

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

# **BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**2023**

**Barbora Neckářová**

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví

**Barbora Neckářová**

Studijní obor: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví (B0914P360004)

**PRIMÁRNÍ HYPERPARATYREÓZA V KLATOVSKÉM  
REGIONU – ČETNOST ZÁCHYTU A VÝZNAM  
LABORATORNÍCH VYŠETŘENÍ A MIBISPECT/CT V  
DIAGNOSTICE**

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce: MUDr. Richard Pikner, Ph.D.

PLZEŇ 2023

V tištěné verzi se na této stránce nachází zadání bakalářské práce.

V tištěné verzi se na této stránce nachází zadání bakalářské práce.

## **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 30. 3. 2023.

.....

vlastnoruční podpis

## **Abstrakt**

Příjmení a jméno: Neckářová Barbora

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Primární hyperparatyreóza v klatovském regionu – četnost záchytu a význam laboratorních vyšetření a MIBISPECT/CT v diagnostice

Vedoucí práce: MUDr. Richard Pikner, Ph.D.

Počet stran – číslované: 73

Počet stran – nečíslované: 9

Počet příloh: 1

Počet titulů použité literatury: 71

Klíčová slova: primární hyperparatyreóza, normokalcemická hyperparatyreóza, parathormon, korigované kalcium, fosfor, PET/MR, PET/CT, MIBISPECT/CT

Souhrn:

Ve sledovaném souboru bylo za období 2009-2022 vyšetřeno celkem 80 pacientů Klatovské nemocnice, a.s. s podezřením na primární hyperparatyreózu. Provedeno bylo celkem 102 zobrazovacích vyšetření, z nich 17 metodou <sup>99m</sup>Tc MIBISPECT, 71 metodou <sup>99m</sup>Tc MIBISPECT/CT a 14 metodou PET/CT či PET/MR s 18-fluorocholinem. V 53 případech byl prokázán pozitivní nález, ve 26 byl nález suspektní a ve 23 negativní. Laboratorní vyšetření sérových hladin korigovaného kalcia, fosforu, albuminu a kreatininu bylo prováděno na analyzátoru ARCHITECT ci8200, ABBOTT, USA. PINP, CTX-I na analyzátoru COBAS e411, ROCHE, Švýcarsko. 25-OHD, 1-84 PTH, bALP na analyzátoru LIAISON XL, firma DiaSorin, Itálie. V souboru jsme prokázali vyšší senzitivitu zobrazovacích metod PET/CT a PET/MR (92,86 %) oproti MIBISPECT/CT (46,48 %). V našem souboru jsme prokázali celkem 53 případů primární hyperparatyreózy, 8 z nich (15,09 %) představovalo normokalcemickou hyperparatyreózu. Primární hyperparatyreóza měla tedy v 85,9 % zvýšenou hladinu kalcia, v 69,2 % zvýšenou hladinu CTX-I, v 62,3 % sníženou hladinu sérového fosforu, v 55,8 % zvýšenou hladinu PINP a v 34,0 % zvýšenou hladinu bALP. Prokázali jsme negativní středně významnou korelaci mezi 1-84 PTH a fosforem, stejně tak mezi 1-84 PTH a 25-OH vitamínem

D a vysokou korelaci mezi CTX-I a PINP, stejně jako mezi PINP a bALP. Statisticky signifikantní rozdíl mezi skupinami s negativním výsledkem a skupinou s pozitivním výsledkem zobrazovacího vyšetření jsme našli u fosforu ( $p = 0,002$ ), 1-84 PTH ( $p = 0,013$ ), PINP ( $p = 0,017$ ) a korigovaného kalcia ( $p = 0,023$ ). PET/MR a PET/CT s 18-fluorocholinem jsou významně citlivější zobrazovací metody než MIBISPECT a MIBISPECT/CT. Základním nástrojem diagnostiky jsou laboratorní vyšetření 1-84 PTH, korigovaného kalcia, fosfatemie a příp. CTX-I. Při přetrvávajícím laboratorním podezření na primární hyperparatyreózu je vhodné zopakovat zobrazovací vyšetření i s několikaletým odstupem, a to zvláště u pacientů s normokalcemií či pouze s mírně zvýšenou hladinou korigovaného kalcia (do 3 mmol/l).

## **Abstract**

Surname and name: Neckářová Barbora

Department: Department of Rescue Services, Diagnostic Fields and Public Health

Title of thesis: Primary hyperparathyroidism in the Klatovy region – frequency of detection and importance of laboratory tests and MIBISPECT/CT in the diagnostics

Consultant: MUDr. Richard Pikner, Ph.D.

Number of pages – numbered: 73

Number of pages – unnumbered: 9

Number of appendices: 1

Number of literature items used: 71

Keywords: primary hyperparathyroidism, normocalcemic hyperparathyroidism, parathyroid hormone, adjusted calcium, phosphorus, PET/MR, PET/CT, MIBISPECT/CT

### Summary:

A total of 80 patients with suspected primary hyperparathyroidism were examined between 2009 and 2022 in Klatovy region. A total of 102 imaging scans were performed, 17 using <sup>99m</sup>Tc MIBISPECT, 71 using <sup>99m</sup>Tc MIBISPECT/CT and 14 using PET/CT or PET/MR with 18-fluorocholine. In 53 cases, there was a positive finding of the imaging scan, in 26 cases the finding was suspicious and in 23 cases negative. Laboratory tests of serum levels of corrected calcium, phosphorus, albumin and creatinine were performed on an ARCHITECT ci8200 analyzer, ABBOTT, US. PINP, CTX-I on COBAS e411 analyzer, ROCHE, Switzerland. 25-OHD, 1-84 PTH, bALP on LIAISON XL analyzer, DiaSorin, Italy. In the studied patient population, was demonstrated higher sensitivity of PET/CT and PET/MR imaging (92.86 %) compared to MIBISPECT/CT (46.48 %). In total of 53 cases the diagnosis of primary hyperparathyroidism was confirmed, 8 of which (15.09 %) represented normocalcemic hyperparathyroidism. Thus, 85.9 % of the cases had elevated calcium levels, 69.2% had elevated CTX-I levels, 62.3 % had decreased serum phosphorus levels, 55.8% had elevated PINP levels, and 34.0 % had elevated bALP levels. We demonstrated a negative moderately significant correlation between 1-84 PTH and phosphorus as well as 25-OH vitamin



D and a high correlation between CTX-I and PINP as well as between PINP and bALP. A statistically significant difference between the negative and positive imaging groups was found for phosphorus ( $p = 0.002$ ), 1-84 PTH ( $p = 0.013$ ), PINP ( $p = 0.017$ ) and adjusted calcium ( $p = 0.023$ ). PET/MR and PET/CT using 18-fluorocholine are significantly more sensitive imaging modalities than MIBISPECT and MIBISPECT/CT. Laboratory tests of 1-84 PTH, adjusted calcium, phosphatemia and possibly CTX-I are the basic diagnostic tools. In case of persistent laboratory suspicion of primary hyperparathyroidism, it is advisable to repeat the imaging examination even several years apart, especially in patients with normocalcaemia or only slightly elevated adjusted calcium levels (up to 3 mmol/l).

## **Předmluva**

Cílem této bakalářské práce bylo provést retrospektivní analýzu laboratorních a zobrazovacích vyšetření u pacientů Klatovské nemocnice, a.s. s podezřením na primární hyperparatyreózu. A zhodnotit význam jednotlivých zobrazovacích metod s porovnáním jejich citlivosti.

## **Poděkování**

Děkuji MUDr. Richardu Piknerovi, Ph.D. za odborné vedení práce, poskytnuté rady a materiální podklady. Dále děkuji Klatovské nemocnici, a.s. za poskytnutá data pro zpracování bakalářské práce a Ing. Stanislavu Kormundovi za zpracování statistické analýzy.

# OBSAH

SEZNAM TABULEK .....	13
SEZNAM ZKRATEK .....	15
ÚVOD.....	17
TEORETICKÁ ČÁST .....	18
1 PRIMÁRNÍ HYPERPARATYREÓZA.....	18
1.1 Epidemiologie .....	18
1.2 Klinický obraz.....	18
1.2.1 Skeletální manifestace .....	19
1.2.2 Renální manifestace .....	19
1.2.3 Gastrointestinální manifestace .....	20
1.2.4 Kardiovaskulární manifestace.....	20
1.2.5 Neuromuskulární manifestace .....	20
1.2.6 Psychické a jiné manifestace .....	21
1.3 Hyperkalcemická krize .....	21
2 SEKUNDÁRNÍ HYPERPARATYREÓZA .....	22
2.1 Klinický obraz.....	22
2.1.1 Kalcifylaxe.....	23
3 TERCIÁRNÍ HYPERPARATYREÓZA.....	24
4 NORMOKALCEMICKÁ HYPERPARATYREÓZA.....	25
5 REGULACE KALCIOFOSFÁTOVÉHO METABOLISMU.....	26
5.1 Parathormon.....	26
5.1.1 Biosyntéza.....	26
5.1.2 Sekrece.....	27
5.1.3 Účinky.....	27
5.1.4 Degradace .....	27
5.2 Vitamin D.....	28
5.2.1 Biosyntéza.....	28
5.2.2 Transport a aktivace.....	28
5.2.3 Účinky.....	28
5.2.4 Degradace .....	29
5.3 FGF-23.....	29
5.3.1 Biosyntéza a sekrece .....	29
5.3.2 Účinky.....	29
6 ETIOLOGIE A PATOGENEZE PHPT .....	30
6.1 Adenom příštítných tělísek .....	30
6.2 PHPT jako součást genetických syndromů.....	31

6.3	Rizikové faktory.....	31
7	DIAGNOSTIKA PHPT .....	32
7.1	Význam zobrazovacích metod.....	32
7.2	Ultrazvukové vyšetření .....	32
7.3	Čtyřrozměrná výpočetní tomografie (4D-CT).....	33
7.4	Scintigrafické vyšetření .....	33
7.5	MIBISPECT/CT .....	34
7.6	PET .....	35
	PRAKTICKÁ ČÁST .....	37
2	CÍL PRÁCE .....	37
8	VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY .....	38
9	CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU .....	39
10	METODIKA PRÁCE .....	40
10.1	Laboratorní stanovení analytů.....	40
10.1.1	Referenční meze.....	42
10.2	Zobrazovací metody.....	43
10.3	Statistická analýza.....	43
10.3.1	Spearmanův korelační koeficient.....	43
11	ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ .....	45
11.1	Statistická deskripce souboru.....	45
11.2	Zhodnocení výsledků zobrazovacích vyšetření MIBISPECT, MIBISPECT/CT, PET/CT či PET/MR.....	46
11.3	Zhodnocení opakovaných zobrazovacích vyšetření MIBISPECT, MIBISPECT/CT, PET/CT či PET/MR.....	46
11.4	Zhodnocení laboratorních parametrů u pozitivního výsledku zobrazovacích metod	49
11.5	Vztahy mezi laboratorními parametry .....	51
11.6	Rozdíly parametrů mezi analyzovanými skupinami výsledků .....	57
	DISKUZE .....	70
	ZÁVĚR .....	72
	SEZNAM LITERATURY .....	74
	SEZNAM PŘÍLOH.....	81
	PŘÍLOHY .....	82

## SEZNAM OBRÁZKŮ

<i>Obr. 1 Stádia rozvoje SHPT.....</i>	<i>23</i>
<i>Obr. 2 Porovnání laboratorních nálezů u hyperparatyreózy primární, sekundární a terciární</i>	<i>24</i>
<i>Obr. 3 Fyziologické umístění příštítných tělísek.....</i>	<i>30</i>
<i>Obr. 4 MIBI snímek zobrazující adenom příštítného tělíska s viditelnou fyziologickou retencí radionuklidu v srdci, štítné žláze, podčelistních a průšních žlázách.....</i>	<i>34</i>
<i>Obr. 5 Snímky příštítných tělísek (A – planární scintigrafie, B – SPECT, C – SPECT/CT) ...</i>	<i>35</i>
<i>Obr. 6 Referenční meze stanovovaných analytů dle OKL Klatovská nemocnice, a.s.....</i>	<i>42</i>
<i>Obr. 7 Grafické znázornění rozdílů hodnot kalcia mezi danými skupinami.....</i>	<i>58</i>
<i>Obr. 8 Grafické znázornění rozdílů hodnot korigovaného kalcia mezi danými skupinami.....</i>	<i>59</i>
<i>Obr. 9 Grafické znázornění rozdílů hodnot ionizovaného kalcia mezi danými skupinami .....</i>	<i>60</i>
<i>Obr. 10 Grafické znázornění rozdílů hodnot fosforu mezi danými skupinami .....</i>	<i>61</i>
<i>Obr. 11 Grafické znázornění rozdílů hodnot kreatininu mezi danými skupinami .....</i>	<i>63</i>
<i>Obr. 12 Grafické znázornění rozdílů hodnot 1-84 PTH mezi danými skupinami.....</i>	<i>64</i>
<i>Obr. 13 Grafické znázornění rozdílů hodnot 25-OHD mezi danými skupinami.....</i>	<i>65</i>
<i>Obr. 14 Grafické znázornění rozdílů hodnot CTX-I mezi danými skupinami.....</i>	<i>67</i>
<i>Obr. 15 Grafické znázornění rozdílů hodnot PINP mezi danými skupinami.....</i>	<i>68</i>
<i>Obr. 16 Grafické znázornění rozdílů hodnot bALP mezi danými skupinami .....</i>	<i>69</i>

## SEZNAM TABULEK

<i>Tabulka 1 Četnost skupin výsledků vyšetření v rámci celého souboru</i> .....	45
<i>Tabulka 2 Podíl normokalcemické a hyperkalcemické PHPT ze všech pozitivních výsledků</i> .	45
<i>Tabulka 3 Rozložení skupin výsledků dle použité metody vyšetření</i> .....	46
<i>Tabulka 4 Seznam případů, kdy bylo zobrazovací vyšetření provedeno dvakrát, s uvedením použité metody a výsledku</i> .....	47
<i>Tabulka 5 Seznam případů, kdy bylo zobrazovací vyšetření provedeno třikrát, s uvedením použité metody a výsledku</i> .....	48
<i>Tabulka 6 Laboratorní hodnoty v závislosti na pozitivním výsledku zobrazovacích metod</i> ....	49
<i>Tabulka 7 Srovnání normokalcemické a hyperkalcemické PHPT na základě naměřených laboratorních hodnot</i> .....	50
<i>Tabulka 8 Vztahy mezi proměnnými v rámci celého souboru vyšetření</i> .....	51
<i>Tabulka 9 Vztahy mezi proměnnými v rámci celého souboru vyšetření</i> .....	52
<i>Tabulka 10 Vztahy mezi proměnnými v rámci celého souboru vyšetření</i> .....	52
<i>Tabulka 11 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 0</i> .....	53
<i>Tabulka 12 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 0</i> .....	53
<i>Tabulka 13 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 0</i> .....	54
<i>Tabulka 14 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 1</i> .....	54
<i>Tabulka 15 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 1</i> .....	55
<i>Tabulka 16 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 1</i> .....	55
<i>Tabulka 17 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 2</i> .....	56
<i>Tabulka 18 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 2</i> .....	56
<i>Tabulka 19 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 2</i> .....	56
<i>Tabulka 20 Statistická deskripce kalcia</i> .....	57
<i>Tabulka 21 Wilcoxon Two Sample Test pro kalcium</i> .....	57
<i>Tabulka 22 Statistická deskripce korigovaného kalcia</i> .....	58
<i>Tabulka 23 Wilcoxon Two Sample Test pro korigované kalcium</i> .....	59
<i>Tabulka 24 Statistická deskripce ionizovaného kalcia</i> .....	59
<i>Tabulka 25 Wilcoxon Two Sample Test pro ionizované kalcium</i> .....	60
<i>Tabulka 26 Statistická deskripce fosforu</i> .....	61
<i>Tabulka 27 Wilcoxon Two Sample Test pro fosfor</i> .....	61
<i>Tabulka 28 Statistická deskripce kreatininu</i> .....	62
<i>Tabulka 29 Wilcoxon Two Sample Test pro kreatinin</i> .....	62

<i>Tabulka 30</i>	<i>Statistická deskripce PTH 1-84.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabulka 31</i>	<i>Wilcoxon Two Sample Test pro 1-84 PTH.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabulka 32</i>	<i>Statistická deskripce 25-OHD .....</i>	<i>64</i>
<i>Tabulka 33</i>	<i>Wilcoxon Two Sample Test pro 25-OHD .....</i>	<i>65</i>
<i>Tabulka 34</i>	<i>Hladiny 25-OHD v rámci sledovaného souboru .....</i>	<i>66</i>
<i>Tabulka 35</i>	<i>Statistická deskripce CTX-I .....</i>	<i>66</i>
<i>Tabulka 36</i>	<i>Wilcoxon Two Sample Test pro CTX-I .....</i>	<i>66</i>
<i>Tabulka 37</i>	<i>Statistická deskripce PINP.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabulka 38</i>	<i>Wilcoxon Two Sample Test pro PINP.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabulka 39</i>	<i>Statistická deskripce bALP .....</i>	<i>68</i>
<i>Tabulka 40</i>	<i>Wilcoxon Two Sample Test pro bALP .....</i>	<i>69</i>

## SEZNAM ZKRATEK

1,25-(OH) <sub>2</sub> -D.....	1,25-dihydroxycholecalciferol, kalcitriol
25-OHD.....	25-hydroxycholecalciferol, kalcidiol
4D-CT.....	four-dimensional computed tomography (čtyřrozměrná výpočetní tomografie)
7-DHC.....	7-dehydrocholesterol
ALP.....	alkaline phosphatase (alkalická fosfatáza)
AMK.....	aminokyselina
ANOVA.....	analysis of variance (statistický test rozptylu hodnot)
bALP.....	bone alkaline phosphatase (kostní alkalická fosfatáza)
BMD.....	bone mineral density (hustota minerálů v kosti)
CLIA.....	chemiluminiscent immunoassay (chemiluminiscenční imunoanalýza)
CT.....	computed tomography (výpočetní tomografie)
CTX-I.....	C-terminální telopeptid typu 1
DBP.....	vitamin D binding protein (vitamin D vázající protein)
DHCR7.....	7-dehydrocholesterolreduktáza
EDTA.....	ethylenediaminetetraacetic acid (kyselina ethylendiamintetraoctová)
EKG.....	elektrokardiografie
FDG.....	fluorodeoxyglukóza
FGF-23.....	fibroblast growth factor 23 (růstový faktor fibroblastů 23)
FHH.....	familiární hypokalciurická hyperkalcemie



FIHP .....familial isolated hyperparathyroidism (familiární hyperparatyreóza)

HPT-JT .....hyperparathyroidism jaw tumor syndrome (syndrom dědičné hyperparatyreózy a nádoru čelisti)

KUA .....kalcifikující uremická arteriolopatie

MEN.....mnohočetná endokrinní neoplázie

MIBI.....methoxyisobutylisonitril

MR.....magnetická rezonance

MTC .....medullar thyroid carcinoma (medulární karcinom štítné žlázy)

NHPT .....normokalcemická hyperparatyreóza

n.s. ....není signifikantní

PET.....pozitronová emisní tomografie

PHPT .....primární hyperparatyreóza

PINP .....N-terminální propeptid prokolagenu typu 1

PTH .....parathormon

RLU.....relative light unit (relativní světelné jednotky)

RNA .....ribonucleic acid (ribonukleová kyselina)

SHPT .....sekundární hyperparatyreóza

SPECT .....single photon emission computed tomography (jednofotonová emisní výpočetní tomografie)

UVB .....ultrafialové B záření

## ÚVOD

Primární hyperparatyreóza (PHPT) je onemocnění, jehož incidence narůstá s věkem a je výrazně častější u žen než u mužů, je způsobeno poruchou zpětné vazby tvorby parathormonu (PTH) na úrovni příštítných tělísek a vede k jeho chronické nadprodukci. PTH pak dlouhodobě stimuluje kostní resorpci, postupně zvyšuje sérovou hladinu kalcia a současně snižuje fosfatemii. Onemocnění se vyvíjí velmi pomalu a klinické příznaky jsou často maskované jinými onemocněními. Klinická manifestace je rovněž velmi individuální a závisí i na stádiu onemocnění. Zavedení rutinních biochemických vyšetření a citlivých laboratorních metod stanovujících PTH výrazně zlepšilo diagnostiku časně fáze PHPT. Do té doby bylo podezření na PHPT vysloveno až na základě vysokých hladin korigovaného kalcia spolu se sníženou fosfatemii a často již přítomnými významnými poškozeními dotčených tkání a orgánů. Současně za posledních 15 let došlo i k výraznému rozvoji a zlepšení citlivosti zobrazovacích metod k identifikaci a lokalizaci postižených příštítných tělísek. Zlepšení jak laboratorních, tak zobrazovacích metod umožnilo diagnostiku PHPT již v počátečních klinických stádiích, a to i u tzv. normokalcemické hyperparatyreózy. V teoretické části jsou shrnuty základní informace o etiologii onemocnění, laboratorní a zobrazovací diagnostice PHPT, stejně tak jako o jejích klinických příznacích. V praktické části je vyhodnocen soubor pacientů Klatovské nemocnice, u kterých bylo vysloveno podezření na PHPT právě na základě opakovaných laboratorních výsledků novými citlivějšími metodami a tyto výsledky jsou vzájemně vyhodnoceny i ve vztahu k zobrazovacím metodám MIBISPECT, MIBISPECT/CT, PET/CT a PET/MR.

# TEORETICKÁ ČÁST

## 1 PRIMÁRNÍ HYPERPARATYREÓZA

Primární hyperparatyreóza je porucha vznikající v důsledku autonomní nadprodukce PTH příštítnými tělisky a jeho následným působením. Jedná se o jedno z běžných endokrinologických onemocnění (třetí nejčastější po diabetu a onemocněních štítné žlázy (Pokhrel et al. 2022)) a zároveň je nejčastější příčinou hyperkalcemie. (Kršek et al. 2021)

Primární hyperparatyreóza je definována trvale zvýšenou hladinou PTH v séru, což je také jedním z hlavních markerů záchytu onemocnění spolu s hyperkalcemií. Může se ale jednat také o normokalcemickou hyperparatyreózu (NHPT), která je charakterizována trvale zvýšenou hladinou PTH za normální koncentrace ionizovaného kalcia v séru (v takovém případě je však nutné nejprve vyloučit jiné možné příčiny hyperparatyreózy). (Kršek et al. 2021)

### 1.1 Epidemiologie

Nejčastěji se vyskytuje u postmenopauzálních žen, oproti mužům u žen obecně až 3-4krát častěji. Maximum výskytu je ve věku 50-60 let. (Pokhrel et al. 2022) Incidenci PHPT významně ovlivnilo zavedení rutinního měření kalcia automatickými analyzátory v druhé polovině 20. století, díky čemuž počet diagnostikovaných významně vzrostl. Další nárůst pak nastal se zavedením cíleného testování nemocných s osteoporózou. (Walker a Bilezikian 2021) Nyní se prevalence pohybuje mezi 0,1-1 % populace. (Kršek et al. 2021)

### 1.2 Klinický obraz

S hyperkalcemií se pak pojí typická renální a skeletální postižení. V posledních desetiletích je však nejčastější formou asymptomatická PHPT. Díky biochemickým screeningům nebo v rámci vyšetření při jiném nesouvisejícím onemocnění tak dojde k záchytu PHPT často náhodně, v rámci běžných laboratorních vyšetření ještě před rozvinutím symptomů. Pacienti v tomto případě mají pouze lehce zvýšené hodnoty kalcia v séru bez jakýchkoli příznaků či poškození cílových orgánů. (Pokhrel et al. 2022) Naopak v zemích, kde není zavedeno rutinní biochemické vyšetření se PHPT pravděpodobněji projeví skeletálními problémy nebo nefrolitiázou. (Khan et al. 2017)

Projevem pokročilejšího onemocnění jsou pak typicky postižení skeletu jako tzv. hyperparatyreozní osteodystrofie (abnormální deformity kostí, osteoporóza, zvýšená fragilita

kostí), ta se ovšem ve vyspělých zemích vyskytují jen velmi zřídka. Ne zcela neobvyklé jsou ale bolesti kostí, a to především zad, kyčlí a dolních končetin. (Broulík 2003)

Charakteristické příznaky pozdějších fází onemocnění dobře vystihuje anglický aforismus označující PHPT jako „*disease of stones, bones, groans, and psychic moans*“ (Saleem a Iftikhar 2019) odkazující na nefrolitiázu způsobenou hyperkalciurií, bolesti kostí, zlomeniny, osteoporózu, bolesti břicha a koliky zapříčiněné hyperkalcemií, ale také deprese, únavu nebo neurokognitivní poruchy a poruchy paměti, které se u pacientů s hyperparatyreózou mohou rovněž nezřídka vyskytovat. (Pokhrel et al. 2022)

Klinický obraz PHPT je však velice individuální a závisí především na míře nadprodukce PTH, délce jejího trvání a mnoha dalších faktorech. Podle toho se pak obraz onemocnění může pohybovat od asymptomatického až po zcela rozvinutý. (Kršek et al. 2021)

### **1.2.1 Skeletální manifestace**

Skeletální postižení je považováno za klasický projev a primární cíl PHPT. Tzv. osteodystofia fibrosa cystica je souhrnné označení pro postižení kostí při PHPT. Typickým projevem je demineralizace kostí, úbytek kostní hmoty způsobený osteoklasty a schopností PTH uvolňovat z kosti kalcium. Kostní destrukce současně zvyšuje fragilitu kostí a riziko vzniku zlomenin závislé právě na hodnotách BMD (bone mineral density). (Dandurand et al. 2021)

Postižení mohou variovat od lehké osteopenie až po těžké změny na kostech. Může se jednat o subperiostální kostní resorpci projevující se již v časných stádiích, nejčastěji na středním článku prostředního prstu ruky, ale také o endoperiostální, intrakortikální, subchondroální nebo trabekulární kostní resorpci. Deformity koncových článků prstů jsou způsobené tzv. akroosteolýzou („*termín pro vystupňovanou kortikální resorpci četrných konečných kostních struktur*“ (Broulík 2003)). Na dlouhých kostech jsou obvyklejší osteolytická ložiska, na rentgenových snímcích viditelná projasnění a tzv. obrovskobuněčné hnědé tumory, jež jsou pozdějším projevem. V místech větších ložisek pak dochází k frakturám a deformitám. Dekalcinace je sice častý, ale nespecifický symptom, u osteoporózy se proto vyšetřuje kalcemie a fosfatemie pro vyloučení PHPT. (Broulík 2003)

### **1.2.2 Renální manifestace**

Typickými symptomy rozvinutého onemocnění a hyperkalcemie jsou také nefrolitiázy nebo nefrokalcinózy (ukládání kalcia v ledvinách). Hyperkalciurie se zdá být přispívajícím faktorem v tvorbě ledvinových kamenů. (Dandurand et al. 2021) I při vyloučení nefrolitiázy dochází vlivem hyperkalciurie k mikroskopickému poškození ledvinových tubulů. Tvorba konkrementů

(většinou tvořených kalciumoxalátem nebo kalciumfosfátem (Kršek et al. 2021)) vede k obstrukci a následné uroinfekci. V konečném důsledku až k renální insuficienci. (Broulík 2003)

Hyperkalcemie snižuje resorpci vody v distálním tubulu a je tak často doprovázena polyurií kompenzovanou sekundární polydipsií. (Kršek et al. 2021) PHPT také negativně ovlivňuje koncentrační schopnost ledvin. „Nález fyziologické koncentrační schopnosti ledvin prakticky primární hyperparatyreózu vylučuje.“ (Broulík 2003)

### **1.2.3 Gastrointestinální manifestace**

Pacienti mohou příznačně postihovat také gastrointestinální poruchy. Jedná se především o vředovou gastroduodenální chorobu, jejíž příčinou je u pacientů s PHPT vyšší koncentrace gastrinu. (Kršek et al. 2021) Vředová gastroduodenální choroba je nejčastěji popisována u pacientů s MEN1 (mnohočetnou neoplázií), již však byla prokázána její asociace i se sporadickou PHPT. (Dandurand et al. 2021)

Relativně častá je u PHPT také pankreatitida, ať už akutní či chronická recidivující. Důležité je tedy u pacientů s pankreatitidou provést vyšetření kalciofosfátového metabolismu. (Kršek et al. 2021)

Hyperkalcemii mohou provázet také bolesti břicha, nevolnost, reflux nebo zácpa. (Islam 2021)

### **1.2.4 Kardiovaskulární manifestace**

Kardiovaskulární postižení nejsou primárně způsobena PHPT, ale nepřímo, zvýšenou koncentrací kalcia. (Broulík 2003) Hyperkalcemie může způsobovat poruchy srdečního rytmu a vést až k srdeční zástavě. (Kršek et al. 2021) Projevem je změna EKG, zkrácení úseku QT a vyšší riziko arytmií, dále také vyšší výskyt hypertenze (a to až dvakrát častěji než v běžné populaci (Džupa a Jenšovský 2018)) nebo zvětšení levé srdeční komory. Hyperkalcemie způsobuje také kalcifikace myokardu, srdečních chlopní a cévního systému. (Broulík 2003)

U pacientů s PHPT můžeme sledovat vyšší úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění. (Dandurand et al. 2021)

### **1.2.5 Neuromuskulární manifestace**

Mezi neuromuskulární manifestace PHPT patří myopatie, častá únava a slabost, především svalů horních končetin. (Kršek et al. 2021) Tyto příznaky můžeme souhrnně označit jako hyperparatyreózní neuromuskulární syndrom, vyskytující se u pacientů s dlouhodobou anamnézou PHPT. (Broulík 2003)

### 1.2.6 Psychické a jiné manifestace

Zaznamenány byly také nespecifické psychické a kognitivní symptomy PHPT, zahrnující únavu, úzkosti, deprese, zmatenost a apatii. V souvislosti s hyperkalcemií také delirantní stavy. (Kršek et al. 2021) Pacienti se mohou potýkat také s poruchami krátkodobé paměti, nespavostí, problémy s koncentrací nebo podrážděností. (Dandurand et al. 2021)

Z biochemického hlediska může PHPT způsobit glukózovou intoleranci nebo zhoršovat stávající diabetes. (Džupa a Jenšovský 2018) PHPT je také spojována s inzulinovou rezistencí a hyperinzulinemií. „*Diabetes mellitus se objevuje přinejmenším dvakrát častěji mezi nemocnými s hyperparatyreózou než ve zdravé populaci.*“ (Broulík 2003)

### 1.3 Hyperkalcemická krize

Hyperkalcemická krize je definována kalcemií přesahující 4 mmol/l, při těchto hodnotách se již jedná o závažný život ohrožující stav. (Kršek et al. 2021) Mezi typické příznaky těžké hyperkalcemie patří polyurie, dehydratace, nevolnosti, zácpa nebo psychické a neurologické změny. Hyperkalcemická krize se může projevit i na vyšetření EKG, „*laboratorně vyšetřujeme celkové a ionizované kalcium, vzestup  $Ca^{2+}$  v moči, na EKG zkrácení úseku ST a zkrácení intervalu QT.*“ (Zadák 2008)

Základním léčebným opatřením je dostatečná parenterální rehydratace, což podpoří správné renální fungování a nadbytek sodíku zvýší kalciiurii. (Kršek et al. 2021) Dříve se pro podporu kalciiurie po rehydrataci podávala také diuretika, nedávné výzkumy však ukazují, že je jejich použití pro snížení sérového kalcia neúčinné a namísto jsou pouze v případě objemového přetížení. (Walsh et al. 2016)

Další doporučenou léčbou hyperkalcemie je intravenózní aplikace bifosfonátů, jejichž účinkem dochází ke snížení kostní resorpce. Mohou být však podány pouze pacientům s neporušenou renální funkcí. Rychlým prostředkem k zvládnutí hyperkalcemické krize může být také kalcitonin, jeho účinky jsou ale pouze krátkodobé. (Islam 2021)

U pacientů v přímém ohrožení života, jež jsou rezistentní vůči léčbě je nutné přistoupit k hemodialýze. (Zadák 2008) Definitivní léčbou hyperkalcemické krize, sekundárně přidružené k PHPT je pak samozřejmě paratyreoidektomie. (Islam 2021)

## 2 SEKUNDÁRNÍ HYPERPARATYREÓZA

Sekundární hyperparatyreóza (SHPT) je komplikací chronického ledvinného selhání, snížené schopnosti absorbovat vitamin D nebo jeho těžkého deficitu ve stravě. Můžeme tak rozlišovat sekundární nutriční hyperparatyreózu a sekundární renální hyperparatyreózu. SHPT vzniká jako reakce organismu na dlouhodobou hypokalcemii, což je kompenzováno zvýšenou produkcí PTH. V důsledku může vést až k hyperplazii nebo vzniku adenomu příštítných tělísek. (Jiang et al. 2020) Paratyreooidální hyperplazie je způsobena jak hypertrofií buněk, tak jejich zvýšenou proliferací. Dělí se do čtyř stádií, a to difúzní hyperplazie, časná nodularita, multinodulární hyperplazie a jeden nodul (viz Obr.1). (Muppidi et al. 2022)

V důsledku chronického ledvinného selhání je snížena schopnost ledvin přeměňovat vitamin D na aktivní formu, kalcitriol. Znemožněno je také vylučování fosfátu (v souvislosti se sníženou glomerulární filtrací), čímž vzniká hyperfosfatemie a omezené vstřebávání kalcia ve střevech vede naopak k hypokalcemii, jež je hlavním stimulem zvýšené sekrece PTH. (Muppidi et al. 2022)

Laboratorní vyšetření prokáže hypokalcemii, hyperfosfatemii a zvýšenou koncentraci PTH. V moči je možné stanovit hydroxyprolin, degradační produkt kolagenu, což je zapříčiněno zvýšenou kostní resorpcí. (Kupka 2007)

### 2.1 Klinický obraz

Porušení kalciofosfátového metabolismu se projeví postižením různých tělesných systémů, především tedy skeletu, tzv. renální osteopatií a měkkých tkání. (Švára 2007) Stejně jako u PHPT kostní remodelace vede k projevům jako je osteomalacie, deformity kostí, bolestivost kostí či vyšší dispozice k frakturám. U dialyzovaných pacientů je pak doporučováno provádět pravidelná vyšetření denzity kostí. Depozita kalcia a fosforu v kůži způsobují svědivost, což je typické v pokročilejších stádiích postižení ledvin.

Kalcifikace postihuje vnitřní orgánové soustavy, typicky pak arteriální stěny a myokard, což může vést k ischemii, arytmiím nebo srdečnímu selhání. (Muppidi et al. 2022)

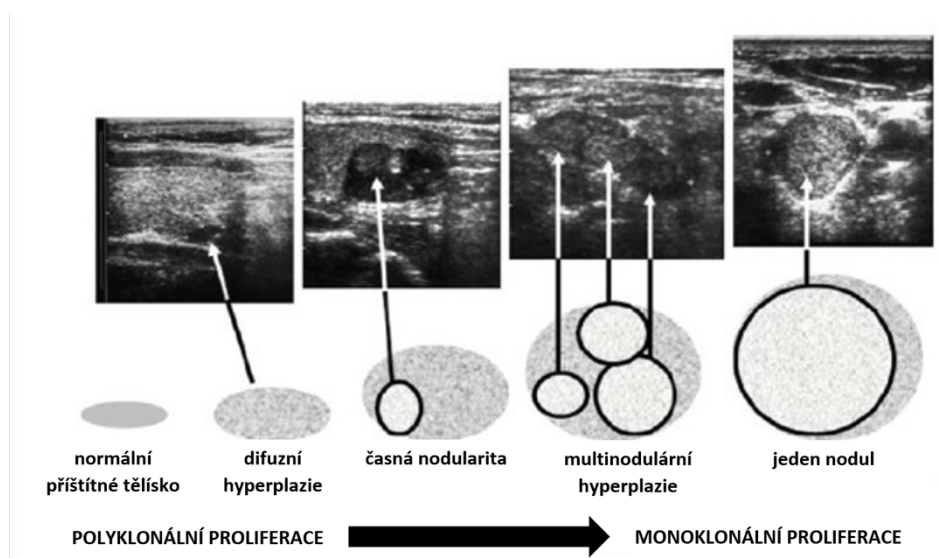
Paratyreoidektomie pak u většiny pacientů zmírní příznaky onemocnění již v řádu několika dní po zákroku. Chirurgické odstranění prodlužuje přežití pacientů v počátečních fázích renálního selhání, jež jsou rezistentní vůči standardní léčbě. (Muppidi et al. 2022) Ta je reprezentována kalcimimetiky (cinacalcet), tedy lékovou skupinou používanou u renální osteopatie. Kalcimimetika fungují na principu zvýšení citlivosti receptoru příštítných tělísek vůči kalcium (je navozen signál hyperkalcemie) a dojde ke snížení sekrece PTH. (Švára 2007)

### 2.1.1 Kalcifylaxe

Kalcifylaxe neboli kalcifikující uremická arterioloopatie (KUA) je vzácné systémové onemocnění, kdy je kalcifikací zasažena tunica media arterioli a kapilár, což vede k trombóze, ischemii a nekróze tkáně. Prvními projevy jsou bolestivé skvrny na kůži, typicky fialové barvy a ulcerace podkoží.

Prognóza onemocnění je velmi nepříznivá, mortalita až 80 % během několika měsíců. Onemocnění je typické právě pro pacienty s renálním selháním a SHPT. (Vyskočilová et al. 2015)

*Obr. 1 Stádia rozvoje SHPT*



Zdroj: Chandran a Wong 2019, upraveno



### 3 TERCIÁRNÍ HYPERPARATYREÓZA

Terciární hyperparatyreóza vzniká jako následek dlouhodobé SHPT, nejčastěji při chronické renální nedostatečnosti, a to většinou v konečných fázích selhávání. Rozvíjí se, pokud při SHPT dojde k hyperplazii tělísek, která dále již autonomně produkují PTH (a to i po vymizení původní příčiny). Někdy je označení terciární hyperparatyreóza používáno pro popis stavu, kdy SHPT přetrvává i po úspěšné transplantaci ledvin. (Palumbo et al. 2021) Ke korekci terciární hyperparatyreózy je obvykle nutná paratyreoidektomie. (Šiprová et al. 2016) Laboratorně je zjištělná hyperparatyreóza, hyperfosfatemie, jakožto jeden z hlavních problémů chronického renálního selhání, i hyperkalcemie, jež není schopna ovlivnit zvýšenou sekreci PTH. (Chandran a Wong 2019) U pacientů bývá zjištěna také zvýšená hladina fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23), rovněž spojená s renálním selháním, jež blokuje sekreci PTH a zvyšuje vylučování fosfátů, detekovatelné v moči. Po provedené paratyreoidektomii dojde k zvýšení BMD a snižuje se také riziko kardiovaskulárních onemocnění. Všichni pacienti by však měli být nejprve podrobeni medikamentózní léčbě a až pouze v případě její neúspěšnosti by měla být indikována paratyreoidektomie. (Palumbo et al. 2021)

Srovnání typických laboratorních nálezů u jednotlivých typů hyperparatyreózy představuje Obr. 2.

**Obr. 2 Porovnání laboratorních nálezů u hyperparatyreózy primární, sekundární a terciární**

	sérum			moč	
1°HPT	PTH ↑	kalcium ↑	fosfáty ↓	kalcium ↑	fosfáty ↑
2°HPT	PTH ↑	kalcium ↓ či N	fosfáty ↑ či N	kalcium ↓ či N	fosfáty ↓ či N
3°HPT	PTH ↑	kalcium ↑	fosfáty ↓ či N	kalcium ↑ či N	fosfáty ↑

Zdroj: vlastní, data převzata z materiálů MUDr. R. Piknera, Ph.D.

## 4 NORMOKALCEMICKÁ HYPERPARATYREÓZA

Jak již bylo zmíněno výše, NHPT je porucha kalciového metabolismu charakterizovaná stabilně normální hladinou korigovaného kalcia a zároveň trvale zvýšenými hodnotami PTH. (Kršek et al. 2021) Pro odlišení od asymptomatické PHPT by mělo být zvýšení PTH potvrzeno alespoň dvěma po sobě jdoucími měřeními, zatímco normální hladina kalcia by měla být ověřena průběžnými vyšetřeními v rámci delšího sledování. Stejně tak by měla být vyloučena možná SHPT. (Schini et al. 2020)

Normokalcemická PHPT bývá stejně jako klasický typ PHPT zapříčiněna adenomem příštítného tělíska, vícečetnými adenomy nebo hyperplazií. Incidenci zde rovněž zvyšuje radiační ozáření oblasti krku. (Kršek et al. 2021)

Normokalcemická SHPT může být způsobena těžkým nedostatkem vitamínu D, malabsorpcí střev nebo hyperkalciurií. Nejčastější příčinou je ale konečné stádium selhání ledvin a s ním spojená omezená schopnost aktivace vitamínu D, vedoucí k sníženému vstřebávání kalcia ve střevech a tedy hypokalcemii, jež pak vyvolává SHPT. (Rajkumar a Levine 2022)

Diagnostika a klasifikace NHPT není zcela jednoznačná. U mnohých normokalcemických pacientů postupem času dojde k rozvoji klasické formy PHPT. Nelze však predikovat v jakých případech se tak stane a po jaké době. (Rajkumar a Levine 2022) Nejčastěji ale pacienti do hyperkalcemické fáze přecházejí do dvou až pěti let od zjištění onemocnění. (Šiprová et al. 2016) V některých případech mohou mít nemocní normální korigované kalcium, zatímco hodnoty ionizovaného kalcia u nich budou zvýšené. (Gómez-Ramírez et al. 2020)

S NHPT se často pojí komplikace jako jsou kardiovaskulární onemocnění, hypertenze či hyperglykémie spojená s inzulínovou rezistencí. (Zavatta a Clarke 2021)

## 5 REGULACE KALCIOFOSFÁTOVÉHO METABOLISMU

Mezi hlavní vitálně důležité anorganické složky lidského těla patří kalcium, fosfor a magnézium. Jejich regulaci zajišťují vzájemnou interakcí kalcitropní hormony, tedy PTH (zvýšený výdej do krve při hypokalcemii), vitamin D, kalcitonin (zvyšující se koncentrace při hyperkalcemii) a fibroblast growth factor 23 (FGF-23). Hlavním cílem je udržení normokalcemie a normofosfatemie. (Smržová 2005)

Homeostáza kalcia závisí na třech hlavních regulačních orgánech, kterými jsou kosti, ledviny a tenké střevo. Hormonálně je řízena PTH, vitaminem D a kalcitoninem. Pomocí kalcitoninu je normokalcemie udržována aktivitou osteoklastů a osteoblastů, osteoklasty kalcium z kosti resorbují, čímž zvyšují jeho hladinu v séru, osteoblasty naopak zprostředkovávají novotvorbu kosti a koncentrace kalcia v séru je tak snižována. Vzhledem k tomu, že jediným přirozeným zdrojem kalcia pro organismus je příjem ve stravě, je jeho hladina regulována také vstřebáváním v tenkém střevě. PTH stimuluje tvorbu 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D, který jeho resorpci ze stravy zvyšuje. Vylučování kalcia je zajišťováno ledvinami a mělo by být v rovnováze s jeho absorpcí střevem. (Broulík 2003) U zdravých jedinců je ve střevech absorbováno zhruba 20 % stravou přijatého kalcia. (Minisola et al. 2022) Kalciurie je zvyšována účinkem kalcitoninu. (Broulík 2003)

Regulaci fosfatemie zajišťují FGF-23, PTH a 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D. Snižována je fosfaturickým efektem FGF-23, který rovněž blokuje produkci 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D, čímž je omezeno vstřebávání v tenkém střevě. U zdravého člověka je většina glomeruly filtrovaného fosforu reabsorbována v proximálním tubulu. (Muppidi et al. 2022) Hypofosfatémie je většinou zapříčiněna buď sníženou absorpcí ve střevě, zvýšeným vylučováním ledvinami nebo přestupem fosforu do intracelulární tekutiny. (Broulík 2003)

Kalciofosfátový metabolismus je tedy udržován v rovnováze vzájemnými interakcemi kalcitropních hormonů na principu pozitivních a negativních zpětných vazeb.

### 5.1 Parathormon

PTH je hormon příštítných tělísek jehož základní funkcí v organismu je udržování rovnováhy kalciofosfátového metabolismu, spolu s kalcitoninem a kalcitriolem jsou jeho hlavními regulátory. (Džupa a Jenšovský 2018)

#### 5.1.1 Biosyntéza

Jedná se o peptidový hormon složený z 84 aminokyselin. Vzniká v hlavních buňkách příštítných tělísek ze dvou prekurzorů, preproPTH (115 AMK) a proPTH. „*PreproPTH* je

*transferován do cisteren endoplazmatického retikula ještě v průběhu translace z PTH-mRNA na ribozomech. Během tohoto procesu se odštěpuje propeptid s 25 aminokyselinami (...) a vzniká proPTH. ProPTH se pak transportuje do Golgiho aparátu, kde se enzymem furinem odděluje proextenze a vzniká zralá molekula PTH.“ (Broulík 2003)*

Při nízké koncentraci kalcia v séru se rychlost tvorby PTH výrazně zvyšuje a degradace snižuje. Zvýšení počtu i velikosti hlavních buněk příštítných tělísek je zřejmě jediná možnost zesílení syntézy PTH. (Broulík 2003)

### **5.1.2 Sekrece**

Příštítná tělíska, ale také další místa ovlivňující hladinu kalcia, jako buňky secernující kalcitonin a distální stočené kanálky ledvin, jsou opatřena tzv. kalcium-senzitivním receptorem, který detekuje jeho koncentraci a reguluje sekreci. První signál zvýšené kalcemie, který tento receptor zaregistruje, je zvýšení hladiny ionizovaného kalcia, což v konečném důsledku vede až ke zvýšení jeho intracelulární koncentrace a inhibici uvolnění PTH. (Broulík 2003)

Při akutním poklesu kalcemie je PTH z buněk příštítných tělísek rychle uvolněn exocytózou. Při chronické hypokalcemii je zvýšena exprese genu pro PTH a je zvýšena také proliferační aktivita buněk příštítných tělísek. (Broulík 2003) Naopak vysoká hladina ionizovaného kalcia zvyšuje produkci kalcitoninu (antagonista PTH). (Duque et al. 2020)

### **5.1.3 Účinky**

Prostřednictvím kalcium-senzitivního receptoru PTH v buňkách ledvinných tubulů zvyšuje zpětnou resorpci vápenatých iontů, inhibuje resorpci fosfátů a stimuluje syntézu kalcitriolu, který zajišťuje vstřebávání kalcia ve střevech. (Matouš 2010) PTH má klíčovou roli v udržování hladiny kalcia. Stimuluje kostní remodelaci a uvolňování kalcia z kostí. (Duque et al. 2020) Ovlivňuje průchod vápenatých a fosforečných iontů buněčnou membránou v kostech a ledvinách. (Matouš 2010) Nadměrná produkce PTH aktivuje osteoklasty, což je příčinou odbourávání kostní hmoty a osteoporotických změn kostí. (Džupa a Jenšovský 2018)

### **5.1.4 Degradace**

PTH je stejně jako všechny peptidové hormony vylučován ledvinami. Po vstupu do ledvinné cirkulace je jich vyloučeno 16-40 %. (Matouš 2010) Degradace PTH začíná zhruba 20 minut po syntetizaci proPTH. PTH je štěpen Kathepsinem B na dva fragmenty (PTH 1-36 a PTH 37-84). Dále degradován je pak jen PTH 1-36, štěpí se na dipeptidy a tripeptidy. (Broulík 2003)

## 5.2 Vitamin D

Vitamin D je steroidní hormon s klíčovou rolí v udržování kostní a kalciové homeostázi. Vyskytuje se v různých formách, vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) syntetizovaný v kůži nebo přijímaný potravou a D<sub>2</sub> (ergocalciferol) produkovaný rostlinami. Teprve chemickou transformací se stává biologicky aktivním. (Saponaro et al. 2020).

### 5.2.1 Biosyntéza

Primárním zdrojem je produkce v kůži, kde účinkem ultrafialového B záření (UVB) z provitaminu 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) vzniká vitamin D<sub>3</sub>. Syntéza je tedy závislá na koncentraci 7DHC, jež je dále závislá na aktivitě 7-dehydrocholesterolreduktázi (DHCR7). Proto je DHCR7 první úrovní regulace biosyntézy vitaminu D v kůži, přestože ta je dále ovlivněna dalšími faktory jako např. věk, genetické polymorfismy, geografické umístění nebo dávka a délka expozice UVB záření. (Saponaro et al. 2020) „*Cholecalciferol vytvořený v kůži se dostává do cirkulace během 30 hodin, někdy i později.*“ (Broulík 2003)

### 5.2.2 Transport a aktivace

Vzhledem k tomu, že se jedná o steroidní hormon, má lipofilní povahu a krví je proto transportován ve vazbě s vitamin D vázajícím proteinem (DBP). K aktivaci vitaminu D dochází v játrech hydroxylací na metabolit kalcidiol (25-hydroxycholecalciferol) a dále v ledvinách na kalcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol). Hydroxylace na aktivní metabolit kalcitriol je zvyšována při snížené koncentraci kalcia a fosforu a zvýšených hladinách PTH, nebo také během laktace. (Smržová 2005) Naopak snižována je hyperkalcemií, hyperfosfatemii a nízkou koncentrací PTH. Při renálním poškození a současné hyperfosfatemii dochází k téměř úplnému vymizení tvorby kalcitriolu. (Saponaro et al. 2020) V cílové tkáni je pak vázán na specifický receptor s výrazně vyšší afinitou vůči kalcitriolu než kalcidiolu. (Broulík 2003) „*Aktivní forma vitaminu D, 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D má krátký metabolický poločas, obvykle popisovaný v rozsahu 3,5-4,5 hodin.*“ (Palička 2013)

### 5.2.3 Účinky

Hlavní úkolem vitaminu D v organismu je udržování kalciofosfátové rovnováhy. (Palička 2013) Kalcitriol snižuje sekreci PTH, a zvyšuje absorpci především kalcia, ale také fosforu a magnézia ve střevě. (Muppidi et al. 2022) Kalcitriol dále zvyšuje kostní resorpci, a to hlavně za účelem uvolnění kalcia z kosti pro udržení normokalcemie. Má také významnou roli v diferenciaci a proliferaci buněk. (Broulík 2003)

Deficit kalcitriolu tedy způsobuje snížené vstřebávání kalcia ve střevě, nastává hypokalcemie a příštítná tělíska jsou stimulována k zvýšené produkci PTH, což vede k SHPT.

#### **5.2.4 Degradace**

Již bylo popsáno více než 50 metabolitů vitamínu D. Hlavním katabolickým enzymem je zde CYP24A1, který je schopen hydroxylovat jak 25-OHD, tak 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D. (Saponaro et al. 2020) CYP24A1 je pozitivně regulován FGF-23 a inhibován PTH a hypokalcemií. (Sassi et al. 2018) Konečným produktem degradace vitamínu D je kyselina kalcitriolová, jež je následně vylučována. (Kaufmann et al. 2019) Právě metabolity jsou pak také hlavním zdrojem pozitivních interferencí u stanovení vitamínu D. To zapříčiňuje problémy s hodnocením výsledků měření. (Friedecký a Vávrová 2020)

### **5.3 FGF-23**

FGF-23 je fosfaturický hormon, jež má zásadní význam pro udržení fosfátové homeostázi. (Simic a Babitt 2021)

#### **5.3.1 Biosyntéza a sekrece**

FGF-23 je produkován osteoblasty a osteocyty, v malé míře i kostní dřeví a lymfatickými uzlinami, a to na základě zvýšení koncentrace PTH, kalcitriolu nebo při hyperfosfatemii. Zvýšená sekrece je pozorována také ve spojení se zánětem. (Kalousová 2018) Glykosylací vzniká biologicky aktivní intaktní forma FGF-23, ta je pak vázána na koreceptor KLOTHO-FGFR1c, jež je vysoce afinitní k C-konci FGF-23. Klotho je transmembránový protein, který ovlivňuje senzitivitu vůči inzulinu a má schopnost snižovat oxidativní stres a zánět. (Ho a Bergwitz 2021)

#### **5.3.2 Účinky**

Hlavním fyziologickým účinkem FGF-23 je regulace vylučování fosforu v ledvinách. Snižuje jeho zpětnou resorpci a zvyšuje fosfaturii. Jeho dalším účinkem je inhibice aktivace vitamínu D. (Kalousová 2018)

Sérová hladina FGF-23 je výrazně zvýšena při chronickém i akutním renálním selhání. To má pravděpodobně za cíl snížit hyperfosfatemii, zároveň však dochází k patogenezi kostních onemocnění, tedy špatné mineralizaci kostí a mimoskeletálním kalcifikacím. (Simic a Babitt 2021)

Zvýšená koncentrace FGF-23 zhoršuje reakci organismu na infekci a imunitní odpověď. Zánět také způsobuje lokální sekreci FGF-23 v aktivovaných makrofázích. (Quarles 2019)

Aktivita FGF-23 je regulována mechanismem proteolytické degradace na N-terminální a C-terminální fragmenty. Štěpení je řízeno různými orgánovými systémy. (Simic a Babitt 2021)

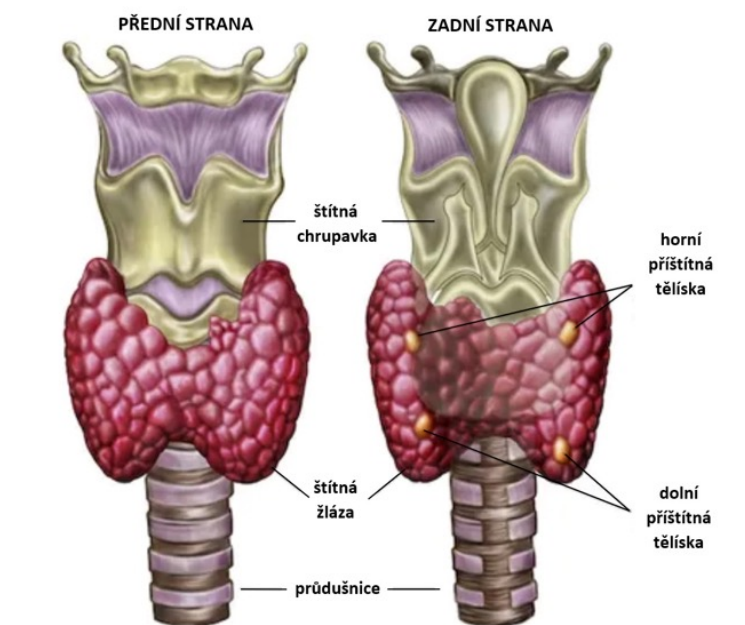
## 6 ETIOLOGIE A PATOGENEZE PHPT

### 6.1 Adenom příštítných tělísek

Primární hyperparatyreóza je onemocnění asociované především s adenomem příštítných tělísek. Solitární adenomy jsou příčinou přibližně 85-90 % případů PHPT, nadprodukce PTH pak může být způsobena také karcinomem nebo hyperplazií příštítných tělísek. (Han et al. 2020) Ve 2-4 % je PHPT způsobeno mnohočetnými adenomy. V méně než 1 % případů je příčinou karcinom příštítného tělíska a obvykle není považován za agresivní. (Walker a Bilezikian 2021)

Chirurgické odstranění postiženého tělíska pak obvykle vede k vyléčení. (Kowalski et al. 2020) Příštítná tělíska jsou zpravidla čtyři (rozdělují se na dvě horní a dvě dolní) a jsou fyziologicky umístěna na zadní straně štítné žlázy, obalena vazivovým pouzdrem. Viz Obr. 3. Tělíska jsou tvořena dvěma typy buněk, a to buňkami hlavními a buňkami oxyfilními. Funkci produkovat PTH však mají pouze buňky hlavní, a proto právě ty mají zásadní význam u PHPT. Zdravé příštítné tělísko je velké přibližně  $5 \times 5 \times 3$  mm a váží zhruba 30-35 mg. (Broulík 2003) Adenom váží v průměru 1 g. (Wolfe a Sharma 2022) Rozlišit adenom od hyperplazie však může být problematické, v takových případech je k jasnému určení nutná biopsie a histologická identifikace hlavních buněk příštítných tělísek. (Kowalski et al. 2020)

*Obr. 3 Fyziologické umístění příštítných tělísek*



Zdroj: Islam 2020, upraveno

Adenomy příštítných tělísek však mohou mít i jiná anatomická umístění, což je způsobeno embryonální migrací tkáně příštítných tělísek, zpravidla hlavních buněk, ale také oxyfilních buněk. Obvykle se tyto ektopické adenomy vyskytují na štítné žláze, v horní části mediastina a na brzlíku. Nejčastější příčinou sporadického adenomu příštítných tělísek je genetická mutace cyklinu D1/PRAD1 genu. Změna funkce tohoto genu ovlivňuje právě sekreci PTH, nadprodukce cyklinu D1 vykazuje zhruba 20-40 % sporadických adenomů. (Wolfe a Sharma 2022)

## **6.2 PHPT jako součást genetických syndromů**

PHPT může být také součástí dědičných genetických syndromů. Nejčastěji mnohočetné endokrinní neoplázie MEN typu 1 (Wermerův syndrom), MEN typu 2A (Sippleův syndrom). Dále také HPT-JT (syndrom dědičné hyperparatyreózy a nádoru čelisti) a FIHP (familiární hyperparatyreóza). (Islam 2021) Součástí dědičných syndromů je však PHPT jen u asi 10 % pacientů. (Vašátko a Čáp 2006)

MEN1 je autosomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené mutací tumor-supresorového genu. Primárně postihuje příštítná tělíska, buňky endokrinního pankreatu a přední hypofýzu, kde vznikají nádory. (Islam 2021) Hyperkalcemie se u pacientů obvykle projeví kolem 25 let. (Broulík 2003)

MEN2A je rovněž autosomálně dominantně děděná mutace. Jedná se o gain-of-function mutaci v protoonkogenu RET. (Islam 2021) MEN2A je charakterizována jako hyperparatyreóza s feochromocytomem a medulárním karcinomem štítné žlázy (MTC). (Broulík 2003) Na rozdíl od MEN1 se zde PHPT prezentuje až dlouho po rozvoji MTC. Průměrně ve věku 40 let a příznaky jsou obvykle mírné. (Islam 2021)

## **6.3 Rizikové faktory**

Mezi rizikové faktory rozvoje PHPT patří typicky radiační ozařování krku a lithiová terapie, i když většina pacientů s PHPT těmto faktorům vystavena nebyla. Rizikovým faktorem může být také dlouhodobě nízký příjem kalcia nebo nadváha. Genetické podmínění sporadické PHPT je u většiny nemocných nejisté, ale svou důležitost zde samozřejmě mají geny regulující buněčný cyklus, což má vliv na vznik adenomu. (Walker a Bilezikian 2021)



## **7 DIAGNOSTIKA PHPT**

Dříve byla PHPT u většiny pacientů diagnostikována na základě nejčastějších klinických symptomů, tedy v souvislosti s nefrolitiázou, bolestmi kostí nebo častými zlomeninami. Dnes je většina nemocných asymptomatická, diagnostikovaná na základě náhodného zjištění hyperkalcemie v rámci biochemického vyšetření. U těchto pacientů je následně nutné ověřit zda netrpí i některými jinými možnými příznaky, jež jsou asociovány s hyperkalcemií různé etiologie jako např. ledvinovými kameny nebo zda neužívají suplementy vitamínu D. (Pokhrel et al. 2022)

Pokud je u pacienta zjištěna hyperkalcemie a současně zvýšená hladina PTH je PHPT nejpravděpodobnější diagnózou. Vzhledem k tomu, že se PHPT může projevat i zvýšenou hladinou ionizovaného kalcia, přestože korigované (v závislosti na albuminu) bude v normě, je potřeba v takovém případě (tedy normálního korigovaného kalcia a zvýšeného PTH) změřit také ionizované kalcium. (Khan et al. 2017)

Při stanovování PHPT je důležité zohlednit také frakční exkreci kalcia pro vyloučení familiární hypokalcemické hyperkalcemie (FHH), dědičného onemocnění, které může rovněž provázet lehce zvýšená hladina PTH. (Žofková 2012) Většina pacientů s FHH má frakční exkreci kalcia nižší než 0,01, pokud je frakční exkrece kalcia vyšší než 0,02 s největší pravděpodobností se nebude jednat o FHH. (Khan et al. 2017)

V případech, kdy je PHPT diagnostikována u osob mladších 35 let nebo se již v rodině hyperkalcemie vyskytuje měla by být uvažována dědičná forma PHPT. V těchto případech je pak většinou doporučováno operativní odstranění příštítných tělísek. (Pokhrel et al. 2022)

### **7.1 Význam zobrazovacích metod**

Zobrazovací metody jsou dnes zcela běžně využívány k preoperačnímu určení etiologie onemocnění a zároveň přesné lokalizaci abnormálních příštítných tělísek. Nepoužívají se tedy k diagnostice, ale pouze pro potvrzení onemocnění a v případě již plánovaného chirurgického odstranění. (Baj et al. 2020) V případě, že u pacienta není paratyreoidektomie uvažována, nemá zobrazení žádný význam. (Kunstman et al. 2013)

### **7.2 Ultrazvukové vyšetření**

Zdravá příštítná tělíčka obvykle nejsou pomocí ultrasonografie detekovatelná, v případě adenomu je však již viditelná dobře ohraničená oválná struktura. Hlavními výhodami této metody zobrazení jsou především nízká cena, snadná dostupnost a fakt, že pacient při vyšetření

není vystaven radiačnímu záření. (Park et al. 2022) Využití ultrasonografie je přínosné zvláště v případech, kdy se adenomy nachází v těsné blízkosti štítné žlázy nebo horní části brzlíku. Naopak pokud jsou adenomy umístěny až za průdušnicí, jícnem nebo se jedná o ektopické adenomy, obvykle nejsou touto metodou detekovatelné. (Khan et al. 2017) Ultrasonografie je pak často využívána i jako doplnění k jiné metodě. (Kunstman et al. 2013) „*Pozitivní prediktivní hodnota ultrasonografie se pohybuje v rozmezí od 93 % do 97 %, a specifita v rozmezí od 40 % do 98 %.*“ (Park et al. 2022)

### 7.3 Čtyřrozměrná výpočetní tomografie (4D-CT)

Konvenční CT (computed tomography) vyšetření je obecně považováno za méně efektivní v porovnání s jinými metodami a používá se proto spíše zřídka.

Mnohem přínosnějším vyšetřením je modifikace klasického CT vyšetření, 4D-CT, jehož dalším čtvrtým rozměrem je zohlednění času. Vyplavování kontrastní látky z adenomu je zachyceno ve třech fázích a ve výsledku vzniká detailní snímek zvýrazňující patologicky změněná příštítná tělíska. Zvláště účinné je pak v případě zobrazení ektopických tělísek. (Kunstman et al. 2013) Hlavní nevýhodou metody je vysoká dávka radiačního ozáření. (Park et al. 2022)

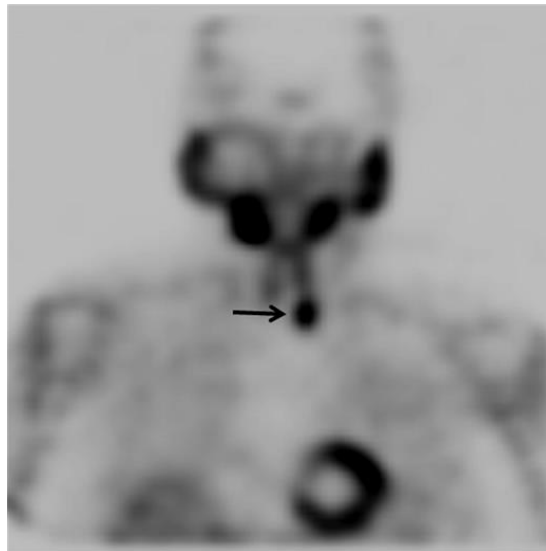
### 7.4 Scintigrafické vyšetření

Scintigrafie je metoda, jež pro zobrazení využívá, nejčastěji injekčně aplikovanou, radioaktivní látku. (Via Aurea [b.r.]) Pro detekci patologických příštítných tělísek byla nejprve používána radiofarmaka monokyanokobalamin  $^{57}\text{Co}$  a selenomethionin  $^{75}\text{Se}$ . Výsledné zobrazení však nebylo příliš kvalitní, metoda byla málo senzitivní, vyšetření navíc představovalo i velkou dávku radiace, a proto bylo od jejího používání později upuštěno. (Park et al. 2022)

V roce 1989 pak bylo představeno použití radioizotopu technecia  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  pro sestamibi scintigrafii označovanou také jako MIBI (methoxyisobutylisonitril), což významně zvýšilo využití nukleárního zobrazování a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  nadále zůstává v medicíně nejvyužívanějším radionuklidem. Izotop  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  je rychleji vymýván z tkáně štítné žlázy než ze zvětšených příštítných tělísek a jeho retence tak identifikuje přítomnost hyperfunkční příštítné tkáně a stanovuje míru poškození buněk. Pomalé vymývání je ovšem charakteristické i pro uzliny na štítné žlázy nebo krční lymfatické uzliny (viz Obr. 4), což je třeba odlišit. (Khan et al. 2017) K MIBI akumulaci navíc dochází také při zánětlivé tyreoiditidě. (Kunstman et al. 2013) Retence radiofarmaka nezávisí na benignitě či malignitě. (Morris et al. 2022) Hlavní nevýhodou metody MIBI je tak její potenciál falešně pozitivních výsledků.

MIBI scintigrafie má mnoho výhod, je vysoce citlivá, široce dostupná a relativně levná. V porovnání se sonografií jsou výsledky MIBI více jednoznačné a jejich interpretace méně závisí na zkušenostech odečítající osoby. (Kunstman et al. 2013)

***Obr. 4 MIBI snímek zobrazující adenom příštítného tělíska s viditelnou fyziologickou retencí radionuklidu v srdci, štítné žláze, podčelistních a příušních žlázách***



Šipkou je v obrázku označen adenom příštítného tělíska.  
Zdroj: Kunstman et al. 2013

## 7.5 MIBISPECT/CT

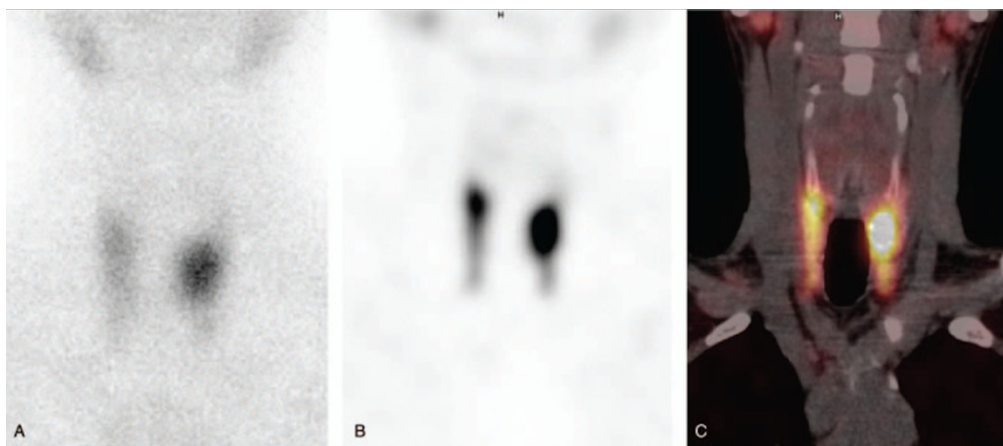
Preferovaným vyšetřením je v současnosti kombinace MIBI a SPECT (single photon emission computed tomography), které přináší trojrozměrné zobrazení, a tedy i lepší výsledky. (Kunstman et al. 2013) Přidání CT pak ještě dále zpřesňuje lokalizaci příštítné tkáně. (Khan et al. 2017) SPECT/CT sice poskytuje méně detailní snímky než běžné CT, oproti samotnému SPECT však přináší detailnější anatomické zobrazení. (Kunstman et al. 2013) Díky MIBISPECT/CT jsou abnormální tělíska dobře odlišitelná od okolní tkáně. (Islam 2021) Tato kombinovaná varianta zobrazení navíc přináší informace jak o anatomické struktuře sledované tkáně, tak také o její funkční aktivitě. Je tak možné rozlišit, zda je zpomalené vymývání detekované MIBI způsobené postiženými příštítnými tělísky nebo uzlinami štítné žlázy (Park et al. 2022) Přidání SPECT také umožňuje detekci příštítných tělísek uložených v zadní retroezofageální nebo retrofaryngeální oblasti, která by jinak viditelná nebyla. (Islam 2021)

Diagnostická citlivost je závislá na velikosti adenomu (malé adenomy jsou nejčastější příčinou falešně negativního výsledku), jeho hmotnosti nebo také na cévním zásobení. Metoda má nižší

citlivost u pacientů s mnohočetnými adenomy, což může být způsobeno právě malou velikostí lézí. (Jiang et al. 2020)

MIBISPECT/CT je zvláště přínosné při plánování opakovaných operací. (Khan et al. 2017) Rozdíly ve výsledném zobrazení výše zmiňovaných metod znázorňuje *Obr. 5*, jedná se o snímky pacienta s hyperplazií příštítných tělísek.

***Obr. 5 Snímky příštítných tělísek (A – planární scintigrafie, B – SPECT, C – SPECT/CT)***



Zdroj: Lee et al. 2020

## **7.6 PET**

Vyšetření složené z pozitronové emisní tomografie (PET) a výpočetní tomografie (tedy PET/CT) nebo magnetické rezonance (PET/MR) je další moderní hybridní technikou nukleární medicíny poskytující informace o metabolické aktivitě tkání a umožňující preoperačního zobrazení příštítné tkáně. (Zhang a Guan 2018) Jako radiofarmakum bývá nejčastěji použita fluorodeoxyglukóza ( $^{18}\text{F}$ -FDG), tedy cukr značený radioaktivním fluorem, který je zadržován ve tkáni se zvýšenou látkovou přeměnou (typicky právě nádorové či zánětlivé buňky). (Kunstman et al. 2013) Méně používanými detekčními radionuklidy jsou  $^{11}\text{C}$ -methionin,  $^{11}\text{C}$ -cholin nebo  $^{18}\text{F}$ -cholin. (Park et al. 2022)

Použití FDG je založeno na principu jejího transportu do tkání stejně jako u běžné glukózy, na rozdíl od té však značená glukóza není dále metabolizována a dochází tak k jejímu hromadění. Pro správné zobrazení je potřeba snížit před vyšetřením glykémii, aby výsledek nebyl ovlivněn soutěží FDG s plazmatickou glukózou. Scintigrafické metody mají oproti CT či MR horší prostorové rozlišení, jsou však schopny odhalit hypermetabolické oblasti. Pro porovnání výsledných snímků je tak potřeba fúze obrazů.

FDG je fyziologicky vylučováno močí, proto může být pozorována zvýšená aktivita ve vylučovacím systému. K akumulaci může docházet také v šedé kůře mozkové, neboť je glukóza ve velké míře spotřebovávána právě mozkiem, po fyzické námaze tak můžeme akumulaci pozorovat také ve svalech. (Kupka 2007)

Jedná se o technicky i finančně velmi náročnou metodu, ovšem s vysokou kvalitou výsledných snímků. „*Kromě předností plynoucích z biologických vlastností a charakteru pozitronových zářičů je PET podstatně citlivější než SPECT a také její prostorová rozlišovací schopnost je výrazně lepší.*“ (Kupka 2007)

# **PRAKTICKÁ ČÁST**

## **2 CÍL PRÁCE**

Cílem práce bylo provést retrospektivní analýzu laboratorních a zobrazovacích vyšetření u pacientů s podezřením na PHPT v letech 2009-2022. A zhodnotit jejich význam.

## **8 VÝZKUMNÉ PROBLÉMY/OTÁZKY**

Jaký byl počet mužů a žen s podezřením na PHPT u kterých bylo indikováno zobrazovací vyšetření.

Jaká byla četnost pozitivních, suspektních a negativních výsledků zobrazovacích vyšetření u pacientů s podezřením na PHPT.

Jaký byl podíl normokalcemické PHPT z pacientů s potvrzenou PHPT pomocí zobrazovacích metod.

Jaký důvod a smysl má opakování zobrazovacích vyšetření v čase.

Jak časté byly abnormální nálezy markerů kostního obratu a fosforu v séru u normokalcemické a hyperkalcemické PHPT.

Existují nějaké vztahy mezi parametry u pacientů s podezřením na PHPT.

Existují významné rozdíly mezi hodnotami laboratorních parametrů u pacientů s negativním, suspektním a pozitivním výsledkem.

## 9 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU

Ve své práci jsem analyzovala soubor 102 vyšetření příštítných tělísek pomocí zobrazovacích metod (MIBISPECT, MIBISPECT/CT, PET/CT, PET/MR), indikovaných osteologickou ambulancí Klatovské nemocnice, a.s. mezi lety 2009–2022. Pacienti byli k vyšetření indikováni většinou na základě laboratorního podezření na primární hyperparatyreózu (opakovaně vyšetřená zvýšená hladiny PTH při substituci vitamínem D a při hladině kalcia nad referenční mez nebo v horní polovině referenčního rozmezí, a to většinou opakovaně). Všem pacientům byly stanoveny laboratorní parametry kalciofosfátového metabolismu a renální funkce před vyšetřením a u podstatné části i parametry kostního metabolismu.

Celkem bylo vyšetřeno 80 pacientů a u nich bylo provedeno celkem 102 zobrazovacích vyšetření. V 16 případech bylo vyšetření opakováno, u 9 pacientů dvakrát, v 7 případech třikrát. Opakovaná zobrazovací i laboratorní vyšetření byla prováděna nejčastěji z důvodu přetrvávajícího podezření na PHPT.

Ve sledovaném souboru bylo celkem 72 žen, tj. 90 % souboru a 8 mužů (10 %). Vzhledem k nízkému počtu mužů byla skupina analyzována jako celek bez rozlišení pohlaví. Průměrný věk pacientů v době vyšetření byl 66,9 let, nejmladšímu pacientovi bylo 42,9 let, nejstaršímu 85,8 let, medián věku byl 67,3 let.



## 10 METODIKA PRÁCE

### 10.1 Laboratorní stanovení analytů

Stanovení kalcia v séru bylo prováděno fotometrickou metodou na analyzátoru ARCHITECT c8200i, firmy ABBOTT, USA. Princip metody je založen na reakci kalcia s barvivem Arsenazo-III v kyselém prostředí za vzniku nachového komplexu. Vzniklé zbarvení se měří při vlnové délce 660 nm a je úměrné koncentraci kalcia ve vzorku. (ABBOTT 2018b)

Stanovení fosforu v séru bylo prováděno fotometrickou metodou na analyzátoru ARCHITECT c8200i, firmy ABBOTT, USA. Princip metody je založen na reakci anorganického fosfátu s molybdenanem hexaamonným za vzniku komplexu heteropolykyseliny. Při použití surfaktantu není třeba připravit filtrát zbavený proteinů. Absorbance komplexu při vlnové délce 340 nm je přímo úměrná hladině anorganického fosforu ve vzorku. Provedení slepého měření (blank) je nezbytné pro korekci možné nespecifické absorbance vzorku. (ABBOTT 2018c)

Stanovení albuminu v séru bylo prováděno fotometrickou metodou na analyzátoru ARCHITECT c8200i, firmy ABBOTT, USA. Metoda Albumin je automatizovaná biochemická metoda. Metoda Albumin B je založena na reakci s bromkresolovou zelení v reagenzii, která se specificky váže na albumin ve vzorku od pacienta za vzniku barevného komplexu. Absorbance vzniklého komplexu při vlnové délce 604 nm je přímo úměrná koncentraci albuminu ve vzorku. (ABBOTT 2018a)

Stanovení kreatininu v séru bylo prováděno fotometrickou metodou na analyzátoru ARCHITECT c8200i, firmy ABBOTT, USA. Metoda Creatinine2 je automatizovaná biochemická metoda. Při alkalickém pH kreatinin ve vzorku reaguje s kyselinou pikrovou za vzniku komplexu, který je absorbován při vlnové délce 500 nm. Rychlost nárůstu absorbance je přímo úměrná koncentraci kreatininu ve vzorku. (ABBOTT 2020)

Stanovení 1-84 PTH bylo prováděno chemiluminiscenční imunoanalýzou (CLIA) na analyzátoru LIAISON XL, firmy DiaSorin Inc, Itálie. Souprava pro stanovení 1-84 PTH LIAISON® je modifikované dvoustupňové sendvičové stanovení se dvěma vazebnými místy, které využívá dvě polyklonální protilátky (z nichž jedna je specifická vůči N-terminální části a druhá vůči C-terminální části 1-84 PTH) pro vychytání a detekci molekuly 1-84 PTH. Pro stanovení se používá 150 µl lidského séra nebo plazmy s EDTA inkubované s polyklonální protilátkou konjugovanou s isoluminolem. Po inkubaci jsou do reakce přidány paramagnetické částice potažené druhou polyklonální protilátkou a inkubují se. Použití těchto protilátek zaručí,

že je detekován pouze 1-84 PTH, aniž by došlo ke zkřížené reaktivitě s fragmenty, jako je 7-84 PTH. Po druhé inkubaci je nenavázaný materiál odstraněn pomocí promývacího cyklu. Poté jsou přidána startovací činidla a je zahájena záblesková chemiluminiscenční reakce. Světelný signál je měřen fotonásobičem a je přímo úměrný koncentraci 1-84 PTH v kalibračních roztocích, kontrolních činidlech nebo vzorcích. (DiaSorin 2016a)

Stanovení 25-OH vitamínu D bylo prováděno chemiluminiscenční imunoanalýzou (CLIA) na analyzátoru LIAISON XL, firmy DiaSorin Inc, Itálie. Stanovení 25-OH vitamínu D LIAISON® assay je přímá kompetitivní chemiluminiscenční imunoanalýza pro kvantitativní stanovení celkového 25-OH vitamínu D v séru. Během první inkubace je 25-OH vitamín D disociován ze své vazebné bílkoviny a váže se na specifickou protilátku na pevné fázi. Následně je přidána značená látka, vitamín D navázaný na derivát isoluminolu. Po další inkubaci se v promývacím cyklu odstraní navázaný materiál. Přidáním startovacího činidla je zahájena záblesková chemiluminiscenční reakce. Světelný signál je měřen fotonásobičem a je nepřímo úměrný koncentraci 25-OH vitamínu D přítomného v kalibračních roztocích, kontrolních vzorcích nebo vzorcích pacienta. (DiaSorin 2020)

Stanovení CTX-I bylo prováděno chemiluminiscenční imunoanalýzou (CLIA) na analyzátoru COBAS e411, Švýcarsko. Na principu sendvičové metody. Celková doba stanovení je 18 minut. Nejprve je společně inkubován vzorek spolu s biotinylovanou monoklonální protilátkou a během inkubace je uvolněn antigen z komponent séra. Po přidání mikročastic, značených streptavidinem a specifické monoklonální protilátky značené rutheniovým komplexem, je vytvářen sendvičový komplex, který se váže na pevnou fázi prostřednictvím interakce mezi biotinem a streptavidinem. Reakční směs je nasáta do reakční cely, kde jsou mikročastice s navázanými komplexy zachyceny pomocí magnetu. Nenavázané složky jsou odstraněny. Přivedené napětí na pracovní elektrodě vyvolá chemiluminiscenční emisi fotonů, která je změřena fotonásobičem. Výsledky jsou zjištěny z kalibrační křivky, která je specificky vytvořena pro přístroj dvoubodovou kalibrací, a master křivky, která se do přístroje načte z čárového kódu reagentie. (Roche 2016b)

Stanovení PINP bylo prováděno chemiluminiscenční imunoanalýzou (CLIA) na analyzátoru COBAS e411, Švýcarsko. Na principu sendvičové metody. Celková doba stanovení je 18 minut. Nejprve je společně inkubován vzorek spolu se specifickou biotinylovanou monoklonální protilátkou. Po přidání mikročastic, značených streptavidinem a specifické monoklonální protilátky značené rutheniovým komplexem, je vytvářen sendvičový komplex, který se váže na pevnou fázi prostřednictvím interakce mezi biotinem a streptavidinem. Reakční

směs je nasáta do reakční cely, kde jsou mikročástice s navázanými komplexy zachyceny pomocí magnetu. Nenavázané složky jsou odstraněny. Přivedené napětí na pracovní elektrodě vyvolá chemiluminiscenční emisi fotonů, která je změřena fotonásobičem. Výsledky jsou zjištěny z kalibrační křivky, která je specificky vytvořena pro přístroj dvoubodovou kalibrací, a master křivky, která se do přístroje načte z čárového kódu reagentie. (Roche 2016a)

Stanovení bALP bylo prováděno chemiluminiscenční imunoanalýzou (CLIA) na analyzátoru LIAISON XL, firmy DiaSorin Inc., Itálie. Imunoanalýza kostního isoenzymu ALP soupravou LIAISON BAP OSTASE® je přímé sendvičové stanovení využívající dvou vazebných míst, které k záchytu a detekci BALP používá dvě afinitně purifikované myší monoklonální protilátky. Stanovení používá vzorek lidského séra o objemu 50 µl k inkubaci s paramagnetickými částicemi potaženými monoklonální protilátkou proti BALP. Po této inkubaci je do reakce přidána pro krátkou inkubaci druhá monoklonální protilátka, konjugovaná s isoluminolem. Po inkubaci je nenavázaný materiál odstraněn během promývacího cyklu. Pak jsou přidána startovací činidla a je zahájena záblesková chemiluminiscenční reakce. Světelný signál je měřen fotonásobičem jako relativní jednotky vyzářeného světla (RLU) a je přímo úměrný koncentraci BALP přítomné v kalibračních roztocích, kontrolách nebo vzorcích. (DiaSorin 2016b)

### 10.1.1 Referenční meze

*Obr. 6 Referenční meze stanovovaných analytů dle OKL Klatovská nemocnice, a.s.*

analyt	pohlaví	referenční mez
<b>kalcium</b>	M i Ž	2,21 - 2,65 mmol/l
<b>Ca korig.</b>	M i Ž	2,21 - 2,65 mmol/l
<b>Ca2</b>	M i Ž	1,10 - 1,30 mmol/l
<b>fosfor</b>	M i Ž	0,84 - 1,45 mmol/l
<b>albumin</b>	M i Ž	35,00 - 45,00 g/l
<b>kreatinin</b>	M	64,00 - 104,00 µmol/l
	Ž	49,00 - 90,00 µmol/l
<b>PTH 1-84</b>	M i Ž	0,49 - 4,18 pmol/l
<b>25-OHD</b>	M i Ž	75,00 - 250,00 nmol/l
<b>CTx</b>	M	70,00 - 700,00 ng/l
	Ž	100,00 - 600,00 ng/l
<b>PINP</b>	M i Ž	20,00 - 70,00 ng/l
<b>bALP</b>	M	6,00 - 30,00 µg/l
	Ž	3,00 - 19 µg/l

Zdroj: data převzata z Laboratorní příručky OKL Klatovská nemocnice, a.s., 2023

## 10.2 Zobrazovací metody

Všechny použité zobrazovací metody jsou metodami nukleární medicíny.

V případě MIBISPECT a MIBISPECT/CT je injekčně aplikováno radiofarmakum, nejčastěji radioizotop technecia  $^{99m}\text{Tc}$ . Zobrazení je založeno na principu různé rychlosti vymývání radiofarmaka ze tkání, kdy jeho retence identifikuje hyperfunkční tkáň a stanovuje míru poškození. To je následně zobrazeno pomocí jednofotonové emisní výpočetní tomografie, která poskytuje trojrozměrný obraz tkáně. V případě metody MIBISPECT/CT je přidáno CT vyšetření dále zpřesňující výsledné zobrazení. (Kupka 2007)

PET/CT a PET/MR jsou metody pozitronové emisní tomografie s využitím výpočetní tomografie nebo magnetické rezonance, poskytují informace o metabolické aktivitě tkání. Jako radiofarmakum byl použit 18-fluorocholin, jež zobrazuje funkci tkáně. Značený fluorocholin je zvýšeně vychytáván v oblastech se zvýšeným buněčným metabolismem a po fosforylaci vytvoří membránový fosfolipid fosfatidylcholin. (Prabhu a Damle 2018)

Vyšetření se provádí asi 45 minut po podání radiofarmaka a trvá zhruba 30 minut.

## 10.3 Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena s užitím software SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Pro měřené parametry v celém souboru a v jednotlivých skupinách byly počítány základní statistické údaje. Výsledky byly graficky zpracovány do tzv. Box plot grafů a Histogramů.

Rozdíly zkoumaných parametrů mezi danými skupinami byly testovány pomocí neparametrické analýzy rozptylu (Wilcoxon Two Sample Test a Kruskal –Wallisův test). Vztahy mezi zkoumanými parametry byly zkoumány pomocí Spearmanova korelačního koeficientu.

### 10.3.1 Spearmanův korelační koeficient

Spearmanův korelační koeficient popisuje vztahy mezi proměnnými. Je-li korelační koeficient vyšší než 0, jde o pozitivní korelaci (vyšší hodnoty jedné proměnné implikují vyšší hodnoty druhé proměnné), je-li nižší než 0, jde o negativní korelaci (vyšší hodnoty jedné implikují nižší hodnoty druhé). Korelační koeficient nabývá hodnot od -1 do +1 (definuje sílu vztahu), je symetrický k nule. Sílu korelace značíme  $r$  a je možné ji dále kategorizovat:

0,90 – 1,00 – velmi vysoká míra korelace

0,70 – 0,89 – vysoká míra korelace

0,50 – 0,69 – střední míra korelace

0,30 – 0,49 – nízká míra korelace

0,00 – 0,29 – nízká, pokud nějaká korelace

Výše stanovená hranice statistické významnosti, tzv. p-hodnota udává, zda je korelační koeficient statisticky významný, či nikoli.

Statistická významnost byla stanovena na hranici  $\alpha = 5\%$  a méně.

# 11 ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

## 11.1 Statistická deskripce souboru

Sledovaný soubor byl tvořen celkem 72 ženami, které představují 90 % souboru a 8 muži (10 %). Vyšetřeno bylo tedy 80 pacientů, v 16 případech bylo vyšetření opakováno, u 9 pacientů dvakrát, v 7 případech třikrát. Pro statistické zpracování byl soubor čítající celkem 102 vyšetření analyzován dle výsledků zobrazovacích metod. Výsledky byly rozčleněny na základě hodnocení do tři skupin, a to skupina 0, tedy negativní nález PHPT, skupina 1, podezření na PHPT (suspektní), nejednoznačný závěr (zvýšená aktivita příštítných tělísek, bez přesné lokalizace) a skupina 2, tedy jasný, lokalizovaný nález zvýšené aktivity jednoho či více příštítných tělísek. Četnost zastoupení jednotlivých skupin popisuje Tabulka 1.

**Tabulka 1 Četnost skupin výsledků vyšetření v rámci celého souboru**

	četnost	relativní četnost	kumulativní četnost	kumulativní relativní četnost
0 (negativní)	23	22,55	23	22,55
1 (suspektní)	26	25,49	49	48,04
2 (pozitivní)	53	51,96	102	100,00

Zdroj: vlastní data

Skupina 2 byla následně rozdělena na podskupinu s normokalcemickou formou PHPT (definovanou jako pozitivní nález zobrazovacího vyšetření se zvýšenou hladinou PTH a zároveň normální hladinou korigovaného kalcia). Druhou podskupinu tvořila typická hyperkalcemická PHPT s pozitivním nálezem zobrazovacích metod, zvýšenou hladinou PTH a zvýšenou hladinou korigovaného kalcia. Viz Tabulka 2.

**Tabulka 2 Podíl normokalcemické a hyperkalcemické PHPT ze všech pozitivních výsledků**

	n	%
normokalcemická PHPT	8	15,09
hyperkalcemická PHPT	45	84,91

Hodnoty vychází z celkového počtu vyšetření hodnocených jako pozitivní nález PHPT, tedy skup 2. PHPT n = 53.

Zdroj: vlastní data

Klasická hyperkalcemická forma PHPT je zde tedy převládajícím typem PHPT, ve sledovaném souboru tvořila 84,91 % všech jasně pozitivních výsledků.

## 11.2 Zhodnocení výsledků zobrazovacích vyšetření MIBISPECT, MIBISPECT/CT, PET/CT či PET/MR

Zobrazovací vyšetření byla prováděna čtyřmi různými metodami, a to metodou MIBISPECT, MIBISPECT/CT, PET/CT, anebo PET/MR. Pro statistické zpracování byla vyšetření provedená metodami PET/CT a PET/MR shrnuta do jedné skupiny a dále bylo pracováno se třemi kategoriemi metod. Jejich početné zastoupení, tedy kolik bylo kterou metodou provedeno vyšetření, je znázorněno v Tabulce 3.

**Tabulka 3 Rozložení skupin výsledků dle použité metody vyšetření**

metoda	n	0 (negativní)		1 (suspektní)		2 (pozitivní)	
		n	%	n	%	n	%
<b>MIBISPECT</b>	17	4	23,53	5	29,41	8	47,06
<b>MIBISPECT/CT</b>	71	18	25,35	20	28,17	33	46,48
<b>PET/CT, PET/MR</b>	14	1	7,14	1	7,14	12	85,71

Z celkového počtu vyšetření  $n = 102$ .

Zdroj: vlastní data

Z Tabulky 3 vychází, že pozitivní výsledek mělo 47,06 % vyšetření provedených metodou MIBISPECT, 46,48 % vyšetření provedených metodou MIBISPECT/CT a 85,71 % vyšetření provedených metodou PET/CT či PET/MR. Jeden negativní výsledek metody PET/CT nebo PET/MR je při podrobné analýze konkrétního případu správně negativní. Jednalo se o pacientku s podezřením na adenom příštítného tělíska vpravo dole, ale s normálními kalciofosfátovými parametry (normokalcemie, normofosfatemie, normální PTH). Následné PET/MR adenom příštítného tělíska neprokázalo, pouze uzel ve štítné žláze.

V případě suspektního nálezu se jednalo o vyšetření pacientky pomocí PET/CT, které vyslovilo podezření na PHPT bez jednoznačné lokalizace. Až následná PET/MR potvrdila PHPT v atypické lokalizaci. Lze tedy konstatovat, že PET/CT či PET/MR správně odpovědělo na klinickou otázku ve 13 ze 14 vyšetření (92,86 %).

## 11.3 Zhodnocení opakovaných zobrazovacích vyšetření MIBISPECT, MIBISPECT/CT, PET/CT či PET/MR

Opakovaně bylo vyšetřeno celkem 16 pacientů, z toho v 9 případech dvakrát a v 7 případech třikrát. Důvodem bylo trvalé podezření na PHPT, na základě laboratorních výsledků.

V následujících Tabulkách 4 a 5, jsou shrnuty jednotlivé případy opakování včetně výsledků provedených zobrazovacích vyšetření. Důvodem opakování vyšetření je tedy přetrvávající podezření na PHPT, to odpovídá stádiím vývoje PHPT přes jednotlivá stadia s tím, že laboratorní vyšetření je citlivějším parametrem podezření na PHPT.

**Tabulka 4 Seznam případů, kdy bylo zobrazovací vyšetření provedeno dvakrát, s uvedením použité metody a výsledku**

	<b>datum vyšetření</b>	<b>metoda</b>	<b>výsledek</b>
A	06/2013	MIBISPECT/CT	1
	10/2019	MIBISPECT/CT	0
B	11/2017	MIBISPECT/CT	1
	20/2021	PET/CT	2
C	11/2016	MIBISPECT/CT	0
	10/2021	PET/MR	2
D	02/2019	MIBISPECT/CT	2
	04/2019	PET/MR	2
E	06/2015	MIBISPECT/CT	1
	03/2017	MIBISPECT/CT	0
F	03/2015	MIBISPECT/CT	1
	11/2018	MIBISPECT/CT	1
G	10/2010	MIBISPECT	1
	02/2016	MIBISPECT/CT	2
H	05/2012	MIBISPECT/CT	0
	06/2015	MIBISPECT/CT	0
I	06/2010	MIBISPECT	1
	03/2011	MIBISPECT	2

Ve 4 z 9 případů se opakováním vyšetření prokázala PHPT. V 1 případě se přesná lokalizace verifikovala až pomocí PET/MR. Ve zbývajících 4 případech pouze jednou přetrvávala suspekce a třikrát se diagnóza PHPT nepotvrdila.



**Tabulka 5 Seznam případů, kdy bylo zobrazovací vyšetření provedeno třikrát, s uvedením použité metody a výsledku**

	<b>datum vyšetření</b>	<b>metoda</b>	<b>výsledek</b>
I	02/2015	MIBISPECT/CT	1
	09/2016	MIBISPECT/CT	1
	01/2018	MIBISPECT/CT	1
J	11/2011	MIBISPECT	2
	12/2017	PET/CT	1
	02/2018	PET/MR	2
K	02/2015	MIBISPECT/CT	1
	04/2017	MIBISPECT/CT	0
	09/2019	MIBISPECT/CT	1
L	04/2010	MIBISPECT	1
	09/2010	MIBISPECT	2
	11/2012	MIBISPECT/CT	2
M	02/2010	MIBISPECT	0
	04/2011	MIBISPECT	0
	06/2015	MIBISPECT/CT	0
N	07/2010	MIBISPECT	1
	06/2013	MIBISPECT/CT	1
	11/2016	MIBISPECT/CT	1
O	04/2019	MIBISPECT/CT	1
	04/2020	PET/MR	2
	09/2022	PET/MR	2

U 69leté pacientky I se jednalo o opakovaná pouze suspektní vyšetření během 4 let. Zatím se od dalších zobrazovacích vyšetření upustilo, neboť má trvale pouze lehce zvýšenou korigovanou kalcemii 2,78-2,82 mmol/l při stabilních hodnotách 1-84 PTH.

U pacientky J se jednalo o pozitivní nález v roce 2011 adenomu pravého dolního příštítného tělíska a v roce 2017 a 2018 bylo vyšetření opakováno a následně prokázána recidiva PHPT, tentokrát v pravém horním příštítném tělísku.

U pacientky K je trvale pouze suspektní nález bez jednoznačné lokalizace při stabilní korigované kalcemii 2,75-2,82 mmol/l.

U pacientky L se jednalo o atypické uložení příštítného tělíska, které první dvě vyšetření MIBISPECT nedokázala přesně lokalizovat a až teprve doplněné, v té době nově zavedené MIBISPECT/CT.

U pacientky M opakovaně negativní nález při přetrvávající suspekci laboratorní, ovšem stabilní korigované kalcemie 2,86-3,00 mmol/l. proto zahájena farmakologická léčba Mimpara (cinacalcet), po kterém došlo k normalizaci korigované kalcemie.

U pacientky N je sice suspekce na MIBISPECT/CT, ale vzhledem k věku 85 let v době posledního vyšetření a stabilní, nadhraniční korigované kalcemii 2,51-2,73 mmol/l bylo upuštěno od dalšího vyšetřování.

U pacientky O bylo opakováno PET/MR, důvodem byl popis hyperplazie dvou příštítných tělísek, a to levého a pravého dolního, a ne nález adenomu. Proto bylo vyšetření opakováno po dvou letech se stejným výsledkem.

## 11.4 Zhodnocení laboratorních parametrů u pozitivního výsledku zobrazovacích metod

Pozitivně hodnocená vyšetření, skupina 2, byla dále analyzována podle laboratorně naměřených hodnot parametrů kalciofosfátového metabolismu. Viz Tabulka 6.

**Tabulka 6 Laboratorní hodnoty v závislosti na pozitivním výsledku zobrazovacích metod**

PHPT	P pod cut-off		CTX-I nad cut-off		PINP nad cut-off		bALP nad cut-off	
	n	%	n	%	n	%	n	%
53	33	62,26	36 *	69,23	29 **	55,77	16 ***	34,04

\* hodnota CTX-I byla změřena pouze u 52 z 53 pozitivních výsledků, podíl zvýšených výsledků je tedy počítán z celku n = 52

\*\* hodnota PINP byla změřena pouze u 52 z 53 pozitivních výsledků, podíl zvýšených výsledků je tedy počítán z celku n = 52

\*\*\* hodnota bALP byla změřena pouze u 47 z 53 pozitivních výsledků, podíl zvýšených výsledků je tedy počítán z celku n = 47

Zdroj: vlastní data

Z Tabulky 6 vychází, že 62,26 % případů PHPT (skupina 2) bylo provázeno nízkou koncentrací fosforu pod referenční mez, u 69,23 % pozitivních výsledků (u nichž byl parametr změřen) byla hodnota markeru kostní resorpce CTX-I zvýšena nad referenční mez, u 55,77%\*\* byla zvýšena

hodnota markeru kostní novotvorby PINP nad referenční mez a u 34,04 %\*\*\* byla nad referenční mez zvýšena koncentrace kostní alkalické fosfatázy.

Jak je vidět v Tabulce 7 koncentrace fosforu byla snížena pod referenční mez u 5,66 % výsledků normokalcemické PHPT a u 56,60 % výsledků hyperkalcemické PHPT. Hodnota markeru kostní resorpce CTX-I byla zvýšena nad referenční mez u 38,46 % případů normokalcemické PHPT u nichž byl parametr měřen a u 61,54 % případů hyperkalcemické PHPT (u nichž byl parametr měřen). Hodnota markeru kostní novotvorby PINP byla zvýšena nad referenční mez u 51,92 % případů normokalcemické PHPT (u nichž byl parametr měřen) a u 48,08 % případů hyperkalcemické PHPT (u nichž byl parametr měřen). Koncentrace bALP byla zvýšena nad referenční mez u 70,21 % případů normokalcemické PHPT (u nichž byl parametr měřen) a u 29,79 % případů hyperkalcemické PHPT (u nichž byl parametr měřen).

**Tabulka 7 Srovnání normokalcemické a hyperkalcemické PHPT na základě naměřených laboratorních hodnot**

	P pod cut-off		CTX-I nad cut-off *		PINP nad cut-off **		bALP nad cut-off ***	
	n	%	n	%	n	%	n	%
normokalcemická PHPT n = 8	3	37,50	4	38,46	3	37,50	2	25,00
hyperkalcemická PHPT n = 45	30	66,67	32	72,73	25	56,82	14	35,00

\* hodnota CTX-I byla změřena pouze u 44 z 45 výsledků hyperkalcemické PHPT, podíl zvýšených výsledků je tedy počítán z celku n = 44

\*\* hodnota PINP byla změřena pouze u 44 z 45 výsledků hyperkalcemické PHPT, podíl zvýšených výsledků je tedy počítán z celku n = 44

\*\*\* hodnota bALP byla změřena pouze u 40 z 45 výsledků hyperkalcemické PHPT, podíl zvýšených výsledků je tedy počítán z celku n = 40

Horní patologické meze jsou definovány dle Doporučení ČSKB (Pikner et al. 2021) pro PINP 100 µg/l a pro CTX-I 1000 ng/l u žen a 850 ng/l u mužů. U normokalcemické PHPT překročily tuto hranici 2 hodnoty CTX-I z 8 a žádný výsledek PINP nebyl vyšší než 100 µg/l.

U hyperkalcemické PHPT překročilo horní patologickou mez 17 výsledků CTX-I z 44 (38,64 %) a 16 výsledků PINP (36,36 %).

Pacienti s hyperkalcemickou formou PHPT mají častěji vyšší výsledky markerů kostního obratu nad cut-off i nad horní patologickou mez než pacienti s normokalcemickou PHPT.

## 11.5 Vztahy mezi laboratorními parametry

K zjištění vztahů mezi laboratorně měřenými parametry kalciofosfátového metabolismu byla použita metoda Spearmanova korelačního testu. Pomocí něj jsme sledovali jak změna koncentrace (zvýšení či snížení) jednoho analytu ovlivní analyt druhý (zda se současně také zvýší či sníží). A to nejprve v rámci celého sledovaného souboru a následně u každé ze tří skupin výsledků zobrazovacích vyšetření.

Tabulky 8, 9 a 10 popisují závislosti s ohledem na celý soubor. Dle testu Spearmanova korelačního koeficientu byla zjištěna střední míra negativní korelace mezi hodnotami fosforu a 1-84 PTH ( $r = -0,52121$ ), mezi 1-84 PTH a 25-OHD ( $r = -0,50454$ ), střední míra pozitivní korelace byla zjištěna mezi CTX-I a kostní alkalickou fosfatázou ( $r = 0,52354$ ) a mezi PINP a kostní alkalickou fosfatázou ( $r = 0,60529$ ). Vysoká pozitivní korelace byla zjištěna mezi CTX-I a PINP ( $r = 0,86110$ ).

**Tabulka 8 Vztahy mezi proměnnými v rámci celého souboru vyšetření**

		P	1-84 PTH	25-OHD	CTX-I	PINP	bALP
Ca	r	-0,035934	0,30539	-0,33674	0,24239	0,28943	0,28946
	p	0,0002	0,0047	0,0006	0,0151	0,0037	0,00054
	n	101	84	100	100	99	91
Ca korig.	r	-0,43885	0,30998	-0,34738		0,21338	0,27515
	p	<.0001	0,0051	0,0006	n.s.	0,0411	0,0108
	n	94	80	93		92	85
Ca <sub>2</sub>	r			-0,44206	0,31557	0,35142	0,38048
	p	n.s.	n.s.	0,0034	0,0418	0,0243	0,0154
	n			42	42	41	40

n = 102

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

**Tabulka 9** Vztahy mezi proměnnými v rámci celého souboru vyšetření

		1-84 PTH	25-OHD	CTX-I	PINP	bALP
<b>P</b>	r	-0,52121	0,26314			
	p	<.0001	0,0082	n.s.	n.s.	n.s.
	n	83	100			
<b>1-84 PTH</b>	r		-0,50454	0,23416	0,3507	0,35061
	p	~	<.0001	0,0342	0,0013	0,0024
	n		82	82	81	73

n = 102

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

**Tabulka 10** Vztahy mezi proměnnými v rámci celého souboru vyšetření

		25-OHD	PINP	bALP
<b>CTX-I</b>	r	-0,28123	0,86110	0,52354
	p	0,0048	<.0001	<.0001
	n	99	98	91
<b>PINP</b>	r	-0,33847		0,60529
	p	0,0006	~	<.0001
	n	99		91

n = 102

Zdroj: vlastní data

Tabulky 11, 12 a 13 popisují závislosti mezi parametry v rámci skupiny výsledků 0 (negativní nález zobrazovacího vyšetření). Dle testu Spearmanova korelačního koeficientu byla zjištěna střední míra negativní korelace mezi hodnotami korigovaného kalcia a fosforu ( $r = -0,67282$ ), mezi fosforem a 1-84 PTH ( $r = -0,57108$ ), mezi 1-84 PTH a 25-OHD ( $r = -0,58088$ ) a střední míra pozitivní korelace mezi CTX-I a bALP ( $r = 0,52354$ ) a mezi PINP a bALP ( $r = 0,60529$ ). Vysoká negativní korelace byla zjištěna mezi ionizovaným kalcíem a fosforem ( $r = -0,82857$ ), mezi ionizovaným kalcíem a 25-OHD ( $r = -0,88571$ ) a vysoká pozitivní korelace mezi CTX-I a PINP ( $r = 0,86110$ ).

**Tabulka 11 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 0**

		<b>P</b>	<b>1-84 PTH</b>	<b>25-OHD</b>	<b>CTX-I</b>	<b>PINP</b>	<b>bALP</b>
<b>Ca</b>	r	-0,47514				0,24434	0,48668
	p	0,0254	n.s.	n.s.	n.s.	0,2731	0,0253
	n	22				22	21
<b>Ca korig.</b>	r	-0,67282					
	p	0,0016	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	n	19					
<b>Ca<sub>2</sub></b>	r	-0,82857		-0,88571			
	p	0,0416	n.s.	0,0188	n.s.	n.s.	n.s.
	n	6		6			

n = 23

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

**Tabulka 12 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 0**

		<b>1-84 PTH</b>	<b>25-OHD</b>	<b>CTX-I</b>	<b>PINP</b>	<b>bALP</b>
<b>P</b>	r	-0,57108			0,38744	
	p	0,0166	n.s.	n.s.	0,0748	n.s.
	n	17			22	
<b>1-84 PTH</b>	r		-0,58088			
	p	~	0,0145	n.s.	n.s.	n.s.
	n		17			

n = 23

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

**Tabulka 13 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 0**

		25-OHD	PINP	bALP
CTX-I	r	n.s.	0,86110	0,52354
	p		<.0001	<.0001
	n		98	91
PINP	r	n.s.	~	0,60529
	p			<.0001
	n			91

n = 23

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

Tabulky 14, 15 a 16 popisují závislosti mezi parametry v rámci skupiny výsledků 1 (suspektní nález zobrazovacího vyšetření). Dle testu Spearmanova korelačního koeficientu byla zjištěna střední míra pozitivní korelace mezi hodnotami ionizovaného kalcia a kostní alkalické fosfatázy ( $r = 0,55372$ ), dále mezi fosforem a 1-84 PTH pak střední míra negativní korelace ( $r = -0,65766$ ). Vysoká pozitivní korelace byla zjištěna mezi CTX-I a PINP ( $r = 0,79454$ ).

**Tabulka 14 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 1**

		P	1-84 PTH	25-OHD	CTX-I	PINP	bALP
Ca	r	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,42222	n.s.
	p					0,0355	
	n					25	
Ca korig.	r	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	p						
	n						
Ca <sub>2</sub>	r	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,55372
	p						0,0496
	n						13

n = 26

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

**Tabulka 15 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 1**

		1-84 PTH	25-OHD	CTX-I	PINP	bALP
<b>P</b>	r	-0,65766	0,41079			
	p	0,0012	0,0414	n.s.	n.s.	n.s.
	n	21	25			
<b>1-84 PTH</b>	r					
	p	~	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	n					

n = 26

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

**Tabulka 16 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 1**

		25-OHD	PINP	bALP
<b>CTX-I</b>	r		0,79454	
	p	n.s.	<.0001	n.s.
	n		25	
<b>PINP</b>	r			
	p	n.s.	~	n.s.
	n			

n = 26

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

Tabulky 17, 18 a 19 popisují závislosti mezi parametry v rámci skupiny výsledků 2, tedy skupiny potvrzených případů PHPT. Dle testu Spearmanova korelačního koeficientu byla zjištěna střední míra negativní korelace mezi hodnotami korigovaného kalcia a fosforu ( $r = -0,54058$ ), mezi 1-84 PTH a 25-OHD ( $r = -0,52448$ ) a střední míra pozitivní korelace mezi PINP a kostní alkalickou fosfatázou ( $r = 0,61027$ ). Vysoká míra pozitivní korelace byla zjištěna mezi CTX-I a PINP ( $r = 0,82294$ ).



**Tabulka 17 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 2**

		<b>P</b>	<b>1-84 PTH</b>	<b>25-OHD</b>	<b>CTX-I</b>	<b>PINP</b>	<b>bALP</b>
<b>Ca</b>	r	-0,4307	0,39709	-0,43413			
	p	0,0013	0,0079	0,0012	n.s.	n.s.	n.s.
	n	53	45	53			
<b>Ca korig.</b>	r	-0,54058	0,40109	-0,43144			
	p	<.0001	0,0077	0,0016	n.s.	n.s.	n.s.
	n	51	43	51			
<b>Ca<sub>2</sub></b>	r						
	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	n						

n = 53

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

**Tabulka 18 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 2**

		<b>1-84 PTH</b>	<b>25-OHD</b>	<b>CTx</b>	<b>PINP</b>	<b>bALP</b>
<b>P</b>	r	-0,40963				
	p	0,0052	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	n	45				
<b>1-84 PTH</b>	r		-0,52448	0,33754	0,46162	0,44837
	p	~	0,0002	0,025	0,0016	0,0042
	n		45	44	44	39

n = 53

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

**Tabulka 19 Vztahy mezi proměnnými v rámci skupiny 2**

		<b>25-OHD</b>	<b>PINP</b>	<b>bALP</b>
<b>CTX-I</b>	r	-0,41473	0,82294	0,45278
	p	0,0022	<.0001	0,0014
	n	52	51	47
<b>PINP</b>	r	-0,48404		0,61027
	p	0,0003	~	<.0001
	n	52		47

n = 53

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

## 11.6 Rozdíly parametrů mezi analyzovanými skupinami výsledků

Hodnoty zkoumaných parametrů vykazovaly negaussovské rozložení. Rozdíl zkoumaných parametrů mezi danými skupinami byl proto testován pomocí neparametrické analýzy rozptylu (ANOVA), tzv. Kruskal-Wallis testu a Wilcoxon Two Sample Testu.

V Tabulkách 20, 21 a na Obr. 7 jsou vyobrazeny hodnoty hladin kalcia členěné dle výsledku zobrazovacích vyšetření na skupiny 0 = negativní nález, skupina 1 = suspektní, skupina 2 = pozitivní.

**Tabulka 20** Statistická deskripce kalcia

nález	n	Ca [mmol/l]					
		minimum	Q1	průměr	medián	Q3	maximum
0	23	2,25	2,44	2,66	2,70	2,83	3,00
1	26	2,53	2,68	2,80	2,78	2,85	3,24
2	53	2,53	2,67	2,86	2,77	2,97	3,54

Zdroj: vlastní data

Neparametrický test analýzy rozptylu – Kruskal-Wallis test kalcia prokázal statistickou významnost  $p = 0,0424$ . Wilcoxon Two Sample Test u kalcia prokázal statisticky významnou odlišnost pouze mezi skupinami výsledků 0 a 2. Vyšší hodnoty kalcia měla skupina 2 oproti skupině 0 (viz Tabulka 21 a Obr. 7).

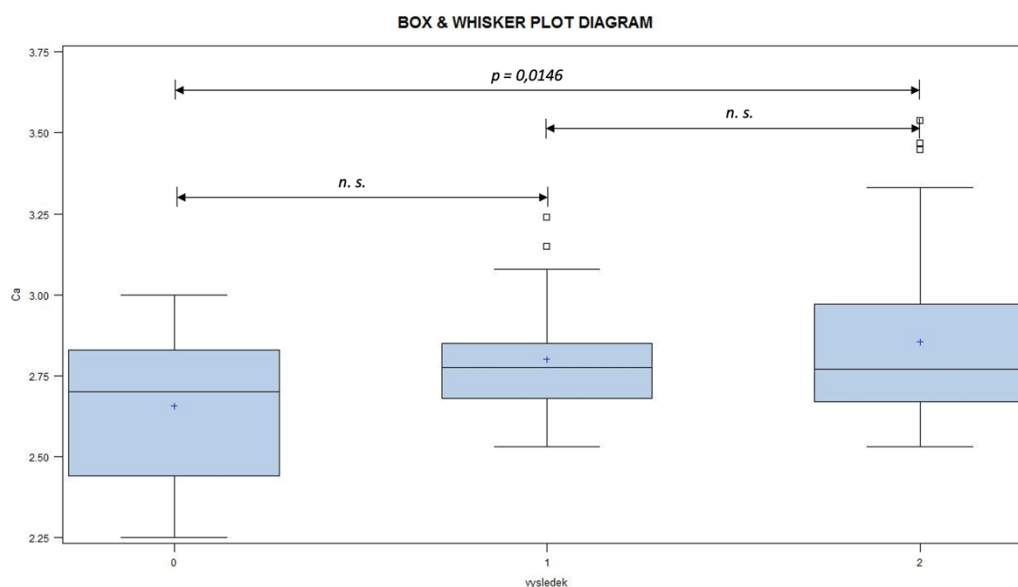
**Tabulka 21** Wilcoxon Two Sample Test pro kalcium

mezi skupinami	p
0 vs. 1	n.s.
0 vs.2	0,0146
1 vs. 2	n.s.

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost ( $p$  hodnota  $<0,05$ )

Zdroj: vlastní data

**Obr. 7 Grafické znázornění rozdílů hodnot kalcia mezi danými skupinami**



n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost ( $p$  hodnota  $<0,05$ )

Zdroj: vlastní data

V Tabulkách 22, 23 a na Obr. 8 jsou vyobrazeny hodnoty hladin korigovaného kalcia členěné dle výsledku zobrazovacích vyšetření na skupiny 0 = negativní nález, skupina 1 = suspektní, skupina 2 = pozitivní.

**Tabulka 22 Statistická deskripce korigovaného kalcia**

nález	n	Ca korig. [mmol/l]					
		minimum	Q1	průměr	medián	Q3	maximum
0	20	2,34	2,47	2,67	2,70	2,83	3
1	24	2,51	2,64	2,79	2,79	2,93	3,31
2	51	2,47	2,68	2,86	2,80	2,99	3,56

Zdroj: vlastní data

Neparametrický test analýzy rozptylu – Kruskal-Wallis test korigovaného kalcia neprokázal statistickou významnost. Wilcoxon Two Sample Test u korigovaného kalcia prokázal statisticky významnou odlišnost pouze mezi skupinami výsledků 0 a 2. Stejně jako u hodnot měřeného kalcia byly nalezeny vyšší hodnoty korigovaného kalcia ve skupině 2 oproti skupině 0 (viz Tabulka 23 a Obr. 8).

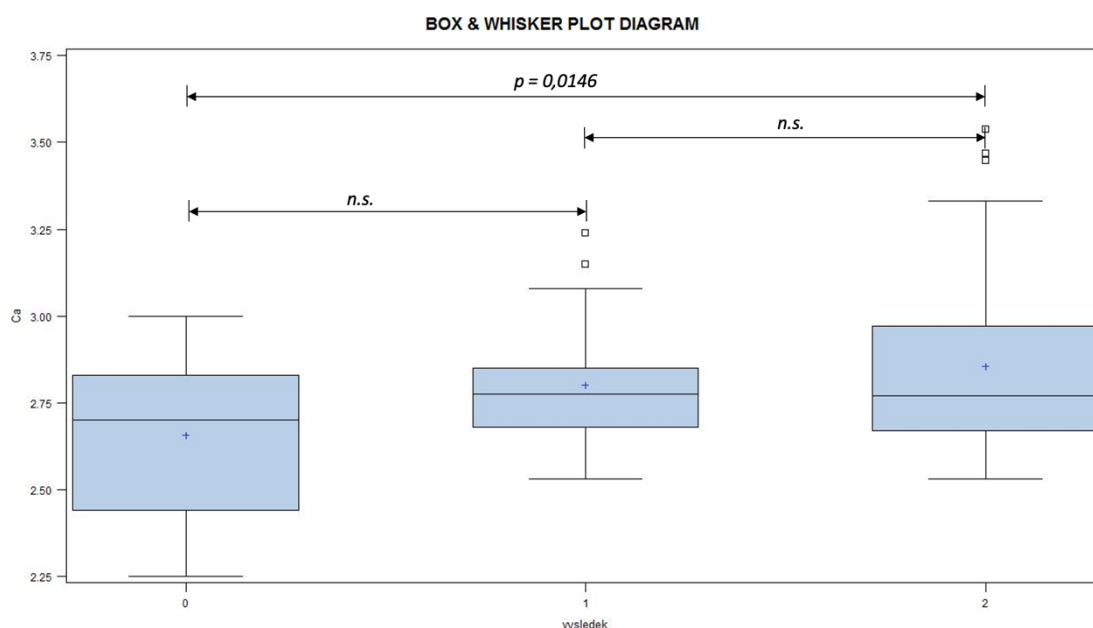
**Tabulka 23 Wilcoxon Two Sample Test pro korigované kalcium**

mezi skupinami	p
0 vs. 1	n.s.
0 vs.2	0,0228
1 vs. 2	n.s.

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

**Obr. 8 Grafické znázornění rozdílů hodnot korigovaného kalcia mezi danými skupinami**



n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

V Tabulkách 24, 25 a na Obr. 9 jsou vyobrazeny hodnoty hladin ionizovaného kalcia členěné dle výsledku zobrazovacích vyšetření na skupiny 0 = negativní nález, skupina 1 = suspektní, skupina 2 = pozitivní.

**Tabulka 24 Statistická deskripce ionizovaného kalcia**

nález	n	Ca <sub>2</sub> [mmol/l]					
		minimum	Q1	průměr	medián	Q3	maximum
0	7	1,25	1,3	1,37	1,34	1,45	1,52
1	14	1,24	1,32	1,4	1,36	1,47	1,6
2	23	1,32	1,36	1,47	1,42	1,49	1,97

Zdroj: vlastní data

Neparametrický test analýzy rozptylu – Kruskal-Wallis test ionizovaného kalcia neprokázal statistickou významnost. Wilcoxon Two Sample Test u ionizovaného kalcia neprokázal žádnou statisticky významnou odlišnost mezi jednotlivými skupinami. Viz Tabulka 25 a Obr. 9.

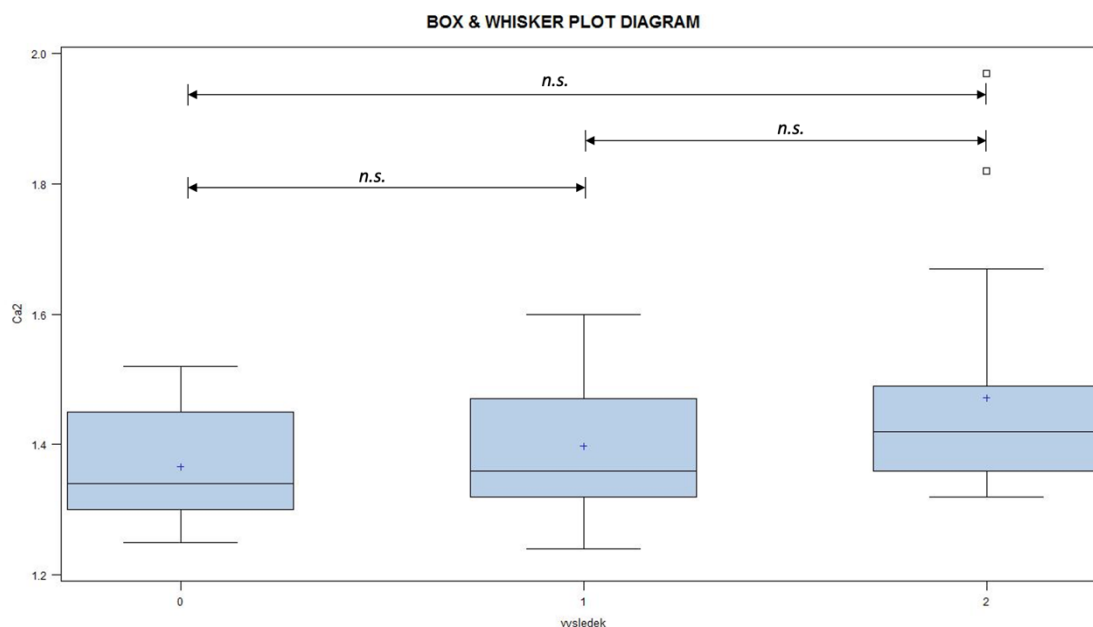
**Tabulka 25 Wilcoxon Two Sample Test pro ionizované kalcium**

mezi skupinami	p
0 vs. 1	n.s.
0 vs.2	n.s.
1 vs. 2	n.s.

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

**Obr. 9 Grafické znázornění rozdílů hodnot ionizovaného kalcia mezi danými skupinami**



n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

V Tabulkách 26, 27 a na Obr. 10 jsou vyobrazeny hodnoty hladin fosforu členěné dle výsledku zobrazovacích vyšetření na skupiny 0 = negativní nález, skupina 1 = suspektní, skupina 2 = pozitivní.

**Tabulka 26 Statistická deskripce fosforu**

nález	n	P [mmol/l]					
		minimum	Q1	průměr	medián	Q3	maximum
0	22	0,57	0,79	0,93	0,94	1,05	1,28
1	26	0,6	0,76	0,89	0,92	1,01	1,3
2	53	0,53	0,69	0,79	0,83	0,86	1,07

Zdroj: vlastní data

Neparametrický test analýzy rozptylu – Kruskal-Wallis test fosforu prokázal statistickou významnost  $p = 0,0013$ . Wilcoxon Two Sample Test u fosforu prokázal statisticky významnou odlišnost mezi skupinami výsledků 0 vs. 2 a 1 vs. 2. Skupina 2 vykazovala výrazně nižší hodnoty sérového fosforu oproti skupině 0, ale i skupině 1. Viz Tabulka 27 a Obr. 10.

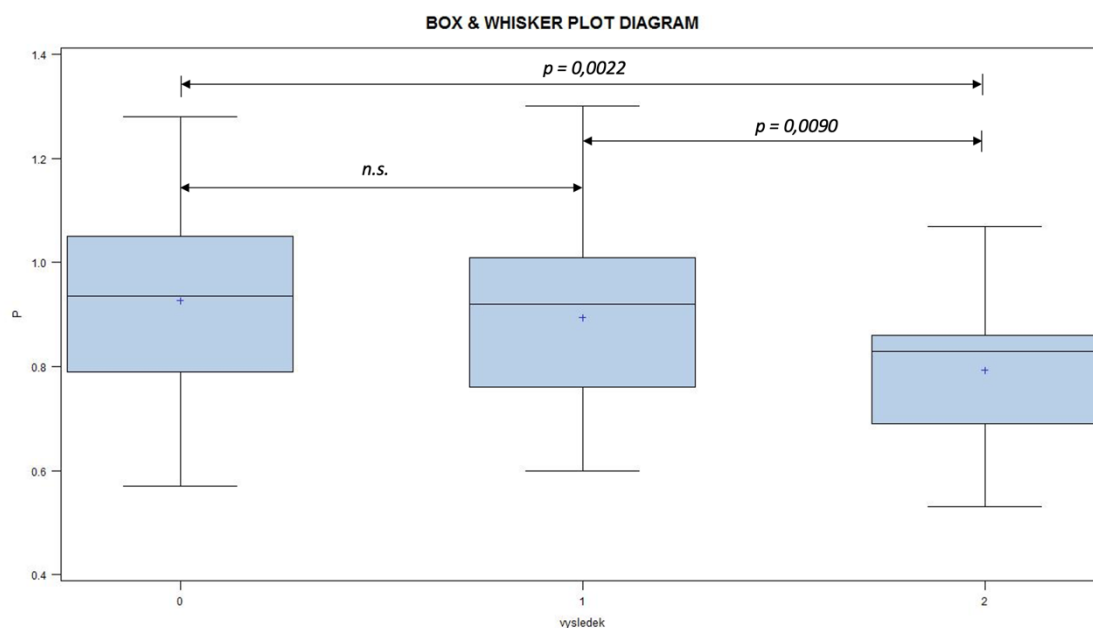
**Tabulka 27 Wilcoxon Two Sample Test pro fosfor**

mezi skupinami	p
0 vs. 1	n.s.
0 vs.2	0,0022
1 vs. 2	0,0090

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost ( $p$  hodnota  $<0,05$ )

Zdroj: vlastní data

**Obr. 10 Grafické znázornění rozdílů hodnot fosforu mezi danými skupinami**



n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost ( $p$  hodnota  $<0,05$ )

Zdroj: vlastní data

V Tabulkách 28, 29 a na Obr. 11 jsou vyobrazeny hodnoty hladin kreatininu členěné dle výsledku zobrazovacích vyšetření na skupiny 0 = negativní nález, skupina 1 = suspektní, skupina 2 = pozitivní.

**Tabulka 28 Statistická deskripce kreatininu**

nález	n	Kreatinin [ $\mu\text{mol/l}$ ]					
		minimum	Q1	průměr	medián	Q3	maximum
0	23	53	63	78	72	85	150
1	26	56	63	79,58	73	84	146
2	52	52	64	78,69	70,5	82,5	188

Zdroj: vlastní data

Hladiny kreatininu nad referenční mez mělo 18 vyšetření (17,6 %), z čehož ve skupině s negativním výsledkem zobrazovacího vyšetření pouze 4 výsledky.

Neparametrický test analýzy rozptylu – Kruskal-Wallis test kreatininu neprokázal statistickou významnost  $p = 0,9507$ . Mezi sledovanými skupinami 0, 1, 2 nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v hodnotách kreatininu. Viz Tabulka 29 a Obr. 11.

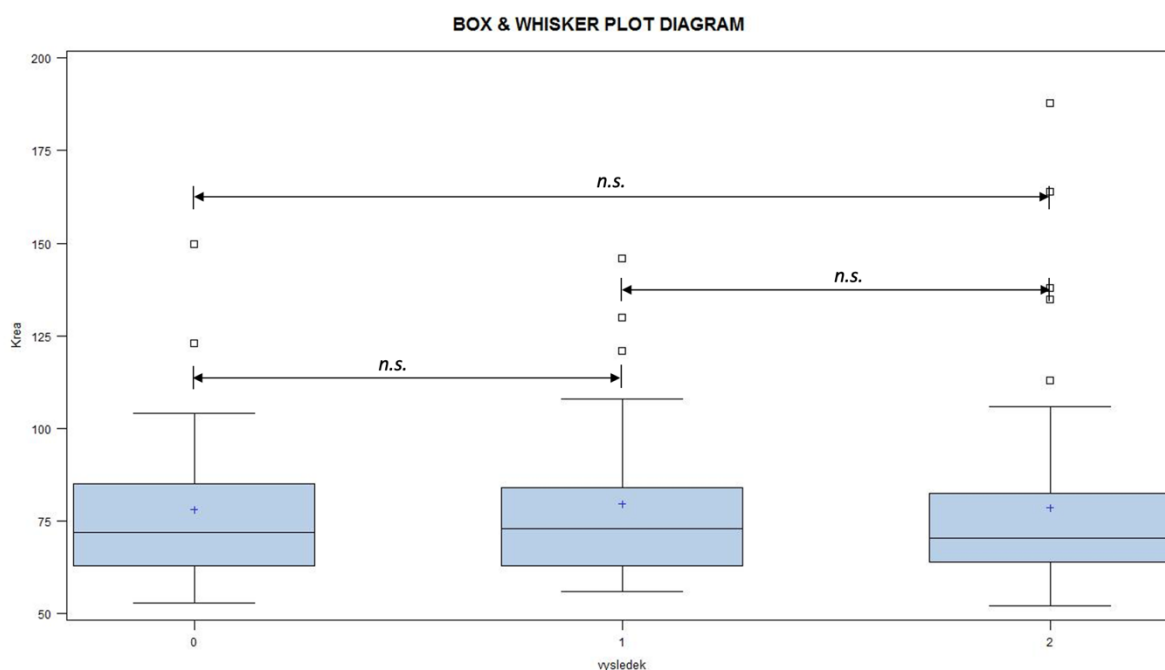
**Tabulka 29 Wilcoxon Two Sample Test pro kreatinin**

mezi skupinami	p
0 vs. 1	n.s.
0 vs.2	n.s.
1 vs. 2	n.s.

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost ( $p$  hodnota  $<0,05$ )

Zdroj: vlastní data

**Obr. 11 Grafické znázornění rozdílů hodnot kreatininu mezi danými skupinami**



n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

V Tabulkách 30, 31 a na Obr. 12 jsou vyobrazeny hodnoty hladin PTH 1-84 členěné dle výsledku zobrazovacích vyšetření na skupiny 0 = negativní nález, skupina 1 = suspektní, skupina 2 = pozitivní.

**Tabulka 30 Statistická deskripce PTH 1-84**

nález	n	1-84 PTH [pmol/l]					
		minimum	Q1	průměr	medián	Q3	maximum
0	18	2,59	5,52	8,58	6,15	11,8	20,14
1	21	3,34	5,3	7,74	7,26	9,31	16,8
2	45	1,43	6,63	15,37	11,1	15,9	85,86

Zdroj: vlastní data

Neparametrický test analýzy rozptylu – Kruskal-Wallis test 1-84 PTH prokázal statistickou významnost  $p = 0,0027$ . Wilcoxon Two Sample Test u 1-84 PTH prokázal statisticky významnou odlišnost mezi skupinami výsledků 0 vs. 2 a 1 vs. 2. Skupina pozitivních výsledků zobrazovacích metod (2) vykazuje signifikantně vyšší výsledky 1-84 PTH oproti skupině 1 i 0 (viz Tabulka 31 a Obr. 12).



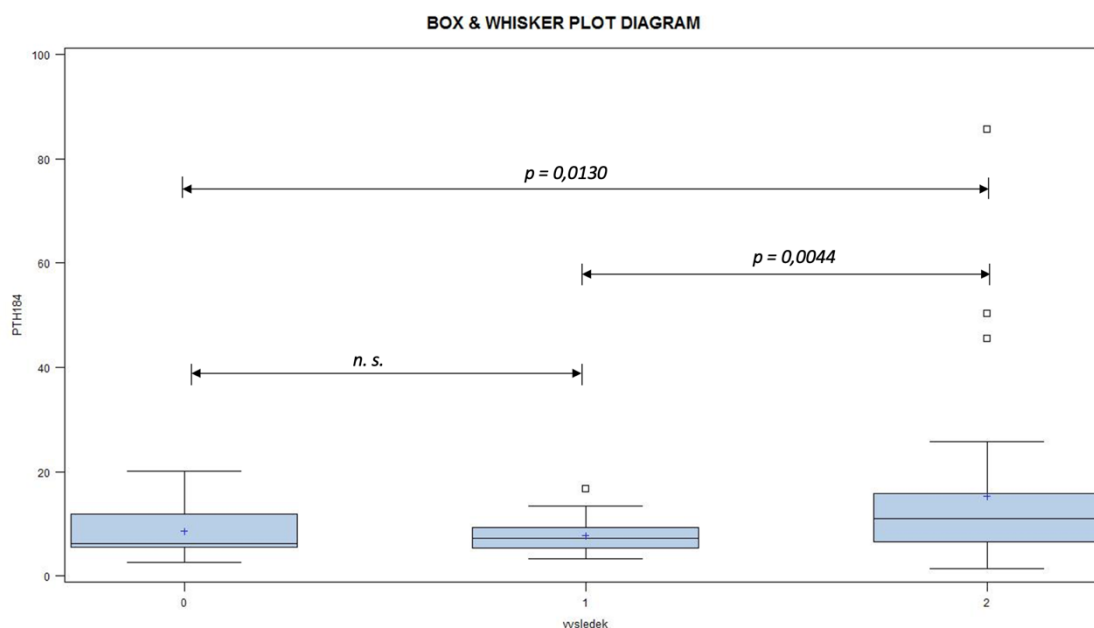
**Tabulka 31 Wilcoxon Two Sample Test pro 1-84 PTH**

mezi skupinami	p
0 vs. 1	n.s.
0 vs.2	0,0130
1 vs. 2	0,0044

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

**Obr. 12 Grafické znázornění rozdílů hodnot 1-84 PTH mezi danými skupinami**



n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

V Tabulkách 32, 33 a na Obr. 13 jsou vyobrazeny hodnoty hladin 25-OHD členěné dle výsledku zobrazovacích vyšetření na skupiny 0 = negativní nález, skupina 1 = suspektní, skupina 2 = pozitivní.

**Tabulka 32 Statistická deskripce 25-OHD**

nález	n	25-OHD [nmol/l]					
		minimum	Q1	průměr	medián	Q3	maximum
0	22	19	44	58,75	58,5	70,8	104,8
1	25	16,3	37,9	56,91	62,2	71,8	98,2
2	53	10,7	32,8	51,35	49,8	67,5	111

Zdroj: vlastní data

Neparametrický test analýzy rozptylu – Kruskal-Wallis test 25-OHD neprokázal statistickou významnost  $p = 0,3370$ . Hladiny 25-OHD se mezi jednotlivými skupinami dle výsledků zobrazovacích vyšetření nelišily. Viz Tabulka 33 a Obr. 13

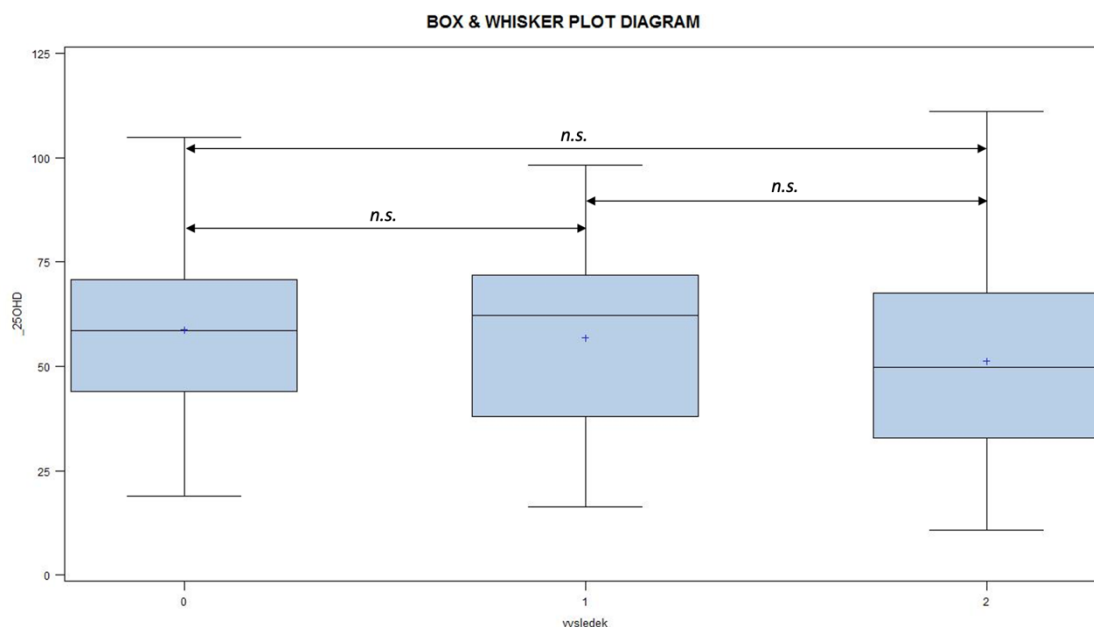
**Tabulka 33 Wilcoxon Two Sample Test pro 25-OHD**

mezi skupinami	p
0 vs. 1	n.s.
0 vs.2	n.s.
1 vs. 2	n.s.

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota  $<0,05$ )

Zdroj: vlastní data

**Obr. 13 Grafické znázornění rozdílů hodnot 25-OHD mezi danými skupinami**



n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota  $<0,05$ )

Zdroj: vlastní data

Jak vyplývá z Tabulky 34, deficit 25-OHD definovaný jako hodnoty do 50 nmol/l mělo ve sledovaném souboru 43 % pacientů. Ve skupině negativních výsledků 31,8 %, ale pouze 4,5 % ( $n = 1$ ) mělo těžký deficit.

**Tabulka 34 Hladiny 25-OHD v rámci sledovaného souboru**

hodnoty [nmol/l]	n = 100		sk. 0 (n = 22)		sk. 1 (n = 25)		sk. 2 (n = 53)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0-24,9	12	12	1	4,5	2	8	9	17
25-49,9	31	31	6	27,3	7	28	18	34
50-74,9	40	40	12	54,5	12	48	16	30,2
>75	17	17	3	13,6	4	16	10	18,9

Zdroj: vlastní data

V Tabulkách 35, 36 a na Obr. 14 jsou vyobrazeny hodnoty hladin CTX-I členěné dle výsledku zobrazovacích vyšetření na skupiny 0 = negativní nález, skupina 1 = suspektní, skupina 2 = pozitivní.

**Tabulka 35 Statistická deskripce CTX-I**

nález	n	CTX-I [ng/l]					
		minimum	Q1	průměr	medián	Q3	maximum
0	22	206	282	685,32	601	1070	1590
1	26	126	394	616,12	535	872	1220
2	52	102	563	894,79	805	1119,5	2900

Zdroj: vlastní data

Neparametrický test analýzy rozptylu – Kruskal-Wallis test CTX-I prokázal statistickou významnost  $p = 0,0242$ . Wilcoxon Two Sample Test u CTX-I prokázal statisticky významnou odlišnost pouze mezi skupinami výsledků 1 a 2. Skupina s pozitivním zobrazovacím nálezem (skupina 2) vykazovala významně vyšší výsledky oproti skupině 1 a významně se nelišila od skupiny 0 (viz Tabulka 36 a Obr. 14).

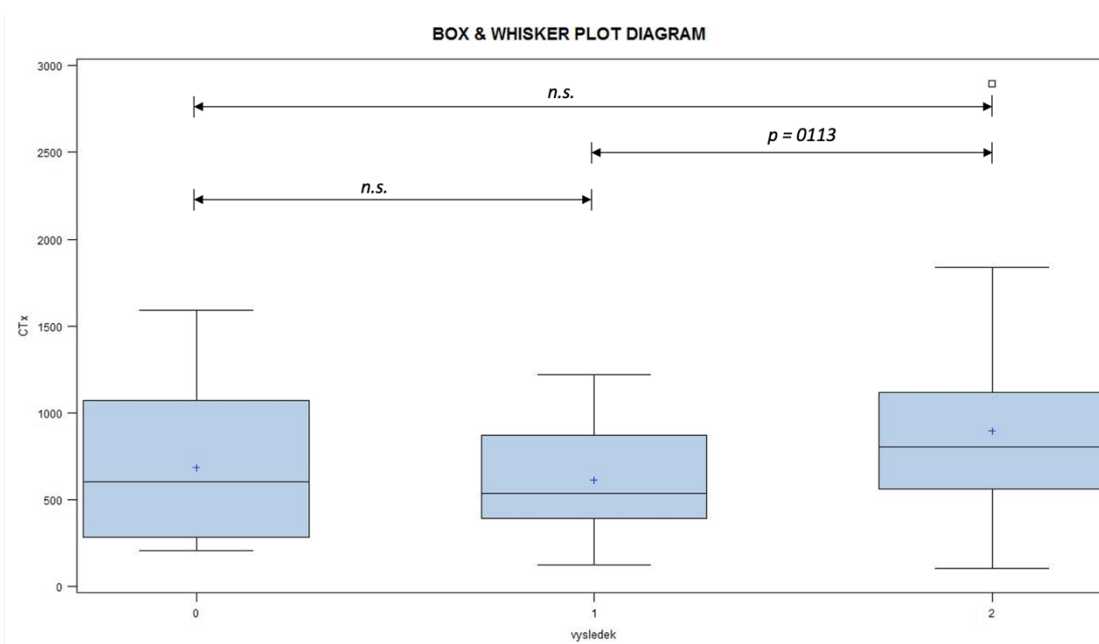
**Tabulka 36 Wilcoxon Two Sample Test pro CTX-I**

mezi skupinami	p
0 vs. 1	n.s.
0 vs.2	n.s.
1 vs. 2	0,0113

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost ( $p$  hodnota  $<0,05$ )

Zdroj: vlastní data

**Obr. 14 Grafické znázornění rozdílů hodnot CTX-I mezi danými skupinami**



n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost ( $p$  hodnota  $<0,05$ )

Zdroj: vlastní data

V Tabulkách 37, 38 a na Obr. 15 jsou vyobrazeny hodnoty hladin PINP členěné dle výsledku zobrazovacích vyšetření na skupiny 0 = negativní nález, skupina 1 = suspektní, skupina 2 = pozitivní.

**Tabulka 37 Statistická deskripce PINP**

nález	n	PINP [ $\mu\text{g/l}$ ]					
		minimum	Q1	průměr	medián	Q3	maximum
0	22	11	27	59,45	46	89	170
1	25	11	37	54,44	51	64	130
2	52	15	48	109,73	79	121	1200

Zdroj: vlastní data

Neparametrický test analýzy rozptylu – Kruskal-Wallis test PINP prokázal statistickou významnost  $p = 0,0034$ . Wilcoxon Two Sample Test u PINP prokázal statisticky významnou odlišnost mezi skupinami výsledků 0 vs. 2 a 1 vs. 2. Hodnoty PINP u skupiny s pozitivním zobrazovacím vyšetřením byly statisticky významně vyšší oproti hodnotám skupiny 1 a skupiny 0 (viz Tabulka 38 a Obr. 15).

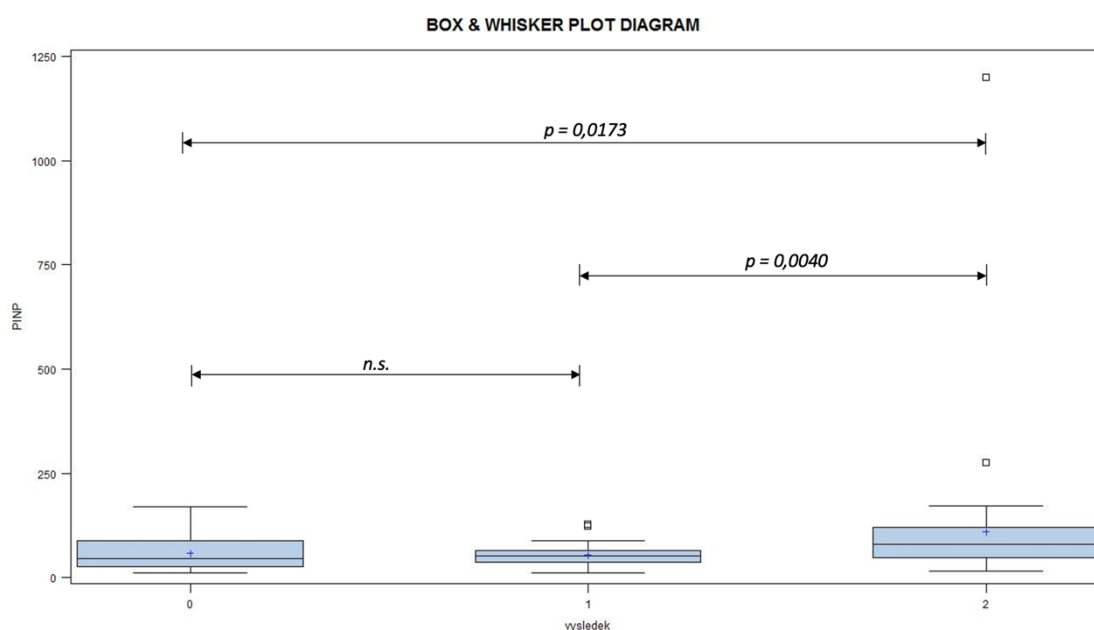
**Tabulka 38 Wilcoxon Two Sample Test pro PINP**

mezi skupinami	p
0 vs. 1	n.s.
0 vs.2	0,0173
1 vs. 2	0,0040

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

**Obr. 15 Grafické znázornění rozdílů hodnot PINP mezi danými skupinami**



n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota <0,05)

Zdroj: vlastní data

V Tabulkách 39, 40 a na Obr. 16 jsou vyobrazeny hodnoty hladin bALP členěné dle výsledku zobrazovacích vyšetření na skupiny 0 = negativní nále, skupina 1 = suspektní, skupina 2 = pozitivní.

**Tabulka 39 Statistická deskripce bALP**

nález	n	bALP [ $\mu\text{g/l}$ ]					
		minimum	Q1	průměr	medián	Q3	maximum
0	21	6,8	11,1	17,89	16,3	24,3	41,6
1	23	6,4	10,9	15,57	13,3	19,2	36,1
2	47	4,1	11,9	22,5	16,8	23,9	117

Zdroj: vlastní data

Neparametrický test analýzy rozptylu – Kruskal-Wallis test bALP neprokázal statistickou významnost  $p = 0,2775$ . Hodnoty bALP se mezi jednotlivými skupinami statisticky významně nelišily. Viz Tabulka 40 a Obr. 16.

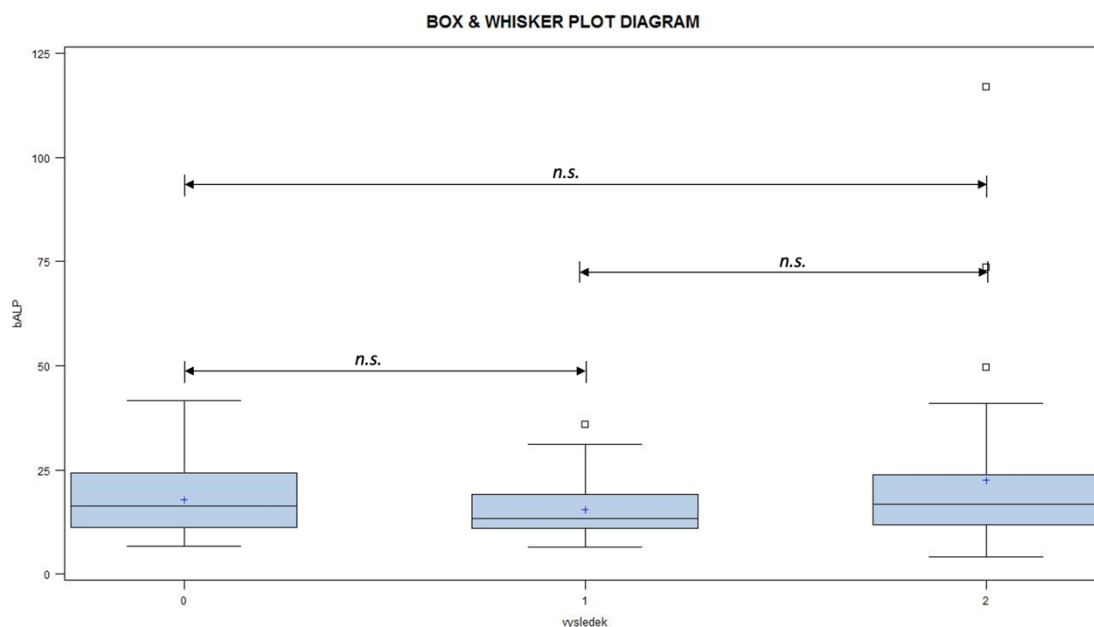
**Tabulka 40 Wilcoxon Two Sample Test pro bALP**

mezi skupinami	p
0 vs. 1	n.s.
0 vs.2	n.s.
1 vs. 2	n.s.

n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota  $<0,05$ )

Zdroj: vlastní data

**Obr. 16 Grafické znázornění rozdílů hodnot bALP mezi danými skupinami**



n.s. – není signifikantní, závislost nemá statistickou významnost (p hodnota  $<0,05$ )

Zdroj: vlastní data

## DISKUZE

PHPT je třetí nejčastější onemocnění endokrinního systému a díky dnes již běžným biochemickým vyšetřením je predikována a následně i diagnostikována stále častěji. (Pokhrel et al. 2022) Retrospektivní analýza dat zahrnuje pacienty s významným podezřením na PHPT. Toto podezření je v zásadě definováno na základě opakovaných laboratorních výsledků zvýšených hladin PTH, hyperkalcemie (či kalcemie v horní části referenčního rozmezí) a hypofosfatemie, a to při vyloučení možných sekundárních příčin. Mezi možné sekundární příčiny, které mohly ovlivnit především skupinu výsledků zobrazovacích vyšetření 1 (tedy suspektní) patří deficit 25-OHD a renální insuficience. Ve skupině 0 (negativní výsledek zobrazovacího vyšetření) se deficit 25-OHD vyskytoval ve 31 % a zvýšená hladina kreatininu ve 4 případech (17,4 %). To spolu s ne zcela jednoznačnou indikací kritérií, která závisí především na úsudku ošetřujícího klinického lékaře, může vést k větší frekvenci negativních výsledků zobrazovacích vyšetření. Ale vzhledem k tomu, že jsme v souladu s publikacemi (Beheshti et al. 2018), (Latge et al. 2021), (Dudoignon et al. 2022) prokázali větší klinickou senzitivitu PET/CT a PET/MR v porovnání s MIBISPECT a MIBISPECT/CT, je spíše pravděpodobné, že se negativní výsledky u metod MIBISPECT a MIBISPECT/CT vyskytli z důvodu menší citlivosti než kvůli sekundární příčině. Náš nález 85% senzitivity PET/CT a PET/MR, která je významně vyšší než u metod MIBISPECT a MIBISPECT/CT, je tedy v souladu s již publikovanou literaturou (Beheshti et al. 2018), (Latge et al. 2021), (Dudoignon et al. 2022). Vezmeme-li v úvahu i jeden správně negativní výsledek, můžeme hovořit o správné výpovědní hodnotě ve výši 92,9 %, což je rovněž v souladu s udávanými literárními údaji (Beheshti et al. 2018), (Latge et al. 2021), (Dudoignon et al. 2022). Například Araz et al. (2022) ve své práci uvádí detekci 76 % pozitivních výsledků PHPT metodou PRT/MR. Mazurek et al. (2022) pak ve své publikaci udává výsledek 93,8 % pozitivních vyšetření metodou PET/CT, zatímco při vyšetření MIBISPECT bylo pouze 26 % výsledků pozitivních. Postupné zavádění nových citlivých metod jako je PET/CT a PET/MR má výrazný přínos v zobrazování adenomů příštítných tělísek, a to zejména v porovnání s metodami MIBISPECT a MIBISPECT/CT.

Normokalcemická hyperparatyreóza byla ve sledovaném souboru prokázána v 15 % případů z potvrzených případů PHPT. Frekvence normokalcemické PHPT se významně liší od udávaných dat incidence, v běžné populaci se pohybuje mezi 0,1- 8,9 % (El-Hajj Fuleihan et al. 2022) a je výrazně závislá na selekci souboru. Zavatta a Clarke (2021) pak uvádí prevalenci normokalcemické formy dokonce pouze 0,4-0,6 %. V našem sledovaném souboru byli pacienti

předvybrání na základě laboratorních vyšetření, byla u nich vysoká suspekce PHPT, proto také máme výrazně větší frekvenci normokalcemické PHPT.

Incidence PHPT v Severní Americe je zhruba 233 žen na 100 000 obyvatel a 85 mužů na 100 000 obyvatel (1:2,7) (Minisola et al. 2022), v našem souboru je poměr 1:9, což ovšem zohledňuje také výrazně vyšší frekvenci žen vyšetřovaných na ambulanci pro osteoporózu než mužů, a to minimálně v poměru (1 : 3). Jedná se tedy o relativně vzácné onemocnění, v České republice se udává incidence 23 případů na 100 000 obyvatel a rok. (Broulík et al. 2015) Z našich dat však incidenci nelze odhadnout.

Parametry kalciofosfátového a kostního metabolismu odpovídají obdobným studiím publikovaným ve světě (Costa a Bilezikian 2013), (Silva a Bilezikian 2021). Je třeba si také uvědomit, že procento pozitivitu výrazně souvisí s rozsahem a délkou trvání onemocnění. Vyšší hodnoty markerů kostního obratu stejně tak jako četnost hypofosfatemie a hyperkalcemie lze očekávat u pacientů s delší dobou trvání onemocnění a vícečetným postižením. Z výsledků také vyplývá, že opakovaná vyšetření i s několikaletým odstupem jsou na místě a onemocnění může být zachyceno v časně fázi rozvoje. Zatímco u normokalcemické formy PHPT bývá procento parametrů mimo referenční mez výrazně nižší (Schini et al. 2020), (Pandzic Jaksic et al. 2021). V analyzovaném souboru s pozitivním nálezem na zobrazovacím vyšetření (tj. zobrazovací metodou potvrzenou PHPT) mělo pouze 12 pacientů hyperkalcemii nad 3mmol/l (12,6 %). Sledovaný soubor měl tedy větší zastoupení normokalcemické či jen mírně hyperkalcemické PHPT, což představuje 78 % výsledků, a tomu odpovídají i nižší frekvence zvýšených markerů kostního obratu. Sérový fosfor byl parametrem, který nejsilněji negativně koreloval s hodnotami PTH ( $r = - 0,52121$ ) a zároveň vykazoval nejvýznamnější rozdíly mezi skupinami sledovaných dle výsledku zobrazovacího vyšetření. To je i v souladu s publikací (Castellano et al. 2022).



## ZÁVĚR

Ve sledovaném souboru bylo vyšetřeno celkem 80 pacientů z čehož 10 % představovali muži (poměr mužů a žen byl tedy 1:9). Provedeno bylo celkem 102 zobrazovacích vyšetření, kdy v 53 případech se prokázal pozitivní nález PHPT, ve 26 případech byl výsledek hodnocen jako suspektní nález a ve 23 byl výsledek negativní, PHPT se tedy neprokázala.

Během období sledování došlo ke změně vyšetřovacích metod, a to v roce 2012 z MIBISPECT na MIBISPECT/CT až po PET/CT a PET/MR používané od roku 2019. Pozitivita MIBISPECT a MIBISPECT/CT vyšetření byla přibližně shodná, tj. 47,06 % a 46,48 %. Naproti tomu PET/CT nebo PET/MR mělo správně pozitivní či negativní výsledek v 92,86 % případů. U MIBISPECT a MIBISPECT/CT byl výsledek ve více než 50 % negativní či suspektní a pozitivním se stal až při opakovaném vyšetření s významným časovým odstupem několika let. To odpovídá postupnému vývoji PHPT od polyklonálního onemocnění přes hyperplazii až po adenom příštítného tělíska. Z nálezů rovněž vyplývá, že opakování laboratorních vyšetření ve smyslu přetrvávající elevace 1-84 PTH, hyperkalcemie či kalcemie při horní hranici normy spolu s hypofosfatemii a vyšším kostním obratem jsou významnými a citlivými ukazateli pro vyslovení suspekce na PHPT. Zobrazovací metodou potvrzená PHPT byla v 85,9 % případů provázena zvýšenou hladinou korigovaného kalcia, v 69,2 % zvýšenou hladinou CTX-I, v 62,3 % sníženou hladinou sérového fosforu, v 55,8 % zvýšenou hladinou PINP a v 34,0 % zvýšenou hladinou bALP. Až teprve po zavedení citlivých metod PET/CT a PET/MR výsledek zobrazovacího vyšetření velmi koreluje s klinickým podezřením na PHPT, vysloveným na základě laboratorních nálezů. V analyzovaném souboru jsme prokázali středně významné i vysoké korelace parametrů kalciofosfátového metabolismu, konkrétně negativní středně významnou korelaci mezi 1-84 PTH a fosforem ( $r = -0,52$ ), stejně tak mezi 1-84 PTH a 25-OH vitamínem D ( $r = -0,05$ ), vysokou pozitivní korelaci mezi CTX-I a PINP ( $r = 0,86$ ), rovněž mezi PINP a bALP ( $r = 0,61$ ). Rovněž tak jsme našli signifikantní rozdíly v hodnotách laboratorních parametrů mezi skupinami s pozitivním, suspektním a negativním výsledkem zobrazovacího vyšetření. Statisticky signifikantní rozdíl mezi skupinou s negativním výsledkem a skupinou s pozitivním výsledkem zobrazovacích vyšetření (skupina 0 a 2) jsme našli u fosforu ( $p = 0,002$ ), 1-84 PTH ( $p = 0,013$ ), PINP ( $p = 0,017$ ) a korigovaného kalcia ( $p = 0,023$ ).

Stanovení laboratorních parametrů kalciofosfátového a kostního metabolismu se na tomto souboru jeví jako vhodný nástroj pro prvotní diagnostiku PHPT. Vyslovení suspekce je časnější a s velmi dobrou korelací s výsledky PET/CT a PET/MR, a to i oproti dříve používaným

vyšetřením MIBISPECT a MIBISPECT/CT. Základním principem před vyslovením podezření na PHPT při zvýšené hladině PTH je vyloučení možných sekundárních příčin nebo alespoň vzetí jich v úvahu. Typickým laboratorním nálezem je pak zvýšená hladina PTH, hyperkalcemie nebo korigované kalcium při horní hranici normy a hypofosfatemie. Rovněž velmi často také vyšší kostní obrát, který v případě hyperkalcemické PHPT často překračuje nejen referenční, ale i horní patologickou mez pro CTX-I a PINP. Z analyzovaného souboru vyplývá, že pro posouzení kostního obrátu postačuje CTX-I, s nejvyšší mírou pozitivitu výsledku, a zároveň vysokou mírou korelace s PINP. Zjištěné výsledky jednoznačně upřednostňují použití PET/CT a PET/MR před dříve používanými metodami MIBISPECT/CT či jen MIBISPECT.

## SEZNAM LITERATURY

ABBOTT, 2018a. *Abbott Albumin příbalový leták (REF 04T3420) CS G99181R04*. 2018.

ABBOTT, 2018b. *Abbott Calcium příbalový leták (REF 3L79-22) CS G55780R03*. 2018.

ABBOTT, 2018c. *Abbott Phosphorus příbalový leták (REF 7D71-23) CS G55793R03*. 2018.

ABBOTT, 2020. *Abbott Creatinine příbalový leták (REF 04S9520) CS H12817R02*. 2020.

ARAZ, Mine, Demet NAK, Çiğdem SOYDAL, Elif PEKER, İlhan ERDEN a N. Özlem KÜÇÜK, 2022. Detectability of 18F-choline PET/MR in primary hyperparathyroidism. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [online]. **279**(5), 2583–2589. ISSN 1434-4726. Dostupné z: doi:10.1007/s00405-021-07046-3

BAJ, Jacek, Robert SITARZ, Marek ŁOKAJ, Alicja FORMA, Marcin CZECZELEWSKI, Amr MAANI a Gabriella GARRUTI, 2020. Preoperative and Intraoperative Methods of Parathyroid Gland Localization and the Diagnosis of Parathyroid Adenomas. *Molecules* [online]. **25**(7), 1724. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules25071724

BEHESHTI, Mohsen, Lukas HEHENWARTER, Zeinab PAYMANI, Gundula RENDL, Larisa IMAMOVIC, Rupert RETTENBACHER, Oleksiy TSYBROVSKYY, Werner LANGSTEGER a Christian PIRICH, 2018. 18F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99mTc-MIBI or 99mTc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. **45**(10), 1762–1771. ISSN 1619-7070. Dostupné z: doi:10.1007/s00259-018-3980-9

BROULÍK, Petr, 2003. *Poruchy kalciofosfátového metabolismu*. 1. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-0245-2.

BROULÍK, Petr, Svatopluk ADÁMEK, Petr LIBÁNSKÝ a Jozef KUBINYI, 2015. Changes in the Pattern of Primary Hyperparathyroidism in Czech Republic. *Prague Medical Report*. **2015**(116), 112–121.

CASTELLANO, Elena, Roberto ATTANASIO, Alberto BORIANO, Micaela PELLEGRINO a Giorgio BORRETTA, 2022. Serum Phosphate: A Neglected Test in the Clinical Management of Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [online]. **107**(2), e612–e618. ISSN 1945-7197. Dostupné z: doi:10.1210/clinem/dgab676

COSTA, Aline G. a John P. BILEZIKIAN, 2013. Bone Turnover Markers in Primary Hyperparathyroidism. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* [online]. **16**(1), 22–27. ISSN 1094-6950. Dostupné z: doi:10.1016/j.jocd.2012.11.004

DANDURAND, Karel, Dalal S. ALI a Aliya A. KHAN, 2021. Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review of Diagnosis and Medical Management. *Journal of Clinical Medicine* [online]. **10**(8), 1604. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm10081604

DIASORIN, 2016a. *DiaSorin 1-84 PTH příbalový leták (REF 310630) CS 45948-2016-05*. 2016.

DIASORIN, 2016b. *DiaSorin BAP OSTASE příbalový leták (REF 310970) CS 45908-2016-02*. 2016.

DIASORIN, 2020. *DiaSorin 25 OH Vitamin D příbalový leták (REF 310600) CS 53807-2020-10*. 2020.

DUDOIGNON, David, Thierry DELBOT, Anne Ségolène COTTEREAU, Amina DECHMI, Marie BIENVENU, Eugénie KOUMAKIS, Catherine CORMIER, Sébastien GAUJOUX, Lionel GROUSSIN, Béatrix COCHAND-PRIOLETT, Jérôme CLERC a Myriam WARTSKI, 2022. 18F-fluorocholine PET/CT and conventional imaging in primary hyperparathyroidism. *Diagnostic and Interventional Imaging* [online]. **103**(5), 258–265. ISSN 2211-5684. Dostupné z: doi:10.1016/j.diii.2021.12.005

DUQUE, Eduardo J., Rosilene M. ELIAS a Rosa M. A. MOYSÉS, 2020. Parathyroid Hormone: A Uremic Toxin. *Toxins* [online]. **12**(3), 189. ISSN 2072-6651. Dostupné z: doi:10.3390/toxins12030189

DŽUPA, Valér a Jiří JENŠOVSKÝ, ed., 2018. *Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu*. 1., vydání. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-3761-7.

EL-HAJJ FULEIHAN, Ghada, Marlene CHAKHTOURA, Cristiana CIPRIANI, Richard EASTELL, Tatiana KARONOVA, Jian-Min LIU, Salvatore MINISOLA, Ambrish MITHAL, Carolina A MOREIRA, Munro PEACOCK, Marian SCHINI, Barbara SILVA, Marcella WALKER, Ola EL ZEIN a Claudio MARCOCCI, 2022. Classical and Nonclassical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research* [online]. **37**(11), 2330–2350. ISSN 1523-4681. Dostupné z: doi:10.1002/jbmr.4679

FRIEDECKÝ, Bedřich a Jaroslava VÁVROVÁ, 2020. Vitamin D 2019 - standardizace i chaos. Miniaturní model prezentace vědy v současnosti. *Klinická biochemie a metabolismus*. **2020**(3), 114–116. ISSN 1210-7921.

GÓMEZ-RAMÍREZ, Joaquin, Adela GÓMEZ-VALDAZO, Patricia LUENGO, Belen PORRERO, Irene OSORIO a Sonia RIVAS, 2020. Comparative prospective study on the presentation of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Is it more aggressive than the hypercalcemic form? *The American Journal of Surgery* [online]. **219**(1), 150–153. ISSN 00029610. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjsurg.2019.10.032

HAN, Chau H., Christopher H. FRY, Pankaj SHARMA a Thang S. HAN, 2020. A clinical perspective of parathyroid hormone related hypercalcaemia. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* [online]. **21**(1), 77–88. ISSN 1389-9155. Dostupné z: doi:10.1007/s11154-019-09529-5

HO, Bryan B. a Clemens BERGWITZ, 2021. FGF23 Signalling and Physiology. *Journal of molecular endocrinology* [online]. **66**(2), R23–R32. ISSN 0952-5041. Dostupné z: doi:10.1530/JME-20-0178

CHANDRAN, Manju a Jiunn WONG, 2019. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: An Endocrine and Renal Perspective. *Indian Journal of*

*Endocrinology and Metabolism* [online]. **23**(4), 391–399. ISSN 2230-8210. Dostupné z: doi:10.4103/ijem.IJEM\_292\_19

ISLAM, Ana, 2020. *Shining a light on the parathyroid glands – literally | Cancer | Prevention | UT Southwestern Medical Center* [online] [vid. 2023-03-05]. Dostupné z: <https://utswmed.org/medblog/parathyroid-glands-treatment-technology/>

ISLAM, Ana Kashfia, 2021. Advances in the diagnosis and the management of primary hyperparathyroidism. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* [online]. **12**, 20406223211015964. ISSN 2040-6223. Dostupné z: doi:10.1177/20406223211015965

JIANG, Shu-Qin, Ting YANG, Qiong ZOU, Lei XU, Ting YE, Yin-Qian KANG, Wan-Ru LI, Ju JIAO a Yong ZHANG, 2020. The role of <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT/CT in patients with secondary hyperparathyroidism: comparison with <sup>99m</sup>Tc-MIBI planar scintigraphy and ultrasonography. *BMC Medical Imaging* [online]. **20** [vid. 2023-02-13]. Dostupné z: doi:10.1186/s12880-020-00517-9

KALOUSOVÁ, MUDr Marta, 2018. Fibroblastový růstový faktor 23 (FGF-23) – nově dostupné laboratorní vyšetření s klinickou aplikací. *Postgraduální nefrologie*. **16**(2), 3–6.

KAUFMANN, Martin, Corine MARTINEAU, Alice ARABIAN, Mary TRAYNOR, René ST-ARNAUD a Glenville JONES, 2019. Calcioic acid: In vivo detection and quantification of the terminal C24-oxidation product of 25-hydroxyvitamin D3 and related intermediates in serum of mice treated with 24,25-dihydroxyvitamin D3. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* [online]. **188**, 23–28. ISSN 0960-0760. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsbmb.2018.12.001

KHAN, A. A., D. A. HANLEY, R. RIZZOLI, J. BOLLERSLEV, J.E.M YOUNG, L. REJNMARK, R. THAKKER, P. D'AMOUR, T. PAUL, S. VAN UUM, M. Zakaria SHRAYYEF, D. GOLTZMAN, S. KAISER, N. E. CUSANO, R. BOUILLON, L. MOSEKILDE, A. W. KUNG, S. D. RAO, S. K. BHADADA, B. L. CLARKE, J. LIU, Q. DUH, E. Michael LEWIECKI, F. BANDEIRA, R. EASTELL, C. MARCOCCI, S. J. SILVERBERG, R. UDELSMAN, K. Shawn DAVISON, J. T. POTTS, M. L. BRANDI a J. P. BILEZIKIAN, 2017. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis International* [online]. **28**(1), 1–19. ISSN 0937-941X. Dostupné z: doi:10.1007/s00198-016-3716-2

KOWALSKI, Grzegorz J., Grzegorz BUŁA, Dominika ŻADŁO, Agata GAWRYCHOWSKA a Jacek GAWRYCHOWSKI, 2020. Primary hyperparathyroidism. *Endokrynologia Polska* [online]. **71**(3), 260–270. ISSN 2299-8306. Dostupné z: doi:10.5603/EP.a2020.0028

KRŠEK, Michal, Jan ČÁP, Zdeňek ŠUMNÍK, Kateřina ZAJÍČKOVÁ, Jana JEŽKOVÁ, Jan JISKRA a Vít ZIKÁN, 2021. Doporučený postup České endokrinologické společnosti pro diagnostiku a léčbu primární hyperparathyreózy a hypoparathyreózy. *Vnitř Lék*. **28**.

KUNSTMAN, John W., Jonathan D. KIRSCH, Amit MAHAJAN a Robert UDELSMAN, 2013. Parathyroid Localization and Implications for Clinical Management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. **98**(3), 902–912. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2012-3168

KUPKA, Karel, 2007. *Nukleární medicína*. 1., vydání. B.m.: P3K. ISBN 978-80-903584-9-2.

LATGE, Adrien, Sophie RIEHM, Michel VIX, Jacob BANI, Mihaela IGNAT, Valentin PRETET, Mehdi HELALI, Giorgio TREGLIA a Alessio IMPERIALE, 2021. 18F-Fluorocholine PET and 4D-CT in Patients with Persistent and Recurrent Primary Hyperparathyroidism. *Diagnostics* [online]. **11**(12), 2384. ISSN 2075-4418. Dostupné z: doi:10.3390/diagnostics11122384

LEE, Suk Hyun, Eonwoo SHIN, Sejin HA, Jungsu S. OH, Dong Eun SONG a Jin-Sook RYU, 2020. Is dual-phase SPECT/CT with 99mTc-sestamibi better than single-phase SPECT/CT for lesion localization in patients with hyperparathyroidism? *Medicine* [online]. **99**(19), e19989. ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:10.1097/MD.00000000000019989

MATOUŠ, Bohuslav, 2010. *Základy lékařské chemie a biochemie*. 1. vyd. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-702-8.

MAZUREK, Andrzej, Mirosław DZIUK, Ewa WITKOWSKA-PATENA, Witold CHUDZINSKI, Stanisław PISZCZEK, Agnieszka GIZEWSKA a Marek SARACYN, 2022. The utility of 18F-fluorocholine PET/CT in the imaging of parathyroid adenomas. *Endokrynologia Polska* [online]. **73**(1), 43–48. ISSN 2299-8306. Dostupné z: doi:10.5603/EP.a2021.0107

MINISOLA, Salvatore, Andrew ARNOLD, Zhanna BELAYA, Maria Luisa BRANDI, Bart L. CLARKE, Fadil M. HANNAN, Lorenz C. HOFBAUER, Karl L. INSOGNA, André LACROIX, Uri LIBERMAN, Andrea PALERMO, Jessica PEPE, René RIZZOLI, Robert WERMERS a Rajesh V. THAKKER, 2022. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research* [online]. **37**(11), 2315–2329. ISSN 1523-4681. Dostupné z: doi:10.1002/jbmr.4665

MORRIS, Michael A., Babak SABOURY, Mark AHLMAN, Ashkan A. MALAYERI, Elizabeth C. JONES, Clara C. CHEN a Corina MILLO, 2022. Parathyroid Imaging: Past, Present, and Future. *Frontiers in Endocrinology* [online]. **12**, 760419. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2021.760419

MUPPIDI, Vijayadershan, Sreenath R. MEEGADA a Anis REHMAN, 2022. Secondary Hyperparathyroidism. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [vid. 2023-02-13]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557822/>

PALIČKA, MUDr Vladimír, 2013. Vitamin D: skeletální a extraskeletální účinky. *Medicina pro praxi*. **10**, 199–202.

PALUMBO, V., G. DAMIANO a M. MESSINA, 2021. Tertiary hyperparathyroidism: a review. *LA CLINICA TERAPEUTICA* [online]. (3), 241–246. ISSN 1972-6007. Dostupné z: doi:10.7417/CT.2021.2322

PANDZIC JAKSIC, V., A. MAJIC, T. REZIC, J. ANDRIC, O. JAKSIC, A. ZRILIC a S. MARUSIC, 2021. PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM DETECTED BY PARATHYROID INCIDENTALOMA: CLINICAL FEATURES, WORK-UP AND MANAGEMENT. *Acta Endocrinologica (Bucharest)* [online]. **17**(2), 219–225. ISSN 1841-0987. Dostupné z: doi:10.4183/aeb.2021.219

PARK, Hye-Sun, Namki HONG, Jong Ju JEONG, Mijin YUN a Yumie RHEE, 2022. Update on Preoperative Parathyroid Localization in Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinology*

*and Metabolism* [online]. **37**(5), 744–755. ISSN 2093-596X. Dostupné z: doi:10.3803/EnM.2022.1589

PIKNER, Richard, Vladimír PALIČKA, Jan ROSA, Vít ZIKÁN, Zdeněk ŠVAGERA, Jaroslav RACEK, Bedřich FRIEDECKÝ, Josef KRATOCHVÍLA a Tomáš ZIMA, 2021. Markery kostního obratu u osteoporózy: společné stanovisko k jejich využití Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SMOS ČLS JEP) a České společnosti klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČSKB ČLS JEP).

POKHREL, Binod, Stephen W. LESLIE a Steven N. LEVINE, 2022. Primary Hyperparathyroidism. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [vid. 2022-10-07]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441895/>

PRABHU, Meghana a Nishikant A. DAMLE, 2018. Fluorocholine PET Imaging of Parathyroid Disease. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [online]. **22**(4), 535–541. ISSN 2230-8210. Dostupné z: doi:10.4103/ijem.IJEM\_707\_17

QUARLES, L. Darryl, 2019. FGF-23 and  $\alpha$ -Klotho Co-Dependent and Independent Functions. *Current opinion in nephrology and hypertension* [online]. **28**(1), 16–25. ISSN 1062-4821. Dostupné z: doi:10.1097/MNH.0000000000000467

RAJKUMAR, Venkatraman a Steven N. LEVINE, 2022. Normocalcemic Hyperparathyroidism. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [vid. 2023-02-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555967/>

ROCHE, 2016a. *Roche total PINP příbalový leták (REF 03141071)*. 2016.

ROCHE, 2016b. *Roche  $\beta$ -CrossLaps příbalový leták (REF 11972308)*. 2016.

SALEEM, Maryam a Hassaan IFTIKHAR, 2019. Stones, Bones, Groans, and Psychic Moans: Primary Hyperparathyroidism Presenting as Surgical Emergency. *Cureus* [online]. **11**(6), e4989. ISSN 2168-8184. Dostupné z: doi:10.7759/cureus.4989

SAPONARO, Federica, Alessandro SABA a Riccardo ZUCCHI, 2020. An Update on Vitamin D Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **21**(18), 6573. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21186573

SASSI, Francesca, Cristina TAMONE a Patrizia D'AMELIO, 2018. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* [online]. **10**(11), 1656. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu10111656

SCHINI, Marian, Richard JACQUES, Eleanor OAKES, Nicola PEEL, Jennifer S WALSH a Richard EASTELL, 2020. Normocalcaemic hyperparathyroidism and primary hyperparathyroidism: least significant change for adjusted serum calcium. *European Journal of Endocrinology* [online]. **184**(1), K7–K10. ISSN 0804-4643. Dostupné z: doi:10.1530/EJE-20-0634

SILVA, Barbara C. a John P. BILEZIKIAN, 2021. Skeletal abnormalities in Hypoparathyroidism and in Primary Hyperparathyroidism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* [online]. **22**(4), 789–802. ISSN 1573-2606. Dostupné z: doi:10.1007/s11154-020-09614-0

SIMIC, Petra a Jodie L BABITT, 2021. Regulation of FGF23: Beyond Bone. *Current osteoporosis reports* [online]. **19**(6), 563–573. ISSN 1544-1873. Dostupné z: doi:10.1007/s11914-021-00703-w

SMRŽOVÁ, Jana, 2005. Hyperphosphataemia as an important complication of chronic renal insufficiency and chronic renal failure, part 1 - etiopathogenesis, consequences and diagnostics. **51**(3).

ŠIPROVÁ, Helena, Miroslav SOUČEK a Květoslav ŠIPR, 2016. Current problems of primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Interní medicína pro praxi* [online]. **18**(3), 134–136. ISSN 12127299, 18035256. Dostupné z: doi:10.36290/int.2016.031

ŠVÁRA, MUDr František, 2007. LÉČBA SEKUNDÁRNÍ HYPERPARATYREÓZY V PRAXI. *Interní Medicína*. **2007**(1), 32–35.

VASÁTKO, Tomáš a Jan ČÁP, 2006. ASYMPTOMATICKÁ PRIMÁRNÍ HYPERPARATYREÓZA – OPEROVAT, ČI NEOPEROVAT? *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. **2006**(1). ISSN 1211-9326.

VIA AUREA, s.r.o., [b.r.]. *Scintigrafie skeletu Masarykův onkologický ústav Brno* [online] [vid. 2023-02-09]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/scintigrafie-skeletu/t1432>

VYSKOČILOVÁ, Markéta, Jan SVOJANOVSKÝ, Jana BLAŠTÍKOVÁ, Gabriela DVOŘÁKOVÁ a Miroslav SOUČEK, 2015. Calcific uremic arteriolopathy - treatment with sodium thiosulfate. *Vnitřní Lékařství*. **2015**(2), 166–172.

WALKER, Marcella D. a John P. BILEZIKIAN, 2021. Primary Hyperparathyroidism. In: Kenneth R. FEINGOLD, Bradley ANAWALT, Alison BOYCE, George CHROUSOS, Wouter W. DE HERDER, Ketan DHATARIYA, Kathleen DUNGAN, Jerome M. HERSHMAN, Johannes HOFLAND, Sanjay KALRA, Gregory KALTSAS, Christian KOCH, Peter KOPP, Márta KORBONITS, Christopher S. KOVACS, Wendy KUOHUNG, Blandine LAFERRÈRE, Miles LEVY, Elizabeth A. MCGEE, Robert MCLACHLAN, John E. MORLEY, Maria NEW, Jonathan PURNELL, Rakesh SAHAY, Frederick SINGER, Mark A. SPERLING, Constantine A. STRATAKIS, Dace L. TRENCE a Don P. WILSON, ed. *Endotext* [online]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. [vid. 2022-10-07]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278923/>

WALSH, Jennifer, Neil GITTOES a Peter SELBY, 2016. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocrine Connections* [online]. **5**(5), G9–G11. ISSN 2049-3614. Dostupné z: doi:10.1530/EC-16-0055

WOLFE, Samantha A. a Sandeep SHARMA, 2022. Parathyroid Adenoma. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [vid. 2022-10-07]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507870/>

ZADÁK, Zdeněk, 2008. *Výživa v intenzivní péči*. 2., rozšířené a aktualizované vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2844-5.

ZAVATTA, Guido a Bart L. CLARKE, 2021. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Need for a Standardized Clinical Approach. *Endocrinology and Metabolism* [online]. **36**(3), 525–535. ISSN 2093-596X. Dostupné z: doi:10.3803/EnM.2021.1061



ZHANG, Xiaojuan a Zhe GUAN, 2018. PET/CT in the diagnosis and prognosis of osteosarcoma. *Frontiers in Bioscience-Landmark* [online]. **23**(11), 2157–2165. ISSN 2768-6701. Dostupné z: doi:10.2741/4696

ŽOFKOVÁ, MUDr Ivana, 2012. Hyperkalcemie v praxi. *Endokrinologický ústav, Praha*. 419–421.

# **SEZNAM PŘÍLOH**

Příloha 1 - Souhlas s poskytnutím informací v souvislosti s vypracováním bakalářské práce

# PŘÍLOHY

## Příloha 1 - Souhlas s poskytnutím informací v souvislosti s vypracováním bakalářské práce

### ŽÁDOST O POSKYTNUTÍ INFORMACÍ V SOUVISLOSTI S VYPRACOVÁNÍM BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Jméno a příjmení studenta: Barbora Neckářová

Úplný název vysoké školy: Západočeská univerzita v Plzni

Fakulta: Fakulta zdravotnických studií

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Studijní obor/ročník: Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví, 3. ročník

Název bakalářské práce PRIMÁRNÍ HYPERPARATYREÓZA V KLATOVSKÉM REGIONU – ČETNOST ZÁCHYTU A VÝZNAM LABORATORNÍCH VYŠETŘENÍ A MIBISPECT/CT V DIAGNOSTICE

Vedoucí práce: MUDr. Richard Pikner, Ph.D., Oddělení klinických laboratoří (OKL)

Kontakt na vedoucího práce: 376 335 875, richard.pikner@klatovy.nemocnicepk.cz

Oddělení: Oddělení klinických laboratoří (OKL)

Termín přípravy v Klatovské nemocnici, a.s. pro empirickou část práce: 15.1.2023 – 31.3.2023

Metoda empirické části práce: Vypracování analýzy – text žádosti:

Žádám o možnost poskytnutí informací o:

- Laboratorních metodách/analýzách/výsledcích zobrazovacích metod v rámci přípravy podkladů pro vypracování mé bakalářské práce
- S ohledem na zákon EU 2016/679 (GDPR) bude studentce umožněn přístup k nezbytným osobním údajům nutným ke zpracování dat.
- Studentka se zároveň zavazuje, že se svěřenými osobními údaji bude nakládat v souladu s právem České republiky, právem EU a vnitřními předpisy Klatovské nemocnice a.s., především zachová mlčenlivost o zjištěných osobních údajích, nebude je šířit dále a po ukončení přípravy tj.31.3.2023 smaže, či zlikviduje veškeré osobní údaje, které jí byly na přechodnou dobu svěřeny.

Informace mi bude poskytovat oprávněný zdravotnický pracovník Klatovské nemocnice, a.s., kterým je: MUDr. Richard Pikner, Ph.D., OKL, primář, 376 335 875, richard.pikner@klatovy.nemocnicepk.cz

Žádost podává student: Barbora Neckářová, neckarova.b@gmail.com

V Klatovech dne 17. 10. 2022

MUDr. Jiří Zeithaml  
předseda představenstva  
Klatovská nemocnice a.s.

Datum: 17. 10. 2022

Klatovská nemocnice, a.s.  
Pízeňská 929  
339 01 Klatovy II  
T: 376 335 900  
IČ: 26300527 | DIČ: CZ699005333



MUDr. Richard Pikner, Ph.D.  
vedoucí práce a oprávněný pracovník  
Klatovská nemocnice a.s.

Datum: 17. 10. 2022