kości i chorób układu sercowo – naczyniowego oraz ryzyko przedwczesnej śmierci. W trakcie dwóch konferencji uzgodnień, które odbyły się pod auspicjami Narodowych Instytutów Zdrowia, Bethesda, USA, ustalono ściśle wskazania do leczenia operacyjnego bezobjawowej nadczynności przytarczyc [2,3]. Pomimo proponowanych kryteriów NIH, istnieje wyraźna rozbieżność postaw terapeutycznych, szczególnie wobec chorych z „bezobjawową” pnp: od skrajnie zachowawczych po chęć operowania wszystkich [4,5]. Jednocześnie część chorych z nadczynnością przytarczyc nie ma poczucia choroby i nie zgadza się na proponowane leczenie operacyjne, zaś w grupie osób starszych współistniejące obciążenia zdrowotne często poddają w wątpliwość jego zasadność.

Wobec narastającej potrzeby ustalenia standardu postępowania nieoperacyjnego, które mogłoby stanowić zadowalającą alternatywę dla chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc, konferencje uzgodnień NIH podsumowały informacje na ten temat [2,3]. W oparciu o istniejące dane uznano, że dotychczasowe próby leczenia zachowawczego: raloksifenem, kalcimimetykami czy bisfosfonianami [6-20] są zachęcające, ale nie dają podstaw do powszechnego stosowania. Pierwszy skuteczny kalcimimetyk, Cinacalcet (Amgen, USA), zarejestrowany do leczenia drugorzędowej nadczynności przytarczyc u chorych z niewydolnością nerek oraz do objawowego zwalczania hiperkalcemii w przebiegu raka przytarczyc, hamuje sekrecję PTH i obniża stężenie wapnia w surowicy także u chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc, ale nie poprawia stanu układu kostnego [19,20].

Szczególnym zainteresowaniem cieszą się bisfosfoniany, zwiększające masę kostną i redukujące ryzyko złamań u chorych z osteoporozą. Obniżenie gęstości masy kostnej, stwierdzone metodą densy-

tometrii DXA stanowi często jedyną manifestację pierwotnej nadczynności przytarczyc [21,22]. Jednocześnie, pamiętać należy, że zanik kostny w przebiegu nadczynności przytarczyc różni się od osteoporozy pomenopauzalnej. Pierwsze badania nad stosowaniem „starych” bisfosfonianów w pnp prowadzili Shane et al. [11] i Hamdy et al. [12]. W ostatnim czasie ukazały się wyniki badań oceniających przydatność aminobisfosfonianów, głównie alendronianu, potwierdzające korzystny wpływ leczenia na gęstość kości i wskaźniki metabolizmu kostnego u pacjentów z subkliniczną pnp [13-17].

Cel pracy

Celem prowadzonych przez nas badań była ocena wpływu przewlekłego leczenia alendronianem sodu na gęstość mineralną kości i wskaźniki biochemiczne u chorych z objawową pierwotną nadczynnością przytarczyc.

Pacjenci i metody

Badaliśmy 19 chorych: 14 kobiet i pięciu mężczyzn, z rozpoznaniem pierwotnej nadczynności przytarczyc ustalonym w oparciu o podwyższone stężenia wapnia i PTH intact w surowicy, po wykluczeniu rodzinnej hiperkalcemii hipokalcjuriycznej (FHH). U wszystkich badanych stwierdzono obecność „klasycznych” objawów pnp: u 17 osób kamieć nerkową, u 5 osób objawy *osteitis fibrosa cystica* (torbiele kostne, resorpcja podokostnowa). U wszystkich badanych stwierdzono znaczne obniżenie gęstości mineralnej kości. Wyjściową charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli 1

Tab. 1.
Charakterystyka grupy badanej

| Parametr | Średnia ± SEM |
|------------------------------|---------------|
| Ca _s [mg%] | 11,61 ± 2,46 |
| PTH [pg/ml] | 156,6 ± 72,8 |
| BMD LS [mg/cm ²] | 0,876 ± 0,046 |
| T _{score} LD [SD] | - 2,73 ± 0,34 |
| BMD FN [mg/cm ²] | 0,638 ± 0,05 |
| T _{score} FN [SD] | - 2,85 ± 0,36 |

Badani nie wyrazili zgody na proponowane leczenie operacyjne. U żadnej z osób badanych nie stwierdzono współistnienia innej choroby wpływającej na metabolizm kości. Nikt z badanych nie otrzymywał wcześniej hormonalnego leczenia zastępczego ani leków antyresorpcyjnych. Z badania wykluczono chorych z dolegliwościami z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Wszyscy badani wyrazili pisemnie świadomą zgodę na proponowane postępowanie.

Badani otrzymywali alendronian sodu 10 mg/d, bez suplementacji wapnia lub witaminy D. Stężenia

wapnia, fosforanów w surowicy i dobowe wydalanie wapnia z moczem oznaczano co 3 miesiące (Abbot – Autoanalyzer). Stężenia PTH – intact w surowicy oznaczano metodą immunoradiometryczną co 6 miesięcy. Gęstość mineralną kości trzonów kręgosłupa lędźwiowego (LS) i szyjki kości udowej (FN) nogi niedominującej oceniano metodą DXA co 6 miesięcy (Lunar – Expert, Lunar Radiation Corp. USA).

Analiza statystyczna

Wpływ stosowanego leczenia na gęstość mineralną kości oceniano jako różnicę wartości BMD przed i w kolejnych interwałach czasowych po leczeniu i przedstawiono jako średnią \pm SEM. Dla oceny zmienności statystycznej zmian w stosunku do wartości przed leczeniem zastosowano test t - Studenta dla par powiązanych. W analizie wyników kolejnych badań biochemicznych zastosowano test ANOVA.

Wyniki:

U wszystkich leczonych alendronianem stwierdzono po 12 miesiącach wzrost gęstości mineralnej kości, średnio o $4.2 \pm 0.2\%$ w trzonach kręgów lędźwiowych LS ($p < 0.01$) w stosunku do wartości wyjściowych (ryc. 1A). Po 24 miesiącach wzrost

BMD w kręgach lędźwiowych wyniósł $5.3 \pm 0.4\%$ ($p < 0.01$) w stosunku do wartości przed leczeniem. Gęstość mineralna szyjki kości udowej wzrosła po 12 miesiącach leczenia o $2.1\% \pm 0.3\%$ ($p < 0.01$) i po dwóch latach leczenia o $2.5\% \pm 0.7$ ($p < 0.01$) w stosunku do wartości wyjściowych (ryc. 1B).

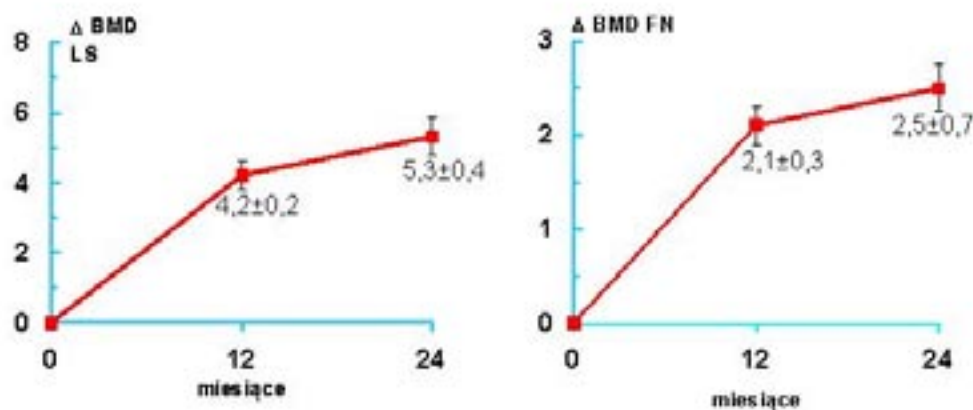
W trakcie dwuletniej obserwacji nie stwierdzono znamienych różnic stężenia wapnia i PTH w surowicy oraz dobowego wydalania wapnia w moczu zarówno w całej grupie badanej, jak i u poszczególnych badanych (Ryc. 2).

W trakcie obserwacji u żadnej z osób badanych nie doszło do istotnego ubytku wzrostu ani klinicznego złamania kości.

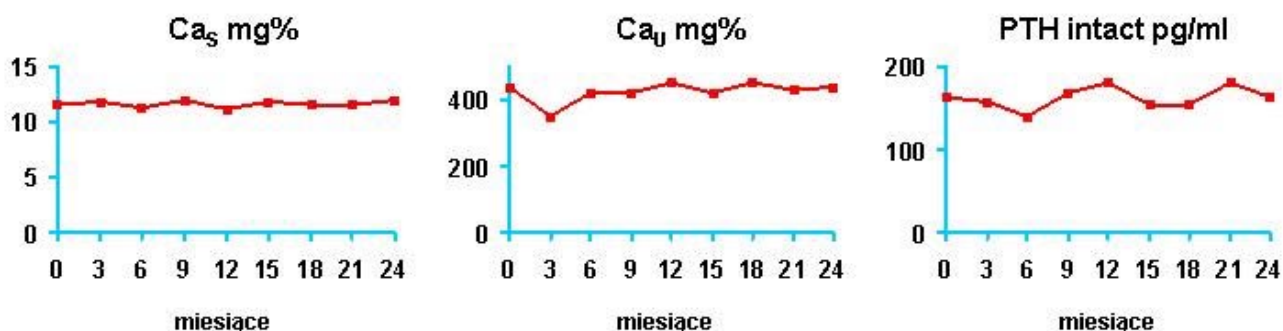
Tolerancja leczenia była dobra. U nikogo z badanych nie obserwowano objawów podrażnienia górnego odcinka przewodu pokarmowego ani innych objawów niepożądanych leczenia alendronianem.

Dyskusja

Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze obserwacje, że leczenie alendronianem może zwiększać gęstość mineralną kości u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc. Dostępne w literaturze dane dotyczą jednak leczenia pacjentów z podklinicznym zaawansowaniem choroby i nie mogą być uogólnione na całą populację chorych [14-17]. Przed-



Ryc. 1. Wpływ leczenia alendronianem na gęstość mineralną kości u pacjentów z p.n.p.



Ryc. 2. Wpływ leczenia alendronianem na wskaźniki biochemiczne u pacjentów z p.n.p.

stawione przez nas wyniki dokumentują wpływ leczenia alendronianem na gęstość mineralną chorych z objawową nadczynnością przytarczyc i zaawansowanym ubytkiem masy kostnej.

Podobnie jak u chorych z subkliniczną nadczynnością przytarczyc, leczenie alendronianem pacjentów z zaawansowaną nadczynnością przytarczyc spowodowało znamienny wzrost gęstości mineralnej kości, zarówno w trzonach kręgów lędźwiowych, jak i w szyjce kości udowej już po 12 miesiącach stosowania. Dalszy wzrost gęstości kości w drugim roku leczenia nie był już tak wyraźny. Należało tego jednak oczekiwać, znacząco zwiększona w przebiegu choroby przez nadmiar PTH przestrzeń remodelingowa kości prawdopodobnie uległa dramatycznemu zmniejszeniu już w czasie pierwszego roku zahamowania remodelingu kostnego przez alendronian [23]. Obserwacja ta jest zgodna nie tylko z wcześniejszymi badaniami, ale także znajduje potwierdzenie w publikowanych obserwacjach wpływu alendronianu na efekt terapeutyczny preparatów parathormonu, stosowanych w leczeniu osteoporozy [24,25].

Wyniki naszych badań są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami nad zastosowaniem alendronianu w leczeniu pierwotnej nadczynności przytarczyc [14-17]. W pierwszym opublikowanym otwartym, nierandomizowanym badaniu obserwacyjnym Hassani et al. [14] wykazali u 19 pacjentów leczonych alendronianem wzrost gęstości mineralnej o 4.8% w kręgach lędźwiowych i o 3.9% w szyjce kości udowej, w porównaniu do 26 pacjentów nieleczonych. Kolejne badania potwierdziły te obserwacje. Rossini et al. [15] wykazali znaczący wzrost BMD o $8.6\% \pm 3\%$ w kręgach lędźwiowych, $4.8 \pm 3.9\%$ w kości udowej i o $1.2 \pm 1.4\%$ w całym ciele po 2 latach leczenia 10 mg alendronianu dziennie. W dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, badaniach zarówno Chow et al. [16] i Khan et al. [17] również wykazali znamienny wzrost gęstości mineralnej kości po 48 tygodniach i dwóch latach leczenia alendronianem. Chociaż przedstawione badania różnią się metodologicznie i sposobem realizacji, we wszystkich badano pacjentów z subkliniczną nadczynnością przytarczyc, a ich wyniki są spójne. Uzyskane przez nas wyniki leczenia alendronianem pacjentów z objawową nadczynnością przytarczyc również pozostają z nimi w zgodności.

Mechanizm, w jakim alendronian zwiększa masę kostną u chorych z nadczynnością przytarczyc wydaje się być podobny do działania alendronianu na kość w osteoporozie pomenopauzalnej. Analogicznie, można by się spodziewać, że obserwowany wzrost gęstości mineralnej kości po leczeniu alendronianem przełoży się – podobnie jak w osteoporozie pomenopauzalnej – na zmniejszenie ryzyka złamań u chorych z nadczynnością przytarczyc. Należy jednak podkreślić, że istnieją znaczące

różnice jakościowe pomiędzy zanikiem kostnym w nadczynności przytarczyc, a osteoporozą. Aby tę hipotezę potwierdzić, konieczne jest kontynuowanie badań na odpowiednio dużej grupie pacjentów, o dostatecznej mocy statystycznej.

Korzystne działanie alendronianu na gęstość mineralną kości nie wiąże się z wpływem na sekrecję PTH i nie zmienia stężenia wapnia w surowicy. Podobnie, brak wpływu leczenia alendronianem na stężenie wapnia i PTH w surowicy w ciągu dwóch lat obserwowali Khan et al. [17]. Rossini et al. [15] opisali przejściowe obniżanie się stężenia wapnia w surowicy w czasie pierwszych 3 – 6 miesięcy leczenia alendronianem, następnie wróciło ono do wartości wyjściowych. Chow et al. [16] po roku stosowania alendronianu wykazali znamienne obniżenie stężenia wapnia w surowicy leczonych chorych, nie stwierdzili zmian stężenia fosforanów ani PTH. Z kolei Hassani et al. [14] obserwowali wzrost stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy u siedmiu pacjentów leczonych alendronianem przez 6 miesięcy. Otwartym pozostaje pytanie, czy zwiększenie dawki dobowej alendronianu spowodowałoby istotne obniżenie stężenia wapnia w surowicy, podobnie jak dożylnie podawanie innych bisfosfonianów – pamidronianu czy zolendronianu, szeroko stosowanych do objawowego zwalczania hiperkalcemii.

Postępujący ubytek masy kostnej i związany z tym wzrost ryzyka złamań stanowi jedno z najważniejszych zagrożeń pierwotnej nadczynności przytarczyc. Silverberg et al. [1] wykazali, że u istotnej części chorych z subkliniczną pierwotną nadczynnością przytarczyc, pierwotnie niespełniających kryteriów leczenia operacyjnego, w dalszej obserwacji dochodzi przede wszystkim do znacznego ubytku masy kostnej. Skuteczne leczenie operacyjne powoduje z kolei odwrócenie tego niekorzystnego zjawiska i znaczny wzrost gęstości mineralnej kości w ciągu kilku następnych lat [26-28]. Możliwość skutecznego farmakologicznego zapobiegania zanikowi kostnemu w przebiegu nadczynności przytarczyc stanowiłaby atrakcyjną alternatywę terapeutyczną. W świetle zgromadzonych danych alendronian może stanowić taką alternatywę. Należy jednak podkreślić, że wzrost gęstości mineralnej kości po paratyroidektomii jest znacznie większy niż osiągniany w trakcie leczenia alendronianem. Co więcej, leczenie alendronianem nie powoduje obniżenia stężenia wapnia czy PTH w surowicy – jest to więc jedynie postępowanie objawowe, przeciwdziałające jednej z manifestacji pierwotnej nadczynności przytarczyc, podczas gdy sama choroba pozostaje, niewyleczona. Przedstawione wyniki badań stanowią mimo tych zastrzeżeń istotny postęp. Choroba często dotyczy osób w wieku podeszłym, z licznymi zagrożeniami zdrowia zwiększającymi ryzyko leczenia operacyjnego. Natomiast, u tych chorych właśnie zanik

kostny jest podstawową manifestacją kliniczną nadczynności przytarczyc. Leczenie alendronianem może wówczas stanowić skuteczną i bezpieczną metodę przeciwdziałania skutkom choroby.

Piśmiennictwo

- Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP 1999 A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 341: 1249-1255
- Potts Jr JT, Fradkin JE, Aurbach GD, Bilezikian JP, Raisz LG, eds 1991 Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 6(Suppl 2): S1-S165.
- Bilezikian JP, Potts Jr JT, Fuleihan GE, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA 2002 Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res* 17(Suppl 2):N2-N11
- Sosa JA, Powe NR, Levine MA, Udelsman R, Zeiger MA 1998 Thresholds for Surgery and Surgical Outcomes for Patients with Primary Hyperparathyroidism: A National Survey of Endocrine Surgeons. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*83: 2658 - 2665.
- Clark OH. 2003 How Should Patients with Primary Hyperparathyroidism Be Treated? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Jul 2003; 88: 3011 - 3014.
- Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell MA, Reid JR 1996 Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 125:360-368
- Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB, Reid IR 2000 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* 160: 2161-2166
- Zanchetta JR, Bogado CE 2001 Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 16:189-191
- Rubin MR, Lee K, Silverberg SJ 2003 Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 17(Suppl 1):SU467
- Rubin MR, Lee K, McMahon D, Silverberg SJ 2003 Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1174-1178
- Shane E, Baquiran DC, Bilezikian JP 1981 Effects of dichloromethylene diphosphate on serum and urinary calcium in primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 95:23-27
- Hamdy NA, Gray RD, McCloskey E, Galloway J, Rattenbury JM, Brown CB, Kanis JA 1987 Clodronate in the medical management of hyperparathyroidism. *Bone* 8(Suppl 1): S69-S77
- Reasner CA, Stone MD, Hosking DJ, Ballah A, Mundy GR 1993 Acute changes in calcium homeostasis during treatment of primary hyperparathyroidism with risedronate. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1067-1071
- Hassani S, Braunstein GD, Seibel MJ, Brickman AS, Geola FL, Pekary AE, Hershman JM 2001 Alendronate therapy of primary hyperparathyroidism. *Endocrinologist* 11:459-464
- Rossini M, Gatti D, Isaia G, Sartori L, Braga V, Adami S 2001 Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 16:113-119
- Chow CC, Chan WB, Li JKY, Chan NN, Chan MHM, Ko GTC, LO KW, Cockram CS 2003 Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 581-587
- Khan AA, Khan LA, Bilezikian JP et al. 2004 Alendronate in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 89(7):3319-3325
- Silverberg SJ, Marriott TB, Bone III HG, Marriott TB, Locker FG, Thys-Jacobs S, Dziem G, Sanguinetti ES, Bilezikian JP 1997 Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 337:1506-1510
- Peacock M, Bilezikian JP, Turner SA, Guo MD, McCary LC, Koenig KG, Shoback DM, Long term treatment with the calcimimetic AMG073 in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). Program of the 84th Annual Meeting of The Endocrine Society, San Francisco, CA, 2002, p 92 (Abstract R21-2)
- Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D 2005 Cinacalcet Hydrochloride Maintains Long-Term Normocalcemia in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*90: 135 - 141.
- Syed ZA, Khan AA 2000 Skeletal effects of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 6:385-388
- Khan A, Bilezikian JP 2000 Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *Can Med Assoc J* 63: 184-187
- Greenspan S, Holland S, Maitland-Ramsey L, Poku M, Freeman A, Yuan W, Kher U, Gertz B 1996 Alendronate stimulation of nocturnal parathyroid hormone secretion: a mechanism to explain the continued improvement in bone mineral density accompanying alendronate therapy. *Proc Assoc Am Phys* 108:230-238
- Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. 2003 The Effects of Parathyroid Hormone, Alendronate, or Both in Men with Osteoporosis. *N Engl J Med* 349:1216-1226
- Black DM, Susan L. Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garner P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ, for the PaTH Study Investigators 2005 The Effects of Parathyroid Hormone and Alendronate Alone or in Combination in Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 349: 1207 - 1215
- Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, Mc-Mahon DJ, Bilezikian JP 1995 Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 80:729- 734
- Utiger RD 1999 Treatment of primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 341:1301-1302
- Misiorowski W, Papierska L, Stachlewska-Nasfeter E, Snochowska H, Zgliczyński S: 2002 Gęstość mineralna kości po skutecznym leczeniu chirurgicznym pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Endokrynologia Pol.* 53: 359 - 348