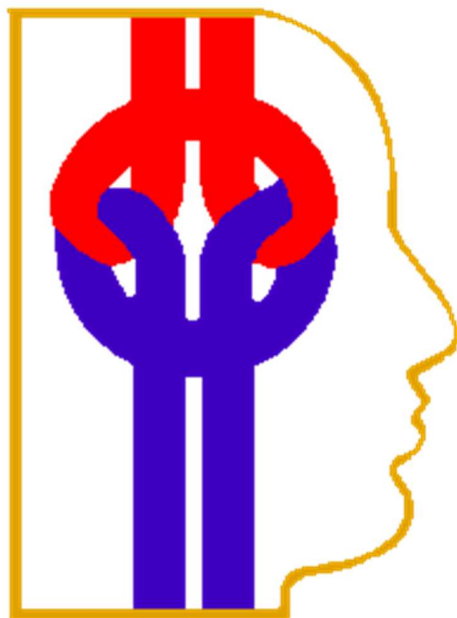


**ПРЕПОРЪКИ
ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА
ПАРАЩИТОВИДНИТЕ ЖЛЕЗИ**

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



СОФИЯ, 2025

Съдържание:

1. Първичен хиперпаратиреоидизъм	5
Резюме на препоръките	5
1. Определение	5
2. Етиология и патогенеза	5
3. Честота	5
4. Клинична изява	6
5. Диагноза и диференциална диагноза	7
Диференциална диагноза на хиперкалциемията	8
Диференциална диагноза на повишения ПТХ	8
6. Лечение	9
7. Проследяване	10
8. ПХПТ и бременност	11
Вторичен хиперпаратиреоидизъм	12
Резюме на препоръките	12
Препоръки относно специфични минерални нарушения при ВХПТ и ХБЗ	13
Хипопаратиреоидизъм	16
Резюме на препоръките	16
Определение	17
Етиология и честота	17
Клинична изява	18
Поставяне на диагнозата	18
Лечение на хроничен хипопаратиреоидизъм	19
Лечение на хипокалциемията	19
Приложение на калциеви препарати/висококалциева диета	19
Активни метаболити на витамин Д	20
Контрол на хиперфосфатемията	20
Други	20
Лечение на остра хипокалциемия	21
Бременност и кърмене	21
Проследяване	22
Книгопис:	22
Колектив	26

* Клас на препоръките

Класове на препоръките		
Клас I	Препоръчва се	Ползи >>> потенциален риск и недостатъци
Клас IIa	Трябва да се вземе предвид	Ползи >> потенциален риск и недостатъци
Клас IIb	Може да се вземе предвид	Ползи >= потенциален риск и недостатъци
Клас III	Не се препоръчва	Липса на полза/потенциална увреда

** Ниво на достоверност

Нива на достоверност		
Ниво A	Високо ниво на достоверност	Данни, получени от множество рандомизирани клинични проучвания или мета-анализи
Ниво B	Умерено/Ниско ниво на достоверност	Данни, получени от единично рандомизирано клинично проучване или нерандомизирани проучвания
Ниво C	Много ниско ниво на достоверност	Данни, получени от малки проучвания, консенсуси или експертни мнения

1. Първичен хиперпаратиреоидизъм

Резюме на препоръките

1. Първичен хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) е вероятен при повишено серумно калциево ниво и неадекватно висок паратхормон. Налице са и нормокалциемични форми на ПХПТ.	-	-
2. Най-честата причина е аденом на паратиреоидна жлеза. Диференциалната диагноза включва хиперплазия на повече от една ПЩЖ, паратиреоиден карцином, фамилна хипокалциурична хиперкалциемия. Диагностицирането на заболяването при млади лица изисква допълнителни изследвания за изключване на фамилна форма на заболяването.	-	-
3. През последните десетилетия нараства честотата на безсимптомен ПХПТ	-	-
4. Диагнозата изисква двукратно измерен серумен калций над 2.62 mmol/L и високо нормален или повишен ПТХ. Задължително е изследване на неорганични фосфати, бъбречна функция, калциурия и ниво на витамин Д. Прилагат се образни изследвания – ехография на шийна област, СПЕКТ-КТ с 99Тс-MIBI, при необходимост тънкоиглена пункционна биопсия с изследване на ниво на ПТХ в смив от иглата.	II	B
5. Метод за лечение на първи избор е паратиреоидектомия след приключване на локализационната диагностика. Операция се препоръчва при: Серумен калций с 0.25 mmol/L над горна референтна граница; КМП при DXA на лумбални прешлени, проксимален фемур или дистална 1/3 на радиус $\leq$ -2.5; Вертебрална фрактура, визуализирана чрез рентгенография, СТ, MRI или VFA; Креатининов клирънс <60 ml/min; 24-часова калциурия >6.25 mmol при жени и >7.5 mmol за мъже; Нефролитиаза или нефрокалциноза; или възраст <50 години. Паратиреоидектомия може да се предприеме и при пациенти, които не отговарят на горепосочените критерии, при условие, че липсват контраиндикации за хирургична интервенция. Случаите, при които не е предприето оперативно лечение, подлежат на проследяване.	II	B
6. Критерий за излекуване е нормализиране на показателите на калциево-фосфорната обмяна към шестия месец след операцията.	II	B

1. Определение

Първичният хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) е ендокринно нарушение, което се характеризира с повишено серумно ниво на калций, понижено ниво на неорганични фосфати и неадекватно висок на нивото на калция паратхормон (ПТХ). Засяга по-често жени, като отношението между двата пола е 3:1. Зачестява с напредване на възрастта с пик през пето-шесто десетилетие.

2. Етиология и патогенеза

Най-честата причина за ПХПТ е единичен доброкачествен паратиреоиден аденом (80-90% от случаите). По-рядко се среща засягане на повече от една ПЩЖ - хиперплазия или множествени аденоми, което е характерно за фамилните форми на ПХПТ (10% от случаите). Паратиреоидният карцином е отговорен за по-малко от 1% от всички случаи на ПХПТ.

При повечето пациенти заболяването протича спорадично, без фамилна обремененост за ПХПТ или други ендокринни заболявания. Познати са малко рискови фактори, като външно облъчване в шийната област, особено в детската възраст. Паратиреоидните тумори възникват в резултат на генетични дефекти на различни растежни фактори, протоонкогени или тумор супресорни гени.

Фамилните форми на ПХПТ се срещат по-рядко - средно в около 5-10% от случаите, като част от различни генетични синдроми. В това число множествена ендокринна неоплазия тип 1 (MEN1), MEN 2A, хиперпаратиреоидизъм с тумори на челюстта (HPT-JT синдром), фамилен изолиран ПХПТ (ФИХПТ), фамилна хипокалциурична хиперкалциемия (ФХХ), тежък неонатален хиперпаратиреоидизъм.

ПХПТ се развива в резултат на автономно разрастване на паратиреоидните жлези, което води до повишена секреция на ПТХ, или вследствие на клетъчна пролиферация при нормална секреция. При паратиреоидния аденом паратиреоидните клетки показват по-малка чувствителност към инхибиращото действие на калция с последващо развитие на хиперкалциемия, за разлика от хиперплазираните ПЩЖ, където увеличеният брой парациотовидни клетки запазват нормалната си чувствителност.

3. Честота

През последните десетилетия е установено нарастване в честотата на ПХПТ, дължащо се основно на въведените биохимични скринингови програми, включващи рутинно измерване на серумния калций. Като резултат се увеличава броят на диагностицираните асимптоматични форми на заболяването. Така например честотата на ПХПТ в САЩ преди започването на рутинно калциево проследяване е била 17.4/100 000 население, а след това – 84.1/100 000. В Европа асимптоматичният ПХПТ показва честота между 3.6% и 13.9% (Норвегия) сред постменопаузални жени в зависимост от използваните биохимични критерии. Редица други проучвания също показват значимо увеличаване на честотата на

заболяването след въвеждане на биохимичния скрининг. В развитите страни приблизително 85% от пациентите са с асимптоматична форма на заболяването, а 20% - с бъбречни увреждания, скелетни усложнения или симптоматична хиперкалциемия. В развиващите се страни, където рутинното изследване на серумен калций е слабо застъпено, по-голямата част от пациентите имат симптоматичен ПХПТ.

4. Клинична изява

ПХПТ се подразделя на 3 клинични фенотипа: симптоматичен, асимптоматичен и нормокалциемичен.

Клиничните прояви на класическия симптоматичен ПХПТ се дължат на хроничната хиперкалциемия и включват полиурия, полидипсия, астено-адинамия, проксимална мускулна слабост, констипация, анорексия, гадене, дехидратация. Основните органи и системи, които се засягат, са бъбреци, кости, стомашно-чревен тракт и ЦНС. Типична проява е остеопороза със субпериостална костна резорбция и нарушена минерализацията на скелета, като се засяга предимно кортикалната кост. В черепните кости процесът на деминерализация води до изтъняване по типа „сол и пипер“. На места се разраства фиброзна тъкан в медуларните пространства и се развива т.нар. *osteitis fibrosa cystica* с характерните костни кисти и кафяви костни тумори. Костните лезии се изявяват клинично с болки, скелетни деформации и патологични фрактури. Хиперкалциемията уврежда бъбреците и води до развитие на нефролитиоза и нефрокалциноза с намаляване на бъбречната функция. Налице са и прояви от стомашно-чревния тракт – коремна болка, констипация, пептични язви и панкреатит, в резултат на стимулираната секреция на гастрин. Други характерни прояви на симптоматичния ПХПТ са невропсихични нарушения - лесна уморяемост, тревожност, намалена концентрация, нарушена когнициция, както и кардиологични усложнения (повишено артериално налягане, левокамерна хипертрофия, калциеви отлагания по клапните платна, скъсен QT интервал и риск от ритъмни нарушения).

При тежки форми на заболяването съществува опасност от развитие на хиперкалциемични кризи, характеризиращи се със засилване на невропсихичните прояви до сомнолентност и кома, задълбочаване на дехидратацията и развитие на остра бъбречна недостатъчност с олиго-/анурия. Високостепенната хиперкалциемия увеличава и риска от ритъмни нарушения.

Асимптоматичният ПХПТ е най-често срещаната форма на заболяването. Протича без наличие на клинични прояви на хиперкалциемия, при типична биохимична констелация за ПХПТ. Обикновено се установява при биохимичен изследвания по друг повод и характеризира с лекостепенна хиперкалциемия. Разделя се на две форми: с увреждане на таргетните органи и без увреждане на таргетните органи след стандартна оценка.

Друга форма на ПХПТ е т.н. нормокалциемичен ПХПТ (НПХПТ). Описан за първи път през 60-те години на миналия век, той се характеризира с нормални стойности на общия и йонизирания калций и повишени нива на ПТХ при липса на вторични причини за това (вит. Д дефицит, малабсорбционен синдром, бъбречна недостатъчност, метаболитни костни заболявания, антирезорбтивни препарати, литий, диуретици и др). Може да протича както симптоматично, така и асимптоматично.

5. Диагноза и диференциална диагноза

Диагнозата е биохимична и се основава на съчетанието на хиперкалциемия с ниво на коригиран общ серумен калций над 2.62 mmol/l или йонизиран калций над 1.3 mmol/l и висок или високо нормален серумен ПТХ при най-малко две изследвания през интервал от поне 2 седмици. Препоръчително е да се използват второ и трето поколение методи за измерване на ПТХ. Определянето на йонизиран калций е още по-уместно, когато общият серумен калций е нормален, но нивото на ПТХ е повишено.

За оценка на пациенти с ПХПТ е задължително изследването на неорганични фосфати, които са ниски или долногранични, бъбречна функция с гломерулна филтрация, ниво на 25(OH)D и 24-часова калциева екскреция. Заболяването е по-активно при недостиг (25(OH)D 20-30 ng/mL) или дефицит (25(OH)D < 20 ng/mL) на витамин D. Необходима е оценка за налични усложнения: измерване на КМП чрез DXA на лумбални прешлени, проксимален фемур и дистална трета на радиус; рентгенография, СТ, MRI или VFA за визуализиране на вертебрални фрактури; изследване на маркери за костен обмен; коремна ехография, рентгенография или СТ за определяне на наличието на нефролитиаза или нефрокалциноза.

След потвърждаване на диагнозата ПХПТ е необходимо локализиране на абнормните ПЩЖ. Образните методи нямат роля в диагностицирането на ПХПТ, а помагат при планиране на евентуално оперативно лечение. Най-висока чувствителност има ехографското изследване на шийна област, 99mTc-MIBI сцинтиграфия с компютърна томография (SPECT-CT), четириизмерна контрастно-усилена компютърна томография (4DSeCT) на шийна област и медиастиnum. Други по-нови методи за локализация на ПТА са магнитнорезонансната томография (MRI) и позитронно-емисионна томография с 18F-флуорохолин и компютърна томография (18F-FCH PET/CT).

При визуализиране на формация, суспектна за патологично променена ПЩЖ, е възможно извършване на тънкоиглена биопсия под ехографски контрол с цитологично изследване и/или биохимично изследване ниво на ПТХ. При млади пациенти с ПХПТ (<30 г.), при мултигландуларни форми, фамилна анамнеза за ПХПТ или случаи с паратиреоиден карцином е необходимо да се направят и генетични изследвания за изключване наследствени и фамилни форми на заболяването.

Диференциална диагноза на хиперкалциемията

ПТ карцином

При ПТ карцином се срещат по-високи нива на серумния калций ($> 3 \text{ mmol/L}$), ПТХ ($>40 \text{ pmol/L}$), алкална фосфатаза и креатинин, като по-често протича с хиперкалциемични кризи. По-честа е костната форма (кафяви тумори), или едновременно засягане на кости и бъбреци, с прояви на бъбречна недостатъчност. Характерни за злокачествен процес са големи размери на туморната формация, локални лимфни метастази, инвазия в околните меки тъкани и щитовидната жлеза, съдова инвазия и данни за далечни метастази.

Свързана с вит. Д хиперкалциемия - предозиране с вит. Д или негови метаболити, саркоидоза, туберкулоза, някои лимфоми.

Малигнена хиперкалциемия - повишени фосфати, алкална фосфатаза, нисък ПТХ; анамнеза за онкологично заболяване, данни за костни метастази при образните изследвания

Интотоксикация с вит. А - при лечение на акне

При други ендокринни заболявания - хипертиреоидизъм, хипокортицизъм, акромегалия, феохромоцитом

Фамилна хипокалциурична хиперкалциемия (ФХХ) - хиперкалциемия, умерено повишен ПТХ и ниски нива на калций в 24-часова диуреза, съотношение на калций към креатининов клирънс < 0.01 ; млада възраст и фамилност.

Диференциална диагноза на повишения ПТХ

Вторичен хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ)

ХБН - креатининов клирънс $<60 \text{ ml/min}$

Медикаменти (нормален или повишен калций) - тиазидни и бримкови диуретици, литий

Медикаменти (нормален или понижен калций) - Foscarnet (Foscavir), цитрат (кръвопреливане), EDTA, бифосфонати, denosumab, cisplatin

Ренална хиперкалциурия - вследствие повишена загуба на калций през бъбреците

Синдроми на малабсорбция - целиакия, възпалителни чревни заболявания, резекция на стомаха, кистична фиброза

Вит. D (25-ОН) дефицит/недостатъчност

При продължителен и тежък ВХПТ, например при терминален стадий на ХБЗ, се развива състояние на хиперкалциемия поради автономното свръхфункциониране на хиперпластичните ПЩЖ, т.нар. **третичен хиперпаратиреоидизъм**. Третичният хиперпаратиреоидизъм лесно се идентифицира, като се има предвид клиничната история на пациентите.

6. Лечение

Целта на лечението е постигане на нормални показатели на калциево-фосфорната обмяна, отстраняване на симптомите и предотвратяване на късните усложнения на заболяването.

• Хирургическо лечение: Паратиреоидектомията е най-ефективният метод за радикално лечение с 95% вероятност за пълно нормализиране на показателите на калциево-фосфорната обмяна и подобряване на костната минерална плътност (КМП). Показана е при всички случаи на симптоматичен ПХПТ и паратиреоиден карцином. При асимптоматичен ПХПТ хирургично лечение се препоръчва при установяване на един от следните критерии:

- Серумен калций ≥ 0.25 mmol/L над горна референтна граница
- КМП при DXA на лумбални прешлени, проксимален фемур или дистална 1/3 на радиус с T score ≤ -2.5
- Вертебрална фрактура, визуализирана чрез рентгенография, CT, MRI или VFA
- Креатининов клирънс <60 ml/min
- Калциурия > 6.25 mmol/24h за жени и >7.5 mmol/24h за мъже
- Нефролитиаза или нефрокалциноза
- Възраст <50 години

Паратиреоидектомията не е противопоказана при пациенти, които не отговарят на горепосочените критерии, при условие, че липсват контраиндикации за хирургична интервенция. Случаите, при които не е предприето оперативно лечение, подлежат на проследяване.

• Медикаментозно лечение: Прилага се при противопоказания за хирургично лечение, неуспешна паратиреоидектомия, персистиращо или рецидивиращо заболяване при паратиреоиден карцином. Целта е потискане на повишената секреция на ПТХ и нормализиране на нивата на калция и неорганичните фосфати. Медикаментите, които се използват са:

- Бифосфонати (Алендронат, Золедронат, Ризедронат) - постигат задържане или повишаване на КМП, като не повлияват нивата на серумния ПТХ. При по-високи дози могат да понижат серумните нива на калция. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ, креатинин, калциурия, КМП на 12 месеца. Лечението продължава около 5 години, като след този период се прави преоценка на съотношението полза/риск и се обсъжда по-нататъшното поведение.
- Калцимиметици (синакалцет) - намаляват или нормализират нивата на серумния калций, намаляват нивата на серумния ПТХ и повишават нивата на серумните фосфати. Синакалцет не повлиява костната минерална плътност при ПХПТ. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ,

- креатинин, калциурия, КМП на 12 месеца. Лечението продължава до поява на възможност за радикално лечение или неограничено.
- Витамин Д – дефицитът на вит. Д е често срещан при ПХПТ и води до задълбочаване на риска от костно увреждане и сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. Редица проучвания доказват, че заместителното лечение с вит. Д при ПХПТ води до намаляване на серумния ПТХ и подобряване на костната маса, без да повишава нивото на калция в кръвта и урината. За целта е препоръчително достигане на концентрация 30 ng/ml 25(OH)D (75 nmol/L).
 - Калций – не е необходимо ограничаване на прима на калций при пациенти с ПХПТ. Препоръчва се общ дневен прием около 1000-1200 mg.
- Алтернативни методи: Целта е разрушаване на хиперфункциониращата паратиреоидна тъкан.
 - Перкутанно склерозиране с абсолютен алкохол под ехографски контрол;
 - Перкутанна радиофреквентна, лазерна или микровълнова термоаблация;
 - Перкутанна термоаблация с високоенергиен фокусиран ултразвук.
 - Лечение на остра хиперкалциемия: Високостепенната остра хиперкалциемия (серумен калций > 3.5 mmol/L) е животозастрашаващо състояние и налага спешни терапевтични мерки, включващи:
 - Бърза рехидратация с венозни инфузии на физиологичен разтвор (200-300 ml на час), последвана от приложение на бримкови диуретици – Furosemid (20-40 mg) за усилване на калциевата екскреция;
 - Антирезорбтивни препарати – Калцитонин (4-8 UI/kg на всеки 6 часа i.v) и венозни бифосфонати - Золедронат (4 mg i.v. за 15 мин.) или Памидронат (60-90 mg за 2 часа);
 - Спешна паратиреоидектомия

7. Проследяване

Проследяването се базира на откриване на промени в концентрацията на серумния калций, значимо понижаване на минаралната костна плътност, поява на патологични фрактури или бъбречни изменения. При пациенти с ПХПТ на консервативно лечение се препоръчва:

- Изследване на нивото на общия серумен калций и 25(OH)D 1-2 пъти годишно;
- Измерване на КМП на три точки чрез двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) веднъж на 1-2 години. При съмнение за вертебрална фрактура (намаляне на ръстта, болки в гърба) се препоръчва рентгенографско изследване;
- Изследване на серумен креатинин и бъбречна функция чрез определяне на гломерулна филтрация веднъж годишно. При съмнение за нефролитиоза се

препоръчва 24-часов уринен анализ, абдоминална ехография, рентгенография или КТ.

Критерии за определяне на постоперативния терапевтичен ефект:

- Пълно излекуване е постигнато при нормализиране на показателите на калциево-фосфорната обмяна до 6 месеца след паратиреоидектомията;
- При пациентите с нормокалциемичен ПХПТ, при които персистират повишени нива на ПТХ след паратиреоидектомия, трябва да се търсят и лекуват причини за вторичен хиперпаратиреоидизъм. При липса на такива - да се преоцени възможността за персистиране на заболяването.
- Нормокалциемичният ПХПТ се смята за напълно излекуван при запазване на калций и ПТХ в референтни граници повече от 6 месеца след операция.

8. ПХПТ и бременност

ПХПТ се среща рядко по време на бременност, но действителната честота не е известна. Отчасти това е така, защото много от неспецифичните симптоми на заболяването като умора, запек, гаденето може да са прояви на бременността. Заболяването по време на бременност обикновено протича леко със стойности на коригирания серумен калций в рамките на 0.25 mmol/l от горната граница на нормата.

По време на нормална бременност нивата на общия серумен некоригиран калций падат поради увеличаването на извънклетъчния обем и намалените нива на серумния албумин. Стойностите на йонизирания калций не се променят и са подходящи за поставяне на диагноза. Налице е също намаляване на ПТХ до ниско нормални нива през първия триместър и след това стабилно покачване до средата на нормалния диапазон до термин.

Препоръки за оценка и лечение на ПХПТ по време на бременност:

- При леки случаи на ПХПТ се препоръчва поддържане на добра хидратация и проследяване на нивата на калций.
- Бифосфонати и денозумаб не трябва да се използват по време на бременност.
- Данните за употребата на синакалцет са много ограничени, поради което употребата му не се препоръчва.
- Хирургично лечение е показано за пациентки със серумен калций >0.25 mmol/L над горната граница на нормата, като трябва да се направи през втория триместър за и при липса на противопоказания.
- Като предоперативен метод за локализация се препоръчва единствено ехографията на шия.
- Ако операцията не се направи по време на бременността, новороденото трябва да бъде внимателно наблюдавано за хипокалцемию.

- Ако операцията не се направи по време на бременността, такава се препоръчва след раждането и преди следваща бременност.

Вторичен хиперпаратиреоидизъм

ВХПТ включва разнообразни състояния, общото между които е стимулирането на секрецията на ПТХ в резултат на понижаване на серумното ниво на калция с или без допълнителни патогенетични фактори. Най-честата причина за вторичен хиперпаратиреоидизъм е недостигът на витамин Д. ВХПТ се наблюдава също при малабсорбционни синдроми, но най-важен от клинична гледна точка е ВХПТ при хронично бъбречно заболяване.

ВХПТ при ХБЗ се провокира от няколко фактора, включващи дефицит на вит. Д, хипокалциемия и хиперфосфатемия. Повишените нива на FGF23 задълбочават ВХПТ чрез допълнителна редукция на нивата на $1,25(\text{OH})_2$ вит. Д (калцитриол). Дефицитът на калцитриол води до намалена чревна абсорбция на калций и може да доведе до хипокалциемия, която е главен стимул за секрецията на ПТХ. Това предизвиква пролиферация на паратиреоидните клетки, допринасяща за ВХПТ. Честотата и тежестта на ВХПТ се увеличава с отпадането на бъбречната функция и може да доведе до значителни нарушения в костната минерализация и обмен.

Сходно на оригиналните препоръки на KDIGO CKD-MBD от 2009 г., обновените препоръки от 2017 г., следват строг процес на преглед и оценка на доказателствата, на базата на систематични обзори на резултатите от клинични проучвания.

Резюме на препоръките

1. Все още не е известно оптималното ниво на ПТХ за пациентите с ХБЗ G3a - G5, които не са на диализа. Поради това, според настоящите препоръки, пациентите с прогресивно увеличаващи се или постоянно над горната нормална референтна граница на измерването нива на интактния ПТХ, е необходимо да се оценят за модифицируемите фактори, включващи хиперфосфатемия, хипокалциемия, висок прием на фосфати и дефицит на витамин Д. Следователно лечението не трябва да се базира само на една повишена стойност.	II	C
2. При пациенти в зряла възраст с ХБЗ G3a - G5, които не са на диализа не се препоръчва рутинно използване на калцитриол и витамин Д аналози. Логично е да се запази използването на калцитриол и витамин Д аналози за пациентите с ХБЗ G4-G5 с тежък и прогресиращ хиперпаратиреоидизъм.	II	C

3. При пациенти с ХБЗ, нуждаещи се от ПТХ-понижаваща терапия, се препоръчват калцимитетици, калцитриол или витамин Д аналози, или комбинация от калцимитетици с калцитриол или витамин Д аналози.	II	B
4. При персистиране на нива на ПТХ над препоръчителните би следвало да се премине към паратиреоидектомия.	II	B

Препоръки относно специфични минерални нарушения при ВХПТ и ХБЗ

1. При пациенти с хиперкалциемия се препоръчва дозата на калцитриол или друг витамин Д стерол да се редуцира или да се преустанови използването	II	B
2. При пациенти с хиперфосфатемия се предлага дозата на калцитриол или друг витамин Д стерол да се редуцира или да се преустанови използването	II	C
3. При пациенти с хипокалциемия, се предлага дозата на калцимитетиците да се намали или да се преустанови използването им в зависимост от тежестта, придружаващите медикаменти и клиничните белези и симптоми	II	C
4. При пациенти G5D се препоръчва поддържане на нивата на ПТХ между 2 и 9 пъти над горна референтна граница на използвания метод.	II	B
5. Ако нивата на интактния ПТХ спаднат до под два пъти спрямо горната граница на нормата за съответния метод на изследване, то дозата на калцитриол, витамин Д аналози и/или калцимитетици е необходимо да се намали или да се преустанови използването им.	II	C

Аргументи

Умереното повишение на ПТХ може да отразява походящ адаптивен отговор към отпадащата бъбречна функция поради неговия фосфатуричен ефект и увеличаващата се костна резистентност към ПТХ.

Превенцията и лечението на ВХПТ са важни поради това, че нарушеното равновесие в минералния метаболизъм се свързва с минерално-костно нарушение при ХБЗ и поради това, че по-високите нива на ПТХ се свързват с повишена заболеваемост и смъртност при пациентите с ХБЗ. Калцитриол и витамин Д аналозите са в основата на лечението на ВХПТ при лица с ХБЗ от много години. В препоръките на KDIGO CKD-MBD (2009г.) са обобщени множество проучвания, показващи че прилагането на калцитриол или витамин Д аналози (paricalcitol, doxercalciferol, alfacalcidol) води до супресия в нивата на ПТХ. Въпреки това, има съществена липса на проучвания, които да покажат подобрения в изхода за пациента. Множество рандомизирани клинични проучвания, цитирани в препоръките от 2009г.

докладват ползи от калцитриол или витамин Д аналозите при лечение на ВХПТ при пациенти с ХБЗ G3a-G5; 2 първично включващи биохимични крайни точки и 2 оценяващи костна хистоморфометрия. Независимо от липсата на твърди клинични крайни точки, тези данни оформят оригиналната препоръка да се лекува повишения ПТХ с калцитриол или витамин Д аналози рано в хода на ХБЗ за да се предпази паратиреоидната хиперплазия и нейните скелетни последствия. Въпреки че, ползите са свързани предимно със супресия на ВХПТ, са отбелязани неблагоприятни ефекти на хиперкалциемия.

Скорошни рандомизирани контролирани проучвания с витамин Д аналози не успяха да покажат подобрения в клинично свързаните крайни цели, но показаха повишен риск от хиперкалциемия. Съответно на това, настоящите ръководства не съветват рутинно използване на калцитриол или негови аналози при пациенти с ХБЗ G3a-G5. Трябва да се отбележи, че участниците в споменатите проучвания са имали умерено повишени нива на ПТХ, следователно терапия с калцитриол и витамин Д аналози може да се обмисля при тези с прогресивен и тежък ВХПТ.

В заключение, все още няма рандомизирани проучвания, демонстриращи благоприятни ефекти на калцитриол или витамин Д аналози върху изхода за пациента, като сърдечни събития или смъртност, и оптималното ниво на ПТХ при ХБЗ от G3a до G5 не е известно. Нещо повече, терапията с тези препарати може да има допълнителни вредни ефекти, свързани с увеличения в серумния фосфор и нивата на FGF23. Ако се инициират поради тежък и прогресивен ВХПТ, то калцитриол или витамин Д аналози трябва да се започнат в ниска доза, независимо от началната концентрация на ПТХ и след това да се титрират съобразно отговора на ПТХ. Трябва да се избягва хиперкалциемия.

Последващи вторични и *post hoc* публикации от проучването EVOLVE налагат преоценка на препоръките на KDIGO CKD-MBD от 2009 г. Въпреки, че посоченото проучване не постига първичната си цел (намаляване на риска от смърт или клинично важни съдови събития с *cinacalcet* спрямо плацебо при пациенти с ХБЗ G5D), не може да се изключат потенциалните ползи на калцимитетиците за пациенти с ХБЗ G5D, установени от допълнително направените анализи. От друга страна, няма позитивни резултати върху смъртността или насочени към пациента крайни точки от проучванията с калцитриол или витамин Д аналози. Поради това, в настоящите препоръки не се приоритизира определена ПТХ-понижаваща терапия, т.к. и калцимитетиците, и калцитриол или витамин Д аналозите са приемливи опции на първа линия при пациенти с ХБЗ G5D.

Индивидуалният избор на медикамент за лечение на повишените нива на ПТХ се определя съобразно придружаващите терапии и настоящите нива на калция и фосфора. Трябва да се отбележи, че паратиреоидектомията остава валидна терапевтична опция специално в случаи, когато ПТХ-понижаващите терапии са неуспешни.

Използвани съкращения:

ВХПТ – вторичен хиперпаратиреоидизъм

FGF23- фибробластен растежен фактор 23

ПТХ – паратиреоиден хормон

KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Бъбречно заболяване: Подобряване на глобалните резултати

CKD-MBD – Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder, Хронично Бъбречно Заболяване-Минерално Костно Нарушение

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

Хипопаратиреоидизъм

Резюме на препоръките

Препоръка	Клас	Ниво
1. Диагноза хипопаратиреоидизъм е вероятна при понижено серумно ниво на калций, повишено ниво на неорганични фосфати и неадекватно нисък на нивото на калция серумен паратхормон (ПТХ).	-	-
2. Хроничен следоперативен хипопаратиреоидизъм е налице при задържане на хипокалциемията след шестия месец от операцията.	-	-
3. Изследване на семейството и генетични изследвания са обосновани при хипопаратиреоидизъм с неясна етиология.	-	-
4. Лечението цели поддържане на калциеви нива около или малко под долна референтна граница, нормална 24-часова калциева екскреция, нормални нива на неорганични фосфати, калциево-фосфорно произведение до $4.4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ и нормални нива на $25(\text{OH})\text{D}$.	II	C
5. На лечение подлежат всички пациенти с хроничен хипопаратиреоидизъм и изявена клиника със серумен калций под 2 mmol/l . При безсимптомни пациенти със серумен калций между 2 и 2.12 mmol/l може да се предложи лечение с оглед на възможно подобрене в качеството на живот.	II	C
6. Лечението включва калциеви препарати и активни метаболити на витамин Д.	II	C
6. Персистиращата хиперфосфатемия налага нискофосфатна диета или фосфатен уловител.	II	C
7. При хиперкалциурия може да се препоръча тиазиден диуретик.	II	C
8. Бременни и кърмещи жени с хипопаратиреоидизъм се лекуват по същия начин като останалите пациенти. Препоръчва се проследяване на йонизиран калций на 2-3 седмици.	II	C
9. Проследяването на показателите на калциево-фосфорната обмяна се прави на 1-2 седмици след включване или промяна на лечението и на 3-6 месеца след постигане на стабилни дози.	II	C

Определение

Хроничният хипопаратиреоидизъм е състояние, което се характеризира с понижено серумно ниво на калций, повишено ниво на неорганични фосфати и неадекватно нисък на нивото на калция серумен паратхормон (ПТХ). Хипопаратиреоидизмът е рядко заболяване и е регистриран като такова от Европейската комисия през 2014 г. Синдромите на нечувствителност към ПТХ (псевдохипопаратиреоидизъм) имат сходна лабораторна и клинична изява, но нивото на ПТХ е повишено.

Етиология и честота

Най-честата причина за хроничен хипопаратиреоидизъм е операция на щитовидната жлеза или паращитовидните жлези. Хипопаратиреоидизъм се описва след 0.12-4.6% от операциите на предната част на шията. Между 2% и 10% от преживелите тиреоидектомия развиват хроничен хипопаратиреоидизъм. Тези широки граници се определят в известна степен от обема на хирургическата интервенция и от опита и броя операции от даден тип, извършвани в съответния център за единица време. Състоянието се изявява с хипокалциемия, настъпваща в първите часове или дни след операцията. До 36% от повторните хоспитализации до един месец след операция на щитовидната жлеза се дължат на минерални нарушения и хипокалциемия. При 40-60% от случаите хипокалциемията е преходна и отзвучава за 4-6 седмици. Хипопаратиреоидизмът е протрахиран при останалите пациенти и при 15-25% би могъл да остане траен (хроничен). Вероятността за траен хипопаратиреоидизъм зависи от броя на останалите след операцията интактни ПЩЖ – 16% при останали една или две, 6% при три и 2.5% при четири. Вероятността за постоперативен (преходен или траен) хипопаратиреоидизъм зависи от наличието на предоперативен дефицит на витамин Д, от типа и обема на операцията.

Хипопаратиреоидизмът може да бъде автоимунен – изолиран или в рамките на комплексен автоимунен синдром, например автоимунен полигландуларен синдром тип 1. Съществуват и вродени форми в резултат на мутации в гените за ПТХ, калциевия рецептор, G-протеин 11 и други. Редки причини за хипопаратиреоидизъм са увреждане от инфилтративни заболявания (туморни метастази, фиброзиращ тиреоидит, саркоидоза), отлагане на метални йони (болест на Уилсън, хемохроматоза), високи дози йонизиращо лъчение.

Преходен хипопаратиреоидизъм, несвързан с операция, се описва при масивни изгаряния и тежки остри заболявания. Състояния на хипомагнезиемия и хипермагнезиемия се асоциират с функционален хипопаратиреоидизъм.

Честотата на хипопаратиреоидизъм в популацията зависи от броя на операциите на щитовидна жлеза и други структури на шията и варира в широки граници. За САЩ например се съобщава болестност от 37/100000, за Дания – 25.3/100000 население, за

Италия – 27/100000, Шотландия - 40/100000. Постоперативният хипопаратиреоидизъм съставлява между 60% (Шотландия) и 90% (Дания) от всички регистрирани случаи. През последните десетилетия се описва значимо намаляване на честотата на заболяването.

Клинична изява

Хипопаратиреоидизмът е състояние, което води до понижено качество на живот и двукратно повишен риск от сърдечносъдови заболявания и смърт. Причините за увеличената смъртност не са напълно ясни, но вероятно са свързани поне отчасти с високите фосфати и в някои проучвания се изявяват само при пациентите с неоперативен хипопаратиреоидизъм. .

Хипокалциемията предизвиква намаляване на прага на деполяризация на аксона и нервномускулна хипервъзбудимост. Клиничните проявления на хипопаратиреоидизма се изразяват в мускулни потрепвания, спазми, гърчове, ангажиращи скелетната и висцералната мускулатура, нервнопсихични симптоми – отпадналост, замаяност, раздразнителност, тревожност, депресия, епилепсия и кардиологични усложнения – удължен QT интервал и риск от камерни аритмии. Високото серумно ниво на неорганични фосфати увеличава риска от нефролитиоза и нефрокалциноза, и хронично бъбречно заболяване.

Клиничната изява на заболяването зависи от скоростта на настъпване на хипокалциемията, абсолютното ниво на калция и индивидуални особености на пациента. Остра хипокалциемия се наблюдава в ранния следоперативен период или при спиране на лечението при доказан и лекуван хипопаратиреоидизъм. Остро настъпилата хипокалциемия е спешно състояние, което носи риск от генерализирани гърчове, ларинго- и бронхоспазм, нарушение в съзнанието и остра сърдечна недостатъчност.

Поставяне на диагнозата

Клиничната оценка включва оглед за спонтанни мускулни потрепвания, тестове на Хвостек и Трусо, рентгенография на глава за търсене на калцификати в базалните ганглии, ехография на бъбреци за изключване на нефрокалциноза, нефролитиза и структурни промени в паренхима.

Диагнозата се основава на съчетанието на хипокалциемия с ниво на коригиран общ серумен калций под 2.0 mmol/l или йонизиран калций под 1.0 mmol/l и серумен ПТХ под 15 pmol/l при най-малко две изследвания през поне двуседмичен интервал. Поради различия в използваните методики за измерване на ПТХ, нисконормални нива в съчетание с хипокалциемия също са показателни за хипопаратиреоидизъм и позволяват ясно разграничаване от псевдохипопаратиреоидизъм или вторичен хиперпаратиреоидизъм. Препоръчително е да се използват второ и трето поколение методи за измерване на ПТХ.

Задължително е да се изследват бъбречна функция чрез определяне на гломерулна филтрация, ниво на 25(OH)D и 24-часова калциева екскреция. Допълнителни изследвания като нива на 1.25(OH)2D, маркери на костен обмен и измерване на костна минерална плътност допълват картината, но не са нужни за поставяне на диагнозата.

При неоперирани пациенти, при които се установява за първи път хипопаратиреоидизъм, би следвало да се изключи автоимунна увреда на друга ендокринна жлеза, да се снесе фамилен анамнез и да се изследват роднините от първа линия за изключване на генетични форми на заболяването.

Лечение на хроничен хипопаратиреоидизъм

Целите на лечението на хипопаратиреоидизма са:

1. Елиминиране на клиничните прояви на заболяването
2. Поддържане на серумните калциевы нива до и около долна референтна граница – типично малко над 2.0 mmol/l.
3. Поддържане на калциево-фосфорното произведение до 4.4 mmol²/l²
4. Избягване на хиперкалциурия
5. Избягване на хиперкалциемия
6. Предоквратяване на отлагането на калциевы соли в бъбреците и други тъкани и органи извън скелета.

Към момента няма клинично приложимо хормон-заместващо лечение за широка употреба, което отличава хипопаратиреоидизма от практически всички други състояния на хормонален дефицит в ендокринологията. Рекомбинантен човешки ПТХ (1-84) е одобрен за употреба при пациенти с хроничен хипопаратиреоидизъм, които не могат да постигнат прицелните нива на серумен и уринен калций с конвенционална терапия. Има данни, че приложението на ПТХ (1-84) е свързано с подобро качество на живот, намаляване на нуждите от прием на калций и добър профил на безопасност. Понастоящем обаче няма достатъчно данни за дългосрочно предимство на приложението на ПТХ и то не се препоръчва като стандарт на лечение.

Лечението на хроничния хипопаратиреоидизъм, независимо от етиологията, включва приложение на калциевы препарати, активни метаболити на витамин Д и други средства.

Лечение на хипокалциемията

Приложение на калциевы препарати/висококалциева диета

Лечението на хроничната хипокалциемия включва непрекъснат прием на калций-съдържащ препарат. Най-подходящ и често използван е калциевият карбонат. Съдържанието на елементарен калций в калциевия карбонат е 40% (тегловни). Недостатък на препаратите, съдържащи калциев карбонат е нуждата от кисела среда за дисоциация на солта и усвояване на калция. Приложението на калциев карбонат не се препоръчва при

пациенти с хипо/ахлорхидрия, такива, които приемат инхибитори на протонната помпа или съобщават за провокирана от медикамента констипация. В такива случаи карбонатът може да се замени с калциев цитрат. Съдържанието на калций в молекулата на калциевия цитрат е 21%. Не се препоръчва използване на препарати на основата на калциев фосфат. Дозата на калциевия препарат се разпределя по време на основните хранения и обичайно е по 500-1000 мг три пъти дневно като в някои случаи се налага увеличаване до 9 g дневно.

Активни метаболити на витамин Д

Липсата на ПТХ и високите серумни фосфати водят до намалена активност на 1-алфа хидроксилазата в бъбрека и намалена синтеза на калцитриол. По тази причина предпочитаната форма на витамин Д за лечение при пациентите с хипопаратиреоидизъм е калцитриол. Плазменият полуживот на калцитриол е 5-8 часа, максимална плазмена концентрация се достига 3-6 часа след приложението му и калциемията нараства 1-3 дни по-късно. Дозата на калцитриол при лечение на хипопаратиреоидизъм обичайно е между 0.5 и 2 мкг дневно, но понякога са нужни и по-високи дози. Като алтернатива може да се използва Алфакалцидол в доза 0.5-4 мкг, който се метаболизира в черния дроб до калцитриол. Началото на действието му е 1-3 дни след началото на лечението като калциемията нараства по-бавно, отколкото с калцитриол. Използва се също дихидротахистерол в доза 0.3-1 мкг. Дихидротахистеролът е с по-дълъг полуживот и има описани случаи на тежка хиперкалциемия с развитие на бъбречна недостатъчност. В случай на невъзможност за приложение на активен метаболит може да се използва холекалциферол в доза 25000-200000 единици дневно. Ефектът настъпва по-бавно,

Контрол на хиперфосфатемията

Хиперфосфатемията при хипопаратиреоидизъм изисква спазване на нискофосфатна диета. При персистиране на високи фосфатни нива би могло да се увеличи дозата на калциев карбонат, който служи като фосфатен уловител. При неуспех към терапията може да се добави севеламер – 800 мг с всяко хранене.

Други

Високата калциева екскреция увеличава риска от нефролитиаза и нефрокалциноза, както и от мекотъканни калциеви отлагания поради нарастване на калциево-фосфорното производство.

При висока калциева екскреция е уместно да се намали калциевият прием и да се препоръча ниско-натриева диета. Може да се добави и тиазиден диуретик, например хидрохлоротиазид в доза 25-100 мг дневно в един или два приема. Приложението на

тиазиден диуретик налага следене на серумните нива на калий и магнезий поради риск от хипокалиемия и хипомагнезиемия.

При регистриране на хипомагнезиемия, се препоръчват перорални магнезиеви препарати.

При персистиращо ниски магнезиеви нива би могло да се добави амилорид.

Витамин Д – при пациенти с недостиг на витамин Д би следвало да се прилага холикалциферол в доза, която да осигури нива, препоръчителни за здрави лица – над 30 ng/ml.

Лечение на остра хипокалциемия

Показания за лечение на остра хипокалциемия при хипопаратиреоидизъм са изразени тетанични феномени, ларинго- и бронхоспазъм, удължен QT интервал, нарушено съзнание. Лечението се осъществява с разтвор на калциев глюконат (90 мг елементарен калций в 10 мл). Две ампули, разредени с физиологичен разтвор до 50 мл могат да се влеят за 10-20 минути. За поддържане на калциемията се прилага по-бавна инфузия. Ампулите се разреждат с физиологичен разтвор или 5% глюкозен разтвор за постигане на концентрация 1 g елементарен калций в 1000 мл разтвор. Скоростта на вливане е 50-100 мл/час, което би следвало да отговаря на 0.5-1.5 мг/кг калций на час. Целта е овладяване на клиничната симптоматика и достигане на калциемия около 2 mmol/l.

Същевременно се започва перорално приложение на калций като калциев карбонат или цитрат и калцитриол по 0.25-0.5 мкг два-три пъти дневно.

При остро настъпила хипокалциемия, особено без предхождащи данни за хипопаратиреоидизъм, е необходимо да се изключи хипомагнезиемия като причина за неадекватната секреция на ПТХ.

След овладяване на остроото състояние и преминаване на перорално лечение пациентът подлежи на проследяване в следващите седмици поради риск от рецидив на тетанията.

Бременност и кърмене

Лечението на хипопаратиреоидизъм по време на бременност следва да бъде сходно с това при небременни лица – с калциеви препарати и активни метаболити на витамин Д. Препарат на избор е калцитриол поради краткия му полуживот. При част от бременните нуждите нарастват след 20 гестационна седмица, което налага титриране на дозите.

Препоръчва се проследяването при бременни жени се прави с измерване на серумните нива на йонизиран, а не общ калций поради промените в серумната концентрация на албумина. Като алтернатива може да се използва коригиран калций.

Лактиращата млечна жлеза секретира значителни количества ПТХ-свързан протеин. Този хормон увеличава значимо костната резорбция и постъпването на калций от костта в циркулацията. Това налага проследяване на калциевите нива и намаляване на дозата на

приемания калций и калцитриол веднага след раждането за избягване на хиперкалциемия.

Проследяване

Серумните нива на калций и неорганични фосфати и уринната калциева екскреция в началото на лечението се следят на 1-2 седмици, а след постигане на трайни дози – на 3-6 месеца, заедно с измерване на урея, креатинин, магнезий в серум.

Клиничното състояние на пациента се оценява на шест месеца за оценка на качеството на живот и настъпили усложнения.

При персистираща хиперкалциурия, намаляване на гломерулната филтрация или анамнеза за бъбречнокаменна болест е уместно ехографско проследяване на бъбреци.

Не е необходимо рутинно измерване на костна минерална плътност. Костният обмен при хипопаратиреоидизъм е намален, и най-често е налице хиперминерализация. При повечето пациенти КМП е нормална или по-висока от очакваната и има лоша предиктивна стойност за фрактурния риск.

За момента няма доказателства за полза от приложение на антирезорбтивно лечение при пациенти с хипопаратиреоидизъм и ниска костна минерална плътност, отговаряща на критериите за остеопороза.

Книгопис:

1. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2005 Jan-Feb;11(1):49-54. Rao SD. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Dec;32(6):773-780. doi: 10.1016/j.beem.2018.12.003.
2. Almquist M, Ivarsson K, Nordenström E, Bergenfelz A. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2018 Sep;105(10):1313-1318. doi: 10.1002/bjs.10843
3. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018 Jan 13;391(10116):168-178. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31430-7.
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, Rubin MR, Winer KK, Liberman UA, Potts JT Jr. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jun;101(6):2313-24. doi: 10.1210/jc.2015-3910
5. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3561-9. doi: 10.1210/jc.2014-1413.

6. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 May 19;2:16033. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2293–314.
7. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015 Aug;173(2):G1-20. doi: 10.1530/EJE-15-062
8. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, Khan AA, Potts JT Jr. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2273-83. doi: 10.1210/jc.2015-3907
9. Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, Marcucci G, Cipriani C, Pepe J, Raglianti M, Minisola S, Brandi ML. Prevalence of Chronic Hypoparathyroidism in a Mediterranean Region as Estimated by the Analysis of Anonymous Healthcare Database. *Calcif Tissue Int*. 2018 Aug;103(2):144-150. doi: 10.1007/s00223-018-0405-5. Epub 2018 Mar 8. PubMed PMID: 29516129.
10. Cipriani C, Pepe J, Biamonte F, Manai R, Biondi P, Nieddu L, Cianferotti L, Brandi ML, Minisola S. The Epidemiology of Hypoparathyroidism in Italy: An 8-Year Register-Based Study. *Calcif Tissue Int*. 2017 Mar;100(3):278-285. doi: 10.1007/s00223-016-0222-7. Epub 2016 Dec 24. PubMed PMID: 28012105
11. Clarke BL. Epidemiology and Complications of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Dec;47(4):771-782. doi: 10.1016/j.ecl.2018.07.004. Epub 2018 Oct 11. Review. PubMed PMID: 30390812.
12. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009 Jul 11;374(9684):145-58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9.
13. Iglesias SG, Dominguez MLM, Herrero EF, Martinez-Pueyo JI, Arroba CM, Diaz-Guerra GM, Hawkins Carranza F. Trabecular bone score and bone mineral density in patients with postsurgical hypoparathyroidism after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2019 Apr;165(4):814-819. doi: 10.1016/j.surg.2018.10.034. Epub 2018 Dec 13. PubMed PMID: 30554726.
14. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, Thakker R, D'Amour P, Paul T, Van Uum S, Shrayyef MZ, Goltzman D, Kaiser S, Cusano NE, Bouillon R, Mosekilde L, Kung AW, Rao SD, Bhadada SK, Clarke BL, Liu J, Duh Q, Lewiecki EM, Bandeira F, Eastell R, Marcocci C, Silverberg SJ, Udelsman R, Davison KS, Potts JT Jr, Brandi ML, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017 Jan;28(1):1-19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2

15. Khan AA, Koch C, Van Uum SHM, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, Marcocci C, Rejnmark L, Rizzoli R, Shrayyef MZ, Thakker RV, Yildiz BO, Clarke B. Standards of Care for Hypoparathyroidism in Adults. *Eur J Endocrinol*. 2018 Dec 1. pii: EJE-18-0609.R1. doi: 10.1530/EJE-18-0609.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease– mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney Int*. 2009; 76(Suppl 113):S1–S130.
17. Macfarlane DP, Yu N, Leese GP. Asymptomatic and mild primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 May;76(2):120-7. doi: 10.1016/j.ando.2015.03.001.
18. Marcucci G, Della Pepa G, Brandi ML. Drug safety evaluation of parathyroid hormone for hypocalcemia in patients with hypoparathyroidism. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 May;16(5):617-625. doi: 10.1080/14740338.2017.1311322
19. Mihai R, Sitges-Serra A. Multigland primary hyperparathyroidism—frequently considered, seldom encountered. *Langenbecks Arch Surg*. 2015 Dec;400(8):863-6. doi: 10.1007/s00423-016-1373-8. Epub 2016 Jan 20. PubMed PMID: 26791744.
20. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ 3rd, Shaha AR, Shindo ML, Snyder SK, Stack BC Jr, Sunwoo JB, Wang MB. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid*. 2018 Jul;28(7):830-841. doi: 10.1089/thy.2017.0309
21. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res*. 2013 Dec;28(12):2570-6. doi: 10.1002/jbmr.2004
22. Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD), *Kidney International Supplements* (2017) 7, 1–59
23. Rao SD. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec;32(6):773-780. doi: 10.1016/j.beem.2018.12.003
24. Rios-Diaz AJ, Zheng R, Thibault DP, Crispo JAG, Willis AW, Willis AI. Understanding nationwide readmissions after thyroid surgery. *Surgery*. 2019 Feb;165(2):423-430. doi: 10.1016/j.surg.2018.09.007
25. Shane E, MD, Berenson J.R., MD, Rosen C.J., MD, Multer J.E., MD. Treatment of hypercalcemia. 2017 Dec 06. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypercalcemia>
26. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Oct;32(5):593-607. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.004.
27. Syed H, Khan A. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in 2017. *Pol Arch Intern Med*. 2017 Jun 30;127(6):438-441. doi: 10.20452/pamw.4029

28. Tabacco G, Naciu AM, Maggi D, Santonati A, Pedone C, Cesareo R, Bosco D, Gaspa G, Napoli N, Pozzilli P, Manfrini S, Palermo A. Cardiovascular Autonomic Neuropathy as a New Complication of Postsurgical Chronic Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2019 Mar;34(3):475-481. doi: 10.1002/jbmr.3623
29. Tachibana S, Yokoi T, Sato S, Yanase T, Yamashita H. Surgically proven normocalcemic primary hyperparathyroidism: speculation of the possible role of estrogen in the etiology of this disease in premenopausal women. *Intern Med*. 2013;52(7):781-5. Epub 2013 Apr 1. PubMed PMID: 23545675.
30. Teshima M, Otsuki N, Morita N, Furukawa T, Shinomiya H, Shinomiya H, Nibu KI. Postoperative hypoparathyroidism after total thyroidectomy for thyroid cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2018 Dec;45(6):1233-1238. doi: 10.1016/j.anl.2018.04.008. Epub 2018 May 7. PubMed PMID: 29747960.
31. Teshima M, Otsuki N, Morita N, Furukawa T, Shinomiya H, Shinomiya H, Nibu KI. Postoperative hypoparathyroidism after total thyroidectomy for thyroid cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2018 Dec;45(6):1233-1238. doi: 10.1016/j.anl.2018.04.008
32. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res*. 2013 Nov;28(11):2277-85
33. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res*. 2015 Sep;30(9):1738-44
34. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Health-related quality of life in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Jun;88(6):838-847. doi: 10.1111/cen.13593. Epub 2018 Apr 3. PubMed PMID: 29520810.
35. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, Abraham KJ, Leese GP. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: A population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Feb;90(2):285-292. doi: 10.1111/cen.13895. Epub 2018 Nov 20. PubMed PMID: 30375660.
36. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese GP. A Population-Based Study of the Epidemiology of Chronic Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2018 Mar;33(3):478-485. doi: 10.1002/jbmr.3329. Epub 2017 Nov 30. PubMed PMID: 29087618.
37. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, Doherty GM, Herrera MF, Pasieka JL, Perrier ND, Silverberg SJ, Solórzano CC, Sturgeon C, Tublin ME, Udelsman R, Carty SE. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016 Oct 1;151(10):959-968. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.

Авторки колектив

Проф. д-р Русанка Димитрова Ковачева, дм.

Катедра по ендокринология, Факултет по медицина, Медицински Университет София

Доц. Александър Димитров Шинков, дм.

Катедра по ендокринология, Факултет по медицина, Медицински Университет София

Д-р Инна Ангелова Янкова, дм.

Катедра по ендокринология, Факултет по медицина, Медицински Университет София

Проф. д-р Кирил Христозов, дм.

Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – Варна

Доц. д-р Мила Богданова Бояджиева, дм

Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – Варна

