ГИПОПАРАТИРЕОЗ У ДЕТЕЙ.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА С ДРУГИМИ ПРИЧИНАМИ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

Рига Елена Александровна – Харьковский национальный медицинский университет, профессор кафедры педиатрии №1 и неонатологии, тел.0662884409, [rigaelena@rambler.ru](mailto:rigaelena@rambler.ru)

Гончарь Маргарита Александровна - Харьковский национальный медицинский университет, заведующая кафедрой педиатрии №1 и неонатологии, тел.0506388992, [margarytagonchar@gmail.com](mailto:margarytagonchar@gmail.com)

**Введение**

Гипопаратиреоз – заболевание, вызванное дефектным синтезом или секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) либо резистентностью кальций-чувствительного рецептора (CaSR) к ПТГ. Эти дефекты могут быть унаследованы или приобретены. Функция ПТГ паращитовидными железами (главным регулятором концентрации кальция в сыворотке) - поддерживать содержание кальция в сыворотке в строгом диапазоне. Биохимические признаки гипопаратиреоза включают гипокальциемию и гиперфосфатемию. Тяжелая гипокальциемия характеризуется судорогами, стридором, удлиненным интервалом QTc на ЭКГ и тетанией.

**Патофизиология**

ПТГ является белком, состоящим из 84 аминокислот. Производство и секреция ПТГ регулируется связанным с белком кальцием, чувствительным к кальцию рецептором. В отличие от других протеиновых гормонов, его продукция и секреция стимулируются снижением концентрации внутриклеточного кальция, которые отражают концентрации кальция в сыворотке. ПТГ проявляет свое действие через рецептор ПТГ, который является членом семейства рецепторов, связанных с белком G.

Чистые эффекты активности ПТГ - увеличение содержания кальция в сыворотке крови и уменьшение фосфата в сыворотке крови. ПТГ действует непосредственно на кости, стимулируя резорбцию кости и вызывая высвобождение кальция и фосфата. ПТГ действует также непосредственно на почки, уменьшая клиренс кальция и подавляя реабсорбцию фосфатов. Стимулируя активность почечной 1-альфа-гидроксилазы, ПТГ увеличивает концентрации в сыворотке 1,25-дигидроксивитамина D, активной формы витамина D и, таким образом, косвенно стимулирует абсорбцию кальция и фосфатов кишечником посредством действия витамина D. ПТГ компенсирует увеличение фосфата в сыворотке.

При гипопаратиреозе наблюдается потеря как прямых, так и косвенных эффектов ПТГ на кость, почку и кишечник. Выделение кальция и фосфатов из кости нарушается, абсорбция кальция из кишечника ограничена, развивается кальциурия, несмотря на гипокальциемию, и повышается уровень фосфата в плазме.

**Эпидемиология**

Во многих странах отсутствует информация о распространенности идиопатического (не постхирургического) гипопаратиреоза и псевдогипопаратиреоза (ПГП). Тем не менее, недавнее исследование, проведенное в Японии, показало, что распространенность идиопатического гипопаратиреоза составляет 7,2 случая на миллион людей, а распространенность ПГП составляет 3,4 случая на миллион человек. Гипопаратиреоз одинаково распространен у мужчин и женщин. Возраст наступления зависит от этиологии гипопаратиреоза. Транзиторный гипопаратиреоз часто наблюдается в течение первых нескольких дней жизни у недоношенных новорожденных, у младенцев от матерей с сахарным диабетом, у младенцев от матерей с гиперкальциемией и у младенцев с длительной задержкой реагирования на паращитовидную железу.

Транзиторный гипопаратиреоз у новорожденных обычно сопровождается гипокальциемией. Однако, он может рецидивировать и позже, в подростковом периоде, особенно у пациентов с синдромом Ди-Джорджи.

У пациентов с синдромом Ди-Джорджи гипокальциемия развивается в течение первых нескольких недель жизни. А у пациентов с велокардиофациальным синдромом (вариантом синдрома Ди-Джоржи) и синдромами аутоиммунного гипотиреози и резистентности к ПТГ (псевдогипопаратиреоз), гипокальциемия проявляется позже, в подростковом возрасте.

**Этиология и Анамнез**

Анамнестические данные и характеристика симптомов могут быть полезными и важными при определении этиологии гипопаратиреоза.

Генетические механизмы гипотиреоза:

*Синдром Ди-Джорджи*, который является одним из проявлений делеции хромосомы 22q11, характеризуется рецидивирующими инфекциями, вследствие связанного с аномалиями Т-клеток и патологией сердца (тетрада Фалло, общий артериальный ствол и пр.). При данном синдроме одним из компонентов является гипопаратиреоз, вызванный аплазией или гипоплазией паращитовидных желез. В зависимости от запаса ПТГ гипопаратиреоз может проявляться гипокальциемией в неонатальный период или может наступить позднее, в условиях повышенного спроса на ПТГ с уменьшением запаса паращитовидной железы. Другие особенности включают тимусную аплазию или гипоплазию, пороки сердца, задержку развития и характерный внешний вид (выдающийся нос, квадратный корень носа). Большинство случаев носит спорадический характер, но имеются сообщения о семейных случаях с аутосомно-доминантным наследованием.

*Аутосомно-рецессивный гипопаратиреоз* – описаны случаи гипотиреоза в нескольких семьях. В двух семьях диагностирована точечная мутация в сигнальном пептиде. Эти мутации также влияют на обработку пре-про-паратиреоидного гормона (препро-ПТГ). У одного из родственников с аутосомно-рецессивным гипопаратиреозом основным дефектом была гомозиготная потеря функции гена безклеточной глии (GCMB). Ген GCMB, который экспрессируется исключительно в паращитовидной железе, кодирует транскрипционный фактор, который необходим для развития паращитовидной железы.

*Синдром Бараката или HDR-синдром* - аутосомно-доминантная форма гипопаратиреоза, связанной с сенсоневральной глухотой и почечной дисплазией [7,8]. Мутации в связывающем GATA белке 3 (GATA3), геном, локализованном в хромосомной области 10p14-15, были обнаружены в семьях, пораженных этим синдромом [9,10]. GATA3 является фактором транскрипции, который участвует в эмбриональном развитии паращитовидных желез, почек, внутренних ушей, тимуса и центральных нервных окончаний. Баракат описал два случая братьев с гипопаратиреозом, сенсоневральной глухотой и стойким к стероидам нефротическим синдромом.

*Синдромы Санджад-Сакати и Кенни-Каффи 1 типа* - синдром Санджад-Сакати и аутосомно-рецессивная форма синдрома Кенни-Каффи имеют одинаковые клинические признаки, включая врожденный гипопаратиреоз, умственную отсталость, лицевоой дисморфизм и тяжелую задержку роста. Пациенты с синдромом Кенни-Каффи 1 типа также имеют остеосклероз и иммунодефицит. Синдром Санджад-Сакати был зарегистрирован почти исключительно в арабских семьях. Оба нарушения относятся к 1q42-q43 и вызваны мутациями в TBCE (тубулин-специфический шаперон E-гена), который кодирует белок, вовлеченный в свертывание тубулина. Этот вывод наводит на мысль о том, что два расстройства являются скорее аллельными.

*Семейный аутоиммунный полигландулярный синдром I типа (APS I)* связан с хроническим кожно-слизистым кандидозом и надпочечниковой недостаточностью. Другие неэндокринные симптомы включают витилиго и гипоплазию эмали зубов. Кандидозные инфекции кожи или желудочно-кишечного тракта, которые длятся более 3 месяцев, считаются хроническими и составляют основную симптоматику у 60% лиц с гипопаратиреозом.

**Клиническая характеристика**

Гипопаратиреоз характеризуется разнообразным спектром клинических проявлений, начиная от легкой гипокальциемии к угрожающим жизни судорогам, рефрактерной сердечной недостаточности или ларингоспазму.

К острым проявлениям гипопаратиреоза (послеоперационного) относятся тетания, которая является расстройством нервно-мышечной раздражительности. Симптомы тетании могут быть умеренными (онемения периоральной зоны, парестезии рук и ног, мышечные судороги) или тяжелыми (карпопедальный спазм, ларингоспазм, фокальные или генерализованные судороги). Классические симптомы тетании - Трусо и Хвостека.

Иногда у пациентов наблюдаются менее специфические симптомы, такие как усталость, повышенная раздражительность, беспокойство и депрессия, а некоторые пациенты, даже с тяжелой гипокальциемией, не имеют нервно-мышечных симптомов. Диагностике помогают дополнительные методы исследования. «Случайные находки»: удлиненный интервал QT на ЭКГ, гипотония, сердечная недостаточность и аритмия.

Существует несколько особенностей, которые являются уникальными для хронического гипопаратиреоза. К ним относятся наличие кальцификации базальных ганглиев, катаракты, аномалии в области зубов и эктодермальные проявления. Кальцификация базальных ганглиев приводит к экстрапирамидным расстройствам. Они могут быть обнаружены с помощью компьютерной томографии, при нормальных рентгенограммах черепа. В некоторых случаях экстрапирамидные симптомы улучшаются после лечения витамином D и кальцием. Хроническая гипокальциемия вызывает катаракту, а лечение гипокальциемии останавливает их прогрессию. Также при гипопаратиреозе описан кератоконъюнктивит. Иногда пациенты с гипопаратиреозом имеют скелетные аномалии.

Пациенты с идиопатическим или постгиперуридным гипопаратиреозом могут повышать минеральную плотность костей. Пациенты с врожденными гипопаратиреоидными синдромами могут иметь проявления остеосклероза и черепно-лицевые аномалии. Аномалии зубов возникает в случае длительной гипокальциемии в раннем возрасте. Они включают гипоплазию зубов, плохое прорезывание зуба, дефектную эмаль и образование корней, абразивные кариозные зубы. Раннее лечение гипокальциемии может позитивно повлиять на эти изменения.

Для пациентов с гипопаратиреозом характерна сухая, утолщенная и грубая кожа. Другие дерматологические проявления включают грубые, ломкие и редкие волосы с пятнистой алопецией и ломкие ногти с характерными поперечными бороздками. Эти аномалии коррелируют с тяжестью и хронической гипокальциемией и обратимы с восстановлением нормокальциемии.

Кандидоз встречается только у пациентов с идиопатическим гипопаратиреозом, обычно как компонент полигландулярного аутоиммунного синдрома 1 типа (PAS 1), который характеризуется мутациями в гене аутоиммунного регулятора (AIRE) и может быть спорадическим или наследоваться аутосомно-рецессивно. Кандидоз предшествует другим иммунным расстройствам и впервые появляется в детстве или подростковом возрасте. Это расстройство связано с дефектом клеточного иммунитета, который сохраняется несмотря на коррекцию гипокальциемии. Обычно поражаются ногти, кожа и желудочно-кишечный тракт. Кандидоз часто не поддается противогрибковой терапии.

**Дифференциальный диагноз**

*Мутации в рецепторе кальция и связанных с ним белках* - аутосомно-доминантная гипокальциемия - чаще всего вызывается мутацией гена CaSR, которая приводит к гипокальциемии так, что ПТГ не выделяется при концентрациях кальция в сыворотке, которые обычно вызывают высвобождение ПТГ. Повреждение кальция в почках у этих пациентов также незначительно. У бессимптомных пациентов наблюдается легкая или умеренная гипокальциемия, хотя она может быть диагностирована еще в неонатальном периоде. Тем не менее, во время периодов стресса, высокой лихорадки, пациенты могут иметь симптомы – судороги и нервно-мышечною раздражительность (тетанию). Иногда врачи ошибочно диагностируют у них фебрильные судороги, поэтому, чтобы избежать ошибочного диагноза, важно проводить скрининг кальция в сыворотке крови у любого ребенка с судорогами.

Аутосомно-доминантная гипокальциемия редко встречается, но ее часто путают с диагнозом изолированного первичного гипопаратиреоза. Пациенты с имеют гипокальциемию с неадекватно нормальной концентрацией ПТГ и относительной гиперкальциурией.

Причинами стойкой гипокальцемии являются также митохондриальные расстройства (например, синдром Мелас, синдром Кернса Сайре, дефицит трифункционального белка митохондрий), инфильтрации паращитовидных желез вследствие чрезмерного употребления железа, гипервитаминоз витамина D, гипермагнеземия, избыток фтора, панкреатит, алкалоз, рахит и рахитоподобные заболевания

Гипокальциемия распространена в период новорожденности, но обычно она является преходящей, особенно у детей с различной перинатальной патологией и у детей, которые имеют низкий вес при рождении. Стойкая гипокальциемия может наблюдаться во время всего неонатального периода жизни и должна мониторироваться.

Транзиторная неонатальная гипокальциемия может быть разделена на раннюю и позднюю формы. *Ранняя транзиторная неонатальная гипокальциемия* определяется как проходящая в течение 72 часов жизни. Факторы, способствующие ей, часто представляют собой последствия множества событий, нарушающих секрецию или действие ПТГ. К ним относятся:

Материнские факторы: дефицит витамина D у матери, использование противосудорожных препаратов, диабет (постоянный или гестационный), гиперпаратиреоз и токсикоз беременности.

Неонатальные факторы: преждевременное рождение, низкий вес при рождении, задержка внутриутробного развития и асфиксия.

Перинатальная патолоия: сепсис, респираторный дистресс-синдром, гипомагниемия, гипербилирубинемия, включая фототерапию, почечная недостаточность.

Экзогенные или ятрогенные факторы: введение избытка фосфата, инфузии липидов, цитратной крови и бикарбоната может привести к снижению концентрации ионизированного кальция в сыворотке.

Поздняя транзиторная неонатальная гипокальциемия развивается после 72 часов жизни и объясняется относительно большой нагрузкой фосфата, обусловленной питанием продуктами коровьего молока. Поэтому для профилактики поздней транзиторной неонатальной гипокальциемии важным является поощрение грудного вскармливания или использование молочных смесей с низким содержанием фосфатов.

Приводим данные одного исследования ионизированного кальция в сыворотке здоровых детей в течение первого года жизни

1 месяц - в среднем 1,4 ммоль/л; наблюдаемый диапазон от 1,29 до 1,52 ммоль/л;

3 месяца - среднее значение 1,38 ммоль/л; наблюдаемый диапазон от 1,30 до 1,49 ммоль/л;

12 месяцев - в среднем 1,33 ммоль/л; наблюдаемый диапазон от 1,24 до 1,39 ммоль/л;

После 12-месячного возраста используются диапазоны:

Ионизированный кальций - от 1,2 до 1,3 ммоль/л.

Общий кальций - от 2,12 до 2,62 ммоль/л.

**Лечение**

Кальций и кальцитриол (активный витамин D) являются основой лечения гипопаратиреоза и псевдогипопаратиреоза. Для облегчения непосредственных тяжелых симптомов гипокальциемии вводят внутривенный болюс в количестве 9-15 мг элементарного кальция / кг (1 г глюконата кальция = 90 мг элементарного кальция = 4,5 мг-экв элементарного кальция) в течение 10-30 мин. Затем вводят либо прерывистые болюсы, либо непрерывную внутривенную инфузию (60 мг элементарного кальция / кг / день). Пероральный кальций инициируют в сумме 100 мг элементарного кальция / кг / день 4 раза в день. В некоторых исследованиях было показано, что синтетический человеческий ПТГ 1-34, один раз и два раза в день, эффективно лечит детей с гипопаратиреозом. Однако эта терапия пока не одобрена для лечения гипопаратиреоза. Имеются многочисленные препараты кальция. Внутривенная доза быстро, но временно корректирует концентрацию кальция в сыворотке и уменьшает симптомы гипокальциемии. Тяжелая гипокальциемия может быть скоррегирована непрерывной инфузией кальция. Переход к пероральной форме препаратов кальция может быть осуществлен, когда концентрация кальция в сыворотке находится в безопасном диапазоне. Обязательным условием является адаптация дозировки кальция к потребностям каждого пациента. Фактически, если присутствуют достаточные количества активного витамина D, некоторым пациентам достаточно кальция пищевых продуктов, и пероральные препараты кальция могут быть прекращены. Внутривенный кальция глюконат является предпочтительным для детей. Для перорального применения маленьким детям предпочтительно назначать жидкий кальций-глубионат или глюконат кальция. Для детей старшего возраста и подростков предпочтительнее применение цитрат кальция по сравнению с карбонатом кальция, потому что последний плохо усваивается через кишечник, и его нужно принимать с едой, так как для его всасывания требуется кислота.

С учетом шкалы GRADE силы рекомендаций и уровня доказательности, приводим современные рекомендации по лечению гипотиреоза:

- для бессимптомных пациентов с острым снижением количества кальция до 1,9 ммоль/л рекомендована внутривенное введение кальция (Grade 2С);

- для подростков и молодых людей с более выраженными симптомами (например, парестезии) и гипокальциемией (уровень кальция в сыворотке крови 1,9 ммоль / л) достаточно пероральное введение кальция и витамина D;

- для начального лечения пациентов с хроническим гипопаратиреозом назначать добавки кальция и витамина D, рекомбинантный человеческий ПТГ не рекомендуется (Grade 2В). Кальцитриол является метаболитом витамина D, он не требует почечной активации, имеет быстрое начало действия (часы) и имеет более короткий период полувыведения. Другие приемлемые аналоги витамина D включают альфакальцидол или дигидротахистерол;

Препараты для перорального применения при лечении гипопаратиреоза

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Дозы для взрослых | Дозы для детей |
| Кальций | 1000 до 2000 мг элементарного кальция в день (общая диета + добавка) в разделенных дозах (карбонат кальция или цитрат кальция) | 25-50 мг / кг (до 1000-2000 мг) элементарного кальция в день (общая диета + добавка) в разделенных дозах (кальций-глубинат, карбонат кальция или цитрат кальция) |
| Кальцитриол | Начальная доза 0,25-0,5 мкг в день  Поддерживающая доза от 0,5 до 2 мкг в день | Дети до 1 года: от 0,04 до 0,08 мкг/кг в день  Дети от 1 года до 5 лет: начальная доза 0,25 мкг один раз в день, поддерживающая доза от 0,25 до 0,75 мкг ежедневно.  Дети старше 6 лет: от 0,5 до 2 мкг в день |
| Альфакацидол | Начальная доза 0,25 мкг в день  Поддерживающая доза от 0,5 до 1 мкг в день | Нет данных |
| Дигидротахистерол | 0,2 – 1, 2 мг в сутки | Нет данных |
| Гидрохлоротиазид для контроля гиперкальциурии | 12,5 – 50 мг в сутки | 0,5 до 1,5 мг / кг в день (максимум 50 мг в день) |

- назначение рекомбинантного ПТГ является вариантом для пациентов с хроническим гипопаратиреозом, которые не могут поддерживать стабильный уровень сыворотки и кальция мочи при применении пероральных препаратов кальция и витамина D;

Еженедельно следует проводить мониторинг содержания фосфата и кальция в моче и сыворотке крови до достижения стабильной концентрации кальция в сыворотке (на нижнем пределе нормального диапазона). Впоследствии достаточно проводить мониторинг с интервалами в три-шесть месяцев. Цели терапии у пациентов с гипопаратиреозом заключаются в том, чтобы облегчить симптомы, повысить и поддерживать концентрацию кальция в сыворотке крови в низком нормальном диапазоне (например от 2,0 до 2,1 ммоль/л) и предотвращать ятрогенное развитие почечных камней (нефрокальциноз). Достижение более высоких значений не является необходимым и обычно ограничивается развитием гиперкальциурии из-за потери почечных кальций-сохраняющих эффектов ПТГ.

Литература:

1. [Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. Cancer 2000; 89:202.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/1)
2. [Rafferty MA, Goldstein DP, Rotstein L, et al. Completion thyroidectomy versus total thyroidectomy: is there a difference in complication rates? An analysis of 350 patients. J Am Coll Surg 2007; 205:602.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/2)
3. [Tambyah PA, Ong BK, Lee KO. Reversible parkinsonism and asymptomatic hypocalcemia with basal ganglia calcification from hypoparathyroidism 26 years after thyroid surgery. Am J Med 1993; 94:444.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/3)
4. [Rastogi R, Beauchamp NJ, Ladenson PW. Calcification of the basal ganglia in chronic hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:1476.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/4)
5. [Illum F, Dupont E. Prevalences of CT-detected calcification in the basal ganglia in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Neuroradiology 1985; 27:32.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/5)
6. [Preusser M, Kitzwoegerer M, Budka H, Brugger S. Bilateral striopallidodentate calcification (Fahr's syndrome) and multiple system atrophy in a patient with longstanding hypoparathyroidism. Neuropathology 2007; 27:453.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/6)
7. [Abe S, Tojo K, Ichida K, et al. A rare case of idiopathic hypoparathyroidism with varied neurological manifestations. Intern Med 1996; 35:129.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/7)
8. [Rajendram R, Deane JA, Barnes M, et al. Rapid onset childhood cataracts leading to the diagnosis of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. Am J Ophthalmol 2003; 136:951.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/8)
9. [Stein R, Godel V. Hypocalcemic cataract. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1980; 17:159.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/9)
10. Goltzman D, Cole DEC. Hypoparathyroidism. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th ed, Favus MJ. (Ed), American Society of Bone and Mineral Research, Washington, DC 2006. p.216.
11. [Merenmies L, Tarkkanen A. Chronic bilateral keratitis in autoimmune polyendocrinopathy-candidiadis-ectodermal dystrophy (APECED). A long-term follow-up and visual prognosis. Acta Ophthalmol Scand 2000; 78:532.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/11)
12. [Laway BA, Goswami R, Singh N, et al. Pattern of bone mineral density in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 64:405.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/12)
13. [Chan FK, Tiu SC, Choi KL, et al. Increased bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:3155.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/13)
14. [Kinirons MJ, Glasgow JF. The chronology of dentinal defects related to medical findings in hypoparathyroidism. J Dent 1985; 13:346.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/14)
15. [Betterle C, Garelli S, Presotto F. Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease. Autoimmun Rev 2014; 13:417.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/15)
16. [Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:595.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/16)
17. [Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 2007; 22 Suppl 2:V100.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/17)
18. [Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, et al. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. Br J Surg 2010; 97:1687.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/18)
19. [Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med 2008; 359:391.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/19)
20. [Goltzman D, Cole DEC. Hypoparathyroidism. In Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, American Society of Bone and Mineral Research 2006; 6:216.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/20)
21. [Kanis JA, Russell RG. Rate of reversal of hypercalcaemia and hypercalciuria induced by vitamin D and its 1alpha-hydroxylated derivatives. Br Med J 1977; 1:78.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/21)
22. [Bell NH, Stern PH. Hypercalcemia and increases in serum hormone value during prolonged administration of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D. N Engl J Med 1978; 298:1241.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/22)
23. [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; 40:303.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/23)
24. [Mortensen L, Hyldstrup L, Charles P. Effect of vitamin D treatment in hypoparathyroid patients: a study on calcium, phosphate and magnesium homeostasis. Eur J Endocrinol 1997; 136:52.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/24)
25. [Kurokawa K. Calcium-regulating hormones and the kidney. Kidney Int 1987; 32:760.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/25)
26. [Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. J Clin Invest 1992; 90:749.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/26)
27. [Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. JAMA 1996; 276:631.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/27)
28. [Porter RH, Cox BG, Heaney D, et al. Treatment of hypoparathyroid patients with chlorthalidone. N Engl J Med 1978; 298:577.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/28)
29. [Santos F, Smith MJ, Chan JC. Hypercalciuria associated with long-term administration of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3). Action of hydrochlorothiazide. Am J Dis Child 1986; 140:139.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/29)
30. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm431358.htm (Accessed on January 30, 2015).
31. [Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:4214.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/31)
32. [Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB Jr. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:3480.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/32)
33. [Winer KK, Sinaii N, Peterson D, et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:3389.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/33)
34. [Rubin MR, Sliney J Jr, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. Osteoporos Int 2010; 21:1927.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/34)
35. [Rubin MR, Dempster DW, Sliney J Jr, et al. PTH(1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism. J Bone Miner Res 2011; 26:2727.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/35)
36. [Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, et al. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. J Bone Miner Res 2011; 26:2358.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/36)
37. [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; 1:275.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/37)
38. [Ramakrishnan Y, Cocks HC. Impact of recombinant PTH on management of hypoparathyroidism: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016; 273:827.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/38)
39. [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; 98:137.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/39)
40. [Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res 2011; 26:2317.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/40)
41. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM431974.pdf (Accessed on March 18, 2015).
42. https://natpara.com/prescribing-information/PDF#page=1 (Accessed on March 18, 2015).
43. [Jolette J, Wilker CE, Smith SY, et al. Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in Fischer 344 rats. Toxicol Pathol 2006; 34:929.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/43)
44. [Promberger R, Ott J, Kober F, et al. Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. Thyroid 2011; 21:145.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/44)
45. [Schussheim DH, Jacobs TP, Silverberg SJ. Hypocalcemia associated with alendronate. Ann Intern Med 1999; 130:329.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/45)
46. [Cundy T, Haining SA, Guilland-Cumming DF, et al. Remission of hypoparathyroidism during lactation: evidence for a physiological role for prolactin in the regulation of vitamin D metabolism. Clin Endocrinol (Oxf) 1987; 26:667.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/46)
47. [Rude RK, Haussler MR, Singer FR. Postpartum resolution of hypocalcemia in a lactating hypoparathyroid patient. Endocrinol Jpn 1984; 31:227.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/47)
48. [Blickstein I, Kessler I, Lancet M. Idiopathic hypoparathyroidism with gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1985; 153:649.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/48)
49. [Callies F, Arlt W, Scholz HJ, et al. Management of hypoparathyroidism during pregnancy--report of twelve cases. Eur J Endocrinol 1998; 139:284.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/49)
50. [Kurzel RB, Hagen GA. Use of thiazide diuretics to reduce the hypercalciuria of hypoparathyroidism during pregnancy. Am J Perinatol 1990; 7:333.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/50)
51. [Salle BL, Berthezene F, Glorieux FH, et al. Hypoparathyroidism during pregnancy: treatment with calcitriol. J Clin Endocrinol Metab 1981; 52:810.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/51)
52. [Caplan RH, Beguin EA. Hypercalcemia in a calcitriol-treated hypoparathyroid woman during lactation. Obstet Gynecol 1990; 76:485.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/52)
53. [Sadeghi-Nejad A, Wolfsdorf JI, Senior B. Hypoparathyroidism and pregnancy. Treatment with calcitriol. JAMA 1980; 243:254.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/53)
54. [Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. Endocr Rev 1997; 18:832.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/54)
55. [Caplan RH, Wickus GG. Reduced calcitriol requirements for treating hypoparathyroidism during lactation. A case report. J Reprod Med 1993; 38:914.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/55)
56. [Sowers MF, Hollis BW, Shapiro B, et al. Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. JAMA 1996; 276:549.](https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism/abstract/56)