

Was ist wichtig für den Hausarzt?

Primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus

Die häufigste Ursache einer Hypercalcämie im ambulanten Setting ist der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT). Dieser Krankheit liegt meist ein Adenom der Nebenschilddrüse zugrunde, welches zu einer autonomen Sekretion des Parathormons (PTH) und zur Hypercalcämie führt (1).

Die meisten Labore messen das totale Calcium (Fehlerbereich max. 2%). 50 bis 55 % des Calciums liegen jedoch als freies ionisiertes Calcium vor (2-5), welches physiologisch aktiv ist. Der Rest des Calciums ist an Albumin oder (selten) an Globuline gebunden. Deshalb kann eine Erhöhung des totalen Calciums bei Hyperalbuminämie vorkommen (z.B. bei schwerer Dehydratation) oder sehr selten bei Patienten mit Multiplem Myelom (das Paraprotein kann ebenfalls Calcium binden). Umgekehrt kann bei einer Hypalbuminämie (z.B. Malnutrition, chronische Krankheiten) ein normales totales Calcium vorliegen, obwohl das ionisierte Calcium erhöht ist (6). Die Korrekturformel lautet wie folgt:

Korrigiertes Calcium (mmol/L) = totales gemessenes Calcium + 0,02 x (40 – Serum Albumin [g/L])
d. h. eine Reduktion der Albumin-Konzentration um ein Gramm resultiert in einer Erhöhung des totalen Calciums um 0,02 mmol/l.

Rechner auf dem Internet: <http://www.globalrph.com/calcium.htm>

Pathophysiologie und Differentialdiagnose des erhöhten PTHs

Die Sekretion des PTHs wird via den calciumsensitiven Rezeptor der Nebenschilddrüsen gesteuert. Dabei ist die Beziehung zwischen PTH und Calcium invers (7). Sinkt der Spiegel des freien Calciums wird vermehrt PTH ausgeschüttet, steigt der Spiegel wird die PTH-Sekretion gehemmt (8).

Das PTH hat folgende Wirkungen:

1. Erhöhung der renalen (tubulären) Calciumrückresorption und Erhöhung der Phosphatausscheidung
2. Stimulation der osteoklastären Knochenresorption und damit Freisetzung von Calcium aus dem Knochen
3. Erhöhung der intestinalen Calciumabsorption, indirekt durch Stimulation der renalen 1 α -Hydroxylase (vermehrte Synthese von 1,25-(OH)₂ Vitamin D₃)

Das aktive Vitamin D₃ bewirkt eine Zunahme der Calcium- und Phosphatresorption im Darm und eine Hemmung des PTHs (8). Eine alleinige Erhöhung des PTHs-Spiegels genügt nicht, um einen pHPT zu diagnostizieren. Bei der alleinigen Erhöhung des PTH-Spiegels muss immer der primäre vom sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) unterschieden werden (Tabelle 1). Minimal muss (neben dem PTH) Calcium mit Albumin, Kreatinin und 25-OH Vitamin D₃ zur weiteren Abklärung gemessen werden. Auch gemischte Formen wie Vitamin D₃-Mangel und pHPT kommen vor.



dipl. Ärztin
Janina
Vavanikunnel
Basel

Prof. Dr. med.
et phil.
Emanuel Christ
Basel

Prof. Dr. med.
Christian Meier
Basel

TAB. 1 Differentialdiagnose des erhöhten PTHs			
Laborparameter	pHPT	sHPT Niereninsuffizienz	sHPT Vitamin D3 Mangel
PTH	↑	↑	↑
Calcium (korr.)	↑	↓	↓
Kreatinin	↔	↑	↔
25-OH Vitamin D ₃	↓ ↔	↓ ↔	↓↓

pHPT = primärer Hyperparathyreoidismus; sHPT = sekundärer Hyperparathyreoidismus; ↔ normal ↑ erhöht ↓ erniedrigt

Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)

Fall 1

Eine 59-jährige Patientin berichtet über seit 6 Monaten bestehende diffuse myopathische Hüft- und Schulterschmerzen ohne Nachweis von degenerativen Veränderungen in der Bildgebung. Bei Nachweis einer Hypercalcämie und erhöhtem Parathormon erfolgte die Zuweisung zu einer weiteren Abklärung.

Laborchemisch kann bei einem erhöhten Calcium (2.95 mmol/L, Normwert 2,1–2,65 mmol/L) sowie intaktem PTH (95 pmol/L, Normwert 15–65 pmol/L) bei einem normwertigen 25-OH Vitamin D₃ (112 nmol/L, Normwert >75 nmol/L) und guter Nierenfunktion die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) gestellt werden.

Die Densitometrie zeigt eine Osteopenie (DEXA T Score LWS -1,3 SD, Schenkelhals und Hüfte -1,2 SD)

In der Bildgebung mittels Sonographie und 99mTc-MIBI-Szintigraphie wird ein Nebenschilddrüsenadenom am Schilddrüsenunterpol links nachgewiesen.

Bei symptomatischem pHPT mit Myopathie als führendem Symptom und erhöhtem Serumcalcium (>0.25 mmol über dem oberen Normwert) wird die Durchführung einer minimal invasiven Parathyreoidektomie beschlossen.

Postoperativ zeigt sich ein rascher Rückgang der Beschwerden mit Normalisierung der Calcium- und PTH- Werte.

Der pHPT tritt meistens ab dem 50. Lebensjahr auf, wobei Frauen insgesamt dreimal häufiger betroffen sind (9) (Fallvignette 1). Die Inzidenz des pHPT hat sich seit 1970 erhöht; dies hat zwei wesentliche Gründe:

1. Seit 1970 wird in den Labors eine automatisierte Calcium-Messung eingeführt, welche zur (Früh-)Diagnose des pHPT im «asymptomatischen» Stadium geführt hat.
2. Durch die Einführung der Knochendichtemessung wird bei Nachweis einer Osteoporose konsekutiv eine laborchemische Abklärung durchgeführt (Suche nach sekundären Ursachen der Osteoporose).

Die klassischen Symptome (Knochenaffektion, Nierensteine, Magengeschwüre und Pankreatitiden) sind sehr selten geworden.

Ebenfalls selten sind die Polyurie und die Polydipsie. Letztere tritt wegen einer durch Hypercalcämie bedingten verminderten Konzentrationsfähigkeit der Nieren auf (9) (Tabelle 2).

Heute sind Patienten mit neudiagnostiziertem Hyperparathyreoidismus (Zufallsbefund einer Hypercalcämie im Labor) meist oligo- bis asymptomatisch. Unspezifische Beschwerden beinhalten neuromuskuläre Symptome (wie im Fall 1) oder neurokognitive Veränderungen (Ermüdbarkeit, Antriebslosigkeit, Depression) (10, 11). Die direkte Assoziierung dieser unspezifischen Symptome mit dem pHPT und die Verbesserung der Symptomatik nach chirurgischer Therapie des pHPT wird in der Literatur nach wie vor kontrovers diskutiert (12–15).

TAB. 2 Klinische Symptomatik des pHPT in 2 Zeitperioden		
Klinik des pHPT	1930–1970	1970–2000
Nephrolithiasis	51–57%	17–37%
Hypercalciurie	36%	40%
ossäre Manifestation	10–23%	1,4–14%
asymptomatisch	0,6%–18%	22–80%

Adaptiert nach Fraser Lancet 2009; 374: 145-58 (16) und Silverberg et Bilezikian, Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006 (17)

Die Diagnose eines pHPT wird laborchemisch durch eine Hypercalcämie bei gleichzeitig inadäquat erhöhtem PTH gestellt (18). Die Calciumausscheidung ist bei ca. 35–45% der Patienten erhöht (16), obwohl das PTH die Calcium-Rückresorption erhöht. Dies kommt durch eine Sättigung der renalen Calcium-Transporter zustande, die das filtrierte Calcium nicht mehr rückresorbieren können.

Bei Calciumwerten >3 mmol/L kann es zu einer hypercalcämischen Krise mit Rhythmusstörungen, Polyurie, Polydipsie, Somnolenz und Koma kommen. Dies entspricht einem endokrinen Notfall und sollte stationär behandelt werden.

In ca. 80% der Fälle ist der pHPT («Autonomie der Nebenschilddrüse») durch ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom verursacht. Nur selten liegt eine Hyperplasie aller Nebenschilddrüsen (ca. 15–20%) oder ein Nebenschilddrüsenkarzinom (<0.5%) vor (16). Liegt eine Nebenschilddrüsenhyperplasie vor, muss vor allem bei Kindern und Jugendlichen sowie bei positiver Familienanamnese differentialdiagnostisch an die Möglichkeit einer multiplen

endokrinen Neoplasie (MEN 1 oder 2A) gedacht werden. In diesem Fall ist eine fachärztliche Zuweisung indiziert.

Zur Differentialdiagnose der laborchemischen Konstellation des pHPT gehören

1. medikamentöse Ursachen (Lithium, Thiazide)
2. die benigne familiäre hypocalciurische Hypercalcämie (FHH; autosomal-dominant vererbte Krankheit des calciumsensitiven Rezeptors)

Insbesondere die Thiazide sind weit verbreitet und können mittels Erhöhung der Calcium-Rückresorption zu meist leichten Hypercalcämien führen (19, 20). Der Mechanismus des Lithiums auf die Calcium-Hämostase ist weniger klar und nicht immer reversibel nach Absetzen des Lithiums. Zudem kann eine Sistierung der Lithium-Medikation ohne Absprache mit dem behandelnden Psychiater nicht empfohlen werden.

Bei der FHH verschiebt der calciumsensitive Rezeptor den Schwellenwert und es kommt zu höheren Calciumspiegeln im Blut und einer geringeren Calciumausscheidung. Im Unterschied zum pHPT führt die FHH zu keinen Komplikationen oder spezifischen Symptomen.

Bei einem klinischen oder laborchemischen Verdacht auf eine pHPT empfiehlt sich die Zuweisung zum Spezialisten zur Standortbestimmung und gegebenenfalls zur Therapie. Dabei ist wichtig zu betonen, dass der milde pHPT ohne spezifische Komplikationen oder Symptome über Jahre stabil bleiben kann (2, 3, 21, 22). Nicht jeder Patient muss daher a priori operiert werden, sondern kann auch laborchemisch überwacht werden, was wiederum in Zusammenarbeit mit dem Hausarzt erfolgen kann.

Zum konservativen Procedere gehört ausserdem das Vermeiden von Thiaziddiuretika, eine genügende Hydrierung, sowie die Einhaltung einer ausreichenden enteralen Calciumzufuhr (800–1000 mg tgl.) (23) und eines ausreichenden 25-OH Vitamin D₃-Spiegels (> 50 nmol/L) (24).

Eine Operationsindikation besteht bei allen symptomatischen Patienten (22, 25). Die Operationsindikationen bei asymptomatischen Patienten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

TAB. 3 Operationsindikation bei asymptomatischen pHPT	
Alter <50 Jahre	
Serum Calcium >0,25 mmol/L über dem Normwert für das Gesamtcalcium oder >0,12 mmol/L über dem Normwert für das ionisierte Calcium	
T-Score <-2,5 SD an LWS, Schenkelhals, Hüfte oder distalem Radius bei postmenopausalen Frauen oder Männern >50 Jahren	
GFR <60 ml/min	

Adaptiert nach Khan et al. Osteoporos Int 2017; 28:1–19(22) und Bilezikian et al, J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:3561 (24)

Eine rein medikamentöse Kontrolle der Hypercalcämie ist durch die Anwendung von Cinacalcet möglich. Cinacalcet erhöht die Sensitivität des calciumsensitiven Rezeptors auf das extrazelluläre Calcium. Dies führt zu einer verminderten Sekretion von PTH und somit zu einer Absenkung des Serumcalciumspiegels (26). Es handelt sich nicht um eine kausale Therapie. Sie wird bei inoperablen Patienten, bei einem Rezidiv und zur Überbrückung bis zur Parathyreoidektomie bei klinisch schwerer Hypercalcämie angewendet (27). Der Einsatz einer antiresorptiven Therapie führt zu einer Verbesserung der Knochenmineraldichte. Sie ist bei inoperablen Patienten, die

in der Knochendichtemessung einen T Score < -2,5 SD haben oder bei Vorliegen von Frakturen nach Bagateltraumen indiziert (22, 28). Bei der ersten Fallvignette war die Indikation zur Operation die Höhe des Calcium-Spiegels sowie die unspezifischen neuromuskulären Symptome, die sich durch die Therapie verbessern können.

Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT)

Fall 2

Eine 60-jährige Patientin kommt zur Nachkontrolle bei St.n. Magenbypass. Sie ist unter Vitaminsupplementation inklusive Calcimagon D3 und gibt keinerlei gastrointestinale Beschwerden an.

Im Labor zeigt sich ein leicht erniedrigtes albuminkorrigiertes Calcium (2.03 mmol/L, Normwert 2,1–2,65 mmol/L) und ein erniedrigtes 25-OH Vitamin D₃ (42 nmol/L, Normwert 75–220 nmol/L) bei gleichzeitig erhöhtem Parathormon (102 pmol/L, Normwert 15–65 pmol/L) und normaler Nierenfunktion. Die übrigen Mikronährstoffe sind im Normbereich.

Die entsprechende Diagnose ist ein sekundärer Hyperparathyreoidismus im Rahmen des Vitamin D₃-Mangels.

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus ist durch eine reaktive Steigerung der PTH Sekretion bei tendenziell tiefem Calcium definiert. Meistens liegt dem sHPT eine renale oder intestinale Ursache zugrunde.

Bei der Niereninsuffizienz kommt es zur Hyperphosphatämie und durch die Abnahme des 1,25-(OH)₂ Vitamin D (= Calcitriol) zur verminderten Aufnahme von Calcium aus dem Darm (und damit zur Hypocalcämie). Als Folge steigt das PTH, morphologisch kann es zu einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen kommen. Therapeutisch wird diese Konstellation mit einem 1,25-(OH)₂ Vitamin D₃-Analogon (z. B. Calcitriol) und genügender Calcium-Zufuhr (800–1000 mg/Tag) (29,30) angegangen. Der gestörte Calcium-Phosphat-Haushalt wird bei Niereninsuffizienz durch die Nephrologen evaluiert und therapiert und wird deshalb hier nicht weiter im Detail diskutiert.

In unserer zweiten Fallvignette ist der sHPT durch einen Vitamin D₃-Mangel bedingt. Neben einem Malabsorptionssyndrom sind z. B. eine verminderte Sonnenlichtexposition, nicht ausreichende Aufnahme mit der Nahrung, Leberzirrhose oder eine Niereninsuffizienz Ursachen für einen Vitamin D₃-Mangel.

Fällt der Vitamin D₃-Spiegel unter 50 nmol/L, kommt es zu einem reaktiven Anstieg der Parathormon-Sekretion (31,32). Bei dieser Vitamin D₃-Insuffizienz zeigen sich aber neben einem sHPT noch normale Calcium-Serumspiegel und eine normale Knochenmineralisation (29–31). Bei einem Vitamin D₃-Mangel mit einem Serumspiegel unter 15 nmol/L kommt es dagegen zu einer Störung der Mineralisierung, die beim Erwachsenen zur Osteomalazie und bei Kindern zu Rachitis führt (33–35).

Ein leichter Vitamin D₃-Mangel kann asymptomatisch sein. Die Klinik einer Osteomalazie dagegen ist gekennzeichnet von diffusen Knochenschmerzen und einer Muskelschwäche. Des Weiteren kann es durch eine Hypocalcämie zu Parästhesien und Tetanien kommen. (33). Die kausale Behandlung besteht in der Substitution von Vitamin D₃. Zusätzlich muss auf eine ausreichende Calciumsupplementation geachtet werden.

Eine klassische Osteomalazie ist heutzutage bei uns selten geworden. Hingegen steigt mit zunehmender Anzahl bariatrischer malabsorptiver Eingriffe (Fall 2) die Anzahl der damit assoziierten metabolischen Störungen [36–39], insbesondere auch Störungen der Vitamin D- und Calciumabsorption, so dass eine entsprechende Diagnostik und Supplementation wichtig ist (37). Die Calciumsubstitution nach Magenbypass sollte in den hochnormalen Bereich geführt werden.

In Fall 2 war die bereits begonnene Vitamin D₃-Supplementation nach bariatrischem Eingriff nicht ausreichend. Die Patientin war zwar asymptomatisch, im Labor konnte jedoch bereits ein sHPT mit einem Calcium im Bereich der unteren Norm nachgewiesen werden. Unter einer Erhöhung der Therapie konnte im Verlauf ein Anstieg des Calciums sowie eine Regredienz des PTHs verzeichnet werden.

dipl. Ärztin Janina Vavanikunnel

Prof. Dr. med. Christian Meier

Prof. Dr. med. et phil. Emanuel Christ

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
janina.vavanikunnel@usb.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die häufigste Ursache einer Hypercalcämie im ambulanten Setting ist der pHPT. Eine alleinige Erhöhung des PTHs genügt nicht um einen pHPT zu diagnostizieren. Ein pHPT kann lange klinisch stabil und asymptomatisch verlaufen
- ◆ Eine OP Indikation beim pHPT besteht bei allen symptomatischen Patienten. Calciumwerte >3 mmol/L können zu einer hypercalcämischen Krise führen und sind daher ein endokrinologischer Notfall
- ◆ Ein 25-OH Vitamin D₃-Spiegel unter 50 nmol/L führt zu einem reaktiven Anstieg des PTHs. Eine Osteomalazie ist heutzutage bei uns selten geworden
- ◆ Ein sHPT nach bariatrischem malabsorptiven Eingriff ist ein Hinweis auf eine nicht ausreichende Vitamin D₃-Supplementation

Literatur:

1. Nordin, B., Diagnostic procedures in disorders of calcium metabolism. *Clinical endocrinology*, 1978. 8(1): p. 55-67.
2. Khan, A., A. Grey, and D. Shoback, Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(2): p. 373-81.
3. Silverberg, S.J., et al., A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*, 1999. 341(17): p. 1249-55.
4. Galitzer, H., et al., Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney international*, 2010. 77(3): p. 211-218.
5. Llach, F., Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *American journal of kidney diseases*, 1995. 25(5): p. 663-679.
6. Side, L., M. Fahie-Wilson, and M. Mills, Hypercalcaemia due to calcium binding IgM paraprotein in Waldenström's macroglobulinaemia. *Journal of clinical pathology*, 1995. 48(10): p. 961-962.
7. Portillo, M.R. and M.E. Rodriguez-Ortiz, Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Diagnosis, Preventive and Therapeutic Strategies. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017. 18(1): p. 79-95.
8. Bock, A., G. Keusch, and P. Kress. Le problème phosphocalcique de l'insuffisant rénal chronique. in *Nouvelles possibilités thérapeutiques en Suisse*. Schweiz Med Forum 2005; 5: 1128. 2005.
9. Silverberg, S.J., et al., Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(10): p. 3580-94.
10. Silverberg, S.J., et al., Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(2): p. 351-65.
11. Espiritu, R.P., et al., Depression in primary hyperparathyroidism: prevalence and benefit of surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(11): p. E1737-45.
12. Sheldon, D.G., et al., Surgical treatment of hyperparathyroidism improves health-related quality of life. *Arch Surg*, 2002. 137(9): p. 1022-6; discussion 1026-8.
13. Barkun, J., Q.Y. Duh, and S. Wiseman, Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence Based Reviews in Surgery. 16. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Can J Surg*, 2006. 49(1): p. 59-61.
14. Caillard, C., et al., Prospective evaluation of quality of life (SF-36v2) and nonspecific symptoms before and after cure of primary hyperparathyroidism (1-year follow-up). *Surgery*, 2007. 141(2): p. 153-9; discussion 159-60.
15. Pasiaka, J.L., et al., Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 2002. 26(8): p. 942-9.
16. Fraser, W.D., Hyperparathyroidism. *Lancet*, 2009. 374(9684): p. 145-58.
17. Silverberg, S.J. and J.P. Bilezikian, The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006. 2(9): p. 494-503.
18. Pallan, S., M.O. Rahman, and A.A. Khan, Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Bmj*, 2012. 344: p. e1013.
19. Nowack, R., et al., Subacute effects of thiazide administration on renal hemodynamics and calcium metabolism. *Clin Investig*, 1992. 70(8): p. 686-91.
20. Rejnmark, L., et al., Effects of thiazide- and loop-diuretics, alone or in combination, on calcitropic hormones and biochemical bone markers: a randomized controlled study. *J Intern Med*, 2001. 250(2): p. 144-53.
21. Rubin, M.R., et al., The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(9): p. 3462-70.
22. Khan, A.A., et al., Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. *A Canadian and international consensus*. *Osteoporos Int*, 2017. 28(1): p. 1-19.
23. Locker, F.G., S.J. Silverberg, and J.P. Bilezikian, Optimal dietary calcium intake in primary hyperparathyroidism. *Am J Med*, 1997. 102(6): p. 543-50.
24. Bilezikian, J.P., et al., Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(10): p. 3561-9.
25. Mollerup, C.L., et al., Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *Bmj*, 2002. 325(7368): p. 807.
26. Peacock, M., et al., Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(12): p. 4860-7.
27. Marcocci, C., et al., Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(8): p. 2766-72.
28. Khan, A.A., et al., Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(7): p. 3319-25.
29. Karohl, C., et al., Effects of bone remodelling on calcium mass transfer during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25(4): p. 1244-51.
30. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*, 2009(113): p. S1-130.
31. Malabanan, A., I. Veronikis, and M. Holick, Redefining vitamin D insufficiency. *The Lancet*, 1998. 351(9105): p. 805-806.
32. Lips, P., Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine reviews*, 2001. 22(4): p. 477-501.
33. Kraenzlin, M. Osteomalazie. in *Schweiz Med Forum*. 2003.
34. Holick, M., Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications In: *Primer on the of mineral metabolism*. Editor Murray J Favus, chapter 13, 74-81. Lippincott. Raven, Philadelphia. New York.
35. Mawer, E.B. and M. Davies, Vitamin D nutrition and bone disease in adults. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 2001. 2(2): p. 153-164.
36. Hewitt, S., et al., Secondary hyperparathyroidism, vitamin D sufficiency, and serum calcium 5 years after gastric bypass and duodenal switch. *Obes Surg*, 2013. 23(3): p. 384-90.
37. White, M.G., et al., Rates of secondary hyperparathyroidism after bypass operation for super-morbid obesity: An overlooked phenomenon. *Surgery*, 2017. 161(3): p. 720-726.
38. Balsa, J.A., et al., Role of calcium malabsorption in the development of secondary hyperparathyroidism after biliopancreatic diversion. *J Endocrinol Invest*, 2008. 31(10): p. 845-50.
39. Balsa, J.A., et al., Chronic increase of bone turnover markers after biliopancreatic diversion is related to secondary hyperparathyroidism and weight loss. Relation with bone mineral density. *Obes Surg*, 2010. 20(4): p. 468-73.