

Prevalencia y factores de riesgo asociados con el hiperparatiroidismo persistente en receptores de trasplante de riñón

Prevalence and risk factors associated with persistent hyperparathyroidism in kidney transplant recipients

Sofía Conci¹, Lizeth Fabiola Solano Burgos¹, Pablo Antonio Novoa¹, María Angélica Rivoira²

ABSTRACT

Introduction: Secondary hyperparathyroidism (HPT) is a common complication of end-stage chronic kidney disease (CKD). Following kidney transplantation (KT), HPT typically resolves; however, it persists in 10 to 66% of patients one year post-KT, referred to as persistent hyperparathyroidism (HPTp), also known as tertiary HPT, increasing the risk of bone loss and fractures. Several factors may be associated with developing HPTp, but they have yet to be well-defined. Furthermore, there is no consensus on defining the PTHi levels to diagnose HPTp, with KDIGO guidelines recommending initiating treatment when PTHi is >100 pg/ml. **Objectives:** To assess the prevalence of HPTp in the first year post-KT and correlate it with serum calcium (Ca), phosphate (P), alkaline phosphatase (ALP), and renal function. Analyze the risk factors for HPTp development. **Materials and Methods:** An observational, longitudinal, and retrospective study was conducted on patients who received KT at the Nephrology Service of Córdoba Hospital between 2010 and 2019. We included 48 patients with an average age of 42.0 ± 11.8 years and 54% male; the patients' data were obtained from the services' medical

records. Most patients received induction therapy with basiliximab and an immunosuppressive regimen comprising calcineurin inhibitors, mycophenolate, and steroids. The analyzed variables included recipient age, gender, donor type, CKD etiology, dialysis modality, and time on dialysis. PTHi, Ca, P, and ALP levels were recorded at the time of KT, at 6 and 12 months. Renal function was evaluated at one, six, and twelve months. Descriptive statistics were used for the analysis. Group comparisons were made using the Chi-square test and t-test, with p-values <0.05 considered significant. **Results:** The most prevalent CKD etiologies were nephropathies of unknown origin (31%) and nephroangiosclerosis (19%). Twenty-five patients had PTH levels exceeding 300 pg/ml before KT. Ten patients (20%), primarily women, presented HPTp one year post-KT. Longer time on dialysis (47.9 vs. 85.6 months; $p < 0.01$) and older recipient age (40.3 vs. 48.7 years; $p < 0.003$) were associated with the development of HPTp. Other risk factors for HPTp included higher levels of ALP and PTHi at six months post-KT. As expected, these patients tended towards hypercalcemia (10.5 vs. 9.6 mg/dl) and hypophosphatemia (2.5 vs. 3.5 mg/dl). One year post-KT, renal function was similar in both

Correspondencia:
María Angélica Rivoira
ORCID:
0000-0002-7316-1564
mariaangelicarivoira@
yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 14-04-2023
Corregido: 15-08-2023
Aceptado: 12-12-2023

1) Nefrología y trasplante renal, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina

2) Investigación en Ciencias de la Salud, INICSA-CONICET-FCM-UNC, Córdoba, Argentina

groups, with 70% having a glomerular filtration rate between 30-60 ml/min and 30% >60 ml/min. **Conclusion:** The most significant risk factors for HPTp development post-KT were recipient age, time on dialysis, and levels of ALP and PTHi at six months post-KT. 80% of patients resolved HPT after one year of KT. Future strategies should focus on reducing waitlist time and timely management of tertiary HPT before transplantation.

Keywords: Persistent hyperparathyroidism, kidney transplant, prevalence, risk factors

RESUMEN

Introducción: El hiperparatiroidismo (HPT) secundario es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC) en el estadio terminal. Después del trasplante renal (TR) el HPT usualmente remite, sin embargo, se ha demostrado que persiste en el 10 al 66% de pacientes al año del TR, denominado hiperparatiroidismo persistente (HPTp), también conocido como HPT terciario, aumentando el riesgo de pérdida de masa ósea y fracturas. Varios factores pueden estar asociados con el desarrollo de HPTp, pero hasta ahora no están bien definidos. Además, no hay consenso para definir los niveles de PTHi para definir el HPTp, las guías KDIGO recomiendan iniciar el tratamiento cuando la PTHi es >100 pg/ml.

Objetivos: Evaluar la prevalencia de HPTp en el primer año post TR y correlacionarla con calcemia (Ca), fosfatemia (P), fosfatasa alcalina (FA) y función renal. Analizar los factores de riesgo para el desarrollo del HPTp. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo en pacientes que recibieron TR en el Servicio de Nefrología del Hospital de Córdoba entre 2010 y 2019. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas del Servicio. La mayoría de los pacientes recibieron inducción con basiliximab y un régimen inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina, micofenolato y esteroides. Las variables analizadas fueron: edad del receptor del órgano, sexo, tipo de donante, etiología de la ERC, modalidad y tiempo en diálisis. Los niveles de PTHi, Ca, P y FA se registraron en el momento del TR, a los 6 y 12 meses. La función renal se evaluó al mes, 6 y 12 meses. Para el análisis se utilizó estadística descriptiva. La comparación entre los grupos se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado y la prueba t, considerando

significativo el valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Se incluyeron un total de 48 pacientes, la etiología de la ERC más prevalente fue desconocida y nefroangioesclerosis, 31 y 19%, respectivamente. La edad de los pacientes fue de $42,0 \pm 11,8$ años, el 54% eran varones, 25 pacientes tuvieron PTH antes del TR >300 pg/ml. Un total de 10 pacientes, el 20%, la mayoría mujeres, presentaron HPTp al año post TR. El mayor tiempo en diálisis (47,9 vs 85,6 meses; $p < 0,01$) y la mayor edad del receptor (40,3 vs 48,7 años; $p < 0,003$) se asociaron con el desarrollo de HPTp. Otros factores de riesgo asociados con el desarrollo de HPTp fueron niveles más altos de FA y PTHi a los 6 meses posteriores al TR. Como era de esperar, estos pacientes presentaban tendencia a la hipercalcemia (10,5 vs 9,6 mg/dl) e hipofosfatemia (2,5 vs 3,5 mg/dl). Al año después del TR, la función renal era similar en ambos grupos de pacientes, el 70% de todos tenían un filtrado glomerular entre 30-60 ml/min y el 30% >60 ml/min. **Conclusión:** Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de HPTp post-TR fueron la edad del paciente, el tiempo en diálisis, los niveles de FA y PTHi a los 6 meses post-TR. El 80 % de los pacientes resolvió el HPT después de un año del TR. Las estrategias futuras deben centrarse en acortar el tiempo en lista de espera y el tratamiento oportuno del HPT terciario antes del trasplante.

Palabras Clave: Hiperparatiroidismo persistente, trasplante de riñón, prevalencia, factores de riesgo

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) es el mejor tratamiento para los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Un TR exitoso corrige la mayoría de los trastornos metabólicos de la enfermedad renal crónica (ERC), además, mejora la calidad de vida, restaura la vida productiva y prolonga la supervivencia del paciente^(1,2).

El manejo de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo en estos pacientes es generalmente poco atendido debido a que el foco clínico está centrado primordialmente en la función del riñón trasplantado y en el control inmunológico del paciente. Estas alteraciones representan una compleja situación fisiopatológica que puede producir mala calidad de hueso, pérdida ósea y como consecuencia, mayor riesgo de fracturas. A pesar de que se la considera parte del espectro

de desorden sistémico del metabolismo mineral y óseo debido a la ERC (pre-trasplante) ^(3,4), la enfermedad ósea post TR es marcadamente diferente y está influenciada por distintos factores tales como la terapia inmunosupresora, la función del riñón trasplantado, la hipercalcemia e hipofosfatemia y las alteraciones en el eje FGF23 - PTH - vitamina D ⁽⁵⁻⁷⁾.

El hiperparatiroidismo (HPT) secundario es una complicación frecuente de la ERC en el estadio terminal. Después del TR el HPT usualmente remite, sin embargo, se ha demostrado que persiste en el 10 al 66% de pacientes al año del TR, denominado hiperparatiroidismo persistente (HPTp), también conocido como HPT terciario ^(8,9).

Hasta el momento no hay consenso para definir el HPTp, algunos autores lo consideran cuando la PTH es mayor a 100 pg/mL y otros, cuando es mayor a 130 pg/mL ^(11,12). Es decir, que al igual que en el periodo pre TR, no se conoce el nivel ideal de PTH post TR. Las guías KDIGO recomiendan la evaluación de los parámetros bioquímicos del metabolismo mineral en los pacientes sometidos a TR, incluida la PTH, de forma similar a los pacientes en estadios 3 a 5 de la ERC. En este caso, el nivel de PTH debería estar dentro del rango de referencia definido por cada ensayo. Por esta razón, algunos estudios han definido al HPTp cuando la PTH intacta (PTHi) es superior a 65 pg/mL post TR, debido a que este es el límite superior del valor de PTHi obtenido en la mayoría de los ensayos ^(13, 14, 15).

El HPTp contribuye a complicaciones como hipercalcemia, hipofosfatemia, aumento de FGF23, nefrocalcinosis, pérdida de hueso cortical y fracturas ⁽¹⁰⁾. Estudios previos han demostrado que los niveles de calcio, fosfatasa alcalina y PTH en suero al momento del TR como así también el tiempo en diálisis son los factores de riesgo más importantes para desarrollar HPTp.

Por otro lado, la pérdida de la función renal en la ERC se asocia a fibrosis intersticial y a lesiones vasculares del tejido renal. Los injertos de riñón son muy propensos a desarrollar este tipo de lesiones que son secundarias al rechazo agudo o crónico, y a la toxicidad de los inhibidores de la calcineurina ⁽¹⁶⁾. Aunque existe creciente evidencia que el HPTp podría conducir a una disfunción del injerto, los mecanismos aún no se conocen, por lo tanto, la detección y el tratamiento del

HPTp podrían prevenir la pérdida del injerto.

En base a estos antecedentes, nos planteamos evaluar la prevalencia de HPTp en el primer año post TR y correlacionarla con calcemia (Ca), fosfatemia (P), fosfatasa alcalina (FA) y función renal. Analizar los factores de riesgo para el desarrollo del HPTp.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un trabajo observacional, longitudinal y retrospectivo en pacientes receptores de TR del Servicio de Nefrología del Hospital Córdoba en el periodo comprendido entre enero de 2010 hasta enero de 2019. Los datos fueron obtenidos del archivo de historias clínicas de los pacientes trasplantados renales del Servicio de Nefrología del Hospital Córdoba y del Registro del Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA).

De un total de 127 pacientes, se excluyeron aquellos que tenían historias clínicas con datos clínicos o analíticos incompletos y aquellos que presentaron pérdida del injerto o muerte del paciente durante el primer mes posterior al TR.

Se evaluó la incidencia de HPTp a los 12 meses de realizado el TR. Establecimos como punto de corte un nivel de PTHi igual o mayor a 100 pg/mL para definir la presencia o ausencia de HPTp ^(11,12). En todos los pacientes se analizó la función renal y los niveles séricos de Ca, P, PTHi y FA; además, evaluamos las características demográficas y los factores de riesgo relacionados al desarrollo de HPTp.

Los pacientes fueron estudiados durante un período de 12 meses desde la realización del TR, hasta la pérdida del injerto (definida como la necesidad de terapia sustitutiva renal permanente o de un nuevo trasplante), o muerte del paciente.

Todos los pacientes recibieron inducción con anti-CD 25 y sólo una minoría recibió timoglobulina. El esquema inmunosupresor de mantenimiento estuvo conformado por ICN (ciclosporina o tacrolimus), micofenolato sódico o mofetilo y esteroides.

Las variables analizadas fueron: edad del receptor al momento del trasplante, tipo de donante (vivo o cadavérico), sexo, etiología de la ERC, tiempo en diálisis en meses, modalidad de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal). Los niveles de PTHi fueron medidos al momento

del TR (basal) y a los 6 y 12 meses posteriores al mismo. Los niveles de creatinina sérica fueron determinados al mes, 6 y 12 meses, y los niveles séricos de Ca, P y FA fueron determinados al momento del trasplante y a los 6 y 12 meses posteriores.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Los resultados se muestran en medias ± D.E. o en unidades y porcentajes. La comparación entre los grupos se realizó mediante prueba chi-cuadrado para

variables nominales y test t para variables continuas. En este estudio, un valor de p <0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

De los 127 pacientes trasplantados en nuestro Servicio, 48 fueron incluidos en este estudio. La etiología prevalente de la ERC fue desconocida (31%), seguida de nefroangioesclerosis (19%). La edad media de los pacientes al momento del trasplante fue de 42,0 ± 11,8 años, y el 54% fueron varones. El 60% de los pacientes fueron trasplantados con donantes cadavéricos(**Tabla 1**).

Tabla 1: Variables analizadas

VARIABLES	NO HPTp	HPTp	p
EDAD DEL RECEPTOR (AÑOS)	40,3 ± 12,4	48,7 ± 5,26	< 0,0035
SEXO			< 0,0847
MASCULINO	23	3	
FEMENINO	15	7	
TIEMPO EN DIALISIS (MESES)	47,9 ± 43,4	85,6 ± 42,5	< 0,0182
MODALIDAD DE DIALISIS			< 0,5632
HD	34	10	
DP	1	0	
NO HD (ANTICIPADO)	3	0	
ETIOLOGIA DE LA ERC			< 0,2196
DESCONOCIDA	13	2	
NAE	4	5	
PQRAD	4	2	
OTRAS	17	0	

El 52% de los pacientes incluidos (25) tenían HPT al momento del TR (PTHi >300 pg/ml). De estos 25, 10 pacientes, equivalente al 20%, desarrollaron HPTp al año del TR. La mayoría de ellos fueron mujeres (70%). La media de PTHi al momento del trasplante fue 874 pg/dl en el grupo con HPTp y 383 pg/dl en el grupo sin HPTp. Al año posterior de realizado el trasplante, los valores de PTHi fueron 232 pg/dl y 67,5 pg/dl respectivamente para cada grupo estudiado (**Figura 1**).

De las variables analizadas, el mayor tiempo en diálisis (47,9 vs 85,6 meses; p<0,01) y la mayor edad del receptor (40,3 vs 48,7 años; p<0,003) se asociaron con el desarrollo de HPTp. Otros factores de riesgo asociados fueron niveles más altos de FA y PTHi a los 6 meses posteriores al TR (**Figura 1 y 2**).

Figura 1: Niveles de PTHi en los distintos tiempos del TR.

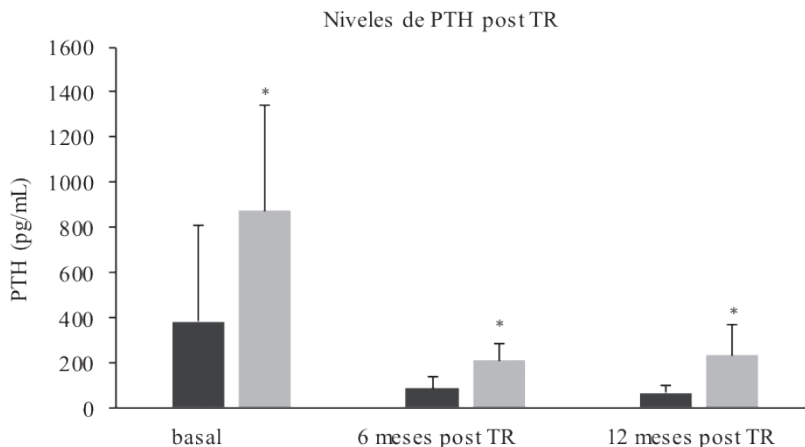
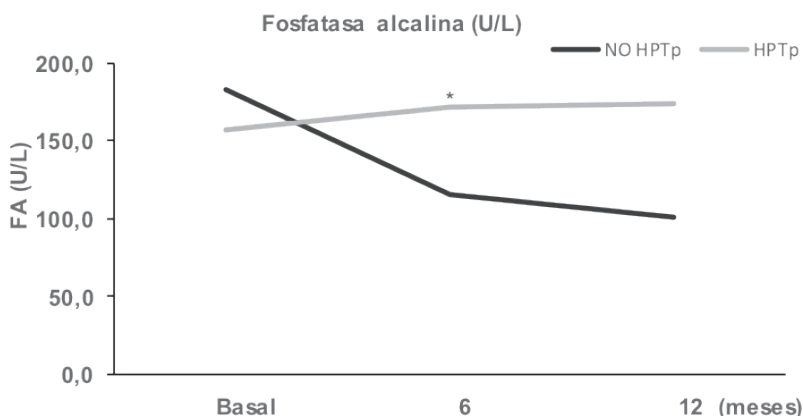


Figura 2: Niveles de FA en los distintos tiempos post TR



El resto de las variables analizadas, tales como, el sexo del receptor, la etiología de la ERC, la modalidad de diálisis y el tipo de donante, no se obtuvieron asociaciones estadísticamente significativas.

Como era de esperar, al año de realizado el

TR, los pacientes con HPTp tuvieron niveles de Ca más alto (10,5 vs 9,6 mg/dl) y menores niveles de P (2,5 vs 3,5 mg/dl) en comparación con el grupo sin HPTp ($p < 0.05$). El producto Ca x P fue mayor en el grupo de pacientes con HPTp al año post TR (**Figuras 3, 4 y 5**).

Figura 3: Evolución de la calcemia post TR.

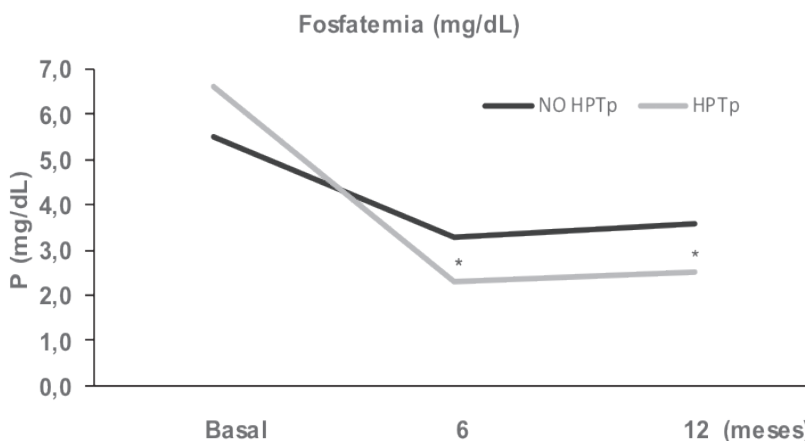


Figura 4: Evolución de la fosfatemia post TR

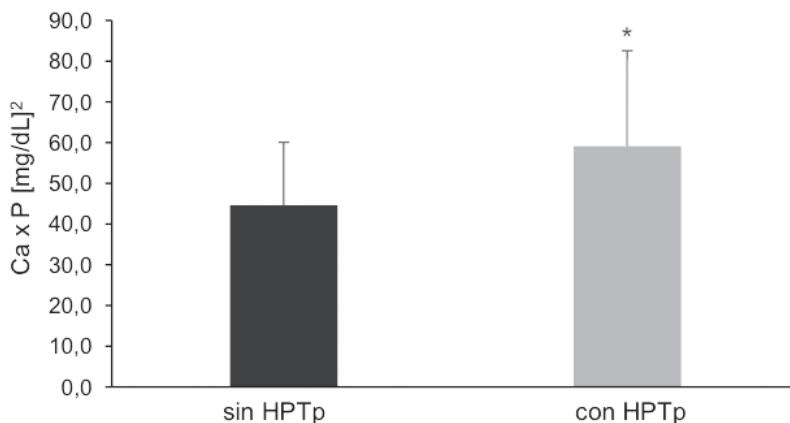
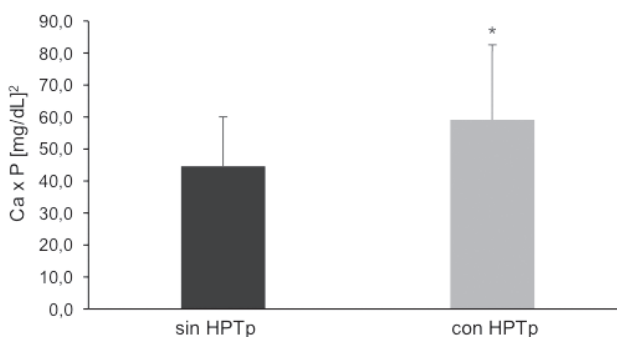


Figura 5: Producto Ca x P al año post TR en pacientes con o sin HPTp



Con respecto a la función del injerto, un año después del TR, el 70% de los pacientes tuvo un filtrado glomerular entre 30-60 ml/min y el 30%

>60 ml/min, sin embargo, la función renal fue similar en ambos grupos (**Tabla 2**).

Tabla 2: Niveles de creatinina en pacientes con o sin HPTp

Creatinina (mg/dL)	sin HPTp	con HPTp	p <
1 mes	2,81	2,51	0,8323
6 meses	2,60	1,30	0,2925
12 meses	1,68	1,26	0,0943

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo el 20% de los pacientes receptores del TR manifestaron al año HPTp, los factores de riesgo más importantes para su desarrollo fueron la edad del paciente, el tiempo en diálisis, los niveles de FA y de PTHi a los 6 meses post TR. La resolución del HPT ocurrió en el 80% después de un año del TR.

El HPT secundario es una condición en la cual la PTH se eleva para compensar el desequilibrio Ca x P. Un aumento en la secreción de PTH se

desencadena por hipocalcemia, hiperfosfatemia o disminución de la síntesis de vitamina D ⁽¹³⁾. La exposición prolongada a la alteración del producto Ca x P conduce a la hiperplasia del tejido paratiroideo, que puede persistir incluso después del TR ⁽¹⁴⁾. Cuando un paciente con ERC es trasplantado y se logra mantener una función renal adecuada, disminuyen los niveles de P sérico, se incrementa la absorción intestinal de Ca y los niveles de vitamina D y se mejora la acidosis metabólica, disminuyendo así todos los

factores estimulantes de la secreción de PTH⁽¹⁵⁾. Sin embargo, no todos los pacientes normalizan los valores de PTHi, por lo que el HPTp puede seguir siendo problemático aun después del TR. Nosotros reportamos una prevalencia del 20%, pero existe una amplia variación en la incidencia de HPTp informada en la literatura que varía entre un 10 a 50% dependiendo de los umbrales de diagnóstico para la PTH, así como el momento de la evaluación del paciente post TR⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Si bien no hay hasta el momento un consenso para definir el HPTp, nosotros lo definimos cuando la PTH fue mayor a 100 pg/mL al año post TR^(11,12). Las guías KDIGO recomiendan la evaluación de los parámetros bioquímicos del metabolismo mineral en los pacientes sometidos a TR, incluida la PTH, de forma similar a los pacientes en estadios 3 a 5 de la ERC. Tomando en consideración lo recomendado, el nivel de PTH debería estar dentro del rango de referencia definido por cada ensayo; por esta razón, algunos estudios definen HPTp cuando la PTH es superior a 65 pg/mL post TR, ya que este es el límite superior del valor de PTH obtenido en la mayoría de los ensayos bioquímicos^(20,21).

En nuestro estudio, los niveles de PTHi pre TR fueron mayores en aquellos pacientes que desarrollaron HPTp. Similarmente, Sutton y col.⁽²²⁾ demostraron que los pacientes con un nivel de PTH pre TR mayor a 300 pg/mL tenían más probabilidades de desarrollar HPTp. Otra variable bioquímica evaluada fue la FA. La actividad de FA a los 6 meses post TR fue mayor en los pacientes que desarrollaron el HPTp. Como describe la bibliografía, de la actividad total de la FA sérica, un 50% corresponde a la isoenzima ósea y el otro 50% a la hepática⁽²³⁾ y en ausencia de enfermedad hepática el valor de la FA por encima del rango normal se puede considerar que refleja la actividad de la isoenzima ósea. Nuestros resultados demostrarían que los valores séricos de la FA estarían influenciados por el tiempo de estadía en diálisis, el cual fue mayor en los pacientes que desarrollaron HPTp. Esto podría indicar alteraciones en la dinámica ósea en los pacientes trasplantados con mayor tiempo en diálisis pre TR. En concordancia con esto, Vervloet y col.⁽²³⁾ demostraron que la actividad de FA fue el único marcador óseo que se correlacionó con los niveles de PTH.

En el paciente trasplantado, la medición periódica de PTH es importante, ya que valores

persistentemente elevados podrían indicar deterioro del injerto o autonomía de las glándulas paratiroides^(24,25). Con el propósito de analizar si la presencia de HPTp se correlacionaba con el deterioro de la función renal, analizamos los cambios en el filtrado glomerular y los valores séricos de la creatinina. El 70% de los pacientes tuvo un filtrado glomerular entre 30-60 ml/min y el 30% >60 ml/min, sin embargo, la función renal fue similar en ambos grupos. El nivel de creatinina en todos los tiempos evaluados no fue diferente entre los grupos con y sin HPTp.

Como se mencionó previamente, otro factor de riesgo que se asoció al desarrollo de HPTp fue el tiempo en diálisis. Recientemente en nuestro país, el Comité Renal de la Sociedad Argentina de Trasplantes elaboró un programa nacional que busca “aumentar un 10% por año durante los próximos cinco años” la tasa de donantes vivos de riñón, cuya meta es que “menos gente muera en la lista de espera”. Las estrategias futuras deben centrarse en acortar el tiempo en lista de espera y el tratamiento oportuno del HPTp previo al trasplante.

El seguimiento de los parámetros del metabolismo fosfocálcico, principalmente de la PTH y de la vitamina D en las distintas etapas del TR es fundamental para mantener la homeostasis del Ca y del P y evaluar posibles intervenciones terapéuticas para evitar el aumento del recambio óseo y, como consecuencia, la enfermedad ósea asociada al TR.

Una limitación de este trabajo fue el diseño retrospectivo ya que encontramos la falta de datos, lo cual complejizó el análisis de las variables en estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725–1730.
- 2) Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:589–597.
- 3) Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical

- Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* 2010;55:773-799.
- 4) Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69:1945-1953.
 - 5) Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM. CKD-mineral and bone disorder management in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:310-25.
 - 6) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76 (Suppl 113): S1-S130.
 - 7) Damasiewicz MJ, Ebeling PR. Management of mineral and bone disorders in renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton).* 2017;22 Suppl 2:65-69.
 - 8) Wolf M, Weir MR, Kopyt N, et al. A prospective cohort study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplantation* 2016; 100:184-93.
 - 9) Pihlstrom H, Dahle DO, Mjoen G et al. Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation* 2015; 99:351-359.
 - 10) Ureña-Torres PA, Vervloet M, Mazzaferro S, Oury F, Brandenburg V y col. Novel insights into parathyroid hormone: report of The Parathyroid Day in Chronic Kidney Disease. *Clin Kidney J.* 2018;12:269-28.
 - 11) Evenepoel P, Claes K, Kuypers D et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-center study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1281-1287.
 - 12) Araujo MJCLN, Ramalho JAM, Elias RM, Jorgetti V, Nahas W, Custodio M, Moysés RMA, David-Neto E. Persistent hyperparathyroidism as a risk factor for long-term graft failure: the need to discuss indication for parathyroidectomy. *Surgery.* 2018;163:1144-1150.
 - 13) Silver, J.; Levi, R. Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2005,95,S8-S12.
 - 14) Miedziaszczyk, M.; Lacka, K.; Tomczak, O.; Bajon, A.; Primke, M.; Idasiak-Piechocka, I. Systematic Review of the Treatment of Persistent Hyperparathyroidism Following Kidney Transplantation. *Biomedicines* 2023, 11, 25.
 - 15) Rodríguez MP, Caicedo A, Huérfano MA, García PK, Berrío F, Rosselli D. Secondary hyperparathyroidism after kidney transplant Experience of a transplant center. *Acta Med Colomb.* 2016; 41:111-115.
 - 16) Evenepoel, P.; Claes, K.; Kuypers, D.; Maes, B.; Bammens, B.; Vanrenterghem, Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: A single-centre study. *Nephrol Dial. Transplant.* 2004, 19, 1281-1287-9.
 - 17) Lou I, Foley D, Odorico SK, Levenson G, Schneider DF, Sippel R, et al. How Well Does Renal Transplantation Cure Hyperparathyroidism? *Ann Surg.* 2015;262:653-9.
 - 18) Evenepoel P Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol.* 2013;33:191-203.
 - 19) Dulfer RR, Franssen GJH, Hesselink DA, Hoorn EJ, van Eijck CHJ, van Ginhoven TM. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2017;104:804-13.
 - 20) KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements.* 2017;7,1-59.
 - 21) Delos Santos R, Rossi A, Coyne D, Maw TT. Management of Post-transplant Hyperparathyroidism and Bone Disease. *Drugs.* 2019;79,501-513.
 - 22) Sutton W, Chen X, Patel P, Karzai S, Prescott JD, Segev DL, McAdams-DeMarco M, Mathur A. Prevalence and risk factors for tertiary hyperparathyroidism in kidney transplant recipients. *Surgery.* 2022; 171(1):69-76.
 - 23) Vervloet MG, Brandenburg VM; CKD-MBD working group of ERA-EDTA. Circulating markers of bone turnover. *J Nephrol.* 2017;663-670.
 - 24) Pihlstrom H, Dahle DO, Mjoen G. Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation* 2015; 99:351-359.
 - 25) Ureña-Torres PA, Vervloet M, Mazzaferro S, Oury F, Brandenburg V y col. Novel insights into parathyroid hormone: report of The Parathyroid Day in Chronic Kidney Disease. *Clin Kidney J.* 2018; 12:269-28.