



Postępowanie w niedoczynności przytarczyc. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego

Artykuł jest tłumaczeniem z: Waldemar Misiorowski et al. *Management of hypoparathyroidism: a position statement of the Expert Group of the Polish Society of Endocrinology*. Endokrynol. Pol. 2023; 74 (5): doi: 10.5603/ep.96950. Należy cytować wersję pierwotną.

Waldemar Misiorowski¹, **Marek Dedecjus²**, **Jerzy Konstantynowicz³**, **Arkadiusz Zygmunt⁴**,
Beata Kos-Kudła⁵, **Andrzej Lewiński⁴**, **Marek Ruchała⁶**, **Wojciech Zgliczyński¹**

¹Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański w Warszawie

²Klinika Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

³Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁴Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁶Klinika Endokrynologii, Metabolizmu i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

W ciągu ostatnich kilku lat osiągnięto istotny postęp w zrozumieniu epidemiologii, obrazu klinicznego, etiologii oraz powikłań szkieletowych i nerkowych, a także zmieniły się możliwości leczenia niedoczynności przytarczyc. W przedstawionym Stanowisku Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego przedstawiono podsumowanie aktualnego stanu wiedzy i oraz rekomendacje optymalnego postępowania, które mają pomóc klinicyście w rozpoznawaniu, leczeniu i monitorowaniu niedoczynności przytarczyc w Polsce. Omówiono także odrębności postępowania w niedoczynności przytarczyc u dzieci, kobiet ciężarnych i karmiących oraz u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Niedoczynność przytarczyc jest rzadkim zaburzeniem charakteryzującym się hipokalcemią i brakiem lub niedoborem parathormonu (PTH). Niedoczynność przytarczyc może prowadzić do wielonarządowych powikłań, w tym nefrokalcynozy, kamicy nerkowej, niewydolności nerek, zaćmy, drgawek, zaburzeń rytmu serca, depresji i zwiększonego ryzyka zakażeń. Minimalizowanie powikłań niedoczynności przytarczyc wymaga starannej oceny i ścisłego monitorowania wskaźników laboratoryjnych. Konwencjonalne leczenie niedoczynności przytarczyc polega na utrzymywaniu prawidłowego stężenia wapnia w surowicy za pomocą doustnych preparatów wapnia i aktywnej witaminy D. Takie leczenie nie jest doskonałe, nie zastępuje też prawidłowego wydzielania PTH, często wiąże się z niedostateczną kontrolą biochemiczną i budzi obawy o długotrwałe działania niepożądane. Niedoczynność przytarczyc jest jedyną „klasyczną” niedoczynnością wewnątrzwydzielniczą, która nie jest powszechnie leczona suplementacją brakującego hormonu. Dostępne od niedawna preparaty rekombinowanego ludzkiego PTH [rhPTH (1-84)] dają nadzieję, że leczenie niedoczynności przytarczyc brakującym w tym schorzeniu hormonem zapewni lepszą kontrolę i zmniejszy ryzyko powikłań. Jednak takie leczenie jest obecnie w Polsce niedostępne.

Słowa kluczowe: PTH; wapń; fosforany; niedoczynność przytarczyc; choroby przytarczyc; zaburzenia metabolizmu wapniowo-fosforanowego

Zalecenia w skrócie

- Niedoczynność przytarczyc (HypoPT) charakteryzuje się brakiem lub niedostateczną produkcją parathormonu (PTH), hipokalcemią i hiperfosfatemią. Szczególną formę HypoPT stanowi oporność na PTH — rzekoma niedoczynność przytarczyc (PHP).
- Większość objawów HypoPT wynika z hipokalcemii. Jednak wiele przewlekłych powikłań może zależeć od niedoboru PTH, niedostatecznej kontroli stężenia fosforanów w krwi lub stanowić niepożądane efekty leczenia.
- Około 75% przypadków niedoczynności przytarczyc u dorosłych to pooperacyjna (jatrogena) HypoPT: po operacjach tarczycy, przytarczyc, innych rozległych zabiegach operacyjnych na szyi, ale także po radioterapii tej okolicy.
- Wśród czynników ryzyka pooperacyjnej HypoPT szczególne znaczenie przypisuje się obecnie niedoborowi witaminy D w okresie przedoperacyjnym oraz doświadczeniu chirurga.
- Stężenie PTH w surowicy oznaczane w czasie 12–24 godzin po operacji stanowi najważniejszy czynnik prognostyczny pozwalający przewidywać wystą-



Waldemar Misiorowski, Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański w Warszawie, ul. Cegłowska 80, 01-809 Warszawa; e-mail: wmisiorowski@cmkp.edu.pl

pienie hipokalcemii i trwałej HypoPT. Jeżeli stężenie PTH określone 12–24 godzin po operacji przekracza 10 pg/ml (1,05 pmol/l), to trwała HypoPT jest bardzo mało prawdopodobna i nie ma wskazań do długotrwałej suplementacji preparatami wapnia i witaminy D.

- Jako trwałą określa się HypoPT utrzymującą się ponad 12 miesięcy po operacji.
- Samoistna HypoPT może być zdeterminowana genetycznie, uwarunkowana autoimmunologiczne lub metabolicznie i stanowić wynik zaburzeń formowania gruczołów przytarczycznych, wydzielania PTH lub efekt uszkodzenia gruczołów przytarczycznych.
- Rozpoznanie HypoPT ustala się na podstawie równoczesnego stwierdzenia stężenia wapnia w surowicy poniżej dolnej granicy normy i niskiego lub niewykrywalnego stężenia PTH, co najmniej dwukrotnie, w odstępie co najmniej 2 tygodni.
- Objawy ostrej hipokalcemii wahają się od łagodnych parestezji do pełnego napadu tężyczkowego, a w skrajnych przypadkach skurczu krtani lub drgawek, i muszą być traktowane jako zagrożenie życia.
- Postępowanie w przypadku objawowej hipokalcemii wymaga doraźnego podania wapnia dożylnie i najczęściej kontynuowania postępowania wlewem kroplowym. U osób wcześniej nieleczonych po ustąpieniu ostrych objawów tężyczkowych należy wprowadzić doustne preparaty wapnia i rozważyć podanie kalcytriolu lub innego aktywnego metabolitu witaminy D. U osób wcześniej leczonych należy przeanalizować przyczyny wystąpienia ostrej hipokalcemii i odpowiednio zmodyfikować dotychczasową terapię.
- Konwencjonalne leczenie u osób wcześniej nieleczonych polega na doustnej suplementacji wapnia i rozważnym stosowaniu aktywnej formy witaminy D, czyli kalcytriolu lub innego aktywnego analogu, w dawkach indywidualizowanych, w zależności od oceny klinicznej. U pacjentów z hiperkalciurią pomocne mogą być diuretyki tiazydowe. Podnosi się także potrzebę niezależnej suplementacji witaminy D3.
- Częstotliwość monitorowania stężenia wapnia, fosforanów, magnezu, kreatyniny/szacowanej wielkości przesączania kłębuszkowego (eGFR) w surowicy oraz dobowego wydalania wapnia w moczu jest w dużym stopniu zależna od stabilności klinicznej chorego w trakcie stosowania ustalonego schematu dawkowania leków. Pacjenci, u których uzyskuje się zadowalające wyrównanie, mogą być monitorowani nawet raz–dwa razy w roku, natomiast u pozostałych konieczne jest znacznie częstsze monitorowanie, często kilka razy w roku.
- Chorzy w trakcie ustalania dawkowania wapnia i kalcytriolu wymagają kontroli biochemicznej raz w ty-

godniu, a niekiedy nawet kilka razy w tygodniu aż do uzyskania stabilnego stężenia wapnia w surowicy.

- W 2015 r. ludzki rekombinowany PTH [rhPTH (1-84)] został zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do terapii wybranych przypadków niedoczynności przytarczyc. Jeden z preparatów rhPTH (1-84) zarejestrowano w Unii Europejskiej w 2017 r., a w marcu 2022 r. Europejska Agencja Leków (EMA) warunkowo dopuściła lek do sprzedaży, jednak w Polsce obecnie nie jest on dostępny. Teryparatyd [rhPTH (1-34)] nie został jak dotąd zatwierdzony do leczenia HypoPT.
- U ciężarnych kobiet chorych na HypoPT kluczowe znaczenie ma utrzymanie stężenia wapnia skorygowanego w surowicy krwi w dolnym lub środkowym zakresie wartości referencyjnych. Z tego powodu należy ściśle monitorować stężenie wapnia skorygowanego o albuminy w surowicy co 3–4 tygodnie w czasie ciąży i laktacji, z większą częstotliwością w miesiącach poprzedzających i następujących po porodzie, a także w przypadku wystąpienia objawów hiperkalcemii lub hipokalcemii, ponieważ w ciąży zapotrzebowanie na wapń i kalcytriol może wzrosnąć, pozostać stabilne lub spaść.
- Zapotrzebowanie na wapń i kalcytriol u karmiących kobiet z HypoPT zwykle znacznie się zmniejsza, dlatego konieczna jest kontrola stężenia wapnia skorygowanego w surowicy i dostosowywanie dawek kalcytriolu do zmniejszającego się zapotrzebowania.
- Niedoczynność przytarczyc u dzieci ma najczęściej podłoże genetyczne, manifestując się jako schorzenie izolowane albo element zespołów wieloukładowych lub wielogruzołowych. Ze względu na przeważające podłoże genetyczne i wrodzony charakter schorzenia, poza różnicową diagnostyką hormonalną i biochemiczną, kluczowe znaczenie mają: ocena fenotypu i analiza dysmorfologiczna oraz molekularne badania genetyczne. U dzieci, znacznie częściej niż u dorosłych, ostra hipokalcemia może manifestować się drgawkami lub tężyczką, prowadząc czasem do mylnego rozpoznania padaczki. W pierwszej linii leczenia stosuje się doustną suplementację wapnia i aktywne formy witaminy D (np. kalcytriol) w dawkach indywidualizowanych, wynikających z oceny kliniczno-laboratoryjnej. Wobec braku powszechnie obowiązujących oficjalnych zaleceń, autorzy proponują schemat monitorowania analogiczny jak u osób dorosłych.

1. Wprowadzenie

W przedstawionym Stanowisku Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego zaprezentowano podsumowanie aktualnego stanu wiedzy

i oraz rekomendacje optymalnego postępowania, które mają pomóc klinicyście w rozpoznawaniu, leczeniu i monitorowaniu niedoczynności przytarczyc (HypoPT, *hypoparathyroidism*) w Polsce. Omówiono także odrębności postępowania w HypoPT u dzieci, kobiet ciężarnych i karmiących oraz u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Wprowadzenie w Stanach Zjednoczonych w 2015 r. pierwszego preparatu rekombinowanego ludzkiego parathormonu (rhPTH 1-84, *recombinant human parathyroid hormone 1–84*) do leczenia wybranych przypadków HypoPT oraz zaliczenie HypoPT do kategorii chorób rzadkich (sierocych) zainicjowało w następnych pięciu latach istotny postęp w zrozumieniu homeostazy wapnia i patofizjologii HypoPT oraz wielonarządowych powikłań choroby, a w szczególności konsekwencji nie tylko przewlekłej hipokalcemii, ale również bezpośrednich skutków niedoboru/braku PTH, niedostatecznej kontroli stężenia fosforanów [termin „fosforany” używany jest w całym artykule w kontekście ogólnym (fizjologicznym), ale również jako określenie mierzalnego w surowicy stężenia fosforu nieorganicznego (Pi, *inorganic phosphate*)] we krwi i niepożądanych efektów leczenia. W sierpniu 2022 r. sytuację chorych na HypoPT w Polsce skomplikowała decyzja o zaniechaniu produkcji alfacalcydolu, wówczas jedyne aktywnego metabolitu witaminy D zarejestrowanego na rynku polskim. Sprowadzenie w trybie ratunkowym, a następnie zarejestrowanie i dopuszczenie do obrotu innego aktywnego metabolitu witaminy D — kalcytriolu — umożliwiło pacjentom kontynuację leczenia, jednak odmienna aktywność i farmakokinetyka nowego leku wymagają od lekarzy praktyków poszerzonej wiedzy na temat zasad zamiany jednego preparatu na drugi.

W listopadzie 2022 r. ukazał się cykl artykułów stanowiących efekt prac *The Second International Workshop on the Evaluation and Management of Hypoparathyroidism* — międzynarodowej grupy ekspertów powołanej w celu podsumowania tego znaczącego postępu wiedzy i doświadczenia klinicznego, zdefiniowania optymalnego postępowania i wyznaczenia nowych kierunków przyszłych badań [1–9]. Z tego powodu autorzy uznali, że konieczna jest również aktualizacja polskich zaleceń, uwzględniająca postęp wiedzy oraz konieczność dostosowania do nowych opcji terapeutycznych i aktualnej sytuacji w Polsce.

2. Charakterystyka choroby

Niedoczynność przytarczyc [w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*) kod E20] stanowi złożony

problem endokrynologiczny, charakteryzujący się brakiem lub niedostateczną produkcją PTH, hipokalcemią i hiperfosfatemią. Szczególną formę HypoPT stanowi oporność na PTH — rzekoma HypoPT (PHP, *pseudohypoparathyroidism*) [9–11].

Większość objawów HypoPT wynika z hipokalcemii, zarówno ostrej, jak i przewlekłej. Jednak wiele przewlekłych powikłań: zahamowanie metabolizmu kostnego, kamica nerkowa/nefrokalcynoza, niewydolność nerek, zwapnienia jąder podstawnych mózgu, ząbca czy zaburzenia psychoemocjonalne mogą zależeć od niedoboru PTH, niedostatecznej kontroli stężenia fosforanów w krwi lub stanowić niepożądane efekty leczenia.

3. Epidemiologia

Niedoczynność przytarczyc jest rzadką chorobą, której rzeczywista częstość występowania jest nieznana (większa w krajach z niedoborem jodu), a której rozpowszechnienie szacuje się na od 6,4 do 37/100 000 osobolat, zaś zapadalność jest raportowana od 0,8 do 2,3/100 000 osobolat [2, 10, 12–17]. Istnieje wiele przyczyn tłumaczących tę zmienną częstość występowania HypoPT w piśmiennictwie, m.in. wskazuje się na różny czas i zakres monitorowania biochemicznego oraz różne definicje stosowane do określenia trwałej pooperacyjnej HypoPT. Liczbę chorych na HypoPT w Stanach Zjednoczonych szacuje się na ok. 77 000 [9, 12]. Na podstawie dostępnych danych uzyskanych z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na temat osób, którym w latach 2018–2020 udzielono przynajmniej jednorazowego świadczenia w szpitalu lub ambulatorium i u których rozpoznanie główne lub dodatkowe stanowiła HypoPT, chorobowość na HypoPT w Polsce (przed pandemią Sars-Cov-2) można szacować na 8,34/100 000 osobolat, w tym 5,35/100 000 osób ubezpieczonych na rok w grupie osób do 20. rż., a w grupie osób > 20. rż. — 10,01/100 000 osób ubezpieczonych rocznie. Mimo że dane te są obciążone pewnym stopniem nierzetelności (dotyczą tylko ubezpieczonych, w raportach z poszczególnych lat występują istotne różnice, a poszczególni chorzy mogli uzyskiwać świadczenia o różnych kodach rozpoznania), to pozostają one w zgodności z (również estymowanymi) danymi zagranicznymi [18].

W styczniu 2014 r. HypoPT wpisano na listę chorób sierocych zarówno przez Narodowe Instytuty Zdrowia (NIH, *National Institutes of Health*) w Stanach Zjednoczonych, jak i przez Komisję Europejską.

4. Etiologia niedoczynności przytarczyc

Okolo 75% przypadków HypoPT u dorosłych to pooperacyjna (jatrogena) HypoPT: po operacjach tarczycy,

przycieczyc, innych rozległych zabiegach operacyjnych w obrębie szyi, ale także po radioterapii tej okolicy [2, 3, 10, 11, 14]. Najczęściej pooperacyjną HypoPT kwalifikuje się jako powikłanie operacji. Jednak w licznych przypadkach, zwłaszcza całkowitego wycięcia tarczycy z powodu raka, pooperacyjna HypoPT — podobnie jak HypoPT — stanowi raczej przewidywalną i nieuchronną konsekwencję zabiegowego leczenia choroby podstawowej.

4.1. Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc

Zmniejszenie objętości czynnego hormonalnie miększu gruczołów przytarczycowych przez ich niezamierzone lub niemożliwe do uniknięcia wycięcie, uszkodzenie mechaniczne lub termiczne, niedokrwienie lub odcięcie odpływu krwi podczas zabiegów operacyjnych przeprowadzanych w okolicy przedniej części szyi stanowią najczęstsze przyczyny nabytej HypoPT [3, 19–22]. Raportowana w piśmiennictwie częstość występowania hipokalcemii pooperacyjnej zależy m.in. od zakresu przeprowadzanego zabiegu operacyjnego oraz od przyjętych kryteriów diagnostycznych hipokalcemii i HypoPT [20].

W zależności od czasu utrzymywania się hipokalcemii pooperacyjna HypoPT określana jest jako przemijająca lub przejściowa (*transient hypoparathyroidism*) lub trwała. Jako trwałą określa się HypoPT utrzymującą się ponad 12 miesięcy po operacji [9], jednak niektórzy autorzy wprowadzają dodatkowo pojęcie przedłużającej się (*protracted hypoparathyroidism*) niedoczynności, definiowanej jako nieprawidłowo niskie stężenie PTH (< 13 pg/ml) i/lub konieczność substytucji wapnia łącznie z aktywną witaminą D lub bez niej po upływie 4–6 tygodni od zabiegu operacyjnego [21]. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa hipokalcemia we wczesnym okresie pooperacyjnym po całkowitym wycięciu tarczycy stanowi powikłanie od 5,4% do nawet 83% operacji [22–24], natomiast HypoPT utrzymuje się trwale w 0,12–12,1% przypadków [10, 14, 19–24].

Czynniki ryzyka wystąpienia hipokalcemii we wczesnym okresie pooperacyjnym można podzielić na: zależne od pacjenta (niedobór witaminy D, płeć żeńska, młody wiek), związane z chorobą stanowiącą wskazanie do zabiegu (wole olbrzymie, zaawansowany proces nowotworowy, nadczynność tarczycy) oraz związane z samą operacją (zakres operacji, powtórne operacje, doświadczenie chirurga, pooperacyjna hemodylucja [25–31]).

Szczególne znaczenie przypisuje się obecnie problemowi niedoboru witaminy D w okresie przedoperacyjnym i związanym z nim przerostem i zwiększonym ukrwieniem gruczołów przytarczyczych [31–35]. Z tego powodu zaleca się, aby w okresie poprzedzającym zabieg operacyjny w miarę możliwości uzupełnić

niedobór witaminy D do wartości rekomendowanych [stężenie kalcydiolu (25(OH)D) w surowicy > 30 ng/ml].

W celu zmniejszenia ryzyka HypoPT zaleca się śródoperacyjną wizualizację i zaoszczędzenie przynajmniej dwóch gruczołów przytarczyczych [3, 36–41]. W ostatnich latach opisano nowe metody wspomagające wizualizację i ocenę żywotności przytarczyc wykorzystujące autofluorescencję gruczołów w warunkach promieniowania bliskiego podczerwemu (*near-infrared*, długość fali 700–900 nm, spektrum podczerwieni: 700 nm–1 mm) oraz ich fluorescencję po dożylnym podaniu zieleni indocyjaninowej [42–50]. Wydaje się, że metody te mają duży potencjał w zmniejszaniu odsetka pooperacyjnej HypoPT.

W aktualnej metaanalizie obejmującej 25 badań wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia pooperacyjnej HypoPT u osób, u których w trakcie operacji tarczycy wykonano autotransplantację przytarczyc [51]. Zaleca się, aby pozostawiać wszystkie przytarczycy *in situ* i nie wykonywać elektywnej autotransplantacji przytarczyc, zaś wskazania do autotransplantacji przytarczyc ograniczyć jedynie do przypadków niezamierzonego wycięcia przytarczycy [9, 52, 53]. W takich sytuacjach zabieg autotransplantacji przytarczyc wiąże się ze zwiększoną częstością hipokalcemii we wczesnym okresie pooperacyjnym, jednak może zapobiegać trwałej HypoPT w przyszłości.

Stężenie PTH w surowicy oznaczane w czasie 12–24 godzin po operacji stanowi najważniejszy czynnik prognostyczny pozwalający przewidywać wystąpienie hipokalcemii i trwałej HypoPT [5, 10, 29, 54–63]. Jeżeli stężenie PTH określone 12–24 godzin po operacji przekracza 10 pg/ml (1,05 pmol/l), to trwała HypoPT jest bardzo mało prawdopodobna i nie ma wskazań do długotrwałej suplementacji preparatami wapnia i witaminy D. Jeśli natomiast stężenie PTH w surowicy 12–24 godzin po zabiegu wynosi poniżej 10 pg/ml, ryzyko trwałej HypoPT istotnie wzrasta (powyżej 50%), chociaż wciąż jeszcze wielu pacjentów może wyzdrowieć z przejściowej HypoPT [5, 10]. Z tego powodu zaleca się oznaczanie stężenia PTH w surowicy 12–24 godzin po operacji obejmującej przednią część szyi w celu identyfikacji pacjentów, u których najprawdopodobniej nie rozwinię się trwała hipokalcemia, a tym samym nie będzie konieczne objęcie ich przedłużonym monitorowaniem.

4.2. Samoistna niedoczynność przytarczyc

Etiologia samoistnej HypoPT jest złożona i wymaga starannej diagnostyki w celu identyfikacji przyczyny. Może być ona zdeterminowana genetycznie, uwarunkowana autoimmunologicznie lub metabolicznie [4, 10, 11, 64, 65].

Niedoczynność przytarczyc o podłożu genetycznym może występować jako forma izolowana lub

syndromatycznie i stanowić część zespołu chorobowego. Uwarunkowana genetycznie HypoPT może stanowić wynik zaburzeń formowania gruczołów przytarczycznych, wydzielania PTH lub efekt uszkodzenia przytarczyc [4, 65]. Ocena obejmuje dokładne wywiady rodzinne ze zwróceniem szczególnej uwagi na obecność innych cech klinicznych, charakterystycznych dla syndromatycznych postaci HypoPT.

Autoimmunizacyjna HypoPT może występować samodzielnie lub jako element zespołu APECED (*autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy syndrome*), znanego także jako autoimmunologiczny zespół wielogruzołowy typu 1 (APS-1, *autoimmune polyendocrine syndrome type 1*). Zespół ten jest powodowany mutacjami w genie regulatora autoimmunologicznego (*AIRE*) [65–68], zaś HypoPT w APECED jest powodowana uszkodzeniem przytarczyc przez autoprzeciwciała i nacieki limfocytarne. Poza HypoPT najbardziej stałymi („dużymi”) elementami zespołu APECED są przewlekła kandydoza śluzówkowo-skórna i niewydolność kory nadnerczy. Niedoczynność przytarczyc występuje u > 80% pacjentów z APECED i może być jedyną obecną endokrynopatią. U pacjentów mogą również występować inne („małe”) elementy APS-1. Rozpoznanie APS-1 jest prawdopodobne w przypadku obecności co najmniej jednej z głównych cech i dodatnich przeciwciał przeciwko interferonowi typu 1 (obecnych u > 95% pacjentów) [4]. Rozpoznanie można ustalić na podstawie potwierdzonej mutacji genu *AIRE*.

Obecność przeciwciał aktywujących receptor wapniowy (*CaSR*, *calcium-sensing receptor*) i hamujących wydzielanie PTH stwierdzono u osób z autoimmunizacyjną HypoPT, przede wszystkim u osób z APS1, ale także jako forma izolowana [69–73]. U niektórych osób odnotowano powrót do zdrowia w miarę upływu czasu. Niestety, nie ma obecnie dostępnych komercyjnie testów diagnostycznych na obecność przeciwciał przeciwko *CaSR*.

Rzadkimi przyczynami samoistnej HypoPT są odkładanie miedzi (choroba Wilsona), żelaza lub glinu w tkance przytarczyc [74–77] oraz naciekanie gruczołów przytarczycznych przez nowotwory [78, 79], komórki ziarniniakowe lub zapalne albo przez białko amyloidowe [80]. Równie rzadko stosowane w immunoterapii nowotworów inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych mogą również powodować niedoczynność przytarczyc poprzez aktywację auto-przeciwciał przeciwko *CaSR* [81].

5. Patogeneza niedoczynności przytarczyc

Parathormon jest głównym regulatorem homeostazy wapnia i fosforanów. W kościach i nerkach jego

działanie jest bezpośrednie, natomiast w przewodzie pokarmowym hormon ten działa pośrednio, poprzez regulację aktywności nerkowej 1α -hydroksylazy i syntezy kalcytriolu [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] [82–85]. Ujemna stroma sigmoidalna zależność między stężeniem wapnia w surowicy (Ca^{++}) i wydzielaniem PTH zachodzi za pośrednictwem *CaSR* znajdującego się na powierzchni komórek przytarczyc [84]. W przypadku braku lub niedoboru PTH dochodzi do zmniejszenia cewkowej reabsorpcji wapnia (*TmCa*, *renal tubular calcium reabsorption*) i jednocześnie do zwiększenia cewkowej reabsorpcji fosforanów (*TmP*, *tubular maximum reabsorption of phosphate*) [3, 84]. Te dwa procesy patofizjologiczne są, przynajmniej częściowo, odpowiedzialne za charakterystyczne biochemiczne nieprawidłowości dla HypoPT: hipokalcemię i hiperfosfatemię [3, 84–86]. Hipokalcemia odpowiada za nadpobudliwość nerwowo-mięśniową, jedną z kardynalnych cech klinicznych HypoPT. Ektopowe odkładanie nierozpuszczalnych kompleksów fosforanu wapnia w tkankach miękkich (mózg, naczynia krwionośne, nerki i inne narządy) wynika przede wszystkim z hiperfosfatemii i podwyższonego iloczynu wapniowo-fosforanowego, chociaż do ektopowej mineralizacji tkanek miękkich może dochodzić także w wyniku przewlekłej hiperfosfatemii nawet w sytuacjach, gdy wartość iloczynu wapniowo-fosforanowy nie jest podwyższona [9, 84–86].

6. Obraz kliniczny

Pełny obraz kliniczny HypoPT (dolegliwości, objawy i powikłania) jest bezpośrednią konsekwencją zniszczenia lub dysfunkcji gruczołów przytarczycznych, a w szczególności niedoboru wydzielania PTH, lub oporności receptorowej na PTH, co skutkuje brakiem sygnalizacji w klasycznych tkankach docelowych (kość i nerka), jak również w innych tkankach wykazujących ekspresję receptorów PTH [84–86]. Niedoczynność przytarczyc jest zatem chorobą lub zespołem powodowanym brakiem PTH lub sygnalizacji PTH [85]. W ciągu całego życia danej osoby konsekwencje HypoPT mogą obejmować prawie każdy narząd w organizmie. Ponadto, standardowe postępowanie zapobiegające hipokalcemii, na które składają się doustne preparaty wapnia i kalcytriol lub inne aktywne analogi witaminy D, może łagodzić objawy choroby, ale jednocześnie powodować wiele działań niepożądanych [9–11, 83, 85].

6.1. Objawy hipokalcemii

Większość objawów HypoPT wynika z hipokalcemii [11, 12, 84–87]. W przeszłości uwagę poświęcano przede wszystkim objawom ostrej hipokalcemii. Ostra hipokalcemia związana z HypoPT może pojawić się bezpośrednio po operacji przedniej części szyi lub

u osób z rozpoznaną i leczoną HypoPT, u których zapotrzebowanie na wapń i aktywną witaminę D ulega zmianie (np. w wyniku zaburzeń czynności przewodu pokarmowego czy interakcji z lekami wpływającymi na homeostazę wapniową) oraz (częściej) u osób nieprzestrzegających zaleceń. Najczęstszym objawem ostrej hipokalcemii jest tężyczka. Drgawki i skurcz krtani (*laryngospasmus*), które także mogą wystąpić w tych okolicznościach, stanowią zagrożenie życia [84–87]. Warto jednak zwrócić uwagę, że manifestacja kliniczna hipokalcemii w większym stopniu zależy od tempa obniżania się stężenia wapnia w surowicy niż od jego bezwzględnego stężenia w surowicy [85, 86]. Oznacza to, że nawet niewielki spadek stężenia wapnia w surowicy po zabiegu operacyjnym na szyi może zmanifestować się pełnym napadem tężyczki, podczas gdy u chorych z rozwijającą się latami autoimmunizacyjną HypoPT mogą wystąpić skrajnie niskie stężenia wapnia w surowicy bez jakichkolwiek objawów tężyczkowych.

Obecnie coraz więcej uwagi poświęca się konsekwencjom przewlekłej hipokalcemii i hiperfosfatemii. Łagodniejsze i zazwyczaj niespecyficzne objawy nerwowo-mięśniowe: drętwienie i mrowienie twarzy, rąk lub stóp, parestezje, skurcze miokloniczne pojedynczych grup mięśni są często początkowymi objawami klinicznymi stanowiącymi powód konsultacji lekarskiej. Zdecydowanie rzadziej zdarza się, że HypoPT diagnozuje się nie tyle z powodu objawów, co przez przygodne wykrycie hipokalcemii [84].

Przewlekła hipokalcemia może mieć głęboki wpływ na wiele tkanek i narządów, w tym mózg, mięśnie, serce i nerki. Dysfunkcje, do których dochodzi w wyniku braku równowagi kationów dwuwartościowych, mogą być subtelne [parestezje, objawy subtężyczkowe, mgła mózgowa (*brain fog*), wydłużenie odcinka QTc w zapisie elektrokardiogramu (EKG)], aż do zagrażających życiu [9, 11, 84, 87].

Przewlekła hipokalcemia i hiperfosfatemia, z podwyższonym iloczynem wapniowo-fosforanowym w surowicy, u nieleczonych lub niewłaściwie leczonych chorych może prowadzić po latach do zwapnień tkanek miękkich, zwłaszcza w mózgu (w szczególności w zwojach podstawnych) imitujących zespół Fahra, a także w nerkach (kamica i nefrokalcynoza), ale zwapnienia mogą być również zlokalizowane w stawach, skórze, naczyniach krwionośnych narządzie wzroku i innych narządach [9, 86, 87].

6.2. Objawy w układzie kostnym

U chorych na HypoPT gęstość mineralna kości (BMD, *bone mineral density*), określona metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA, *dual energy X-ray absorptiometry*),

jest zwykle powyżej średniej w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku, płci i wskaźnika masy ciała [88–92]. Mikrostruktura szkieletu jest nieprawidłowa i dotyczy zarówno kości korowej, jak i beleczkowej. Obrazowanie za pomocą obwodowej ilościowej tomografii komputerowej i tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HR-pQCT, *high resolution peripheral quantitative computed tomography*), a także analizy histomorfometryczne z biopsji kości wskazują zwiększoną wolumetryczną BMD kości korowej i zwiększoną objętość kości beleczkowej oraz zmniejszoną porowatość kości korowej, odzwierciedlając znaczące spowolnienie („zamrożenie”) obrotu metabolicznego, związane bezpośrednio z niedoborem PTH [93–99]. Nieprawidłowo niski remodeling kości w HypoPT i podwyższona BMD sugerują, że w HypoPT dochodzi do akumulacji „starej” kości, potencjalnie bardziej podatnej na złamania. Wpływ tych zmian na wytrzymałość kości obecnie nie jest jednak w pełni zrozumiały, podobnie jak wpływ HypoPT na ryzyko złamań. Obserwacje są ograniczone przez małą liczbę badanych, a wyniki badań niespójne [90, 100, 101].

6.3. Objawy nerkowe

Wobec braku działania PTH na cewki nerkowe u nieleczonych pacjentów z HypoPT należałoby oczekiwać hiperkalciurii i zmniejszonego wydalania fosforanów w moczu. Zjawiska tego na ogół jednak się nie obserwuje, ponieważ filtrowany ładunek wapnia jest zwykle znacznie niższy niż w warunkach normokalcemii. Podobnie, hiperfosfatemia prowadzi do wzrostu filtrowanego ładunku fosforanów. Z tego powodu wydalanie wapnia i fosforanów w moczu u osób nieleczonych może być prawidłowe [10, 11, 14, 84, 85]. Sytuacja jednak zmienia się radykalnie po rozpoczęciu terapii: u większości leczonych wykazuje się, niekiedy znaczną, hiperkalciurię, co odzwierciedla konieczność stosowania dużych ilości wapnia i/lub aktywnej witaminy D dla utrzymania prawidłowego stężenia wapnia w surowicy. Z powodu wysokiego iloczynu wapniowo-fosforanowego chorzy narażeni są na ryzyko odkładania się wapnia w nerkach: albo w układach kielichowo-miedniczkowych w postaci złogów, albo w miększu nerek jako nefrokalcynoza [6, 10, 11, 101–104]. Ektopowe odkładanie wapnia nie wymaga jednak podwyższonego iloczynu wapniowo-fosforanowego [84, 85]. Z czasem dochodzi do upośledzenia funkcji nerek. Częstość przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) waha się u chorych na HypoPT od 2,5% do 41% w zależności od przyjmowanej definicji i metodologii badania [101–109]. Czynnikiem ryzyka CKD według populacyjnego badania duńskiego są: dłuższy czas choroby, wyższy średni iloczyn wap-

niowo-fosforanowy ($2,80 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) i większa częstość epizodów hiperkalcemii [101]. Przewlekłą chorobą nerek, w tym w stadium 4. i 5. w większym stopniu zagrożeni są chorzy z samoistną HypoPT [9, 106].

7. Przebieg choroby i jej powikłania

Przedstawione powyżej zaburzenia biochemiczne i zmiany w narządach docelowych u pacjentów z HypoPT przedstawiają częściowo historię naturalną choroby, a także powikłania wynikające z konieczności wieloletniego stosowania dużych dawek wapnia i aktywnych metabolitów witaminy D [102, 110, 111]. Jednak różnorodne konsekwencje choroby i jej leczenia mogą rozwijać się podstępnie przez dziesiątki lat [112, 113]. W szczególności zwapnienia zwojów podstawnych, ale także w innych regionach mózgu, w wieloletniej perspektywie mogą prowadzić do rozwoju złożonych zaburzeń neurologicznych, głównie piramidowych i pozapiramidowych [114–118]. Mogą także tworzyć rzeczywiste ogniska padaczkorodne, powodujące występowanie napadów drgawkowych, najczęściej uogólnionych tonicznie-klonicznych (80%), ale także *petit mal*, częściowych lub atonicznych [119]. Problem komplikuje fakt, że hipokalcemia prowadzi do obniżenia progu depolaryzacji błony komórkowej, co skutkuje zwiększoną pobudliwością neuronów i obniżeniem progu drgawkowego [120, 121].

W licznych badaniach wykazano, że chorzy na HypoPT są w grupie podwyższonego ryzyka poważnych chorób układu sercowo-naczyniowego, infekcji, zaćmy, a także depresji/choroby afektywnej dwubiegunowej [112]. Częstość występowania powikłań przedstawiono w tabeli 1.

Niedoczynność przytarczyc może wpływać na układ sercowo-naczyniowy [102]. Hipokalcemia może prowadzić do nieprawidłowości elektrokardiograficznych, w tym wydłużenia skorygowanego odstępu

QT (QTc, *corrected QT interval*). U chorych na HypoPT wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia wszystkich chorób układu sercowo-naczyniowego, choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu serca i udaru mózgu [122–124]. Śmiertelność nie była jednak zwiększona. Chociaż hipokalcemia jest przypuszczalnym czynnikiem etiologicznym w wielu z tych powikłań, postuluje się także rolę braku bezpośredniego działania PTH na mięśnie gładkie naczyń tętniczych, komórki śródłonka, kardiomiocyty i układ przewodzący serca [125].

Większą częstość występowania wszystkich rodzajów infekcji odnotowano zarówno u chorych na samoistną, jak i pooperacyjną HypoPT [113, 126]. Zwłaszcza zakażenia dróg moczowych i dróg oddechowych występowały częściej niż w populacji ogólnej. Czynnikiem ryzyka wydają się zwiększony czas trwania choroby, hiperfosfatemia i zwiększona liczba epizodów hiperkalcemii. Mechanizmy tego zjawiska są niejasne. Ponieważ sygnaling wapniowy odgrywa ważną rolę w czynności układu immunologicznego [m.in. w produkcji cytokin przez mastocyty, komórki T i komórki NK (*natural killers*), w działaniu cytotoksycznym komórek T oraz w różnicowaniu limfocytów] w grę może wchodzić zaburzenie funkcji immunologicznych bezpośrednio spowodowane nieprawidłowym stężeniem wapnia w surowicy [126].

Ryzyko wystąpienia zaćmy u chorych z przewlekłą HypoPT jest 2–4-krotnie większe niż w zdrowej populacji, a leczenie operacyjne może być konieczne wcześniej, średnio w wieku ok. 35 lat. Mechanizmy prowadzące do powstawania zaćmy nie są dobrze poznane, a czynnikami ryzyka dla jej rozwoju są samoistna HypoPT i dłuższy czas trwania choroby [127, 128].

Jedną z najczęstszych skarg pacjentów dotyczy znacząco obniżonej z powodu HypoPT jakości życia (QoL, *quality of life*), głównie w wyniku objawów neuropsychiatrycznych, wliczając w to klasyczny opis mgły mózgowej [129–133]. W badaniach dotyczących QoL u chorych na HypoPT, w których zastosowano standaryzowane kwestionariusze, w tym dla osób przewlekle chorych *36-Item Short Form Health Survey* (SF36), czy też zaprojektowany specjalnie dla osób z HypoPT *Hypoparathyroid Patient Experience Scale-Symptom* (HPES-Symptom) [134], udokumentowano wyniki znacząco niższe od oczekiwanych norm, zarówno w sferze poznawczej i emocjonalnej, jak i samooceny zdrowia fizycznego i psychicznego. Niższa QoL wydaje się nie zależeć od etiologii HypoPT, czasu trwania choroby lub stopnia wyrównania biochemicznego za pomocą preparatów wapnia i aktywnych metabolitów witaminy D.

Wpływ HypoPT na śmiertelność nie jest jasny. Dane pochodzące z pięciu rejestrów są niejednoznaczne,

Tabela 1. Najczęstsze powikłania przewlekłej niedoczynności przytarczyc opisane w literaturze

Powikłanie	Częstość występowania (mediana %)
Zaćma	17
Infekcje	11
Nefrokalcynoza/kamica nerkowa	15
Niewydolność nerek	12
Drgawki	11
Depresja	9
Choroba niedokrwienności serca	7
Zaburzenia rytmu serca	7

jednakże wyniki niektórych badań wskazują, że może być ona zwiększona [14, 135, 136].

Niedoczynność przytarczyc powoduje duże obciążenia finansowe dla systemu ochrony zdrowia, przede wszystkim z powodu zwiększonego zapotrzebowania na kosztochłonne świadczenia zdrowotne. U chorych na HypoPT występują znaczące dolegliwości oraz współchorobowość, co powoduje zwiększenie kosztów i większe wykorzystywanie zasobów opieki zdrowotnej poprzez zwiększoną liczbę wizyt ambulatoryjnych i interwencji pogotowia ratunkowego, oddziałów nagłej pomocy lub szpitalnych oddziałów ratunkowych (SOR). Dotyczy to zwłaszcza chorych z niedostatecznie kontrolowaną HypoPT [137–141].

8. Rozpoznanie

Rozpoznanie HypoPT ustala się na podstawie równoczesnego stwierdzenia stężenia wapnia zjonizowanego lub wapnia skorygowanego o albuminy w surowicy poniżej dolnej granicy normy i niskiego lub niewykrywalnego stężenia PTH, co najmniej dwukrotnie, w odstępie co najmniej 2 tygodni [4, 9–11, 83, 142–144]. Teoretycznie pomiar stężenia zjonizowanego wapnia w surowicy powinien być pomiarem dokładniejszym fizjologicznie niż skorygowane o albuminę całkowite stężenie wapnia w surowicy. Wiele ograniczeń tego badania: jonoselektywność elektrod, rodzaj badanego materiału (surowica, osocze, pełna krew heparynizowana), a zwłaszcza konieczność wykonywania oznaczeń w warunkach beztlenowych, w czasie nieprzekraczającym 15 min od chwili pobrania, powoduje, iż badanie to nie jest jednak powszechnie zalecane w praktyce klinicznej [4, 143]. Większość klinicystów ocenia stężenie wapnia w surowicy w odniesieniu do stężenia albuminy i dokonuje standardowej korekty jak wspomniano powyżej [4].

Dodatkowe nieprawidłowości powodowane niedoborem PTH, potwierdzające rozpoznanie, ale niekonieczne do jego ustalenia, to: podwyższone stężenie fosforanów w surowicy, obniżenie stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] i niskie wydalanie wapnia w moczu.

Trwałą pooperacyjną HypoPT można rozpoznać u pacjentów po leczeniu chirurgicznym przedniej części szyi 12 miesięcy po zabiegu [9]. Kryteria rozpoznania HypoPT przedstawiono w tabeli 2.

W dalszym postępowaniu diagnostycznym należy uwzględnić (tab. 3):

— badanie podmiotowe: wywiady rodzinne, przebyte zabiegi operacyjne lub naświetlania przedniej części szyi, dolegliwości nerek i układu kostnego pod kątem kamieni nerkowych i złamań, ocena ogólnej jakości życia, stosowane leki i suplementy;

Tabela 2. Rozpoznanie niedoczynności przytarczyc

- Hipokalcemia (skorygowana o stężenie albuminy) potwierdzona co najmniej dwukrotnie w odstępie co najmniej 2 tygodni
- Stężenie PTH, oceniane metodą immunologiczną drugiej lub trzeciej generacji, niewykrywalne lub nieadekwatnie niskie (tj. < 20 pg/ml) wraz z hipokalcemią, co najmniej dwukrotnie
- Stężenie fosforanów w górnym zakresie normy lub powyżej (pomocne, ale niekonieczne)
- Po operacji szyi trwałą niedoczynność przytarczyc rozpoznaje się dopiero po 12 miesiącach od zabiegu

PTH — parathormon

- badanie przedmiotowe — elementy kluczowe: objawy nadpobudliwości nerwowo-mięśniowej (tężyczkowe) Chwostka i Trousseau, badanie narządu wzroku w kierunku zaćmy i zwapnień, przedniej części szyi pod kątem oznak wcześniejszych operacji, badanie paznokci i błon śluzowych w kierunku zakażenia grzybiczego (kandydozy), zakres ruchomości stawów, skóra z objawami bielactwa;
- obrazowanie: badanie radiologiczne (RTG) czaszki w poszukiwaniu zwapnień zwojów podstawy i innych zwapnień wewnątrzmożgowych, badanie ultrasonograficzne (USG)/RTG/tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej w poszukiwaniu kamieni nerkowych i zwapnień;
- badania genetyczne: jeżeli obraz kliniczny sugeruje podłoże genetyczne (np. wywiad rodzinny, młody wiek, cechy innej choroby autoimmunizacyjnej), należy rozważyć badanie mutacji germinalnych w celu oceny zagrożenia wystąpienia choroby u innych członków rodziny (rodzeństwo, dzieci). U pacjentów, u których występują inne kliniczne cechy APECED, rekomenduje się badania genetyczne w kierunku wariantów patogennych genu regulatora autoimmunologicznego (AIRE). Należy unikać określenia „autoimmunologiczna niedoczynność przytarczyc” w odniesieniu do pacjentów, u których nie stwierdzono APECED, ponieważ nie ma ostatecznych testów diagnostycznych dla poligenowej autoimmunologicznej HypoPT.

9. Różnicowanie niedoczynności przytarczyc

Hipokalcemia jest charakterystyczna dla rzekomej niedoczynności przytarczyc (PHP) oraz może towarzyszyć krzywicy/osteomalacji w przebiegu hipowitaminozy lub zaburzeń metabolizmu witaminy D, jednak w obu tych sytuacjach stężenie PTH w surowicy jest podwyższone [144]. W PHP występuje oporność narządów docelowych na PTH, co skutkuje niskim stężeniem wapnia w surowicy i wysokim

Tabela 3. Postępowanie diagnostyczne po rozpoznaniu niedoczynności przytarczyc u osób dorosłych

Wywiady rodzinne	Historia niedoczynności przytarczyc lub innej niedoczynności gruczołów wewnętrznego wydzielania w rodzinie
Wywiady dotyczące przebytych chorób i zabiegów	Przebyta operacja lub naświetlania przedniej części szyi, inne choroby endokrynologiczne Zaburzenia neurologiczne, zaburzenia napadowe/drgawki Zaburzenia widzenia Zaburzenia stanu psychicznego Przebyte złamania kości długich Choroby i epizody sercowo-naczyniowe Liczne nawracające infekcje lub stany sugerujące niedobory immunologiczne Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w przeszłości
Badanie przedmiotowe	Ektopowe zwapnienia (np. narząd wzroku) Oznaki wcześniejszych operacji chirurgicznych na szyi (w tym blizny po strumektomii) Objawy tężyczkowe: Chvostka, Trousseau, Ibrahima-Lusta Bielactwo Łożyska paznokci pod kątem infekcji grzybiczej Kandydoza błon śluzowych Badanie narządu ruchu: zakres ruchomości stawów, obrysy stawów
Uzupełniające badania laboratoryjne	Magnez w surowicy 25-hydroksywitamina D w surowicy, 1,25-dihydroksywitamina D Kreatynina w surowicy Dobowe wydalanie wapnia i kreatyniny w 24-godzinnej zbiórce moczu, klirens kreatyniny lub eGFR
Obrazowanie narządów docelowych	Zdjęcie rentgenowskie czaszki w projekcji PA i bocznej Badanie ultrasonograficzne lub tomografia komputerowa nerek Gęstość mineralna kości w badaniu densytometrycznym
Badania genetyczne i molekularne	Jeżeli zachodzi podejrzenie podłoża genetycznego lub dziedzicznego (młody wiek, cechy dysmorfii twarzy i dysproporcje w budowie ciała, obciążony wywiad rodzinny, niewydolność wielu gruczołów dokrewnych)

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowana wielkość przesączania kłębuszkowego; PA (*posterior-anterior*) — tylno-przednie

stężeniem fosforanów pomimo znacznie niekiedy zwiększonego wydzielania PTH (patrz poniżej) [4, 14, 84, 144]. W przypadku niedoboru witaminy D wchłanianie jelitowe i biodostępność wapnia i fosforanów są upośledzone, zaś stężenie PTH jest wtórnie podwyższone.

10. Leczenie ostrej hipokalcemii

Ostra hipokalcemia może stanowić wczesną konsekwencję operacji przedniej części szyi, a u pacjentów z przewlekłą HypoPT odzwierciedlać niespodziewane zmiany w zapotrzebowaniu na wapń/witaminę D lub wynikać z niedostatecznego przestrzegania zaleceń. Objawy ostrej hipokalcemii wahają się od łagodnych parestezji do pełnego napadu tężyczkowego, a w skrajnych przypadkach skurczu krtani lub drgawek [9, 10, 14, 84].

Postępowanie w przypadku objawowej hipokalcemii wymaga dożylnego podania jednej do dwóch ampułek (10–20 ml) chlorku wapnia (*Calcium chloratum*, 184 mg/10 ml), co odpowiada 184–368 mg (4.6–9.2 mmol) wapnia elementarnego, najlepiej w 50 ml 5-procentowego roztworu glukozy w czasie 10–20 minut. Najczęściej leczenie należy kontynuować, podając wapń w wolniejszym wlewie dożylnym (*i.v., intravenous*) (0.5–1.5 mg wapnia/kg/h), np. 5 ampułek *Calcium chloratum* (920 mg Ca⁺⁺) w 500 ml 0.9-procentowego roztworu chlorku sodu (*NaCl, sodium chloride*) lub 5-procentowego glukozy, rozpoczynając z prędkością 50 ml/h, kontrolując kalcemię. Alternatywnie można stosować glukonian wapnia (*Calcium gluconicum* 10%), pamiętając, że zawartość wapnia elementarnego jest tu ok. dwukrotnie mniejsza (2.23 mmol; 89 mg/10 ml). Celem jest zniwelowanie objawów hipokalcemii, co zazwyczaj jest tożsame z osiągnięciem stężenia wapnia w surowicy nieco poniżej normalnego zakresu referencyjnego [8, 9, 83, 145, 146].

U osób wcześniej nieleczonych po ustąpieniu ostrych objawów tężyczkowych należy wprowadzić doustne preparaty wapnia, np. węglan wapnia 3 × 1000 mg i rozważyć podanie kalcytriolu (0,25 µg do 0,5 µg 1–2/d.). U osób wcześniej leczonych należy przeanalizować przyczyny wystąpienia ostrej hipokalcemii i odpowiednio zmodyfikować dotychczasową terapię.

Zalecenia dotyczące leczenia ostrej hipokalcemii przedstawiono w tabeli 4.

11. Leczenie przewlekłe

Od wielu lat konwencjonalne leczenie HypoPT polega na doustnej suplementacji wapnia i rozważnym stosowaniu aktywnej formy witaminy D, czyli kalcytriolu lub innego aktywnego analogu, w dawkach indywidualizowanych, w zależności od oceny klinicznej [9, 83, 142, 146, 147]. U pacjentów z hiperkalciurią pomocne mogą być diuretyki tiazydowe. Podnosi się także potrzebę niezależnej suplementacji witaminy D3 (cholekalcyferolu), zgodnej z aktualnymi rekomendacjami dla populacji osób zdrowych, ze względu na jej nieklasyczne, pozaszkieletowe (niekalcemiczne) działania [148].

Tabela 4. Leczenie niedoczynności przytarczyc

Leczenie ostrej hipokalcemii	
Chlorek wapnia (Calcium chloratum)	Dożylnie 1–2 ampułki w czasie 10–20 ml, następnie wlew <i>i.v.</i> 5 ampulek Calcium chloratum (920 mg Ca ⁺⁺) w 500 ml 0,9% NaCl lub 5% glukozy, rozpoczynając z prędkością 50 ml/h, pod kontrolą kalcemii
1 ampulka a 10 ml = 184 mg Ca ⁺⁺ (4.6 mmol)	U dzieci: 3,68 mg (0,092 mmol) = 0,2 ml/kg mc. w powolnym wlewie <i>i.v.</i>
Glukonian wapnia (10% Calcium gluconicum)	Należy odpowiednio zwiększyć liczbę ampulek
1 ampulka a 10 ml = 89 mg Ca ⁺⁺ (2,23 mmol)	
Leczenie należy prowadzić do ustąpienia objawów hipokalcemii, co zazwyczaj wiąże się z osiągnięciem stężenia wapnia w surowicy nieco poniżej normalnego zakresu referencyjnego	
Leczenie przewlekłe	
Preparaty wapnia	Węglan wapnia (Calcium carbonicum), 40% Ca ⁺⁺ + 3–6 g/d. (1,2–2,4 g Ca ⁺⁺) w 3–4 dawkach, najlepiej z posiłkami dla lepszego wchłaniania i działania jako środek wiążący fosforany
Przecięte zapotrzebowanie na wapń elementarny w leczeniu niedoczynności przytarczyc to 1,0–3,0 g Ca ⁺⁺ /d.	Cytrynian wapnia (Calcium citricum), ~ 20% Ca ⁺⁺ + Wskazany u osób z achlorhrydią lub u osób przewlekłe leczonych inhibitorami pompy protonowej, a także u pacjentów z nietolerancją węglanu wapnia ze strony przewodu pokarmowego
	Laktogluconian wapnia (Calcium lactogluconans), 13% Ca ⁺⁺ +
Aktywne metabolity witaminy D	Kalcytriol , kapsułka a 0,25 µg i 0,5 µg najczęściej 0,25–2 µg/d., w jednej lub dwóch dawkach Alternatywnie: Alfakalcydol , kapsułka a 0,25 µg i 1,0 µg 0,5–6 µg/d., w jednej lub dwóch dawkach
Witamina D3 (cholekalcyferol)	U wszystkich chorych, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami dla populacji osób zdrowych
Tiazydy	Jeśli są konieczne do kontroli hiperkalciurii, mogą powodować hipokaliemię, hiponatremię i nasilać hipomagnezemię
Leki wiążące fosforany	Sewelamer, węglan lantanu, wyjątkowo glinowe leki alkalinizujące — jedynie, gdy dieta niskofosforanowa nie wystarcza do kontroli hiperfosfatemi (Pi > 6,5 mg/dl)
Preparaty magnezu	250–1000 elementarnego Mg ⁺⁺ w 2 dawkach pomiędzy posiłkami (nie łączyć z preparatami wapnia)

Ca (calcium) — wapń; *i.v.* (intravenous) — dożylny; NaCl (sodium chloride) — chlorek sodu; Pi (inorganic phosphate) — fosfor nieorganiczny; Mg (magnesium) — magnez

- Celami przewlekłej terapii są:
- zapobieganie objawom hipokalcemii;
 - utrzymanie stężenia wapnia w surowicy nieznacznie poniżej normalnego, czyli nie więcej niż 0,125 mmol/l (0,5 mg/dl) poniżej wartości referencyjnych lub w niskim zakresie normy [N: 2,1–2,6 mmol/l (8,4–10,4 mg/dl)];
 - utrzymanie stężenia fosforanów w surowicy na czczo w zakresie wysokich wartości prawidłowych lub tylko nieznacznie podwyższonych [u osób dorosłych N: 0,9–1,6 mmol/l (2,8–5,0 mg/dl)];
 - zapobieganie hiperkalciemii;
 - zapobieganie lub minimalizowanie hiperkalciurii (N: K < 250 mg/24 h, M < 300 mg/24 h);
 - utrzymanie iloczynu wapniowo-fosforanowego poniżej [55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²)];
 - zapobieganie ektopowym zwapnieniom nerek (złogi i nefrokalcynoza) oraz innych tkanek miękkich [9, 83, 142].

Szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia przewlekłego przedstawiono w tabeli 4.

11.1. Preparaty wapnia

Przecięte zapotrzebowanie na wapń elementarny w leczeniu HypoPT wynosi 1,0–3,0 g/d., chociaż w indywidualnych przypadkach może być wyższe [146, 149–151]. Optymalnym preparatem wapnia w leczeniu HypoPT jest węglan wapnia, w którym wapń elementarny stanowi 40%. W szczególnych sytuacjach alternatywę stanowi cytrynian wapnia (ok. 20% Ca⁺⁺), np. w przypadku występowania achlorhrydrii lub u osób przewlekłe leczonych inhibitorami pompy protonowej, a także u pacjentów z uporczywymi zaparciami wynikającymi ze stosowania węglanu wapnia [9, 151–153]. Laktogluconian wapnia, chociaż dobrze tolerowany, zawiera jedynie 13% wapnia elementarnego. Bez względu należy unikać preparatów zawierających fosforan wapnia.

11.2. Aktywne metabolity witaminy D: kalcytriol i alfakalcydol

Zasadność stosowania aktywnej formy witaminy D: kalcytriolu (1,25-dihydroksywitaminy D) jest oczywista w HypoPT, ponieważ brak PTH wraz z tendencją do hiperfosfatemii upośledzają nerkową konwersję 25-hydroksycholekalcyferolu (25OHD) do jego aktywnej formy [154]. Podobnie jak w przypadku suplementacji wapnia zakres zapotrzebowania na kalcytriol konieczny dla wyrównania i utrzymania pożądanego stężenia wapnia w surowicy u chorych na HypoPT jest dość szeroki, ale zasadniczo wynosi 0,25–2 µg dziennie, w jednej lub dwóch dawkach [9, 146, 155]. Kalcytriol jest aktywnym analogiem witaminy D stosowanym w leczeniu HypoPT najbardziej powszechnie, a jedynie

w niektórych krajach Europy i Azji alternatywnie stosowane są inne analogi, wymagające aktywacji w wątrobie, takie jak 1α -hydroksywitamina D (alfakalcydol) i dihydrotachysterol [146, 156–159]. W porównaniu z alfa-kalcydolem kalcytriol działa ok. dwukrotnie silniej, efekt w postaci wzrostu stężenia wapnia w surowicy pojawia się już po 12–24 godzinach i stabilizuje po 2–3 dobach, jednak efektywny czas działania jest również krótszy — ok. 24–36 godzin (5–7 dni w przypadku alfa-kalcydolu). Oznacza to, że w przypadku chorych leczonych uprzednio alfa-kalcydolem, zmieniając terapię z alfa-kalcydolu na kalcytriol, dawkę leku wstępnie trzeba zredukować dwukrotnie, zaś przynajmniej część chorych wymagać będzie podawania kalcytriolu w dwóch dawkach co 12 godzin [160, 161].

Podczas dostosowywania dawkowania wapnia i aktywnej witaminy D u chorych rozpoczynających leczenie lub zmieniających stosowane leki stężenie wapnia w surowicy powinno być mierzone w odstępach 1–2-tygodniowych, w zależności od sytuacji klinicznej. Należy pamiętać, że zwiększenie dawki kalcytriolu lub innej aktywnej witaminy D powoduje nie tylko wzrost stężenia wapnia w surowicy, ale także zwiększenie wchłaniałości jelitowej fosforanów i wzrost ich stężenia w surowicy.

11.3. Tiazydy

Diuretyki tiazydowe zwiększają reabsorpcję wapnia w dystalnych cewkach nerkowych i są wykorzystywane do ograniczania hiperkalciurii. Potencjalne działania niepożądane obejmują hipokaliemię, hipomagnezemię i hiponatremię [162, 163]. U chorych z autoimmunologicznym zespołem poliendokrynnym typu 1, zwłaszcza z niedoczynnością kory nadnerczy, tiazydy mogą nasilać hipotonię ortostatyczną i hiponatremię, dlatego należy zachować ostrożność i wprowadzać je pod ścisłą kontrolą ciśnienia krwi oraz stężenia sodu i potasu w surowicy.

11.4. Leki wiążące fosforany

Dieta niskofosforanowa (np. bez mleka i jego przetworów) ułatwia utrzymanie prawidłowego stężenia fosforanów lub w pobliżu górnej granicy normy u większości chorych na przewlekłą HypoPT. Tylko w sytuacjach, gdy hiperfosfatemia jest znacznie powyżej normy [fosfor nieorganiczny (Pi, *inorganic phosphate*) > 6,5 mg/dl] można rozważyć zastosowanie środków wiążących fosforany (sewelamer, węglan lantanu, wyjątkowo — glinowe leki alkaliczne) [9, 83].

12. Monitorowanie leczenia

Częstotliwość monitorowania stężenia wapnia, fosforanów w surowicy oraz innych wskaźników,

takich jak magnez, w dużym stopniu zależy od stabilności klinicznej chorego w trakcie stosowania ustalonego schematu dawkowania leków. Pacjenci, u których uzyskuje się dobrą kontrolę biochemiczną, mogą być monitorowani nawet raz–dwa razy w roku, natomiast u innych osób konieczne jest znacznie częstsze monitorowanie, często kilka razy w roku [5, 9, 11, 83, 85, 142].

W trakcie ustalania dawkowania wapnia i kalcytriolu monitorowanie jest wskazane raz w tygodniu, a niekiedy nawet kilka razy w tygodniu, aż do uzyskania stabilnego stężenia wapnia w surowicy. Przydatne niekiedy też są pomiary stężenia wapnia w surowicy w różnych porach doby. Dostosowanie dawek leków do indywidualnego zapotrzebowania chorego może sprawiać istotny problem, ponieważ zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje, a nawet intensywny wysiłek fizyczny oraz stany lękowe/stres psychiczny mogą to zapotrzebowanie istotnie zmieniać. Rozłożenie dawkowania wapnia na kilka dawek w ciągu doby ułatwia zapobieganie wahaniom stężenia wapnia w surowicy.

Czynność nerek powinna być monitorowana co najmniej raz w roku przez 24-godzinną zbiórkę moczu z oceną dobowego wydalania wapnia i kreatyniny wraz z wyliczeniem klirensu kreatyniny. U pacjentów, u których w przeszłości występowała kamica nerkowa lub kalcyfilaksje, zaleca się wykonywanie badań obrazowych nerek (USG, TK) co 3–5 lat w przypadku braku objawów lub częściej, jeżeli pojawią się dolegliwości bólowe lub dyzuryczne. Kontrolne badania okulistyczne w kierunku zaćmy korowej zależą od wyników badania wstępnego i powinny być powtarzane co 1–2 lata oraz zawsze w przypadku pogorszenia widzenia. Nie jest jasne, czy zwapnienia zwojów podstawnych i inne zwapnienia ośrodkowego układu nerwowego wymagają regularnego monitorowania, nawet jeśli zostaną wykryte podczas wstępnej diagnostyki. Chociaż masa kostna (BMD) u chorych z HypoPT jest zwykle powyżej średniej, zaleca się monitorowanie densytometryczne zgodnie z aktualnymi standardami [164].

Zalecenia dotyczące monitorowania leczenia podsumowano w tabeli 5.

13. Parathormon w leczeniu niedoczynności przytarczyc

Niedoczynność przytarczyc stanowi jedyną „klasyczną” niedoczynność wewnętrznego wydzielania, która nie jest powszechnie leczona uzupełnianiem brakującego hormonu. Od 2015 r. ludzki rekombinowany rhPTH (1-84) jest zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do terapii wybranych przypadków HypoPT. Jeden z preparatów rhPTH (1-84) zarejestro-

Tabela 5. Monitorowanie konwencjonalnego leczenia niedoczynności przytarczyc

- Wapń, fosforany, magnez, kreatynina i eGFR: raz w roku lub częściej, jeśli sytuacja kliniczna tego wymaga
- Dobowe wydalanie Ca i kreatyniny w moczu dobowym, ocena klirensu kreatyniny: raz w roku lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
- Badania obrazowe nerek (w przypadku kamicy nerkowej/nefrokalcynozy)
- Badanie okulistyczne (zaćma)
- Obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego (zwoje podstawy i inne miejsca zwapnień)
- BMD co rok – dwa lata

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowana wielkość przesączania kłębuszkowego; BMD (*bone mineral density*) — gęstość mineralna kości

wano w Unii Europejskiej w 2017 r., a w marcu 2022 r. Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) warunkowo dopuściła lek do sprzedaży, jednak w Polsce obecnie nie jest on dostępny.

Przegląd systematyczny i metaanaliza badań z randomizacją z maja 2022 r. pozwoliły ocenić korzyści i zagrożenia wynikające z terapii PTH w porównaniu z terapią konwencjonalną [7]. Wyniki badań potwierdzają, że leczenie z zastosowaniem PTH pozwala na zmniejszenie dawki wapnia i aktywnych metabolitów witaminy D co najmniej o 50% u znacznej liczby pacjentów, aż do całkowitego odstawienia kalcytriolu u niektórych. Istotne obniżenie stężenia fosforanów w surowicy w porównaniu z terapią konwencjonalną może być korzystne w zmniejszaniu ryzyka występowania zwapnień ektopowych, ale konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań [165–170]. W metaanalizie oceniającej terapię PTH w porównaniu z terapią konwencjonalną stwierdzono niewielką, ale istotną poprawę QoL [171]. Leczenie PTH prawdopodobnie nie powoduje istotnych działań niepożądanych, ale jakość dowodów jest niska. W badaniach randomizowanych leczenie z zastosowaniem PTH wiązało się ze zwiększeniem liczby epizodów hiperkalcemii w porównaniu z terapią konwencjonalną [7].

Leczenie PTH może być celowe u osób, u których HypoPT jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą terapii konwencjonalnej. Osoby z istotnymi wahaniami stężenia wapnia w surowicy, wymagające powtarzających się interwencji doraźnych lub hospitalizacji z powodu hipokalcemii lub hiperkalcemii, a także chorzy, u których występują hiperfosfatemia, niewydolność nerek, znaczna hiperkalciuria, nefrokalcynoza lub kamica nerkowa mogą odnieść korzyści z terapii PTH. Osoby z patologią przewodu pokarmowego i zaburzeniami wchłaniania lub ubocznymi efektami żołądkowo-jelitowymi związanymi ze stosowaniem dużych dawek wapnia mogą również

Tabela 6. Wskazania do leczenia z zastosowaniem preparatu rekombinowanego ludzkiego parathormonu (rhPTH (1-84) w niedoczynności przytarczyc

- Niewystarczająca kontrola stężenia wapnia w surowicy (może być powodowana współchorobowością i stosowanymi lekami, zaburzeniami wchłaniania, trudnościami w przestrzeganiu zaleceń)
- Konieczność stosowania dużych dawek wapnia/witaminy D do utrzymania kontroli stężenia Ca w surowicy: Ca > 2,5 g wapnia elementarnego/d., kalcytriol > 2,0 µg/d. (alfakalcydiol > 3,0 µg/d.)
- Hiperkalciuria, kamica nerkowa, nefrokalcynoza, lub zmniejszony klirens kreatyniny/eGFR (> 60 ml/min)
- Hiperfosfatemia > 6,5 mg/dl i/lub produkt wapniowo-fosforanowy > 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²)
- Zaburzenia czynności przewodu pokarmowego związane ze złym wchłanianiem
- Obniżona jakość życia

Ca (*calcium*) — wapń; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowana wielkość przesączania kłębuszkowego

odnieść korzyść z leczenia PTH. Terapia PTH może być również odpowiednia dla osób z osteoporozą, u których konieczna jest interwencja farmakologiczna, ponieważ leki antyresorpcyjne (np. denosumab) mogą powodować znaczną hipokalcemię [9, 10, 83].

Leczenie z zastosowaniem rhPTH (1-84) rozpoczyna się od dawki 50 µg podawanej podskórnie (*s.c.*, *sub cutaneous*) dziennie, następnie dawka jest zwiększana o 25 µg co 4 tygodnie pod kontrolą kalcemii do maksymalnie 100 µg na dobę. Teryparatyd [rhPTH(1-34)] nie został jak dotąd zatwierdzony do leczenia HypoPT.

Wskazania do leczenia z zastosowaniem rhPTH(1-84) przedstawiono w tabeli 6.

14. Niedoczynność przytarczyc u ciężarnych i karmiących

Ciąża powoduje charakterystyczne zmiany stężeń jonów i hormonów kalciotropowych w surowicy, które mogą być łatwo mylnie interpretowane jako wskazujące na występowanie zaburzeń gospodarki wapniowo-kostnej, zwłaszcza że oznaczenia wapnia, fosforanów i hormonów kalciotropowych w czasie ciąży nie są powszechne. Wzrost objętości płynu pozakomórkowego już we wczesnej ciąży powoduje, że stężenie albuminy, a wraz z nim wapnia całkowitego w surowicy zmniejsza się. Stężenie wapnia zjonizowanego (frakcja biologicznie aktywna) pozostaje jednak stabilne. Stężenie fosforanów w surowicy nie zmienia się. Stężenie PTH spada, a jego wartości mieszczą się w dolnym przedziale normy (tzn. na poziomie 10–30% średnich wartości dla kobiety nieciążarnej), aby po porodzie powrócić do wartości sprzed ciąży. Zjawiska tego nie obserwuje się u kobiet z niedostateczną podażą wapnia i niedoborem witaminy D, u których stwierdza

się wzrost stężenia PTH w późnej ciąży, czasami nawet znaczny. Stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w surowicy podwaja się już w bardzo wczesnej ciąży i pozostaje takie aż do rozwiązania. Ten wzrost syntezy kalcytriolu jest niezależny od PTH. Peptyd podobny do PTH (PTHrP, *PTH-related peptide*) jest produkowany przez łożysko i tkankę gruczołów piersiowych i jego stężenie w surowicy zaczyna wzrastać od 3. do 13. tygodnia ciąży, a następnie zwiększa się trzykrotnie do końca ciąży. Wzrost stężenia PTHrP najprawdopodobniej po części odpowiada za zwiększenie syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i za supresję wydzielania PTH u ciężarnej [172, 173].

Ze względu na zwiększoną w ciąży endogenną produkcję $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i PTHrP zapotrzebowanie na wapń i aktywne analogi witaminy D u ciężarnych z HypoPT może się zmniejszyć. Jednakże zwiększone zapotrzebowanie na wapń przez rozwijający się szkielet płodu, jak również wzrost utraty wapnia z moczem u niektórych kobiet z HypoPT może powodować już od wczesnej ciąży nasilającą się skłonność do hipokalcemii i konieczność zwiększenia dawki kalcytriolu w celu jej zapobiegania. Dotyczy to zwłaszcza kobiet z niedostateczną podażą wapnia w diecie [174–179].

Utrzymanie prawidłowego stężenia wapnia w surowicy ciężarnej jest niezwykle istotne. Hipokalcemia w ciąży wiąże się ze wzmożoną czynnością skurczową macicy i zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego lub utarty ciąży. Hipokalcemia u matki prowadzi także do rozwoju wewnątrzmacicznej wtórnej HypoPT u płodu, co może zakończyć się jego zgonem, a także może wiązać się z demineralizacją szkieletu płodu i złamaniami *in utero* [180, 181]. Z kolei hiperkalcemia u matki może hamować rozwój przytarczyc płodu i spowodować przejściową hipokalcemię u noworodka. Po urodzeniu noworodek powinien być oceniony i ściśle obserwowany, aby upewnić się, że stężenie wapnia w surowicy jest prawidłowe. Należy w związku z tym ściśle monitorować stężenie wapnia skorygowanego o albuminy w surowicy co 3–4 tygodnie w czasie ciąży i laktacji, z większą częstotliwością w miesiącach poprzedzających poród i następujących po nim, a także w przypadku wystąpienia objawów hiperkalcemii lub hipokalcemii, ponieważ zapotrzebowanie na wapń i kalcytriol może wzrosnąć, pozostać stabilne lub spadać. Zaleca się utrzymanie stężenia wapnia skorygowanego w surowicy krwi w dolnym lub środkowym zakresie wartości referencyjnych.

Ze względu na zmieniające się w ciąży stężenie albumin w surowicy należy bezwzględnie posługiwać się oznaczeniami wapnia skorygowanego o albuminę (lub zjonizowanego) [9, 177].

W pojedynczych przypadkach u ciężarnych z PHP (genetycznie uwarunkowana oporność na PTH) stwierdzano normalizację stężenia wapnia, spadek stężenia

PTH o 50% (lub więcej) i 2–3-krotny wzrost stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w surowicy. Ze względu na wadę wspólnego receptora dla PTH i PTHrP zmian tych nie można jednak łączyć z działaniem PTHrP, a mechanizm, w jakim dochodzi do poprawy funkcjonowania metabolizmu wapniowego, pozostaje nieznan [182–184].

Po porodzie stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ szybko normalizuje się, jednak gruczoł piersiowy kobiety karmiącej produkuje znaczne ilości PTHrP, który nasila matczyną resorpcję kości oraz zwiększa reabsorpcję wapnia przez nerki matki. W efekcie zapotrzebowanie na wapń i kalcytriol u karmiących kobiet z HypoPT z reguły znacznie się zmniejsza [176, 177, 185, 186]. Przynajmniej w jednym przypadku potwierdzono, że stężenie PTHrP w surowicy matki wystarczyło do odpowiedniej syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i utrzymania prawidłowego stężenia wapnia. W czasie laktacji konieczna jest kontrola stężenia wapnia skorygowanego w surowicy i dostosowywanie kalcytriolu do zmniejszającego się zapotrzebowania. Brak systematycznego monitorowania kalcemii i odpowiedniej korekty dawek leków mogą prowadzić nawet do objawowej hiperkalcemii. Po zaprzestaniu karmienia z reguły produkcja PTHrP ustaje i szybko powracają objawy i zaburzenia metabolizmu mineralnego typowe dla HypoPT. Jednak opisano jeden przypadek kobiety z przetrwałą produkcją PTHrP przez gruczoły mleczne po zaprzestaniu karmienia i prawidłową kalcemią.

W czasie laktacji u kobiet z PHP oporność na PTHrP odpowiada za brak istotnego wzrostu syntezy endogennej $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ oraz prawdopodobnie za znacznie mniejszą mobilizację wapnia ze szkieletu niż u kobiet zdrowych, a w konsekwencji zapotrzebowanie na wapń i kalcytriol może istotnie wzrastać [182–184].

Wielkim wyzwaniem jest określenie optymalnej diety dla ciężarnej chorej na HypoPT, z jednej strony koniecznej dla prawidłowego rozwoju ciąży i uwzględniającej zbilansowaną podaż białka, węglowodanów, tłuszczów, witamin i mikroelementów, a z drugiej — ograniczającej podaż fosforanów do niezbędnego minimum.

Wapń, witamina D3 i aktywne analogi witaminy D, pomimo że formalnie znajdują się w kategorii C leków stosowanych w ciąży, mogą być stosowane u ciężarnych z HypoPT (kalcytriol nie przechodzi przez łożysko) [9, 177]. Nie zaleca się stosowania diuretyków tiazydowych w czasie ciąży (kategoria B). Terapia PTH, potencjalnie bardzo atrakcyjna dla ciężarnych, nie jest zalecana ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i jest zaliczana przez FDA do kategorii ryzyka ciąży C [9, 177]. Zmiany dawkowania kalcytriolu powinny być monitorowane za pomocą oznaczenia stężenia wapnia w surowicy po 2–3 dniach.

Zaleca się skoordynowane podejście do opieki ze ścisłą współpracą pomiędzy endokrynologiem, ginekologiem/położnikiem i neonatologiem.

15. Niedoczynność przytarczyc u dzieci i młodzieży

W przeciwieństwie do populacji osób dorosłych HypoPT u dzieci ma najczęściej podłoże genetyczne, manifestując się jako schorzenie izolowane albo element zespołów wieloukładowych lub wielogruzołowych przebiegających z brakiem działania endogennego PTH jako cechą główną lub składową. Najczęściej wrodzona HypoPT w okresie rozwojowym jest spowodowana agenezją lub hipoplazją przytarczyc, stanowiącą zazwyczaj komponentę zespołu DiGeorge'a, uwarunkowanego mikrodelecją długiego ramienia chromosomu 22 (22q11.2 *deletion syndrome*). Poza HypoPT na zespół składają się inne anomalie struktur wywodzących się z łuków skrzelowych: aplazja grasicy z zaburzeniami immunologicznymi oraz konotrunkalne wady wrodzone serca i wady twarzoczaszki [zespół podniebieno-sercowo-twarzowy (VCFS, *velo cardio facial syndrome*) inaczej zespół Shprintzena]. Rozpoznanie oparte na stwierdzeniu typowych dla HypoPT nieprawidłowości biochemicznych oraz ocenie fenotypu ostatecznie można potwierdzić wykryciem delekcji 22q11.2 metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) lub mikromacierzy polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphism*) [187]. Niedoczynność przytarczyc może stanowić także składową wielu innych, rzadkich zespołów genetycznych: delekcji krótkiego ramienia chromosomu 10, izolowanej wrodzonej HypoPT wynikającej z agenezji/hipoplazji przytarczyc oraz niedoczynności skojarzonej z głuchotą i dysplazją nerek (HDR, *hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia*; zespół Barakata) [188], a także dziedzicznych autosomalnie zespołów Kenney-Caffeya (KCS, *Kenney-Caffey syndrome*) typu 1 (KCS1), typu 2 (KCS2) oraz Sanjad-Sakati (HRDS, *hypoparathyroidism, retardation and dysmorphism syndrome*).

Niedoczynność przytarczyc w okresie rozwojowym może także stanowić skutek destrukcji przytarczyc w przebiegu procesu autoimmunizacyjnego jako postać izolowana lub częściej jako element dziedziczonej autosomalnie recesywnie poliendokrynopatii: APS-1/APECED (patrz 4.2) [66, 68]. W różnicowaniu samoistnej HypoPT u dzieci należy uwzględnić także autosomalną dominującą hipokalcemię typu 1 (rodzina hipokalcemia hiperkalciuryczna), w której zahamowanie sekrecji PTH jest wynikiem mutacji genu *CaSR* receptora wapniowego [73, 189–192]. Analogiczny efekt nabyty może zależeć od działania przeciwciał przeciwko zewnątrzkomórkowej domenie *CaSR* (patrz 4.2) [69, 71, 72]. Pacjenci pediatryczni, wraz ze spadkiem miana przeciwciał anty-*CaSR*, mają szansę stopniowo odzyskać prawidłową aktywność PTH [69, 71].

Zdecydowanie rzadziej HypoPT u dzieci i młodzieży stanowi konsekwencję uszkodzenia gruczołów przytarczycznych po zabiegach operacyjnych szyi lub w efekcie radioterapii tej okolicy. Operacje chirurgiczne w regionie szyi (wycięcie tarczycy, korekty wad w zespole delekcji 22q11.2) wiążą się u dzieci z bardzo wysokim ryzykiem trwałego uszkodzenia przytarczyc i okołooperacyjnej hipokalcemii [193–196]. W wytycznych dotyczących postępowania u dzieci z delecją 22q11.2 podkreślono to zagrożenie, zalecając obowiązkowe monitorowanie stężenia wapnia po zabiegu [197]. Wyjątkowo rzadko HypoPT u dzieci może stanowić konsekwencję infiltracji zapalnej w chorobach infekcyjnych i metabolicznych (choroba Wilsona). Ciężki przewlekły niedobór magnezu — chociaż rzadki — może prowadzić do supresji wydzielania PTH lub braku efektu biologicznego PTH za sprawą niewrażliwości tkanek efektorowych na ten hormon.

Niedoczynność przytarczyc u dzieci charakteryzuje się — podobnie jak u dorosłych — brakiem lub niedostatecznym wydzielaniem PTH, hipokalcemią, hiperfosfatemią i manifestuje się objawami wynikającymi z ostrej lub przewlekłej hipokalcemii oraz większym niż u dorosłych ryzykiem kamicy nerkowej, zwapnień jąder podstawnych mózgu, zaburzeniami neuropsychiatrycznymi i napadowymi [9, 198], a także przewlekłymi zaburzeniami metabolizmu kostno-mineralnego. Ostra hipokalcemia u dzieci znacznie częściej niż u dorosłych może manifestować się drgawkami lub tężyczką, prowadząc czasem do mylnego rozpoznania padaczki. Stwierdzenie u dziecka skrajnie niskiej aktywności PTH z towarzyszącą hipokalcemią wymaga zawsze wnikliwego ustalenia etiologii. Ze względu na przeważające podłoże genetyczne i wrodzony charakter schorzenia poza różnicową diagnostyką hormonalną i biochemiczną kluczowe znaczenie mają: ocena fenotypu i analiza dysmorfologiczna oraz molekularne badania genetyczne. U dzieci z HypoPT często stwierdza się szerokie spektrum anomalii stomatologicznych, takich jak hipoplastyczne zęby, które z reguły wymagają opieki specjalistycznej. Dotychczasowe dane na temat BMD lub ryzyka złamań u dzieci z HypoPT są niejednoznaczne. W badaniach obejmujących nieliczne grupy dzieci z delecją 22q11.2 oraz pacjentów pediatrycznych po zabiegach usunięcia raka tarczycy nie wykazano istotnych zmian w BMD. Istnieje jednak możliwość, że w HypoPT okresu rozwojowego odchylenia ilościowe w badaniu DXA lub zaburzenia mikrostrukturalne szkieletu mogą się jeszcze nie ujawniać z powodu zbyt krótkiego trwania procesu chorobowego [199].

Celem leczenia noworodków, niemowląt i dzieci z HypoPT jest utrzymanie normokalcemii i normofosfatemii oraz zapobieganie poważnym objawom

związanym z hipokalcemią (drgawki, tężycza, zaburzenia neuropsychiatryczne) i hiperfosfatemią [190, 197–200]. W pierwszej linii leczenia stosuje się doustną suplementację wapnia i aktywne formy witaminy D (kalcytriol) w dawkach indywidualizowanych wynikających z oceny kliniczno-laboratoryjnej [8, 197–200]. Niezależnie od analogów witaminy D należy stosować konwencjonalną suplementację cholekalcyferolem w dawkach rekomendowanych dla wieku [8, 148]. W przypadkach utrwalonej hiperfosfatemii stosuje się — z dużą ostrożnością — węglan sewelameru, dobierając dawkę indywidualnie i na podstawie wyników seryjnych pomiarów stężenia fosforanów w surowicy [201]. W trakcie terapii należy regularnie monitorować stężenie wapnia (całkowitego, skorygowanego i zjonizowanego), fosforanów i fosfatazy zasadowej, kalciurię (Ca/kreatynina) i fosfaturię w 24-godzinnej zbiórce moczu. U dzieci z HypoPT badanie densytometryczne (DXA) nie stanowi wprawdzie standardu rutynowego postępowania, jednakże ocena BMD całego szkieletu (*total body less head*) i kręgosłupa L1–L4 może wnieść cenną informację o stanie szkieletu. Wobec braku powszechnie obowiązujących oficjalnych zaleceń, proponuje się schemat monitorowania analogiczny jak u osób dorosłych (patrz 11).

W przypadku niedostatecznej skuteczności leczenia konwencjonalnego nadzieję budzą wyniki badań nad podskórnym stosowaniem teryparatydu [rhPTH (1–34)], co może przynieść oczekiwany efekt metaboliczny [202, 204] jednakże obserwacje te dotyczą jedynie małych grup pacjentów z zespołami genetycznymi. Preparaty rhPTH (1–84) nie zostały dotychczas przebadane ani zatwierdzone do leczenia HypoPT w populacji wieku rozwojowego [8, 9].

16. Niedoczynność przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek i chorych dializowanych

Współwystępowanie HypoPT i CKD jest potencjalnie możliwe, jednak dane na temat częstości tego zaburzenia nie są znane. Istnieją dwie możliwości rozwoju współistnienia tych chorób:

- u pacjentów z uprzednio rozpoznaną HypoPT dochodzi do rozwoju przewlekłej choroby nerek (problem ten może dotyczyć zarówno chorych z samoistną, jaki i pooperacyjną HypoPT, wydaje się, że chorzy z samoistną HypoPT są zagrożeni w większym stopniu);
- u pacjentów leczonych z powodu CKD (w różnym stadium zaawansowania, schyłkową CKD, u dializowanych lub po przeszczepieniu nerki) dochodzi do HypoPT. Praktycznie zawsze będzie miała ona

charakter jatrogeny (np. w następstwie leczenia operacyjnego wtórnej lub trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc bądź innej operacji przedniej części szyi, np. z powodu raka tarczycy).

Na złożoność zaburzeń homeostazy wapniowo-fosforanowej składają się konsekwencje braku lub niedoboru PTH lub braku jego działania, potęgowane przewlekłą chorobą nerek: retencją fosforanów, nadprodukcją fosfatonin [np. czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor 23*) oraz upośledzeniem nerkowej syntezy kalcytriolu [1.25(OH)₂D] i pogarszającą się wchłanianością wapnia z przewodu pokarmowego, która nie może być kompensowana wtórnym wzrostem wydzielania PTH i nasileniem resorpcji kostnej [205].

Zakres badań, jakimi dysponuje lekarz w diagnostyce i monitorowaniu leczenia, nie różni się zasadniczo od badań zalecanych u pacjentów z HypoPT bez upośledzonej funkcji nerek. Mając jednak na uwadze zaburzenia metaboliczne towarzyszące chorobie nerek oraz potencjalnie realizowane leczenie, należy zwrócić uwagę na istotne odrębności. Na przykład u wielu pacjentów nie ma możliwości wiarygodnej analizy wydalania wapnia, fosforu i kreatyniny w moczu z uwagi na skąpomocz. Ponadto pacjenci pozostający pod stałą opieką nefrologiczną z powodu schyłkowej niewydolności nerek mogą przyjmować stale lub okresowo leki wykazujące wpływ na metabolizm wapniowo-fosforanowy. Preparaty wapnia, niewapniowe związki wiążące fosforany, zmniejszające wchłanianie fosforanów z przewodu pokarmowego i zmniejszające wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego [206] oraz aktywne metabolity witaminy D lub jej analogi (parakalcytol, 19-nor-1,25-(OH)₂D₂) [207] są jednocześnie często lekami stosowanymi w leczeniu HypoPT. Może się także zdarzyć, że niektórzy pacjenci z zachowaną śladową funkcją przytarczyc i HypoPT z częściowym niedoborem PTH mogą otrzymać supresyjne leczenie kalcymimetykiem (np. cynakalcetem) [208]. Wskazuje to na bezwzględną konieczność ścisłej współpracy i koordynowania działań pomiędzy nefrologiem i endokrynologiem.

U chorych w okresie przeddializacyjnym największym problemem terapeutycznym jest bardzo duża retencja fosforanów, co przekłada się na wysoką wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego. Z tego powodu u tych pacjentów konieczne jest stosowanie restrykcyjnej diety ubogofosforanowej (< 700 mg fosforu na dobę) oraz na ogół stosowania niewapniowych (np. sewelamer) i wapniowych (węglan wapnia) związków wiążących fosfor [209]. Celem leczenia jest utrzymanie iloczynu wapniowo-fosforanowego najlepiej poniżej wartości 55 mg²/dl². Wartości przekraczające 70 mg²/dl² wiążą się z wysokim ryzykiem wytrącania się soli wap-

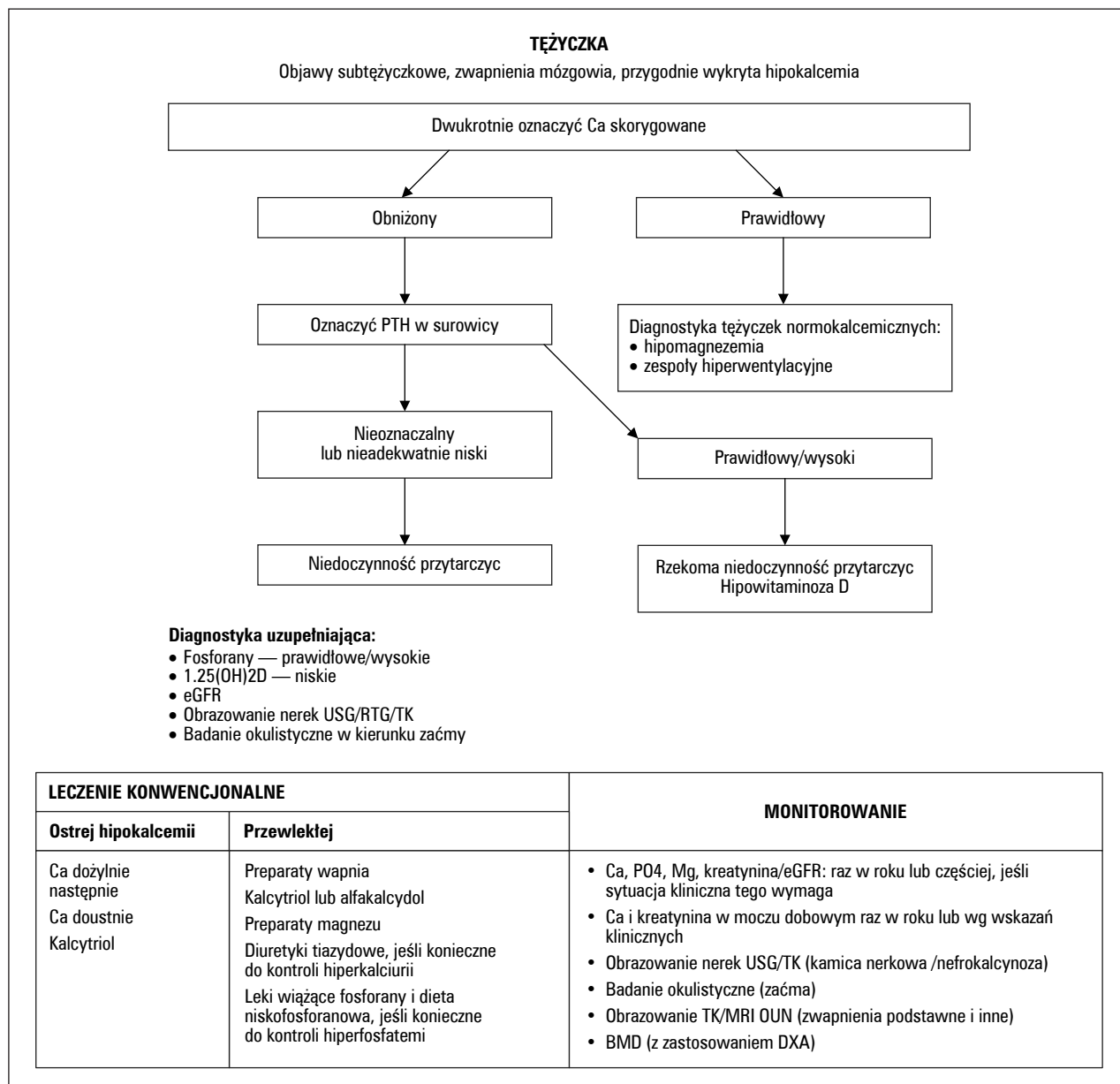


Figure 1. Algorytm postępowania w niedoczynności przytarczyc (E20). PTH (parathyroid hormone) — parathormon; 1,25(OH)2D (calcitriol) — kalcetriol; eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacowana wielkość przesączania kłębuszkowego; USG (ultrasonography) — ultrasonografia; RTG — badanie radiologiczne; TK — tomografia komputerowa; Ca (calcium) — wapń; PO₄ (phosphate) — fosfor; Mg (magnesium) — magnez; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; MRI (magnetic resonance imaging) — rezonans magnetyczny; BMD (bone mineral density) — gęstość mineralna kości; DXA (dual energy X-ray absorptiometry) — absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego

nia (np. w ścianie małych naczyń, co może prowadzić do kalcyfilaksji) [210].

W grupie chorych dializowanych, kluczowy jest wybór płynu dializującego [211]. Powinien to być dializat wysokowapniowy, gdyż pozwala to ograniczyć dawki hydroksylowanych pochodnych witaminy D, a tym samym zmniejszyć nasilenie hiperfosfatemii. Konieczna jest także indywidualizacja czasu trwania dializy, na ogół standardowe dializy trwają zbyt krótko, aby doprowadzić do normalizacji stężenia fosforanów

w surowicy. Pacjentów nadal obowiązuje przestrzeganie diety ubogofosforanowej.

W grupie chorych po przeszczepieniu nerki należy zwrócić uwagę na wczesny okres po transplantacji, gdyż w tym czasie obserwuje się zwiększoną utratę fosforu przez nerki, co może prowadzić do różnie nasilonej hipofosfatemii [212].

Podsumowując, leczenie pacjentów z HypoPT i współistniejącą CKD w stadium zaawansowanym jest szczególnie trudne i wymaga od lekarzy dużego do-

świadczenia, dlatego tacy chorzy powinni być kierowani do ośrodków referencyjnych, zapewniających im opiekę wielodyscyplinarną.

17. Rzekoma i rzekomo-rzekoma niedoczynność przytarczyc

Kluczowym elementem w patogenezie PHP jest oporność na PTH, która może występować z powodu różnych defektów genetycznych [14, 213]. Skrajny przykład oporności na PTH stanowi letalna chondrodysplazja Blomstranda — konsekwencja mutacji obydwu alleli kodujących receptor PTH typu 1, która nie jest jednak *de facto* postacią PHP [214, 215]. Obecnie zdefiniowano defekty postreceptorowe prowadzące do PHP typu 1a (PHP1a; mutacje GNAS dotyczące eksonów 1-13), PHP typu 1b (PHP1b) (nieprawidłowości metylacji GNAS) i PHP typu 1c (PHP1c; mutacje GNAS wpływające na ekson 13), Zmniejszona ekspresja lub aktywność kodowanej przez GNAS podjednostki α Gs ($Gs\alpha$) powoduje, że u chorych z PHP1A występuje oporność na PTH, a także często na inne hormony wymagające $Gs\alpha$ do sprzężenia ich receptorów z cyklazą adenylową, na przykład hormon tyreotropowy (TSH, thyroid-stimulating hormone) czy gonadotropiny [hormon folikulotropowy (FSH, *follicle stimulating hormone*) i hormon luteinizujący (LH, *luteinizing hormone*)] oraz na neuroprzekazniki podwzgórzowe, co prowadzi do defektów neurokognitywnych i otyłości [214–219]. Defekt genetyczny warunkujący PHP typu 2 (PHP2) nie został do końca poznany [7, 220].

Wszystkie wymienione mutacje prowadzą do oporności na PTH i biochemicznych cech charakteryzujących PHP w postaci hipokalcemii, hiperfosfatemii i podwyższonego stężenia PTH w surowicy. Pacjenci z PHP1a (i rzadziej z PHP1b) wykazują również fenotyp dziedzicznej osteodystrofii Albrighta (AHO), która obejmuje niski wzrost, skostnienia podskórne, różnego stopnia niepełnosprawność intelektualną, dysmorfie twarzowe, hipoplazję zębów i brachydaktylię, który to defekt nie jest widoczny przy urodzeniu, ale zwykle ujawnia się w drugiej dekadzie życia [7, 215, 219]. Oprócz brachydaktylii mogą występować również inne zaburzenia formowania kości długich.

U osób z PHP hipokalcemię można leczyć za pomocą preparatów wapnia i aktywnych analogów witaminy D bardziej agresywnie niż u chorych na prawdziwą HypoPT, ponieważ istnieje mniejsze ryzyko rozwoju hiperkalciurii [14, 218, 219]. Wapń i kalcytriol należy podawać w dawkach utrzymujących kalcemię tak, aby stężenie PTH w surowicy było w górnej granicy normy lub tylko nieznacznie podwyższone. Niepowodzenie w obniżeniu stężenia PTH do wartości zbliżonych do normy powoduje utrzymywanie się podwyższonego

obrotu kostnego, potencjalnie prowadząc nawet do trzecie rzędowej nadczynności przytarczyc [221]. Ponieważ dystalna cewka nerkowa zachowuje na ogół zdolność do odpowiedzi na PTH, dzięki czemu TmCa pozostaje zachowana, u chorych na PHP1a/c lub PHP1b zazwyczaj nie rozwija się hiperkalciuria, jeżeli stężenie PTH pozostaje w pobliżu górnej granicy normy. Jednocześnie należy unikać leczenia zbyt dużymi dawkami wapnia i kalcytriolu, które obniżają stężenie PTH poniżej normy, ponieważ może to skutkować utratą działania PTH w kanalikach dystalnych i hiperkalciurią oraz zwiększonym ryzykiem rozwoju nefrokalcynozy i kamicy nerkowej [14, 218, 219].

Przyczyną PHP1 są heterozygotyczne mutacje utraty funkcji w matczynym genie GNAS. Ta sama mutacja w genie pochodzącym od ojca nie powoduje oporności na PTH, ponieważ ojcowski GNAS w kanalikach proksymalnym nerki jest zawsze „wyciszony” w wyniku imprintingu genetycznego [84, 222]. W efekcie u osób z rzekomo-rzekomą HypoPT występuje większość somatycznych cech AHO, typowych dla PHP1A, jednakże — co znamienne — bez oporności hormonalnej.

18. Podsumowanie

Niedoczynność przytarczyc jest rzadką chorobą stanowiącą złożony problem endokrynologiczny, wiążącą się z niską jakością życia i zwiększonym zapotrzebowaniem na opiekę medyczną.

W pracy przedstawiono zaktualizowane zalecenia dotyczące diagnostyki i postępowania w przypadku HypoPT. Większość objawów HypoPT wynika z hipokalcemii, zarówno ostrej, jak i przewlekłej. Jednak wiele przewlekłych powikłań: zahamowanie metabolizmu kostnego, kamica nerkowa/nefrokalcynoza, niewydolność nerek, zwapnienia jąder podstawnych mózgu, zacięta czy zaburzenia psychoemocjonalne może zależeć od niedoboru PTH, niedostatecznej kontroli stężenia fosforanów w krwi lub stanowić niepożądane efekty leczenia.

Wczesne rozpoznanie HypoPT i rozpoczęcie skutecznej konwencjonalnej terapii z zastosowaniem preparatów wapnia i aktywnych metabolitów witaminy D jest skuteczne w opanowaniu objawów hipokalcemii. Chociaż większość chorych na świecie leczona jest preparatami wapnia i aktywnymi analogami witaminy D, leczenie takie nie jest doskonałe i nie zastępuje prawidłowego wydzielania PTH. W konsekwencji wiąże się to z niedostateczną kontrolą biochemiczną i ryzykiem powikłań, zwłaszcza nerkowych. Niedoczynność przytarczyc jest jedyną „klasyczną” niedoczynnością wewnętrznego wydzielania, która nie jest powszechnie leczona uzupełnianiem brakującego hormonu. Od 2015 r. rhPTH (1-84) jest zarejestrowany do leczenia

wybranych przypadków HypoPT przez amerykańską FDA, a od 2022 r. przez Komisję Europejską i EMA, jednak takie leczenie obecnie w Polsce jest niedostępne. Prawdziwą barierą w optymalnym postępowaniu jest rzadkość choroby, stanowiąca przyczynę braku lub zaledwie niewielkiego doświadczenia praktykujących endokrynologów w postępowaniu u pacjentów z HypoPT.

Zespół Autorów niniejszego opracowania wyraża nadzieję, że przedstawione w zalecenia pomogą polskim endokrynologom lepiej zrozumieć problem HypoPT oraz zasady rozpoznawania i leczenia tej choroby.

Konflikt interesów

Brak.

Finansowanie

Brak.

References

- Khan AA, Bilezikian JP, Brandt ML, et al. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. The Second International Workshop on the Evaluation and Management of Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(12): 2566–2567, doi: [10.1002/jbmr.4671](https://doi.org/10.1002/jbmr.4671), indexed in Pubmed: [36375811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36375811/).
- Bjornsdottir S, Ing S, Mitchell D, et al. Epidemiology and Financial Burden of Adult Chronic Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(12): 2602–2614, doi: [10.1002/jbmr.4675](https://doi.org/10.1002/jbmr.4675), indexed in Pubmed: [36054571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36054571/).
- Pasieka JL, Wentworth K, Yeo CT, et al. Etiology and Pathophysiology of Hypoparathyroidism: A Narrative Review. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(12): 2586–2601, doi: [10.1002/jbmr.4714](https://doi.org/10.1002/jbmr.4714), indexed in Pubmed: [36153665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36153665/).
- Mannstadt M, Cianferotti L, Gafni RI, et al. Hypoparathyroidism: Genetics and Diagnosis. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(12): 2615–2629, doi: [10.1002/jbmr.4667](https://doi.org/10.1002/jbmr.4667), indexed in Pubmed: [36375809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36375809/).
- Van Uum S, Shrayyef M, M'Hiri I, et al. Initial Assessment and Monitoring of Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Current Practice Survey. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(12): 2630–2641, doi: [10.1002/jbmr.4698](https://doi.org/10.1002/jbmr.4698), indexed in Pubmed: [36066096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36066096/).
- Yao L, Hui Xu, Li M, et al. Complications, Symptoms, Presurgical Predictors in Patients With Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(12): 2642–2653, doi: [10.1002/jbmr.4673](https://doi.org/10.1002/jbmr.4673), indexed in Pubmed: [36375810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36375810/).
- Yao L, Li J, Li M, et al. Parathyroid Hormone Therapy for Managing Chronic Hypoparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(12): 2654–2662, doi: [10.1002/jbmr.4676](https://doi.org/10.1002/jbmr.4676), indexed in Pubmed: [36385517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36385517/).
- Yao L, Li J, Li M, et al. Methodology for the Guidelines on Evaluation and Management of Hypoparathyroidism and Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(11): 2404–2410, doi: [10.1002/jbmr.4687](https://doi.org/10.1002/jbmr.4687), indexed in Pubmed: [36053800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36053800/).
- Khan AA, Bilezikian JP, Brandt ML, et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(12): 2568–2585, doi: [10.1002/jbmr.4691](https://doi.org/10.1002/jbmr.4691), indexed in Pubmed: [36054621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36054621/).
- Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(10): 2317–2337, doi: [10.1002/jbmr.483](https://doi.org/10.1002/jbmr.483), indexed in Pubmed: [21812031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21812031/).
- Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(6): 1722–1736, doi: [10.1210/clinem/dgaa113](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa113), indexed in Pubmed: [32322899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322899/).
- Powers J, Joy K, Ruscio A, et al. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res.* 2013; 28(12): 2570–2576, doi: [10.1002/jbmr.2004](https://doi.org/10.1002/jbmr.2004), indexed in Pubmed: [23737456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23737456/).
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. The Epidemiology of Non-surgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res.* 2015; 30(9): 1738–1744, doi: [10.1002/jbmr.2501](https://doi.org/10.1002/jbmr.2501), indexed in Pubmed: [25753591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25753591/).
- Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6): 2284–2299, doi: [10.1210/jc.2015-3908](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908), indexed in Pubmed: [26943720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26943720/).
- Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, et al. A Population-Based Study of the Epidemiology of Chronic Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2018; 33(3): 478–485, doi: [10.1002/jbmr.3329](https://doi.org/10.1002/jbmr.3329), indexed in Pubmed: [29087618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29087618/).
- Kim SeH, Rhee Y, Kim YM, et al. Prevalence and complications of non-surgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020; 15(5): e0232842, doi: [10.1371/journal.pone.0232842](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232842), indexed in Pubmed: [32384131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384131/).
- Astor MC, Løvås K, Debowska A, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(8): 3045–3053, doi: [10.1210/jc.2016-1477](https://doi.org/10.1210/jc.2016-1477), indexed in Pubmed: [27186861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27186861/).
- Narodowy Fundusz Zdrowia, DAiI.0123.4.2021.18176.CPAP.2021.
- Sitges-Serra A. Etiology and Diagnosis of Permanent Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy. *J Clin Med.* 2021; 10(3), doi: [10.3390/jcm10030543](https://doi.org/10.3390/jcm10030543), indexed in Pubmed: [33540657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33540657/).
- Stack BC, Bimston DN, Bodenner DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism — definitions and management. *Endocr Pract.* 2015; 21(6): 674–685, doi: [10.4158/EP14462.DSC](https://doi.org/10.4158/EP14462.DSC), indexed in Pubmed: [26135962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135962/).
- Kazaure HS, Sosa JA. Surgical Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47(4): 783–796, doi: [10.1016/j.ecl.2018.07.005](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.005), indexed in Pubmed: [30390813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390813/).
- Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, et al. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg.* 2015; 4(1): 82–90, doi: [10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04](https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04), indexed in Pubmed: [25713783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25713783/).
- Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173(2): G1–20, doi: [10.1530/EJE-15-0628](https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628), indexed in Pubmed: [26160136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26160136/).
- Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, et al. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2010; 97(11): 1687–1695, doi: [10.1002/bjs.7219](https://doi.org/10.1002/bjs.7219), indexed in Pubmed: [20730856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20730856/).
- Edafe O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014; 101(4): 307–320, doi: [10.1002/bjs.9384](https://doi.org/10.1002/bjs.9384), indexed in Pubmed: [24402815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402815/).
- Díez JJ, Anda E, Sastre J, et al. Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: a multicentric and nation-wide retrospective analysis. *Endocrine.* 2019; 66(2): 405–415, doi: [10.1007/s12020-019-02014-8](https://doi.org/10.1007/s12020-019-02014-8), indexed in Pubmed: [31317524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31317524/).
- Marcinkowska M, Sniecikowska B, Zygmunt A, et al. Postoperative hypoparathyroidism in patients after total thyroidectomy - retrospective analysis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2017; 38(7): 488–494, indexed in Pubmed: [29369600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29369600/).
- Godlewska P, Benke M, Stachlewska-Nasfeter E, et al. Risk factors of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy and central neck dissection for papillary thyroid cancer: a prospective study. *Endokrynol Pol.* 2020; 71(2): 126–133, doi: [10.5603/Epa2020.0006](https://doi.org/10.5603/Epa2020.0006), indexed in Pubmed: [32154569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154569/).
- Jørgensen CU, Homøe P, Dahl M, et al. High incidence of chronic hypoparathyroidism secondary to total thyroidectomy. *Dan Med J.* 2020; 67(5), indexed in Pubmed: [32351201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32351201/).
- Wong KP, Lang BHH. Graves' ophthalmopathy as an indication increased the risk of hypoparathyroidism after bilateral thyroidectomy. *World J Surg.* 2011; 35(10): 2212–2218, doi: [10.1007/s00268-011-1236-y](https://doi.org/10.1007/s00268-011-1236-y), indexed in Pubmed: [21858556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21858556/).
- Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, et al. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg.* 2011; 35(2): 324–330, doi: [10.1007/s00268-010-0872-y](https://doi.org/10.1007/s00268-010-0872-y), indexed in Pubmed: [21153820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21153820/).
- Manzini G, Malhofer F, Weber T. Can preoperative vitamin D deficiency predict postoperative hypoparathyroidism following thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg.* 2019; 404(1): 55–61, doi: [10.1007/s00423-019-01748-3](https://doi.org/10.1007/s00423-019-01748-3), indexed in Pubmed: [30637454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30637454/).
- Singh G, Irshaidat F, Lau C, et al. Advancing the Understanding of Vitamin D Status in Post-Thyroidectomy Hypocalcemia. *Int J Endocrinol.* 2021; 2021: 5598319, doi: [10.1155/2021/5598319](https://doi.org/10.1155/2021/5598319), indexed in Pubmed: [33868401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33868401/).
- Vaitsi KD, Anagnostis P, Veneti S, et al. Preoperative Vitamin D Deficiency is a Risk Factor for Postthyroidectomy Hypoparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(4): 1209–1224, doi: [10.1210/clinem/dgab039](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab039), indexed in Pubmed: [33484571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33484571/).
- Qi Y, Chai J, Zhang L, et al. Preoperative vitamin D level is significantly associated with hypocalcemia after total thyroidectomy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022; 23(1): 1118, doi: [10.1186/s12891-022-05977-4](https://doi.org/10.1186/s12891-022-05977-4), indexed in Pubmed: [36550431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36550431/).
- Ponce de León-Ballesteros G, Velázquez-Fernández D, Hernández-Calderón FJ, et al. Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy: Importance of the Intraoperative Management of the Parathyroid Glands. *World J Surg.* 2019; 43(7): 1728–1735, doi: [10.1007/s00268-019-04987-z](https://doi.org/10.1007/s00268-019-04987-z), indexed in Pubmed: [30919027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30919027/).

37. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, et al. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2015; 102(4): 359–367, doi: [10.1002/bjs.9676](https://doi.org/10.1002/bjs.9676), indexed in Pubmed: 25605285.
38. Applewhite MK, White MG, Xiong M, et al. Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes of Incidental Parathyroidectomy During Thyroid Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(13): 4310–4315, doi: [10.1245/s10434-016-5439-1](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5439-1), indexed in Pubmed: 27541813.
39. Park I, Rhu J, Woo JW, et al. Preserving Parathyroid Gland Vasculature to Reduce Post-thyroidectomy Hypocalcemia. *World J Surg*. 2016; 40(6): 1382–1389, doi: [10.1007/s00268-016-3423-3](https://doi.org/10.1007/s00268-016-3423-3), indexed in Pubmed: 27028753.
40. Lang BHH, Chan DTY, Chow FCL, et al. The Association of Discolored Parathyroid Glands and Hypoparathyroidism Following Total Thyroidectomy. *World J Surg*. 2016; 40(7): 1611–1617, doi: [10.1007/s00268-016-3462-9](https://doi.org/10.1007/s00268-016-3462-9), indexed in Pubmed: 26908241.
41. Sung TY, Lee Ym, Yoon JHo, et al. Importance of the intraoperative appearance of preserved parathyroid glands after total thyroidectomy. *Surg Today*. 2016; 46(3): 356–362, doi: [10.1007/s00595-015-1216-1](https://doi.org/10.1007/s00595-015-1216-1), indexed in Pubmed: 26315323.
42. Falco J, Dip F, Quadri P, et al. Increased identification of parathyroid glands using near infrared light during thyroid and parathyroid surgery. *Surg Endosc*. 2017; 31(9): 3737–3742, doi: [10.1007/s00464-017-5424-1](https://doi.org/10.1007/s00464-017-5424-1), indexed in Pubmed: 28364157.
43. McWade MA, Paras C, White LM, et al. Label-free intraoperative parathyroid localization with near-infrared autofluorescence imaging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(12): 4574–4580, doi: [10.1210/jc.2014-2503](https://doi.org/10.1210/jc.2014-2503), indexed in Pubmed: 25148235.
44. Sadowski SM, Vidal Fortuny J, Triponez F. A reappraisal of vascular anatomy of the parathyroid gland based on fluorescence techniques. *Gland Surg*. 2017; 6(Suppl 1): S30–S37, doi: [10.21037/gs.2017.07.10](https://doi.org/10.21037/gs.2017.07.10), indexed in Pubmed: 29322020.
45. Vidal Fortuny J, Sadowski SM, Belfontali V, et al. Randomized clinical trial of intraoperative parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence predicting parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg*. 2018; 105(4): 350–357, doi: [10.1002/bjs.10783](https://doi.org/10.1002/bjs.10783), indexed in Pubmed: 29405252.
46. Barbieri D, Indelicato P, Vinciguerra A, et al. Autofluorescence and Indocyanine Green in Thyroid Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*. 2021; 131(7): 1683–1692, doi: [10.1002/lary.29297](https://doi.org/10.1002/lary.29297), indexed in Pubmed: 33247620.
47. DiMarco A, Chotalia R, Bloxham R, et al. Does fluoroscopy prevent inadvertent parathyroidectomy in thyroid surgery? *Ann R Coll Surg Engl*. 2019; 101(7): 508–513, doi: [10.1308/rcsann.2019.0065](https://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0065), indexed in Pubmed: 31305127.
48. Di Marco AN, Palazzo FF. Near-infrared autofluorescence in thyroid and parathyroid surgery. *Gland Surg*. 2020; 9(Suppl 2): S136–S146, doi: [10.21037/gs.2020.01.04](https://doi.org/10.21037/gs.2020.01.04), indexed in Pubmed: 32175254.
49. Kim SW, Song SH, Lee HS, et al. Intraoperative Real-Time Localization of Normal Parathyroid Glands With Autofluorescence Imaging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(12): 4646–4652, doi: [10.1210/jc.2016-2558](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2558), indexed in Pubmed: 27648967.
50. Benmiloud F, Rebaudet S, Varoquaux A, et al. Impact of autofluorescence-based identification of parathyroids during total thyroidectomy on postoperative hypocalcemia: a before and after controlled study. *Surgery*. 2018; 163(1): 23–30, doi: [10.1016/j.surg.2017.06.022](https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.06.022), indexed in Pubmed: 29122325.
51. Wang B, Zhu CR, Liu H, et al. The effectiveness of parathyroid gland autotransplantation in preserving parathyroid function during thyroid surgery for thyroid neoplasms: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14(8): e0221173, doi: [10.1371/journal.pone.0221173](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221173), indexed in Pubmed: 31412080.
52. Promberger R, Ott J, Kober F, et al. Intra- and postoperative parathyroid hormone-kinetics do not advocate for autotransplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy. *Thyroid*. 2010; 20(12): 1371–1375, doi: [10.1089/thy.2010.0157](https://doi.org/10.1089/thy.2010.0157), indexed in Pubmed: 20954822.
53. Tartaglia F, Blasi S, Giuliani A, et al. Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy. Results of a retrospective study. *Int J Surg*. 2016; 28 Suppl 1: S79–S83, doi: [10.1016/j.ijsu.2015.05.059](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.05.059), indexed in Pubmed: 26708849.
54. Zheng J, Cai S, Song H, et al. Measurement of serum intact parathyroid hormone concentration 1 day after total thyroidectomy to assess risk of permanent hypoparathyroidism. *J Int Med Res*. 2020; 48(6): 300060520927199, doi: [10.1177/0300060520927199](https://doi.org/10.1177/0300060520927199), indexed in Pubmed: 32527180.
55. Palmhag D, Brydolf J, Zedenius J, et al. A single parathyroid hormone measurement two hours after a thyroidectomy reliably predicts permanent hypoparathyroidism. *Scand J Surg*. 2021; 110(3): 322–328, doi: [10.1177/1457496920913666](https://doi.org/10.1177/1457496920913666), indexed in Pubmed: 32268827.
56. Lončar I, Dulfer RR, Massolt ET, et al. Postoperative parathyroid hormone levels as a predictor for persistent hypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2020; 183(2): 149–159, doi: [10.1530/EJE-20-0116](https://doi.org/10.1530/EJE-20-0116), indexed in Pubmed: 32580147.
57. Chang JW, Park KiW, Jung SN, et al. The most reliable time point for intact parathyroid hormone measurement to predict hypoparathyroidism after total thyroidectomy with central neck dissection to treat papillary thyroid carcinoma: a prospective cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277(2): 549–558, doi: [10.1007/s00405-019-05693-1](https://doi.org/10.1007/s00405-019-05693-1), indexed in Pubmed: 31620890.
58. Sala DT, Muresan M, Voidazan S, et al. First day serum calcium and parathyroid hormone levels as predictive factors for safe discharge after thyroidectomy. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019; 15(2): 225–230, doi: [10.4183/aeb.2019.225](https://doi.org/10.4183/aeb.2019.225), indexed in Pubmed: 31508181.
59. Calvo Espino P, Rivera Bautista JÁ, Artés Caselles M, et al. Serum levels of intact parathyroid hormone on the first day after total thyroidectomy as predictor of permanent hypoparathyroidism. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019; 66(3): 195–201, doi: [10.1016/j.endinu.2018.08.006](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.08.006), indexed in Pubmed: 30392997.
60. Wang W, Xia F, Meng C, et al. Prediction of permanent hypoparathyroidism by parathyroid hormone and serum calcium 24 h after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol*. 2018; 39(6): 746–750, doi: [10.1016/j.amjoto.2018.08.005](https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.08.005), indexed in Pubmed: 30197157.
61. Canu GL, Medas F, Cappellacci F, et al. Intact parathyroid hormone value on the first postoperative day following total thyroidectomy as a predictor of permanent hypoparathyroidism: a retrospective analysis on 426 consecutive patients. *Endokrynol Pol*. 2022; 73(1): 48–55, doi: [10.5603/EPa.2022.0005](https://doi.org/10.5603/EPa.2022.0005), indexed in Pubmed: 35156703.
62. Riordan E, Brophy C, Murphy MS, et al. Predictive value of postoperative day 1 parathyroid hormone levels for early and late hypocalcaemia after thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2022; 407(4): 1653–1658, doi: [10.1007/s00423-022-02480-1](https://doi.org/10.1007/s00423-022-02480-1), indexed in Pubmed: 35247092.
63. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg*. 2007; 392(6): 693–698, doi: [10.1007/s00423-007-0165-6](https://doi.org/10.1007/s00423-007-0165-6), indexed in Pubmed: 17370085.
64. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol*. 2019; 180(3): P1–P22, doi: [10.1530/EJE-18-0609](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0609), indexed in Pubmed: 30540559.
65. Thakker RV, Bringham FR, Jüppner H. Genetic disorders of calcium homeostasis caused by abnormal regulation of parathyroid hormone secretion or responsiveness. In: DeGroot LJ, Jameson JL, ed. *Endocrinology*. WB Saunders Company, Philadelphia, PA 2016: 1063–1089.
66. Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet*. 1997; 17(4): 399–403, doi: [10.1038/ng1297-399](https://doi.org/10.1038/ng1297-399), indexed in Pubmed: 9398840.
67. Lankisch TO, Jaeckel E, Strassburg CP, et al. [Autoimmune polyglandular syndromes]. *Internist (Berl)*. 2005; 46(7): 750–758, doi: [10.1007/s00108-005-1438-1](https://doi.org/10.1007/s00108-005-1438-1), indexed in Pubmed: 15947901.
68. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O, et al. Autoimmune polyendocrine syndromes: clues to type 1 diabetes pathogenesis. *Immunity*. 2010; 32(4): 479–487, doi: [10.1016/j.immuni.2010.03.016](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.03.016), indexed in Pubmed: 20412758.
69. Brown EM. Anti-parathyroid and anti-calcium sensing receptor antibodies in autoimmune hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009; 38(2): 437–45, x, doi: [10.1016/j.ecl.2009.01.001](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2009.01.001), indexed in Pubmed: 19328421.
70. Kemp EH, Gavalas NG, Krohn KJE, et al. Activating autoantibodies against the calcium-sensing receptor detected in two patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(12): 4749–4756, doi: [10.1210/jc.2009-1080](https://doi.org/10.1210/jc.2009-1080), indexed in Pubmed: 19837919.
71. Li Y, Song YH, Rais N, et al. Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism. *J Clin Invest*. 1996; 97(4): 910–914, doi: [10.1172/JCI118513](https://doi.org/10.1172/JCI118513), indexed in Pubmed: 8613543.
72. Goswami R, Brown EM, Kochupillai N, et al. Prevalence of calcium sensing receptor autoantibodies in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150(1): 9–18, doi: [10.1530/eje.0.1500009](https://doi.org/10.1530/eje.0.1500009), indexed in Pubmed: 14713274.
73. Raue F, Pichl J, Dörr HG, et al. Activating mutations in the calcium-sensing receptor: genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia - a German survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75(6): 760–765, doi: [10.1111/j.1365-2265.2011.04142.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04142.x), indexed in Pubmed: 21645025.
74. Carpenter TO, Carnes DL, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med*. 1983; 309(15): 873–877, doi: [10.1056/NEJM198310133091501](https://doi.org/10.1056/NEJM198310133091501), indexed in Pubmed: 6888480.
75. Ghosh L, Shah M, Pate S, et al. Wilson's disease presenting with hypokalemia, hypoparathyroidism and renal failure. *J Assoc Physicians India*. 2012; 60: 57–59, indexed in Pubmed: 23547415.
76. Fatima J, Karoli R, Jain V. Hypoparathyroidism in a case of Wilson's disease: Rare association of a rare disorder. *Indian J Endocrinol Metab*.

- 2013; 17(2): 361–362, doi: [10.4103/2230-8210.109689](https://doi.org/10.4103/2230-8210.109689), indexed in PubMed: [23776928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23776928/).
77. Sharma R, Seth A, Chandra J, et al. Endocrinopathies in adolescents with thalassaemia major receiving oral iron chelation therapy. *Paediatr Int Child Health*. 2016; 36(1): 22–27, doi: [10.1179/2046905514Y.0000000160](https://doi.org/10.1179/2046905514Y.0000000160), indexed in PubMed: [25311879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311879/).
 78. Horwitz CA, Myers WP, Foote FW. Secondary malignant tumors of the parathyroid glands. Report of two cases with associated hypoparathyroidism. *Am J Med*. 1972; 52(6): 797–808, doi: [10.1016/0002-9343\(72\)90086-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(72)90086-1), indexed in PubMed: [4337783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4337783/).
 79. Watanabe T, Adachi I, Kimura S, et al. A case of advanced breast cancer associated with hypocalcemia. *Jpn J Clin Oncol*. 1983; 13(2): 441–448, indexed in PubMed: [6887561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6887561/).
 80. Chopra D, Wool MS, Crosson A, et al. Riedel's struma associated with subacute thyroiditis, hypothyroidism, and hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 46(6): 869–871, doi: [10.1210/jcem-46-6-869](https://doi.org/10.1210/jcem-46-6-869), indexed in PubMed: [263470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/263470/).
 81. Piranavan P, Li Y, Brown E, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hypoparathyroidism Associated With Calcium-Sensing Receptor-Activating Autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(2): 550–556, doi: [10.1210/jc.2018-01151](https://doi.org/10.1210/jc.2018-01151), indexed in PubMed: [30252069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252069/).
 82. Brown EM. PTH secretion in vivo and in vitro. Regulation by calcium and other secretagogues. *Miner Electrolyte Metab*. 1982; 8(3-4): 130–150, indexed in PubMed: [6132328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6132328/).
 83. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(6): 2273–2283, doi: [10.1210/jc.2015-3907](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3907), indexed in PubMed: [26943719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26943719/).
 84. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(6): 2300–2312, doi: [10.1210/jc.2015-3909](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3909), indexed in PubMed: [26943721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26943721/).
 85. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008; 359(4): 391–403, doi: [10.1056/NEJMcp0803050](https://doi.org/10.1056/NEJMcp0803050), indexed in PubMed: [18650515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650515/).
 86. Cusano NE, Bilezikian JP. Update on hypoparathyroidism. *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31(4): 381–387, doi: [10.1097/BOR.0000000000000618](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000618), indexed in PubMed: [31107289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107289/).
 87. Mannstadt MM, Mitchell DM. Clinical manifestations of hypoparathyroidism. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, Marcocci C, Silverberg SJ, Potts JT, eds. *The Parathyroids*. Academic Press, London 2015: 761–770.
 88. Shukla S, Gillespy T, Thomas WC. The effect of hypoparathyroidism on the aging skeleton. *J Am Geriatr Soc*. 1990; 38(8): 884–888, doi: [10.1111/j.1532-5415.1990.tb05704.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1990.tb05704.x), indexed in PubMed: [2387952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2387952/).
 89. Rubin MR, Rubin MR. Skeletal Manifestations of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47(4): 825–837, doi: [10.1016/j.ecl.2018.07.008](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.008), indexed in PubMed: [30390816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390816/).
 90. Chawla H, Saha S, Kandasamy D, et al. Vertebral Fractures and Bone Mineral Density in Patients With Idiopathic Hypoparathyroidism on Long-Term Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(1): 251–258, doi: [10.1210/jc.2016-3292](https://doi.org/10.1210/jc.2016-3292), indexed in PubMed: [27813708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27813708/).
 91. Abugassa S, Nordenström J, Eriksson S, et al. Bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76(6): 1617–1621, doi: [10.1210/jcem.76.6.8501170](https://doi.org/10.1210/jcem.76.6.8501170), indexed in PubMed: [8501170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8501170/).
 92. Silva BC, Rubin MR, Cusano NE, et al. Bone imaging in hypoparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2017; 28(2): 463–471, doi: [10.1007/s00198-016-3750-0](https://doi.org/10.1007/s00198-016-3750-0), indexed in PubMed: [27577725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27577725/).
 93. Chen Q, Kaji H, Lu MF, et al. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(10): 4655–4658, doi: [10.1210/jc.2003-030470](https://doi.org/10.1210/jc.2003-030470), indexed in PubMed: [14557436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14557436/).
 94. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2008; 23(12): 2018–2024, doi: [10.1359/jbmr.080803](https://doi.org/10.1359/jbmr.080803), indexed in PubMed: [18684087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684087/).
 95. Rubin MR, Dempster DW, Kohler T, et al. Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism. *Bone*. 2010; 46(1): 190–195, doi: [10.1016/j.bone.2009.09.020](https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.09.020), indexed in PubMed: [19782782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19782782/).
 96. Dempster D. Bone histomorphometry in hypoparathyroidism. In: Brandi ML, Brown EM, eds. *Hypoparathyroidism*. Springer, New York, NY 2015: 287–296.
 97. Langdahl BL, Mortensen L, Vesterby A, et al. Bone histomorphometry in hypoparathyroid patients treated with vitamin D. *Bone*. 1996; 18(2): 103–108, doi: [10.1016/8756-3282\(95\)00443-2](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00443-2), indexed in PubMed: [8833203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8833203/).
 98. Fujiyama K, Kiriyama T, Ito M, et al. Attenuation of postmenopausal high turnover bone loss in patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(7): 2135–2138, doi: [10.1210/jcem.80.7.7608266](https://doi.org/10.1210/jcem.80.7.7608266), indexed in PubMed: [7608266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7608266/).
 99. Seeman E, Wahner HW, Offord KP, et al. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest*. 1982; 69(6): 1302–1309, doi: [10.1172/jci110570](https://doi.org/10.1172/jci110570), indexed in PubMed: [7085876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7085876/).
 100. Mendonça ML, Pereira FA, Nogueira-Barbosa MH, et al. Increased vertebral morphometric fracture in patients with post-surgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density. *BMC Endocr Disord*. 2013; 13: 1, doi: [10.1186/1472-6823-13-1](https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-1), indexed in PubMed: [23286605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23286605/).
 101. Cipriani C, Minisola S, Bilezikian JP, et al. Vertebral Fracture Assessment in Postmenopausal Women With Postsurgical Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(5): 1303–1311, doi: [10.1210/clinem/dgab076](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab076), indexed in PubMed: [33567075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567075/).
 102. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res*. 2013; 28(11): 2277–2285, doi: [10.1002/jbmr.1979](https://doi.org/10.1002/jbmr.1979), indexed in PubMed: [23661265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23661265/).
 103. Saha S, Kandasamy D, Sharma R, et al. Nephrocalcinosis, Renal Dysfunction, and Calculi in Patients With Primary Hypoparathyroidism on Long-Term Conventional Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(4), doi: [10.1210/clinem/dgcz319](https://doi.org/10.1210/clinem/dgcz319), indexed in PubMed: [31901096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901096/).
 104. Ridder LO, Harsløf T, Sikjaer T, et al. Determinants of hypercalciuria and renal calcifications in chronic hypoparathyroidism: A cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021; 95(2): 286–294, doi: [10.1111/cen.14470](https://doi.org/10.1111/cen.14470), indexed in PubMed: [33756016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33756016/).
 105. Chen KS, Gosmanova EO, Curhan GC, et al. Five-year Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients With Hypoparathyroidism Treated With and Without rhPTH(1-84). *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(10): e3557–e3565, doi: [10.1210/clinem/dgaa490](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa490), indexed in PubMed: [32738041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738041/).
 106. Levy I, Licht C, Daneman A, et al. The Impact of Hypoparathyroidism Treatment on the Kidney in Children: Long-Term Retrospective Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11): 4106–4113, doi: [10.1210/jc.2015-2257](https://doi.org/10.1210/jc.2015-2257), indexed in PubMed: [26323021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323021/).
 107. Gosmanova EO, Chen K, Rejnmark L, et al. Risk of Chronic Kidney Disease and Estimated Glomerular Filtration Rate Decline in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther*. 2021; 38(4): 1876–1888, doi: [10.1007/s12325-021-01658-1](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01658-1), indexed in PubMed: [33687651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687651/).
 108. Gosmanova EO, Houillier P, Rejnmark L, et al. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review: Renal disease in chronic hypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021; 22(2): 297–316, doi: [10.1007/s11154-020-09613-1](https://doi.org/10.1007/s11154-020-09613-1), indexed in PubMed: [33599907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33599907/).
 109. Swartzlind O, Evans M, Spelman T, et al. Kidney Complications and Hospitalization in Patients With Chronic Hypoparathyroidism: A Cohort Study in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107(10): e4098–e4105, doi: [10.1210/clinem/dgac456](https://doi.org/10.1210/clinem/dgac456), indexed in PubMed: [35907259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35907259/).
 110. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(12): 4507–4514, doi: [10.1210/jc.2012-1808](https://doi.org/10.1210/jc.2012-1808), indexed in PubMed: [23043192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23043192/).
 111. Meola A, Vignali E, Matrone A, et al. Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41(10): 1221–1226, doi: [10.1007/s40618-018-0857-5](https://doi.org/10.1007/s40618-018-0857-5), indexed in PubMed: [29516386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29516386/).
 112. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Postsurgical hypoparathyroidism—risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res*. 2014; 29(11): 2504–2510, doi: [10.1002/jbmr.2273](https://doi.org/10.1002/jbmr.2273), indexed in PubMed: [24806578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24806578/).
 113. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(5): 822–831, doi: [10.1002/jbmr.3368](https://doi.org/10.1002/jbmr.3368), indexed in PubMed: [29281760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281760/).
 114. Forman MB, Sandler MP, Danziger A, et al. Basal ganglia calcification in postoperative hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980; 12(4): 385–390, doi: [10.1111/j.1365-2265.1980.tb02725.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1980.tb02725.x), indexed in PubMed: [7379319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7379319/).
 115. Donzuso G, Mostile G, Nicoletti A, et al. Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): related conditions and clinical features. *Neurol Sci*. 2019; 40(11): 2251–2263, doi: [10.1007/s10072-019-03998-x](https://doi.org/10.1007/s10072-019-03998-x), indexed in PubMed: [31267306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31267306/).
 116. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77(2): 200–206, doi: [10.1111/j.1365-2265.2012.04353.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04353.x), indexed in PubMed: [22288727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22288727/).
 117. Kar P, Millo T, Saha S, et al. Osteogenic Mechanisms of Basal Ganglia Calcification and its ex vivo Model in the Hypoparathyroid Milieu. *Endocrinology*. 2021; 162(4), doi: [10.1210/endo/bqab024](https://doi.org/10.1210/endo/bqab024), indexed in PubMed: [33539507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539507/).
 118. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168(6): 895–903, doi: [10.1530/EJE-12-0946](https://doi.org/10.1530/EJE-12-0946), indexed in PubMed: [23482593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23482593/).
 119. Modi S, Tripathi M, Saha S, et al. Seizures in patients with idiopathic hypoparathyroidism: effect of antiepileptic drug withdrawal on recurrence

- of seizures and serum calcium control. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170(5): 777–783, doi: [10.1530/EJE-14-0075](https://doi.org/10.1530/EJE-14-0075), indexed in Pubmed: [24648439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24648439/).
120. Phillips CG, Harnett MT, Chen W, et al. Calcium-sensing receptor activation depresses synaptic transmission. *J Neurosci.* 2008; 28(46): 12062–12070, doi: [10.1523/JNEUROSCI.4134-08.2008](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4134-08.2008), indexed in Pubmed: [19005071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19005071/).
 121. Han P, Trinidad BJ, Shi J. Hypocalcemia-induced seizure: demystifying the calcium paradox. *ASN Neuro.* 2015; 7(2), doi: [10.1177/1759091415578050](https://doi.org/10.1177/1759091415578050), indexed in Pubmed: [25810356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810356/).
 122. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The Parathyroid Gland and Heart Disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2017; 13(2): 49–54, doi: [10.14797/mdcj-13-2-49](https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-49), indexed in Pubmed: [28740581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28740581/).
 123. Bollerslev J, Sjöstedt E, Rejnmark L. Cardiovascular consequences of parathyroid disorders in adults. *Ann Endocrinol (Paris).* 2021; 82(3–4): 151–157, doi: [10.1016/j.ando.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.02.003), indexed in Pubmed: [32192790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192790/).
 124. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Cardiovascular findings in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: A cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 90(4): 592–600, doi: [10.1111/cen.13927](https://doi.org/10.1111/cen.13927), indexed in Pubmed: [30589959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589959/).
 125. Tabacco G, Naciu AM, Maggi D, et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy as a New Complication of Postsurgical Chronic Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2019; 34(3): 475–481, doi: [10.1002/jbmr.3623](https://doi.org/10.1002/jbmr.3623), indexed in Pubmed: [30395692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395692/).
 126. Puliani G, Hasenmajer V, Sciarra F, et al. Impaired Immune Function in Patients With Chronic Postsurgical Hypoparathyroidism: Results of the EMPATHY Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(5): e2215–e2227, doi: [10.1210/clinem/dgab038](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab038), indexed in Pubmed: [33484559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33484559/).
 127. Pohjola S. Ocular manifestations of idiopathic hypoparathyroidism. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1962; 40: 255–265, doi: [10.1111/j.1755-3768.1962.tb02365.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1962.tb02365.x), indexed in Pubmed: [14487411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14487411/).
 128. Saha S, Gantayala SP, Aggarwal S, et al. Long-term outcome of cataract surgery in patients with idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with their calcemic status. *J Bone Miner Metab.* 2017; 35(4): 405–411, doi: [10.1007/s00774-016-0767-6](https://doi.org/10.1007/s00774-016-0767-6), indexed in Pubmed: [27465913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465913/).
 129. Arlt W, Fremerey C, Callies F, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146(2): 215–222, doi: [10.1530/eje.0.1460215](https://doi.org/10.1530/eje.0.1460215), indexed in Pubmed: [11834431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11834431/).
 130. Sikjaer T, Moser E, Rolighed L, et al. Concurrent Hypoparathyroidism Is Associated With Impaired Physical Function and Quality of Life in Hypothyroidism. *J Bone Miner Res.* 2016; 31(7): 1440–1448, doi: [10.1002/jbmr.2812](https://doi.org/10.1002/jbmr.2812), indexed in Pubmed: [26865527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26865527/).
 131. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Health-related quality of life in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 88(6): 838–847, doi: [10.1111/cen.13593](https://doi.org/10.1111/cen.13593), indexed in Pubmed: [29520810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520810/).
 132. Büttner M, Locati LD, Pinto M, et al. Quality of Life in Patients With Hypoparathyroidism After Treatment for Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(12), doi: [10.1210/clinem/dgaa597](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa597), indexed in Pubmed: [32918085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918085/).
 133. Hepsten S, Akhanli P, Sakiz D, et al. The effects of patient and disease-related factors on the quality of life in patients with hypoparathyroidism. *Arch Osteoporos.* 2020; 15(1): 75, doi: [10.1007/s11657-020-00759-8](https://doi.org/10.1007/s11657-020-00759-8), indexed in Pubmed: [32430780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430780/).
 134. Brod M, Waldman LT, Smith A, et al. Assessing the Patient Experience of Hypoparathyroidism Symptoms: Development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Symptom (HPES-Symptom). *Patient.* 2020; 13(2): 151–162, doi: [10.1007/s40271-019-00388-5](https://doi.org/10.1007/s40271-019-00388-5), indexed in Pubmed: [31552607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31552607/).
 135. Almquist M, Ivarsson K, Nordenström E, et al. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2018; 105(10): 1313–1318, doi: [10.1002/bjs.10843](https://doi.org/10.1002/bjs.10843), indexed in Pubmed: [29663312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663312/).
 136. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, et al. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: A population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 90(2): 285–292, doi: [10.1111/cen.13895](https://doi.org/10.1111/cen.13895), indexed in Pubmed: [30375660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30375660/).
 137. Leibson C, Clarke BL, Ransom JE, et al. Medical care costs for persons with and without prevalent hypoparathyroidism: a population-based study (Abstract SA1071). *J Bone Miner Res.* 2011; 26: S183.
 138. Hadker N, Egan J, Sanders J, et al. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. *Endocr Pract.* 2014; 20(7): 671–679, doi: [10.4158/EP13328](https://doi.org/10.4158/EP13328). OR, indexed in Pubmed: [24449664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24449664/).
 139. Chen K, Krasner A, Li N, et al. Clinical burden and healthcare resource utilization among patients with chronic hypoparathyroidism, overall and by adequately vs not adequately controlled disease: a multi-country chart review. *J Med Econ.* 2019; 22(11): 1141–1152, doi: [10.1080/13696998.2019.1624081](https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1624081), indexed in Pubmed: [31124721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31124721/).
 140. Siggekkow H, Clarke BL, Germak J, et al. Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020; 92(2): 159–168, doi: [10.1111/cen.14128](https://doi.org/10.1111/cen.14128), indexed in Pubmed: [31721256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31721256/).
 141. Hamdy NAT, Decallonne B, Evenepoel P, et al. Burden of illness in patients with chronic hypoparathyroidism not adequately controlled with conventional therapy: a Belgium and the Netherlands survey. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44(7): 1437–1446, doi: [10.1007/s40618-020-01442-y](https://doi.org/10.1007/s40618-020-01442-y), indexed in Pubmed: [33128157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33128157/).
 142. Hannan FM, Thakker RV. Investigating hypocalcaemia. *BMJ.* 2013; 346: f2213, doi: [10.1136/bmj.f2213](https://doi.org/10.1136/bmj.f2213), indexed in Pubmed: [23661111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23661111/).
 143. Misiorowski W. [Badania laboratoryjne]. In: Lorenc RC, Olszyński WP, ed. [Osteoporoza. Poradnik dla lekarzy]. Wydawnictwo Biuro Gamma, Warsaw 2006: 23–26.
 144. Hannan FM, Thakker RV. Investigating hypocalcaemia. *BMJ.* 2013; 346: f2213, doi: [10.1136/bmj.f2213](https://doi.org/10.1136/bmj.f2213), indexed in Pubmed: [23661111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23661111/).
 145. Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993; 22(2): 363–375, indexed in Pubmed: [8325292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8325292/).
 146. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6): 2313–2324, doi: [10.1210/jc.2015-3910](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3910), indexed in Pubmed: [26938200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26938200/).
 147. Babey M, Brandi ML, Shoback D. Conventional Treatment of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47(4): 889–900, doi: [10.1016/j.ecl.2018.07.012](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.012), indexed in Pubmed: [30390820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390820/).
 148. Pudowski P, Kos-Kudla B, Walczak M, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients.* 2023; 15(3), doi: [10.3390/nu15030695](https://doi.org/10.3390/nu15030695), indexed in Pubmed: [36771403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36771403/).
 149. Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicari MJ, et al. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med.* 1987; 317(9): 532–536, doi: [10.1056/NEJM198708273170903](https://doi.org/10.1056/NEJM198708273170903), indexed in Pubmed: [3614304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3614304/).
 150. Heaney RP, Dowell MS, Bierman J, et al. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20(3): 239–246, doi: [10.1080/07315724.2001.10719038](https://doi.org/10.1080/07315724.2001.10719038), indexed in Pubmed: [11444420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11444420/).
 151. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res.* 1988; 3(3): 253–258, doi: [10.1002/jbmr.5650030303](https://doi.org/10.1002/jbmr.5650030303), indexed in Pubmed: [3213620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3213620/).
 152. Milman S, Epstein EJ. Proton pump inhibitor-induced hypocalcemic seizure in a patient with hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011; 17(1): 104–107, doi: [10.1002/jbmr.5650030303](https://doi.org/10.1002/jbmr.5650030303), indexed in Pubmed: [21041166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21041166/).
 153. Zaya N, Woodson G. Proton Pump Inhibitor Suppression of Calcium Absorption Presenting as Respiratory Distress in a Patient with Bilateral Laryngeal Paralysis and Hypocalcemia. *Ear Nose Throat J.* 2010; 89(2): 78–80, doi: [10.1177/014556131008900209](https://doi.org/10.1177/014556131008900209), indexed in Pubmed: [20155676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20155676/).
 154. Hefti E, Trechsel U, Fleisch H, et al. Nature of calcemic effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in experimental hypoparathyroidism. *Am J Physiol.* 1983; 244(4): E313–E316, doi: [10.1152/ajpendo.1983.244.4.E313](https://doi.org/10.1152/ajpendo.1983.244.4.E313), indexed in Pubmed: [6687659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6687659/).
 155. Stamp TC. Calcitriol dosage in osteomalacia, hypoparathyroidism and attempted treatment of myositis ossificans progressiva. *Curr Med Res Opin.* 1981; 7(5): 316–336, doi: [10.1185/03007998109114276](https://doi.org/10.1185/03007998109114276), indexed in Pubmed: [6894416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6894416/).
 156. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, et al. Biological activity of 1alpha-hydroxycholecalciferol, a synthetic analog of the hormonal form of vitamin D3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1973; 70(8): 2248–2252, doi: [10.1073/pnas.70.8.2248](https://doi.org/10.1073/pnas.70.8.2248), indexed in Pubmed: [4365368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4365368/).
 157. Halabe A, Arie R, Mimran D, et al. Hypoparathyroidism—a long-term follow-up experience with 1 alpha-vitamin D3 therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 40(3): 303–307, doi: [10.1111/j.1365-2265.1994.tb03923.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb03923.x), indexed in Pubmed: [8187292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8187292/).
 158. Kooh SW, Fraser D, DeLuca HE, et al. Treatment of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism with metabolites of vitamin D: evidence for impaired conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med.* 1975; 293(17): 840–844, doi: [10.1056/NEJM197510232931702](https://doi.org/10.1056/NEJM197510232931702), indexed in Pubmed: [170516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/170516/).
 159. Quack I, Zwernemann C, Weiner SM, et al. Dihydroxycholesterol therapy for hypoparathyroidism: consequences of inadequate monitoring. Five cases and a review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005; 113(7): 376–380, doi: [10.1055/s-2005-865724](https://doi.org/10.1055/s-2005-865724), indexed in Pubmed: [16025398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16025398/).
 160. Russell RG, Smith R, Walton RJ, et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol and 1alpha-hydroxycholecalciferol in hypoparathyroidism. *Lancet.* 1974; 2(7871): 14–17, doi: [10.1016/s0140-6736\(74\)91348-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91348-8), indexed in Pubmed: [4134407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4134407/).
 161. Kanis JA, Russell RG. Rate of reversal of hypercalcaemia and hypercalcaemia induced by vitamin D and its 1alpha-hydroxylated derivatives. *Br Med J.* 1977; 1(6053): 78–81, doi: [10.1136/bmj.1.6053.78](https://doi.org/10.1136/bmj.1.6053.78), indexed in Pubmed: [832019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/832019/).
 162. Porter RH, Cox BG, Heaney D, et al. Treatment of hypoparathyroid patients with chlorthalidone. *N Engl J Med.* 1978; 298(11): 577–581, doi: [10.1056/NEJM197803162981101](https://doi.org/10.1056/NEJM197803162981101), indexed in Pubmed: [628374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/628374/).
 163. Santos F, Smith MJ, Chan JC. Hypercalcaemia associated with long-term administration of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3). Action of hydro-

- chlorothiazide. *Am J Dis Child*. 1986; 140(2): 139–142, doi: [10.1001/archpedi.1986.02140160057032](https://doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140160057032), indexed in Pubmed: 3753816.
164. Glusko P, Sewerynek E, Misiorowski W, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland. Update 2022. *Endokrynol Pol*. 2023; 74(1): 5–15, doi: [10.5603/Epa.2023.0012](https://doi.org/10.5603/Epa.2023.0012), indexed in Pubmed: 36847720.
 165. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, et al. Hypoparathyroid Study Group. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(10): 2358–2370, doi: [10.1002/jbmr.470](https://doi.org/10.1002/jbmr.470), indexed in Pubmed: 21773992.
 166. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1(4): 275–283, doi: [10.1016/S2213-8587\(13\)70106-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70106-2), indexed in Pubmed: 24622413.
 167. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(1): 137–144, doi: [10.1210/jc.2012-2984](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2984), indexed in Pubmed: 23162103.
 168. Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, et al. Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(11): 5136–5147, doi: [10.1210/jc.2019-01010](https://doi.org/10.1210/jc.2019-01010), indexed in Pubmed: 31369089.
 169. Rubin MR, Cusano NE, Fan WW, et al. Therapy of Hypoparathyroidism With PTH(1-84): A Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(7): 2742–2750, doi: [10.1210/jc.2015-4135](https://doi.org/10.1210/jc.2015-4135), indexed in Pubmed: 27144931.
 170. Tay YKD, Tabacco G, Cusano NE, et al. Therapy of Hypoparathyroidism With rhPTH(1-84): A Prospective, 8-Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(11): 5601–5610, doi: [10.1210/jc.2019-00893](https://doi.org/10.1210/jc.2019-00893), indexed in Pubmed: 31310310.
 171. Tabacco G, Tay YKD, Cusano NE, et al. Quality of Life in Hypoparathyroidism Improves With rhPTH(1-84) Throughout 8 Years of Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(7): 2748–2756, doi: [10.1210/jc.2018-02430](https://doi.org/10.1210/jc.2018-02430), indexed in Pubmed: 30776291.
 172. Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev*. 2016; 96(2): 449–547, doi: [10.1152/physrev.00027.2015](https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2015), indexed in Pubmed: 26887676.
 173. Misiorowski W. Metabolizm wapniowy i kostny w czasie ciąży i laktacji. In: Jacha R, Jakimiuk A, Krzyczkowska-Sendrakowska A. ed. *Endokrynologia ginekologiczna. Część III: Powikłania endokrynologiczne ciąży. Echokompendium*, Gdynia 2022: 137–156.
 174. Schnatz PE, Curry SL. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv*. 2002; 57(6): 365–376, doi: [10.1097/00006254-200206000-00022](https://doi.org/10.1097/00006254-200206000-00022), indexed in Pubmed: 12140371.
 175. Truong MT, Lalakea ML, Robbins P, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: a case series and review. *Laryngoscope*. 2008; 118(11): 1966–1969, doi: [10.1097/MLG.0b013e318180276f](https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318180276f), indexed in Pubmed: 18758377.
 176. Hatswell BL, Allan CA, Teng J, et al. Management of hypoparathyroidism in pregnancy and lactation - A report of 10 cases. *Bone Rep*. 2015; 3: 15–19, doi: [10.1016/j.bonr.2015.05.005](https://doi.org/10.1016/j.bonr.2015.05.005), indexed in Pubmed: 28377963.
 177. Khan AA, Clarke B, Rejnmark L, et al. Management of endocrine disease: Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management. *Eur J Endocrinol*. 2019; 180(2): R37–R44, doi: [10.1530/EJE-18-0541](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0541), indexed in Pubmed: 30444723.
 178. Hartogsohn EAR, Khan AA, Kjaersulf LU, et al. Changes in treatment needs of hypoparathyroidism during pregnancy and lactation: A case series. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020; 93(3): 261–268, doi: [10.1111/cen.14212](https://doi.org/10.1111/cen.14212), indexed in Pubmed: 32350890.
 179. Wang JJ, Wang Ou, Wang YB, et al. Changes in Serum Calcium and Treatment of Hypoparathyroidism During Pregnancy and Lactation: A Single-center Case Series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(12): e5054–e5063, doi: [10.1210/clinem/dgab530](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab530), indexed in Pubmed: 34279662.
 180. Alikasifoglu A, Gonc EN, Yalcin E, et al. Neonatal hyperparathyroidism due to maternal hypoparathyroidism and vitamin D deficiency: a cause of multiple bone fractures. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005; 44(3): 267–269, doi: [10.1177/000992280504400312](https://doi.org/10.1177/000992280504400312), indexed in Pubmed: 15821853.
 181. Demirel N, Aydin M, Zenciroglu A, et al. Hyperparathyroidism secondary to maternal hypoparathyroidism and vitamin D deficiency: an uncommon cause of neonatal respiratory distress. *Ann Trop Paediatr*. 2009; 29(2): 149–154, doi: [10.1179/146532809X440770](https://doi.org/10.1179/146532809X440770), indexed in Pubmed: 19460269.
 182. Marcucci G, Altieri P, Benvenega S, et al. "Hypoparathyroidism Working Group" affiliated to the Italian Society of Endocrinology (S.I.E.). Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in pregnancy: an Italian retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16(1): 421, doi: [10.1186/s13023-021-02053-3](https://doi.org/10.1186/s13023-021-02053-3), indexed in Pubmed: 34627337.
 183. Seki K, Osada H, Yasuda T, et al. Pseudohypoparathyroidism type 1b in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1999; 47(4): 278–280, doi: [10.1159/000010122](https://doi.org/10.1159/000010122), indexed in Pubmed: 10352393.
 184. Ochiai D, Uchino H, Ikeda T, et al. Pseudohypoparathyroidism type 1a in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2013; 33(8): 900, doi: [10.3109/01443615.2013.834302](https://doi.org/10.3109/01443615.2013.834302), indexed in Pubmed: 24219739.
 185. Caplan RH, Wickus GG. Reduced calcitriol requirements for treating hypoparathyroidism during lactation. A case report. *J Reprod Med*. 1993; 38(11): 914–918, indexed in Pubmed: 8277494.
 186. Sweeney LL, Malabanan AO, Rosen H. Decreased calcitriol requirement during pregnancy and lactation with a window of increased requirement immediately post partum. *Endocr Pract*. 2010; 16(3): 459–462, doi: [10.4158/EP09337.CR](https://doi.org/10.4158/EP09337.CR), indexed in Pubmed: 20061285.
 187. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2019; 380(18): 1738–1747, doi: [10.1056/NEJMcp1800213](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1800213), indexed in Pubmed: 31042826.
 188. Barakat AJ, Raygada M, Rennert OM. Barakat syndrome revisited. *Am J Med Genet A*. 2018; 176(6): 1341–1348, doi: [10.1002/ajmg.a.38693](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38693), indexed in Pubmed: 29663634.
 189. Gylling M, Kääriäinen E, Väisänen R, et al. The hypoparathyroidism of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy protective effect of male sex. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(10): 4602–4608, doi: [10.1210/jc.2003-03070](https://doi.org/10.1210/jc.2003-03070), indexed in Pubmed: 14557429.
 190. Allgrove J, Shaw NJ. (eds.). *Calcium and bone disorders in children and adolescents*. 2nd revised ed. Karger, Basel (Switzerland) 2015.
 191. Hannan FM, Thakker RV. Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013; 27(3): 359–371, doi: [10.1016/j.beem.2013.04.007](https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.04.007), indexed in Pubmed: 23856265.
 192. Kinoshita Y, Hori M, Taguchi M, et al. Functional activities of mutant calcium-sensing receptors determine clinical presentations in patients with autosomal dominant hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(2): E363–E368, doi: [10.1210/jc.2013-3430](https://doi.org/10.1210/jc.2013-3430), indexed in Pubmed: 24297799.
 193. Demidchik YE, Demidchik EP, Reiners C, et al. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus. *Ann Surg*. 2006; 243(4): 525–532, doi: [10.1097/01.sla.0000205977.74806.0b](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000205977.74806.0b), indexed in Pubmed: 16552205.
 194. Nordenström E, Bergenfelz A, Almquist M. Permanent Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy in Children: Results from a National Registry. *World J Surg*. 2018; 42(9): 2858–2863, doi: [10.1007/s00268-018-4552-7](https://doi.org/10.1007/s00268-018-4552-7), indexed in Pubmed: 29470698.
 195. Wu SY, Chiang YJ, Fisher SB, et al. Risks of Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy in Children: A 21-Year Experience in a High-Volume Cancer Center. *World J Surg*. 2020; 44(2): 442–451, doi: [10.1007/s00268-019-05231-4](https://doi.org/10.1007/s00268-019-05231-4), indexed in Pubmed: 31686157.
 196. de Jong M, Nounou H, Rozalén García V, et al. Children are at a high risk of hypocalcaemia and hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *J Pediatr Surg*. 2020; 55(7): 1260–1264, doi: [10.1016/j.jpedsurg.2019.06.027](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.06.027), indexed in Pubmed: 31383578.
 197. Arganbright JM, Tracy M, Feldt M, et al. Postoperative Hypocalcemia following Non-Cardiac Surgical Procedures in Children with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Genes (Basel)*. 2022; 13(10), doi: [10.3390/genes13101905](https://doi.org/10.3390/genes13101905), indexed in Pubmed: 36292790.
 198. Winer KK, Ye S, Ferré EMN, et al. Therapy with PTH 1-34 or calcitriol and calcium in diverse etiologies of hypoparathyroidism over 27 years at a single tertiary care center. *Bone*. 2021; 149: 115977, doi: [10.1016/j.bone.2021.115977](https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115977), indexed in Pubmed: 33932619.
 199. Root AW, Levine MA. One half-century of advances in the evaluation and management of disorders of bone and mineral metabolism in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2023; 36(2): 105–118, doi: [10.1515/jpem-2022-0624](https://doi.org/10.1515/jpem-2022-0624), indexed in Pubmed: 36636022.
 200. Winer KK, Kelly A, Johns A, et al. Long-Term Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy in Children with Hypoparathyroidism. *J Pediatr*. 2018; 203: 391–399.e1, doi: [10.1016/j.jpeds.2018.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.010), indexed in Pubmed: 30470382.
 201. Borysewicz-Sańczyk H, Sawicka B, Michalak J, et al. Case report: a 10-year-old girl with primary hypoparathyroidism and systemic lupus erythematosus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33(9): 1231–1235, doi: [10.1515/jpem-2020-0015](https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0015), indexed in Pubmed: 32866121.
 202. Saraff V, Rothenbuhler A, Höglér W, et al. Continuous Subcutaneous Recombinant Parathyroid Hormone (1-34) Infusion in the Management of Childhood Hypoparathyroidism Associated with Malabsorption. *Horm Res Paediatr*. 2018; 89(4): 271–277, doi: [10.1159/000479867](https://doi.org/10.1159/000479867), indexed in Pubmed: 28926829.
 203. Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I, et al. Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(11): 3308–3312, doi: [10.1210/jc.2011-1359](https://doi.org/10.1210/jc.2011-1359), indexed in Pubmed: 21865375.
 204. Tuli G, Buganza R, Tessaris D, et al. Teriparatid (rhPTH 1-34) treatment in the pediatric age: long-term efficacy and safety data in a cohort with genetic hypoparathyroidism. *Endocrine*. 2020; 67(2): 457–465, doi: [10.1007/s12020-019-02128-z](https://doi.org/10.1007/s12020-019-02128-z), indexed in Pubmed: 31705387.

205. Peacock M. Hypoparathyroidism and the Kidney. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47(4): 839–853, doi: [10.1016/j.ecl.2018.07.009](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.009), indexed in Pubmed: [30390817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390817/).
206. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 8(8): CD006023, doi: [10.1002/14651858.CD006023.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006023.pub3), indexed in Pubmed: [30132304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132304/).
207. [Leczenie parykalcytolem wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8). Załącznik B.69.] http://www.archiwum.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/03/B.69.-nowy_od_03.2015.docx.
208. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10: N25.8). Załącznik B.39. http://www.archiwum.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.39._nowy-od-07.2014.docx.
209. Eckardt KU, Kasiske BL. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009; 76113(113): S1–S130, doi: [10.1038/ki.2009.188](https://doi.org/10.1038/ki.2009.188), indexed in Pubmed: [19644521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644521/).
210. Gallo Marin B, Aghagoli G, Hu SL, et al. Calciphylaxis and Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2023; 81(2): 232–239, doi: [10.1053/j.ajkd.2022.06.011](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.06.011), indexed in Pubmed: [35970430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35970430/).
211. Drücke TB, Touam M. Calcium balance in haemodialysis—do not lower the dialysate calcium concentration too much (con part). *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(10): 2990–2993, doi: [10.1093/ndt/gfp365](https://doi.org/10.1093/ndt/gfp365), indexed in Pubmed: [19666667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19666667/).
212. Alfieri C, Mattinzoli D, Messa P. Tertiary and Postrenal Transplantation Hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021; 50(4): 649–662, doi: [10.1016/j.ecl.2021.08.004](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.08.004), indexed in Pubmed: [34774239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34774239/).
213. Lopes MP, Kliemann BS, Bini IB, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications. *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60(6): 532–536, doi: [10.1590/2359-399700000021](https://doi.org/10.1590/2359-399700000021), indexed in Pubmed: [27901178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27901178/).
214. Bastepe M. Genetics and epigenetics of parathyroid hormone resistance. *Endocr Dev.* 2013; 24: 11–24, doi: [10.1159/000342494](https://doi.org/10.1159/000342494), indexed in Pubmed: [23392091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392091/).
215. Bastepe M, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism, Albright's hereditary osteodystrophy, and progressive osseous heteroplasia: disorders caused by inactivating GNAS mutations. In: Jameson JL, DeGroot LJ, ed. *Endocrinology*. 7th ed. Elsevier, Philadelphia, PA 2016: 1147–1159.
216. Lemos MC, Thakker RV. GNAS mutations in Pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders. *Hum Mutat.* 2015; 36(1): 11–19, doi: [10.1002/humu.22696](https://doi.org/10.1002/humu.22696), indexed in Pubmed: [25219572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25219572/).
217. Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19(6): 443–451, doi: [10.1097/MED.0b013e32835a255c](https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32835a255c), indexed in Pubmed: [23076042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076042/).
218. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14(8): 476–500, doi: [10.1038/s41574-018-0042-0](https://doi.org/10.1038/s41574-018-0042-0), indexed in Pubmed: [29959430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959430/).
219. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(10): 3020–3030, doi: [10.1210/jc.2011-1048](https://doi.org/10.1210/jc.2011-1048), indexed in Pubmed: [21816789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21816789/).
220. Akin L, Kurtoglu S, Yildiz A, et al. Vitamin D deficiency rickets mimicking pseudohypoparathyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010; 2(4): 173–175, doi: [10.4274/jcrpe.v2i4.173](https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i4.173), indexed in Pubmed: [21274319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21274319/).
221. Neary NM, El-Maouche D, Hopkins R, et al. Development and treatment of tertiary hyperparathyroidism in patients with pseudohypoparathyroidism type 1B. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 3025–3030, doi: [10.1210/jc.2012-1655](https://doi.org/10.1210/jc.2012-1655), indexed in Pubmed: [22736772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22736772/).
222. Mouallem M, Shaharabany M, Weintrob N, et al. Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type 1a, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of G α . *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68(2): 233–239, doi: [10.1111/j.1365-2265.2007.03025.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03025.x), indexed in Pubmed: [17803690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17803690/).