



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΑΦΡΟΔΙΤΗ ΡΟΥΜΠΟΥ

ΙΑΤΡΟΣ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗ

**«ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ
ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ ΑΔΕΝΩΝ»**

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΕΥΑ ΚΑΣΣΗ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ-ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ
ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ, ΑΘΗΝΑ.

ΑΘΗΝΑ 2024



NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS MEDICAL SCHOOL

LABORATORY FOR RESEARCH OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM "TH. GAROFALIDIS"

POST-GRADUATE PROGRAM: METABOLIC BONE DISEASES

DIRECTOR: PROFESSOR EFSTATHIOS CHRONOPOULOS

MASTER THESIS

AFRODITI ROUMPOU

DOCTOR OF MEDICINE

ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM RESIDENT

«DEFECTS OF BONE METABOLISM IN PARATHYROID DISORDERS»

SUPERVISOR: EVA KASSI, PROFESSOR OF ENDOCRINOLOGY-BIOCHEMISTRY IN DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY, MEDICAL SCHOOL, NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, ATHENS, GREECE.

ATHENS 2024

Βιογραφικό σημείωμα

ΑΦΡΟΔΙΤΗ ΡΟΥΜΠΟΥ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ/ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ «Μεταβολικά νοσήματα των οστών», Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος «Θ. Γαρουφαλίδης», Διευθυντής: Καθηγητής Ευστάθιος Χρονόπουλος (2021-2023)

Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γενικός βαθμός πτυχίου 8,33 “Λίαν Καλώς” (2010-2016)

Γενικό Λύκειο, 2ο Γενικό Λύκειο Ναυπλίου, Αργολίδα, Γενικός βαθμός απολυτηρίου: 19,9/20 (2010)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ-ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

Ιατρική Ειδίκευση στην Ενδοκρινολογία, Μεταβολισμό και Διαβήτη, Ενδοκρινολογική Μονάδα, Β’ Προπαιδευτική-Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας και Διαβητολογικό Κέντρο, Π.Γ.Ν. «Αττικόν» (01/2023-σήμερα)

Ιατρική Ειδίκευση στην Παιδιατρική Ενδοκρινολογία, Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Α’ Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή Αθηνών (03-12/2022)

Υπηρεσία Υπαίθρου ΠΙ Αγ. Ανδριανού, Κ.Υ. Λυγουρίου, Αργολίδα (01-12/2021)

Εργασία στην Ενδοκρινολογική Κλινική Endocrine Clinics (02/2019-12/2021)

Ιατρική Ειδίκευση στην Εσωτερική Παθολογία, Γενικό Νοσοκομείο Αργολίδας 10/2016-10/2018)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

Afroditi Roumpou, Maria P Yavropoulou, Efstathios Chronopoulos, Eva Kassi, Novel Therapeutic Agents for Rare Diseases of Calcium and Phosphate Metabolism, Hormone and Metabolic Research, September 2022

Christos E Lampropoulos, Maria Konsta, Afroditi Roumpou, Vicky Dradaki, Ioanna Papaioannou, The prognostic value of malnutrition on duration of admission, financial cost and mortality in elderly, hospitalized patients, European Journal of Internal Medicine, November 2021

Christos E.Lampropoulos, Maria Konsta, Vicky Dradaki, Afroditi Roumpou, Ioanna Papaioannou, The impact of Mediterranean Diet on duration of admission, medical expenses and mortality in elderly, hospitalized patients: A 2-year observational study, Nutrition In press, 26 May 2020

Dorovinis P, Roumpou A, Dimitroulis D (2019) A Rare Case Report: Pancreatic IPMN and Lung Adenocarcinoma with Elevation of CA 19-9 in an Asymptomatic Individual. Clin Med Rev Case Rep

Roumpou, Afroditi; Papaioannou, Ioanna; Lampropoulos, Christos, Weil's disease with hemoptysis and Acute Respiratory Distress Syndrome, BMJ Case Rep 2019 May 30;12(5). Epub 2019 May 30

Iosifidis E., Chochliourou E., Violaki A., Chorafa E., Psachna S., Roumpou A, Sdougka M., Roilides E., Evaluation of the New Centers for Disease Control and Prevention Ventilator-Associated Event Module and Criteria in Critically Ill Children in Greece, Infection Control and Hospital Epidemiology (The Journal of the Society for Healthcare Epidemiology of America), July 2016

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

A. Ρούμπου, Μ. Πέππα, «Νεότερα στην διάγνωση ινσουλινώματος», Περιοδικό Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων, Τεύχος 10, Μάρτιος 2024

Αφροδίτη Ρούμπου, Εύα Κασσή, Νέα φάρμακα σε σπάνια νοσήματα διαταραχών του μεταβολισμού ασβεστίου και φωσφόρου, Σκελετική Υγεία, ΕΛΙΟΣ, Τόμος 21ος, Τεύχος 3ο, Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2022

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία (2023)

Endocrine Society (2022)

ΕΡΓΑΣΙΕΣ

ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Christos E Lampropoulos, Maria Konsta, Vicky Dradaki, Irini Dri, Afroditi Roumpou, Ioanna Papaioannou, Mediterranean diet is inversely related to admission duration and mortality in elderly, hospitalized patients: A 2-year prospective study, 18th European Congress of Internal Medicine, Lisbon, 29-31 August 2019 (προφορική ανακοίνωση)

Christos E Lampropoulos, Maria Konsta, Afroditi Roumpou, Vicky Dradaki, Irini Dri, Ioanna Papaioannou, The influence of malnutrition on admission duration and medical expenses in elderly, hospitalized patients, 18th European Congress of Internal Medicine, Lisbon, 29-31 August 2019 (προφορική ανακοίνωση)

Christos E Lampropoulos, Maria Konsta, Vicky Dradaki, Afroditi Roumpou, Irini Dri, Ioanna Papaioannou, Prognostic factors for mortality and duration of admission in malnourished hospitalized, elderly patients: A 2-year prospective study, 18th European Congress of Internal Medicine, Lisbon, 29-31 August 2019 (προφορική ανακοίνωση)

Christos E Lampropoulos, Maria Konsta, Irini Dri, Vicky Dradaki, Afroditi Roumpou, Ioanna Papaioannou, Full Mini Nutritional Assessment Questionnaire and the risk of malnutrition and mortality in elderly, hospitalized patients: A 2-year prospective study, 18th European Congress of Internal Medicine, Lisbon, 29-31 August 2019 (προφορική ανακοίνωση)

Roumpou A, Lampropoulos CE, Papaioannou I. Bilateral pleural effusion as first manifestation of Waldenström's Macroglobulinemia. 18th European Congress of Internal Medicine 2019, Lisbon, Portugal (αναρτημένη ανακοίνωση)

Lampropoulos CE, Konsta M, Dradaki V, Dri I, Roumpou A, Papaioannou I. Comparison of nutritional assessment scores in detecting malnutrition in elderly, hospitalized patients. 18th European Congress of Internal Medicine 2019, Lisbon, Portugal (αναρτημένη ανακοίνωση)

E Tsokola, A Roumpou, T Sirbilantze, I Papaioannou, C Kordali, A Poulas, CE Lampropoulos, Department of Internal Medicine, Argolidos General Hospital, Greece, ACUTE RENAL FAILURE AND SEVERE LACTIC ACIDOSIS WITH METFORMIN: A CASE REPORT, 10th International Congress of Internal Medicine, Αθήνα, 22-24 Μαρτίου 2018 (αναρτημένη ανακοίνωση)

Iosifidis E., Chorafa E., Roumpou A., Psachna S., Roilides E., Application of the new CDC ventilator-associated event (VAE) module and criteria in critically ill children, 32nd European Society of Pediatric Infectious Diseases, Dublin, Ireland, May 2014 (προφορική ανακοίνωση)

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

A. Μαντά, Α. Μυλωνάκης, Α. Παπαευσταθίου, Ε. Γαρόφλος, Α. Ρούμπου, Δ. Χατζηδάκης, Μ. Πέππα, Επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην ποσοτική και περιοχική κατανομή της σύστασης σώματος με τη μέθοδο απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, 51^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, 10-13 Απριλίου 2024, Αθήνα (προφορική ανακοίνωση)

A. Μαντά, Ε. Γαρόφλος, Α. Παπαευσταθίου, Α. Μυλωνάκης, Α. Ρούμπου, Μ. Κρανιά, Σ. Γιαννούτσος, Δ. Χατζηδάκης, Μ. Πέππα, Μελέτη της οστικής πυκνότητας και της ολόσωμης σύστασης σώματος μέσω της απεικόνισης με διπλή απορροφησιομετρία ακτίνων Χ, σε διαβητικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, Πανελλήνιο Συνέδριο Ημέρες Παθολογίας 2024 «Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία», 4-6 Απριλίου 2024, Αθήνα (προφορική ανακοίνωση)

A. Ρούμπου, Α. Μαντά, Α. Πασπαλά, Γ. Ευαγγέλου, Α. Συρίγος, Μ. Δεμίρη, Ζ. Καλαϊτζή, Κ. Νάστος, Μ. Πέππα, Αναιμία, θρομβοκυττάρωση, πρωτεϊνουρία: άτυπες εκδηλώσεις φαιοχρωμοκυττώματος επινεφριδίου, Πανελλήνιο Συνέδριο Ημέρες Παθολογίας 2024 «Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία», 4-6 Απριλίου 2024, Αθήνα (e-poster)

Σ.Μ. Σιασιάκου, Α. Παπανικολοπούλου, Ε. Στούπη, Ι.Μ. Γρυπάρη, Α. Ρούμπου, Σ. Ντουράκη, Π. Μπάρτζος, Ν. Συρίγος, Κ. Φραντζεσκάκη, Ν. Τηνιακού, Μ. Πέππα, Πυλαιο-κοπλοειδική αγγειακή διαταραχή (ΠΚΑΔ): μια σπάνια εκδήλωση του συνδρόμου Turner (ΣΤ), Πανελλήνιο Συνέδριο Ημέρες Παθολογίας 2024 «Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία», 4-6 Απριλίου 2024, Αθήνα (e-poster)

Afroditi Roumpou, Paschalia Mpekiaridou, Barkas Konstantinos, Melpomeni Peppas, Hyperthyroidism in a young male patient due to a TSH-secreting adenoma, 27ος Κύκλος Εντατικής Εκπαίδευσης στην Ενδοκρινολογία με θέμα: “Νευροενδοκρινολογία-Επινεφρίδια” -2nd Hormones Symposia “Menelaos Batrinos”, 29 Φεβρουαρίου – 2 Μαρτίου 2024, Πολεμικό Μουσείο, Αθήνα (προφορική ανακοίνωση)

Ρούμπου Αφροδίτη, Πέππα Μελπομένη, Σιασιάκου Σοφία, Στούπη Ελένη, Τηνιακού Ντίνα, Διαταραχή ηπατικής βιοχημείας ως πρώτη εκδήλωση σ. Turner, παρουσίαση περιστατικού, Webinar Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρίας, 16/12/2023

Ρούμπου Α., Τσόκολα Ε., Κουτρουμπή Μ.-Θ., Παπαϊωάννου Ι., Μουστάκας Ι., Πρωτόπαππας Α., Λαμπρόπουλος Χ., Επιπολασμός Σακχαρώδη Διαβήτη σε Ασθενείς Παθολογικής Κλινικής, 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία, 2018, Θεσσαλονίκη (προφορική ανακοίνωση)

Τσόκολα Ε., Ρούμπου Α., Σιρμπιλιάντζε Τ., Κορδαλή Χ., Παπαϊωάννου Ι., Λαμπρόπουλος Χ., Οξεία αμφοτερόπλευρη τύφλωση με εμπύρετο: Παρουσίαση περιστατικού, 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία, 2018, Θεσσαλονίκη (αναρτημένη ανακοίνωση)

Τσόκολα Ε., Ρούμπου Α., Κουτρουμπή Μ.-Θ., Παπαϊωάννου Ι., Μουστάκας Ι., Πρωτόπαππας Α., Λαμπρόπουλος Χ., Πλευριτική συλλογή ως αρχική εκδήλωση μακροσφαιριναιμίας Waldenstrom, 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία, 2018, Θεσσαλονίκη (αναρτημένη ανακοίνωση)

Ρούμπου Α., Χωραφά Ε., Ψαχνά Σ., Ιωσηφίδης Η., Σδούγκα Μ., Ροηλίδης Ε., Εφαρμογή του μοντέλου για διάγνωση συμβαμάτων που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα και της πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα στην Παιδιατρική ΜΕΘ, 20ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 8ο διεθνές forum Ελλήνων φοιτητών Ιατρικής και νέων ιατρών, Θεσσαλονίκη, Μάιος 2014

Λίμα Μ., Ρούμπου Α., Χωραφά Ε., Ψαχνά Σ., Βλαστικά κύτταρα: Πώς εμπλέκονται στην καρκινογένεση;, 18ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και forum Ελλήνων φοιτητών Ιατρικής και νέων ιατρών, Αθήνα, Μάιος 2012 (προφορική ανακοίνωση)

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ/ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ

51^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, 10-13 Απριλίου 2024, Αθήνα

37η Μετεκπαιδευτική συνάντηση ΕΕΕ-ΠΕΕ, Λάρισα, 24-24 Νοεμβρίου 2023

«Ενδοκρινολογικά προβλήματα του παιδιού και του εφήβου», 8ο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συμπόσιο της Ελληνικής Εταιρίας Παιδικής και Εφηβικής Παχυσαρκίας, 6-7 Οκτωβρίου 2023, Αθήνα

World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, May 4-7, 2023, Barcelona, Spain

7th International Meeting on Bone Marrow Adiposity (BMA 2022), 28-30 September 2022, Athens

55η Ετήσια Θεραπευτική Ενημέρωση, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, 7-8 Μαΐου 2022, Αθήνα

49ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, 28-30 Απριλίου 2022, Αθήνα

22η Επιστημονική εκδήλωση Ε.ΚΟ.Μ.Ε.Ν «Νεότερα στα μεταβολικά νοσήματα», 15-16 Απριλίου 2022, Αίγινα

Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας «Ενδόγραμμα '21», 18-20 Φεβρουαρίου 2022, Πάτρα

Επιστημονικό Σεμινάριο: Οι σημαντικότερες ανακοινώσεις των Συνεδρίων ECTS 2021- IOF- ESCEO 2021- ASBMR 2021, 4-5 Δεκεμβρίου 2021

Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης, 17-19 Σεπτεμβρίου 2021

43rd Annual Meeting of the European Thyroid Association virtual, 04/09/2021 - 07/09/2021

Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Εντατική Εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία, 24ος κύκλος (διαδικτυακά), 26-28/09/2021

Διάθεση Ανθρώπινου Βιολογικού Υλικού Και Υπογονιμότητα, (Webinar), Ελληνική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής, Αθήνα, 5 Δεκεμβρίου 2020

Η Μοριακή Εξατομίκευση στη Λήψη Θεραπευτικών Αποφάσεων στον Καρκίνο του Θυρεοειδούς Αδένα, Ημερίδα Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων, Αθήνα, 3 Οκτωβρίου 2020, Διαδικτυακά

10th International Congress of Internal Medicine, Αθήνα, 22-24 Μαρτίου 2018

4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία, Θεσσαλονίκη, 21-25 Φεβρουαρίου 2018

20ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 8ο διεθνές forum Ελλήνων φοιτητών Ιατρικής, Θεσσαλονίκη, Μάιος 2014

28ο Ετήσιο Συνέδριο Διαβητολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, Θεσσαλονίκη, Νοέμβριος 2014

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

Research training-ICH-Good Clinical Practice E6 (R2), Global Health Network (2023)

Σεμινάριο ALS, Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης, Νοσοκομείο Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη (2016)

Σεμινάριο Ηλεκτροκαρδιογραφήματος, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη, (Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης), (10-12/2014)

Σεμινάριο Πρώτων Βοηθειών, Επιστημονική Εταιρεία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος σε συνεργασία με Ερυθρό Σταυρό, Θεσσαλονίκη (2014)

Σεμινάριο BLS/AED, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη (οργάνωση από το τμήμα Ανασθησιολογίας του ΑΠΘ και αναγνωρισμένο από το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης), 2012

ΓΛΩΣΣΕΣ

Ελληνικά

Αγγλικά: άριστη γνώση

Certificate of Proficiency in English, Level C2, University of Michigan (2007)

Certificate in Advanced English, Level C1, University of Cambridge (2007)

First Certificate in English, University of Cambridge (2006)

Γαλλικά: πολύ καλή γνώση

Delf B2 (2006)

Περίληψη

Ο οστικός μεταβολισμός επηρεάζεται σημαντικά από τις διαταραχές της παραθορμόνης, καθώς αυτή αποτελεί την ορμόνη-κλειδί στη διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου και της οστικής ανακατασκευής. Στον υπερπαραθυρεοειδισμό, ο σκελετός εκτίθεται διαρκώς σε υψηλά επίπεδα ενδογενούς παραθορμόνης, με αποτέλεσμα η οστική απορρόφηση να επικρατεί εις βάρος της οστικής κατασκευής. Ανάλογα με την υποκείμενη αιτία, ο υπερπαραθυρεοειδισμός διακρίνεται σε πρωτοπαθή, δευτεροπαθή και τριτοπαθή. Η κλινική εικόνα κυμαίνεται από ήπια διαταραχή της οστικής μικροαρχιτεκτονικής, έως σημαντική οστική συμμετοχή, όπως στην περίπτωση της κλινικής οντότητας της *ινώδους κυστικής οστεΐτιδας* και των παθολογικών καταγμάτων. Η παραθυρεοειδεκτομή παραμένει η μόνη οριστική θεραπεία της νόσου και συμβάλλει στη βελτίωση των σκελετικών διαταραχών. Παρ' όλα αυτά, η φαρμακευτική προσέγγιση με ασβεστιομημητικούς και αντιοστεοκλαστικούς παράγοντες μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική μέθοδο αντιμετώπισης. Στον αντίποδα, ο υποπαραθυρεοειδισμός, που εμφανίζεται πιο συχνά ως μετεγχειρητική επιπλοκή, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε διαταραχές του οστικού μεταβολισμού. Η χρόνια ανεπάρκεια παραθορμόνης σχετίζεται με μειωμένη οστική ανακατασκευή που οδηγεί σε αυξημένη οστική πυκνότητα, αλλά διαταραγμένη οστική μικροαρχιτεκτονική, αυξάνοντας εδεχομένως τον κίνδυνο για σκελετικά συμβάματα. Εν αντιθέσει με τη συμβατική θεραπεία με συμπληρώματα ασβεστίου και ενεργού βιταμίνης D, η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη αποτελεί δεύτερης γραμμής θεραπεία υποκατάστασης σε ανθεκτικές περιπτώσεις και φαίνεται να συντελεί στη βελτίωση των σκελετικών αλλοιώσεων και στην αποκατάσταση του οστικού μεταβολισμού. Η παρούσα εργασία είναι μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των διαταραχών του οστικού μεταβολισμού στις συχνότερες παθήσεις των παραθυρεοειδών αδένων, όπως αυτές καταγράφονται με κλινικές και παρακλινικές μεθόδους, καθώς και της επίδρασης των διαθέσιμων θεραπειών στο οστό και τις διαταραχές των μετάλλων.

Λέξεις Κλειδιά: οστά, κάταγμα, οστική πυκνότητα, υπερπαραθυρεοειδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός.

Abstract

Parathyroid hormone-related disorders have a severe impact on bone metabolism and skeletal properties, due to the pivotal role of parathyroid hormone (PTH) in calcium homeostasis and bone remodeling. Hyperparathyroidism is characterized by continuous exposure of the skeleton to excessive endogenous PTH levels, causing increased bone turnover in favor of bone resorption. Depending on the background of PTH overproduction, hyperparathyroidism is divided into primary, secondary and tertiary hyperparathyroidism. The clinical presentation varies from minor deterioration of bone microarchitecture to profound bone involvement, such as fractures and *osteitis fibrosa cystica*. Although successful parathyroidectomy represents the definite treatment and may ensure regression of most of the skeletal defects, the medical approach of calcimimetics and antiresorptive agents is a promising alternative. Hypoparathyroidism, most seen as a postsurgical complication, is the pathophysiological counterpart and may lead as well to disorders of bone metabolism. Chronic PTH deprivation is associated with diminished bone remodeling and increased BMD. The defective microarchitecture may affect bone strength and raise the risk for skeletal events. Recombinant human PTH acts as a replacement therapy and is safe and efficient in restoring calcium/phosphate homeostasis, awakening the skeletal turnover. However, it is approved only for refractory/clinically relevant cases, as conventional intervention with calcium and active vitamin D supplementation remains the first-line treatment. This master thesis reviews the skeletal disease in the most frequent parathyroid disorders, as assessed by clinical and paraclinical aspects, and the effect of the available treatment strategies on the bone and mineral deterioration.

Key Words: bone; bone mineral density; fracture; hyperparathyroidism; hypoparathyroidism.

Πίνακας Περιεχομένων

<i>Βιογραφικό σημείωμα</i>	<i>III</i>
<i>Περίληψη</i>	<i>IX</i>
<i>Abstract.....</i>	<i>X</i>
<i>Πίνακας Περιεχομένων.....</i>	<i>XI</i>
<i>Πίνακας Εικόνων.....</i>	<i>XIII</i>
<i>Κατάλογος Πινάκων</i>	<i>XIV</i>
<i>Πρόλογος</i>	<i>XV</i>
1. Εισαγωγή.....	1
2. Οστεοβλάστης, οστεοκλάστη, οστεοκύτταρο και οστική ανακατασκευή	3
3. Ο ρόλος της παραθορμόνης στον οστικό μεταβολισμό	6
4. Υπερπαραθυρεοειδισμός	11
4.1 Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός (ΡΗΡΤ)	11
4.1.1 Διαταραχές του οστικού μεταβολισμού στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.....	18
4.1.2 Διαταραχές του οστικού μεταβολισμού σε κληρονομούμενες μορφές πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού.....	24
4.1.3 Χειρουργική θεραπεία του ΡΗΡΤ και οστική νόσος	27
4.1.4 Το σύνδρομο των «πεινασμένων οστών»	33
4.1.5 Φαρμακευτική θεραπεία στον ΡΗΡΤ και τις οστικές διαταραχές	34
4.2 Καρκίνωμα παραθυρεοειδούς.....	47
4.2.1 Διαταραχές του οστικού μεταβολισμού στο καρκίνωμα παραθυρεοειδούς	49
4.2.2 Χειρουργική θεραπεία του παραθυρεοειδικού καρκινώματος.....	50
4.2.3 Φαρμακευτική θεραπεία του παραθυρεοειδικού καρκινώματος	51
4.3 Δευτεροπαθής και Τριτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός (SHPT, THPT)	53
4.3.1 Χρόνια νεφρική νόσος και οστικός μεταβολισμός	55
4.3.2 Φαρμακευτική θεραπεία στον SHPT της χρόνιας νεφρικής νόσου	60
4.3.3 Χειρουργική θεραπεία στον SHPT της χρόνιας νεφρικής νόσου	67
4.3.4 Μεταμόσχευση νεφρού και οστικός μεταβολισμός	68
5. Υποπαραθυρεοειδισμός	71

5.1	Μετεγχειρητικός (ΡΗ) και μη-μετεγχειρητικός Υποπαραθυρεοειδισμός (NsHypoPTH).....	75
5.2	Οστική συμμετοχή στον Υποπαραθυρεοειδισμό	77
5.3	Συγκρίνοντας τον οστικό μεταβολισμό στους τύπους του Υποπαραθυρεοειδισμού	80
5.4	Επίδραση της θεραπείας στην οστική νόσο.....	81
5.4.1	Συμβατική θεραπεία.....	81
5.4.2	PTH (1-84)	82
5.4.3	PTH (1-34).....	85
5.4.4	TransCon PTH.....	86
6.	Συμπεράσματα.....	88
	Βιβλιογραφία.....	91
	Παράρτημα	124

Πίνακας Εικόνων

<i>Εικόνα 1. Ο κύκλος της οστικής ανακατασκευής.....</i>	<i>5</i>
<i>Εικόνα 2. Η σηματοδότηση του CaSR.....</i>	<i>7</i>
<i>Εικόνα 3. Οι δράσεις της παραθορμόνης.....</i>	<i>8</i>
<i>Εικόνα 4. Ο καταρράκτης των γεγονότων που οδηγούν στην ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και στις διαταραχές οστών και μετάλλων στη χρόνια νεφρική νόσο.....</i>	<i>57</i>

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Η επίδραση της περίσσειας και της έλλειψης της ενδογενούς παραθορμόνης στις οστικές παραμέτρους.....	10
Πίνακας 2. Αίτια υπερασβεστιαμίας	12
Πίνακας 3. Αίτια δευτεροπαθούς και τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού	14
Πίνακας 4. Πολυσυστηματικά σημεία και συμπτώματα του ΡΗΡΤ που σχετίζονται με την υπερασβεστιαμία.....	15
Πίνακας 5. Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των Bilezikian et al., 2022	17
Πίνακας 6. Οι φαρμακευτικοί παράγοντες αντιμετώπισης του ΡΗΡΤ και η επίδρασή τους στον οστικό μεταβολισμό.....	35
Πίνακας 7. Ενδείξεις χορήγησης της σινακαλσέτης σε ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό.	40
Πίνακας 8. Ενδείξεις παραθυρεοειδεκτομής σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό	68
Πίνακας 9. Αίτια υπασβεστιαμίας.....	72
Πίνακας 10. Πολυσυστηματικά σημεία και συμπτώματα του υποπαραθυρεοειδισμού που σχετίζονται με την υπασβεστιαμία.....	73

Πρόλογος

Η εύρυθμη ομοιόσταση του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου είναι ζωτικής σημασίας για την επιμετάλλωση, την μικροαρχιτεκτονική, την αντοχή και γενικά την καλή υγεία του σκελετού. Η επίτευξη αυτής προϋποθέτει τη συντονισμένη δράση των ορμονών της παραθορμόνης, της βιταμίνης D, της καλσιτονίνης και του FGF23, η οποία καθορίζει την ισορροπία μεταξύ της διαχείρισης των μετάλλων αυτών από τον σκελετό, το γαστρεντερικό σύστημα και τους νεφρούς. Ιδιαίτερα η παραθορμόνη κατέχει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση αυτής της ισορροπίας. Εκκρίνεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες ως απάντηση στα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα και, μεταξύ άλλων δράσεων, στοχεύει στην αποκατάσταση αυτών, αυξάνοντας την οστική απορρόφηση μέσω της ενεργοποίησης των οστεοκλαστών. Εύλογα, λοιπόν, προκύπτει η συσχέτιση των διαταραγμένων επιπέδων ή/και λειτουργίας της παραθορμόνης με σκελετική νόσο. Τα τελευταία χρόνια, η μέτρηση των επιπέδων ασβεστίου, φωσφόρου, παραθορμόνης και βιταμίνης D έχει συμπεριληφθεί στον προσυμπτωματικό έλεγχο ρουτίνας, και όχι μόνο στη φαρέτρα του διαγνωστικού ελέγχου της οστεοπόρωσης, με αποτέλεσμα οι παθήσεις των παραθυρεοειδών αδένων να διαγιγνώσκονται νωρίς στην πορεία της νόσου, σε ασυμπτωματικό ακόμη στάδιο. Το γεγονός αυτό, έχει συντελέσει στη σπάνια εμφάνιση βαριάς οστικής συμμετοχής στις παθήσεις αυτές, καθώς εγγαίρως λαμβάνεται η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Παρ'όλα αυτά, η εγρήγορση των κλινικών ιατρών παραμένει σημαντική, καθώς τόσο ο υπερπαραθυρεοειδισμός όσο και ο υποπαραθυρεοειδισμός αποτελούν νοσήματα που επιδεινώνουν την οστική μικροαρχιτεκτονική, αυξάνουν τον κίνδυνο για σκελετικά συμβάματα, και επομένως επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.

1. Εισαγωγή

Οι παθήσεις των παραθυρεοειδών αδένων είναι υπεύθυνες για ένα ευρύ φάσμα σκελετικών διαταραχών και εκδηλώσεων, που προκύπτουν από διαταραχές του οστικού μεταβολισμού. Στις μέρες μας, η μέτρηση των επιπέδων ασβεστίου και παραθορμόνης (PTH) στο αίμα είναι ευρέως διαθέσιμη και περιλαμβάνεται στο βασικό προληπτικό έλεγχο. Για το λόγο αυτό, οι περισσότερες παθήσεις των παραθυρεοειδών διαγιγνώσκονται τυχαία, συχνά σε αρχικό στάδιο, όταν ακόμη η οστική συμμετοχή είναι πρώιμη ή/και ασυμπτωματική. Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (Primary Hyperparathyroidism, PHPT) είναι η πιο συχνή διαταραχή των παραθυρεοειδών αδένων και έχει σημαντικές επιπτώσεις στο σκελετό, εξαιτίας της αυξημένης οστικής εναλλαγής στα πλαίσια της υπερπαραγωγής της ενδογενούς παραθορμόνης. Παρ'όλα αυτά, η βαριά κλινική οντότητα της *ινώδους κυστικής οστεΐτιδας* πλέον συναντάται σπάνια. Στον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (Secondary Hyperparathyroidism, SPHT), η αύξηση της παραθορμόνης οφείλεται σε διαταραχές της ομοιόστασης του ασβεστίου, και στοχεύει στην αποκατάσταση της βιοδιαθεσιμότητας του ασβεστίου και της βιταμίνης D. Η χρόνια διέγερση της παραγωγής της παραθορμόνης από τα παραθυρεοειδικά κύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε υπερπλασία αυτών και αυτόνομη έκκριση παραθορμόνης, διαταραχή που καλείται τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (Tertiary Hyperparathyroidism, THPT). Οι οστικές επιπλοκές στον SHPT και THPT είναι πολυπαραγοντικές, περιλαμβάνουν διαταραγμένη αρχιτεκτονική και σκελετικά συμβάματα και παρατηρούνται κυρίως στα πλαίσια χρόνιας νεφρικής νόσου, οπότε και περιγράφονται υπό τον όρο «χρόνια νεφρική νόσος-διαταραχές οστών και μετάλλων» (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD). Στον αντίποδα, ο υποπαραθυρεοειδισμός (Hypoparathyroidism, HypoPTH) χαρακτηρίζεται από απουσία ή παράδοξη μείωση των επιπέδων της παραθορμόνης σε συνθήκες υπασβεστιαϊμίας, και προκύπτει κατά κύριο λόγο μετά από χειρουργική επέμβαση στον τράχηλο, πιο συχνά μετά από ολική θυρεοειδεκτομή. Η απουσία ενδογενούς PTH οδηγεί σε μειωμένη οστική ανακατασκευή και επακόλουθη αύξηση της οστικής πυκνότητας. Εντούτοις, η αύξηση αυτή

δε συνοδεύεται από βελτιωμένη οστική αντοχή, καθώς φαίνεται ότι η αυξημένη οστική επιμετάλλωση οδηγεί σε διαταραγμένη οστική μικροαρχιτεκτονική, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Παρακάτω αναλύονται οι οστικές διαταραχές που προκαλούνται από αλλαγές στη συγκέντρωση της ενδογενούς παραθορμόνης, στα πλαίσια των πιο συχνών παθήσεων των παραθυρεοειδών αδένων, καθώς και η επίδραση των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών στην οστική νόσο.

2. Οστεοβλάστης, οστεοκλάστη, οστεοκύτταρο και οστική ανακατασκευή

Οι οστεοβλάστες είναι τα παραγωγικά κύτταρα του οστού και βρίσκονται στην επιφάνεια του οστίτη ιστού. Προέρχονται από τα αρχέγονα πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα (Mesenchymal Stem Cells, MSCs), τα οποία μπορούν επίσης να διαφοροποιηθούν προς λιποκύτταρα, χονδροκύτταρα και μυοβλάστες, ανάλογα με την επίδραση των μεταγραφικών παραγόντων. Μεταξύ των μονοπατιών μεταγωγής σήματος, αυτό των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών (BMPs) και το κανονικό μονοπάτι των Wnt πρωτεϊνών, αποτελούν τα κύρια σηματοδοτικά μονοπάτια που είναι υπεύθυνα για την οστεοβλαστική διαφοροποίηση. Είναι υπεύθυνοι για τη σύνθεση, την οργάνωση και την επιμετάλλωση της θεμέλιας ουσίας. Συγκεκριμένα, συνθέτουν κολλαγόνο τύπου I, μη κολλαγονικές πρωτεΐνες, όπως οστεοκαλσίνη, οστεοποντίνη και οστεονεκτίνη, καθώς και πρωτεογλυκάνες και αλκαλική φωσφατάση.

Οι οστεοκλάστες αποτελούν μεγάλα, οξυφιλά, πολυπύρρηνα κύτταρα και βρίσκονται στις ενδοστικές επιφάνειες των συστημάτων Havers, υποπεριοστικά και σε μικρότερο βαθμό ενδοοστικά. Προέρχονται από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και διαφοροποιούνται σε ώριμες οστεοκλάστες μετά από δέσμευση στην κυτταρική σειρά των μονοκυττάρων/μακροφάγων. Η διαφοροποίηση και επιβίωσή τους εξαρτάται από μόρια όπως ο παράγοντας διέγερσης των μακροφάγων (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) και, κυρίως, ο RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa beta Ligand). Η κύρια λειτουργία των οστεοκλαστών είναι η οστική απορρόφηση. Οι οστεοκλάστες προσδένονται στην θεμέλιο ουσία του οστού, πολώνονται και μέσω της πτυχωτής τους επιφάνειας, δημιουργούν το απορροφητικό βοθρίο και εκκρίνουν οξέα, λυσοσωμικά ένζυμα και κολλαγενάση, που αποδομούν τόσο το ανόργανο όσο και το οργανικό στοιχείο του οστού.

Ο RANKL εκφράζεται στους οστεοβλάστες και μέσω σύνδεσης με τον υποδοχέα του, που βρίσκεται στους οστεοκλάστες, διαμεσολαβεί την οστεοκλαστογένεση. Η

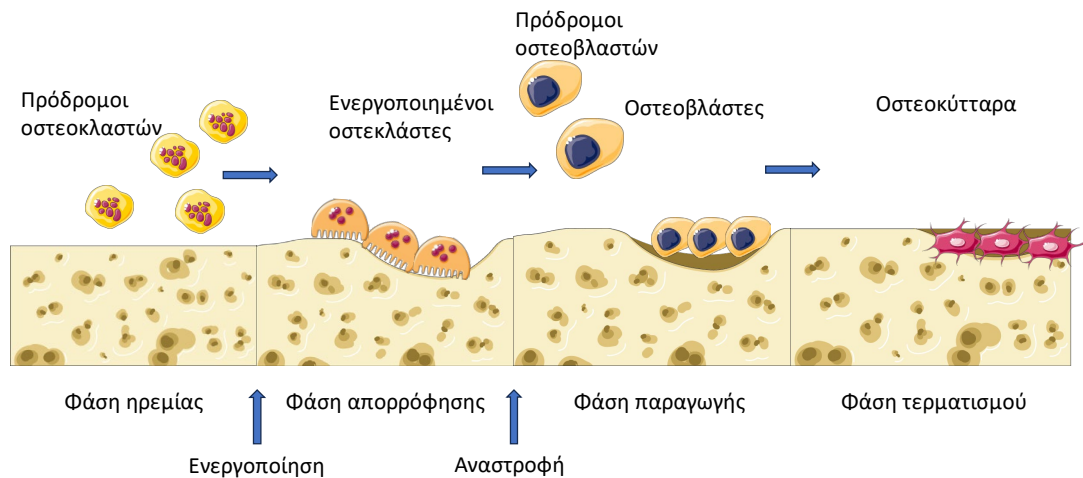
οστεοπροτεγερίνη (OPG) αποτελεί έναν συνδέτη με ισχυρή συγγένεια για τον υποδοχέα του RANKL, αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση RANK-RANKL, και επομένως την οστεοκλαστογένεση. Η αναλογία RANKL και OPG καθορίζει τον βαθμό της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών.

Τα οστεοκύτταρα είναι τα πιο πολυπληθή κύτταρα του οστού, αποτελώντας περίπου το 95% του συνόλου των κυττάρων. Είναι ώριμοι οστεοβλάστες, που μετά την ολοκλήρωση της επιμετάλλωσης, ενταφιάζονται διάσπαρτα σε όλη την έκταση της θεμελίου ουσίας του οστού και συνδέονται τόσο μεταξύ τους όσο και με τους οστεοβλάστες, μέσω ενός σύνθετου δικτύου δενδριτικών απολήξεων. Διαδραματίζουν κομβικό ρόλο στον οστικό μεταβολισμό, καθώς αποτελούν τον οστικό μηχανοστάτη και ρυθμιστή της οστικής ανακατασκευής: διεγείρουν τους οστεοβλάστες μέσω κυττοκινών, όπως η προσταγλανδίνη E2 ή τους αναστέλλουν μέσω της έκκρισης της σκληροστίνης. Επίσης, μέσω του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 23 (Fibroblast growth factor 23, FGF23) ρυθμίζουν την ομοιόσταση του φωσφόρου, μειώνοντας την επαναρρόφησή του από τα νεφρικά σωληνάκια και τη σύνθεση της καλσιτριόλης στο νεφρό.

Το οστό διακρίνεται σε δύο ιστολογικούς τύπους: στο φλοιώδες, που αποτελείται κυρίως από ανόργανο στοιχείο (υδροξυαπατίτη) και παρέχει μηχανική υποστήριξη, και στο σπογγώδες, που αποτελείται κυρίως από οργανικό στοιχείο (κολλαγόνο τύπου I), είναι περισσότερο μεταβολικά ενεργό και περιέχει τον μυελό των οστών.

Κατά τη διάρκεια της ζωής, ο σκελετός υφίσταται ανακατασκευή, δηλαδή δομικές αλλαγές ως απάντηση στη φυσική δραστηριότητα και σε διατροφικά, ορμονικά και περιβαλλοντικά ερεθίσματα, οι οποίες του επιτρέπουν να διατηρεί την ομοιοστασία και την αντοχή του. Επομένως, η οστική ανακατασκευή διακρίνεται από την οστική κατασκευή, η οποία συμβαίνει κατά την φάση του σχηματισμού και αύξησης των οστών από την ενδομήτριο ζωή μέχρι και την ολοκλήρωση της ανάπτυξης. Η οστική ανακατασκευή είναι μια δυναμική, οργανωμένη διαδικασία, κατά την οποία το παλιό φθαρμένο οστό αντικαθίσταται από νέο κατά την ενήλικη ζωή, μέσα σε διακριτές ανατομικές δομές του οστού που καλούνται

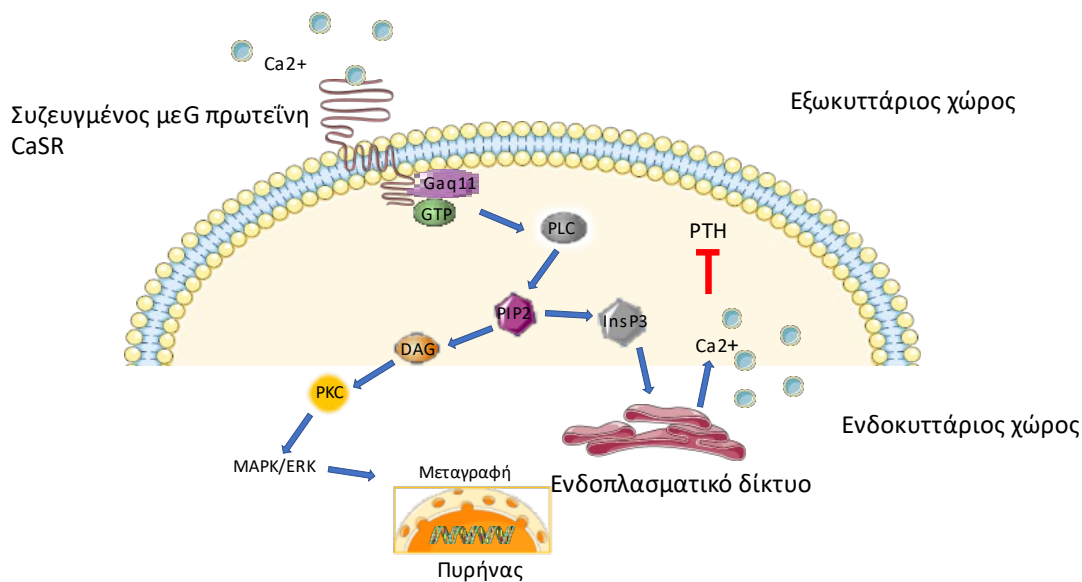
από τον Harold Frost «βασικές πολυκυτταρικές μονάδες». Αποτελείται από έναν κύκλο πέντε φάσεων: την ηρεμία, την ενεργοποίηση, την οστική απορρόφηση, την οστική παραγωγή και τον τερματισμό (**Εικόνα 1**).



Εικόνα 1. Ο κύκλος της οστικής ανακατασκευής.

3. Ο ρόλος της παραθορμόνης στον οστικό μεταβολισμό

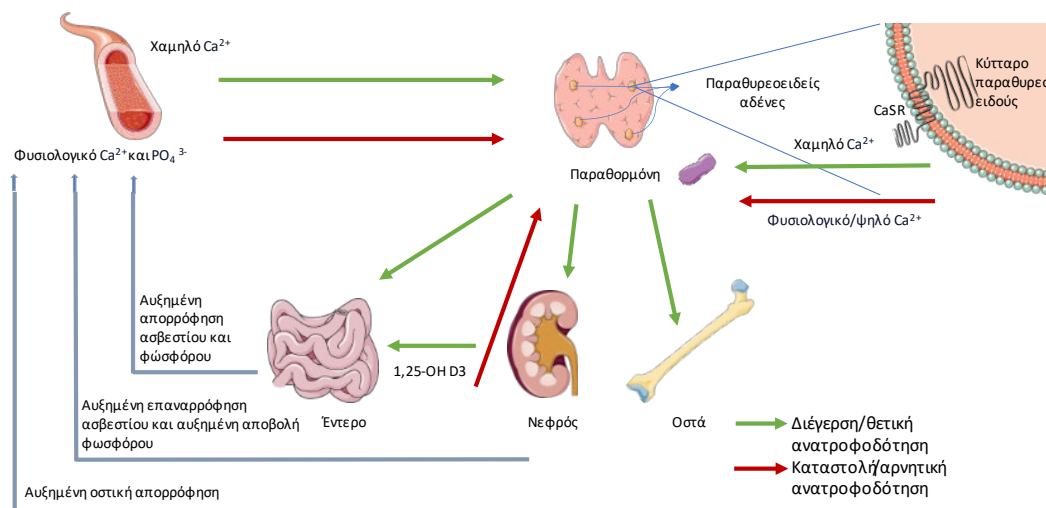
Η παραθορμόνη κατέχει ρόλο-ρυθμιστή στην ομοιόσταση του ασβεστίου και γενικότερα στον οστικό μεταβολισμό. Συντίθεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες σαν ένα πρόδρομο πεπτίδιο (προ-προ-ορμόνη) και εν συνεχεία αποθηκεύεται μετά από επεξεργασία ως ένα βιοενεργό μόριο (PTH 1-84). Τα παραθυρεοειδικά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να αντιλαμβάνονται τις ανά λεπτό διακυμάνσεις του εξωκυττάριου ασβεστίου, μέσω των ασβεστιο-ευαίσθητων υποδοχέων CaSRs (Calcium-sensing Receptors). Οι υποδοχείς αυτοί ανήκουν στην κατηγορία των υποδοχέων συζευγμένων με G πρωτεΐνες, και διαμεσολαβούν την κυτταρική σηματοδότηση μέσω ενεργοποίησης της φωσφολιπάσης C και της συνεπαγόμενης παραγωγής διακυλογλυκερόλης και τριφωσφορικής ινοσιτόλης. Το σηματοδοτικό μονοπάτι αυτό καταλήγει στην αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου και στην ανάσχεση της απελευθέρωσης της PTH (1) (**Εικόνα 2**). Η μεταγραφή και η σταθερότητα του γονιδίου της παραθορμόνης αναστέλλονται από τα αυξημένα επίπεδα εξωκυττάριου ιονισμένου ασβεστίου. Αντίθετα, η παραθορμόνη εκκρίνεται ως απάντηση στα χαμηλά επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου πλάσματος (2).



Εικόνα 2. Η σηματοδότηση του CaSR. Ο ασβεστιο-ευαίσθητος υποδοχέας (CaSR) είναι ένας υποδοχέας συζευγμένος με G πρωτεΐνη, που απαρτίζεται από μια εξωκυττάρια περιοχή, μια διαμεμβρανική περιοχή από επτά υδρόφοβες έλικες και μια ενδοκυττάρια περιοχή. Η μεγάλη εξωκυττάρια περιοχή του αλληλεπιδρά με το εξωκυττάριο ασβέστιο, οδηγώντας στην ενεργοποίηση της G-πρωτεΐνης και εν συνεχεία της φωσφολιπάσης C (PLC). Το ένζυμο αυτό υδρολύει την 4,5-διφωσφορική-φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (PIP2) σε 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη (InsP3) και διακυλογλυκερόλη (DAG). Η InsP3 με τη σειρά της οδηγεί στην απελευθέρωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου από το ενδοπλασματικό δίκτυο, με αποτέλεσμα την αναστολή έκκρισης της παραθορμόνης. Η DAG ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (PKC), με αποτέλεσμα τη γονιδιακή μεταγραφή στον πυρήνα, μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού των MAP/ERK κινασών.

Οι δράσεις της παραθορμόνης διαμεσολαβούνται από τη σύνδεση με τον υποδοχέα της PTH1R (PTH/PTHrP υποδοχέας τύπου 1) και στοχεύουν στην αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου αίματος, μέσω άμεσης επίδρασης στον οστικό και νεφρικό μεταβολισμό των μετάλλων, και έμμεσης επίδρασης στην γαστρεντερική απορρόφηση. Πιο συγκεκριμένα, η PTH διεγείρει την οστική απορρόφηση από τους οστεοκλάστες με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ασβεστίου και φωσφόρου στην κυκλοφορία του αίματος, αυξάνει την νεφρική επαναρρόφηση του ασβεστίου και την

νεφρική απέκκριση του φωσφόρου, και διεγείρει την εντερική απορρόφηση και των δύο αυτών μετάλλων από το γαστρεντερικό σωλήνα μέσω της νεφρικής παραγωγής του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D (1,25-διυδροξυβιταμίνη D) από την ανενεργό μορφή (25-υδροξυβιταμίνη D). Το ιονισμένο ασβέστιο και η καλσιτριόλη (1,25-διυδροξυβιταμίνη D) ενεργούν μέσω ενός συστήματος αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης στους παραθυρεοειδείς αδένες, ώστε να αναστείλουν την απελευθέρωση της PTH (**Εικόνα 3**). Η χρόνια υπασβεσταιμία προωθεί τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (υπερπλασία) των παραθυρεοειδικών κυττάρων. Σε φυσιολογικές συνθήκες ομοιόστασης, όλες οι παραπάνω αλληλεπιδράσεις κατορθώνουν τη διατήρηση των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου στο αίμα μέσα σε ένα στενό εύρος (1,1-1,3 mmol/L) (3). Η ακριβής αυτή ρύθμιση είναι σημαντική όχι μόνο όσον αφορά τον οστικό μεταβολισμό, αλλά επίσης και για πολλές άλλες φυσιολογικές διαδικασίες, όπως αυτή της κυτταρικής σηματοδότησης και της νευρομυϊκής διέγερσης.



Εικόνα 3. Οι δράσεις της παραθορμόνης. Τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου στο αίμα ρυθμίζονται αυστηρά από τις δράσεις της παραθορμόνης και της καλσιτριόλης. Ο ασβεστιο-ευαίσθητος

υποδοχέας (CaSR) βρίσκεται στην μεμβράνη των παραθυρεοειδικών κυττάρων και αναγνωρίζει τις μεταβολές του ιονισμένου ασβεστίου στο αίμα. Χαμηλά επίπεδα ασβεστίου διεγείρουν την παραγωγή και απελευθέρωση παραθορμόνης, εν αντιθέσει με τα υψηλά/φυσιολογικά επίπεδα που την καταστέλλουν. Η παραθορμόνη αυξάνει τα επίπεδα του ασβεστίου και του φωσφόρου στο αίμα μέσω της διέγερσης της οστικής απορρόφησης. Στους νεφρούς, δρα διεγείροντας την επαναρρόφηση του ασβεστίου και την απέκκριση του φωσφόρου. Επίσης, προάγει την μετατροπή της 25-υδροξυβιταμίνης D σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, τον δραστικό μεταβολίτη της βιταμίνης D που διαμεσολαβεί την αύξηση της γαστρεντερικής απορρόφησης του ασβεστίου και του φωσφόρου. Όλα αυτά τα καλά ενορζιστρωμένα βήματα οδηγούν στην διατήρηση των επιπέδων ασβεστίου στο φυσιολογικό εύρος (8,5-10,5 mg/dl). Επίσης η δράση της PTH και άλλων ορμονών όπως ο FGF23, στους νεφρούς, στοχεύουν στην διατήρηση των επιπέδων φωσφόρου εντός φυσιολογικού εύρους (2,5-4,5 mg/dl).

Η παραθορμόνη μπορεί να έχει καταβολική ή αναβολική επίδραση στο οστό (4). Διεγείρει τη διαφοροποίηση των MSCs στο μυελό των οστών προς την κατεύθυνση της οστεοβλαστογένεσης, επηρεάζει άμεσα τη διαδικασία ωρίμανσης των οστεοβλαστών και ενεργοποιεί το διεγερτικό σηματοδοτικό μονοπάτι τους (2). Οι ώριμοι οστεοβλάστες με τη σειρά τους παράγουν την κυττοκίνη RANKL και μειώνουν την παραγωγή της οστεοπροτογερίνης (OPG). Ο RANKL διεγείρει την οστεοκλαστογένεση από τα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα, τη διαφοροποίηση και την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών, καταλήγοντας σε οστική απορρόφηση. Η ισορροπία ανάμεσα στην οστική παραγωγή και απορρόφηση καθορίζει το τελικό αποτέλεσμα της επίδρασης της PTH στην οστική εναλλαγή. Με τη μείωση του ιονισμένου ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο, η PTH αυξάνεται άμεσα ως απάντηση, με στόχο τη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, αυξάνοντας την οστική απορρόφηση εις βάρος της οστικής παραγωγής. Από τη δράση αυτή φαίνεται να επηρεάζεται κυρίως το φλοιώδες οστό, και όχι το σπογγώδες (2). Η συνεχής έκθεση του οστού σε πολύ ψηλά επίπεδα παραθορμόνης οδηγεί σε αύξηση της οστικής εναλλαγής, απομετάλλωση του σκελετού, μείωση της οστικής μάζας, επιδείνωση της οστικής μικροαρχιτεκτονικής, υποβάθμιση του TBS (Trabecular Bone Score) και αυξημένο καταγματικό κίνδυνο σε όλες τις θέσεις. Σε αντίθεση με τη συνεχή έκθεση υψηλών επιπέδων ενδογενούς παραθορμόνης, η διαλείπουσα χορήγηση εξωγενούς παραθορμόνης έχει σημαντική αναβολική δράση στο οστό. Η κλινική εφαρμογή αυτής της παρατήρησης οδήγησε στην έγκριση της ανθρώπινου ανασυνδυασμένης PTH 1-34 (τεριπαρατίδη) ως

αναβολικής θεραπευτικής επιλογής για την αντιμετώπιση της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (5). Επιπρόσθετα, μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν καταδείξει τη σημαντική αναβολική δράση της παραθορμόνης στον φυσιολογικό σχηματισμό του οστού κατά την εμβρυογένεση του ποντικίου, καθώς και στην πώρωση των καταγμάτων (6,7).

Στον αντίποδα, η έλλειψη PTH προκαλεί μείωση της οστικής εναλλαγής, οδηγώντας σε αυξημένη οστική πυκνότητα και φυσιολογικό TBS, ενώ τα δεδομένα σχετικά με τον καταγματικό κίνδυνο παραμένουν ασαφή (8,9) (**Πίνακας 1**). Εν κατακλείδι, η αποδεδειγμένη επίδραση στο οστό τόσο της περίσσειας όσο και της έλλειψης της ενδογενούς παραθορμόνης, αλλά και της διαλείπουσας χορήγησης εξωγενούς παραθορμόνης, επισφραγίζουν την πεποίθηση ότι η ορμόνη αυτή κατέχει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού και της ποιότητας του παραγόμενου οστού.

Ενδογενής PTH	aBMD (DXA)	vBMD (qCT)	TBS	Οστική ανακατασκευή	Κίνδυνος Καταγμάτων
Περίσσεια	↓	↓	↓	↑	↑
Ανεπάρκεια	↑	↑	-	↓	- , ↑

Πίνακας 1 . Η επίδραση της περίσσειας και της έλλειψης της ενδογενούς παραθορμόνης στις οστικές παραμέτρους (8,9)

↓, μείωση · ↑, αύξηση · - , χωρίς αλλαγές · aBMD, επιφανειακή οστική πυκνότητα · DXA, απορροφησιομετρία με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων · PTH, παραθορμόνη · qCT, ποσοτική Υπολογιστική Τομογραφία· TBS, Trabecular Bone Score · vBMD, ογκομετρική οστική πυκνότητα.

4. Υπερπαραθυρεοειδισμός

4.1 Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός (PHPT)

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (PHPT) χαρακτηρίζεται από υπερβολική και παράδοξη έκκριση ενδογενούς παραθορμόνης από έναν ή περισσότερους παραθυρεοειδείς αδένες. Παράλληλα, η ελαττωματική απάντηση της έκκρισής της ανάλογα με τις διακυμάνσεις των επιπέδων του εξωκυττάριου ασβεστίου οδηγεί σε υπερασβεστιαμία (3). Η επίπτωση του PHPT κυμαίνεται από 34 έως 120 νέα περιστατικά ανά 100.000 άτομα, και σχετίζεται θετικά με την ηλικία (10). Είναι η τρίτη πιο συχνή ενδοκρινοπάθεια μετά το διαβήτη και τις παθήσεις του θυρεοειδούς και η συχνότερη αιτία υπερασβεστιαμίας (11,12). Οι κύριες αιτίες της υπερασβεστιαμίας μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξαρτώμενες ή ανεξάρτητες από την PTH, και συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**.

Παρά το γεγονός ότι η πλειοψηφία των περιπτώσεων σποραδικού PHPT (75-85%) οφείλονται σε μονήρες καλόηθες αδένωμα παραθυρεοειδούς αδένα, σε ένα μικρότερο ποσοστό (15-25%) αυτός σχετίζεται με πολλαπλά αδενώματα ή υπερπλασία. Το υπόλοιπο 5-10% περίπου των περιπτώσεων αποδίδονται σε οικογενή μεμονωμένη ή συνδρομική διαταραχή, με το σύνδρομο της Πολλαπλής Ενδοκρινικής Νεοπλασίας τύπου 1 (Multiple Endocrine Neoplasia 1, MEN 1) να αποτελεί τον πιο συνήθη γενετικό τύπο (13). Οι συνδρομικές και κληρονομικές μορφές PHPT, σε αντίθεση με τις σποραδικές μορφές, σχετίζονται συχνότερα με πολλαπλούς όγκους παραθυρεοειδών. Το υποσύνολο του συνδρομικού PHPT απαρτίζεται από το προαναφερθέν σύνδρομο MEN (τύποι 1 έως 4) και το σύνδρομο Υπερπαραθυρεοειδισμού-όγκος γνάθου (Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT). Τέλος, ο καρκίνος παραθυρεοειδών αδένων ευθύνεται για ένα πολύ μικρό ποσοστό όλων των περιπτώσεων σποραδικού PHPT (<1%) (3), στα πλαίσια όμως του συνδρόμου HPT-JT ευθύνεται για το 15% των περιπτώσεων PHPT (13).

Αίτια εξαρτώμενα από την παραθορμόνη	
Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (μονήρες αδένωμα, πολλαπλά αδενώματα, υπερπλασία, καρκίνος παραθυρεοειδούς)	
Οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία	
Λίθιο	
Τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός	
Γενετικά αίτια (σύνδρομο MEN 1, σύνδρομο MEN 2A, οικογενής υπερπαραθυρεοειδισμός, σύνδρομο HPT-JT)	
Έκτοπη παραγωγή παραθορμόνης	
Αίτια ανεξάρτητα από την παραθορμόνη	
Νεφρική βλάβη	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια με ραβδομύλυση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με τριτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό
Νεοπλασματικές νόσοι	Σχετιζόμενη με την PTHrP
	Πολλαπλούν μύελωμα
	Οστεολυτικές μεταστάσεις
	Υπερπαραγωγή $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
Περίσσεια βιταμίνης D	Χορηγούμενα συμπληρώματα
	Κοκκιωματώδεις νόσοι
	Σύνδρομο Williams
Ενδοκρινοπάθειες	Θυρεοτοξίκωση
	Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Φάρμακα	Σύνδρομο Milk-alkali
	Θειαζιδικά διουρητικά
	Θεοφυλλίνη
Άλλα αίτια	Ακινητοποίηση, Νόσος Jansen, Υποφωσφατασία

Πίνακας 2. Αίτια υπερασβεστιαμίας [Τροποποιημένος από Michels TC et al. (2013 (14))].

HPT-JT: Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, **MEN;** Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία, **PTHrP:** Πρωτεΐνη σχετιζόμενη με την παραθορμόνη, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: 1,25-διϋδροξυ-βιταμίνη D.

Η αρχική διαγνωστική διεργασία στον υπερπαραθυρεοειδισμό πρέπει να εστιάζει στον αποκλεισμό των πιθανών αιτιών του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (π.χ. ανεπάρκεια βιταμίνης D, νεφρική νόσος, φάρμακα) (3) (**Πίνακας 3**). Αν και τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου είναι καθοριστικής σημασίας για τη διάγνωση του ΡΗΡΤ, μπορούν να λειτουργήσουν παραπλανητικά, καθώς ο ΡΗΡΤ μπορεί να εμφανιστεί με ένα εύρος βιοχημικών προφίλ. Το κλασικό βιοχημικό προφίλ της νόσου περιλαμβάνει υπερασβεστιαμία και σημαντικά αυξημένα επίπεδα ΡΤΗ. Αντίθετα, ο νορμορμονικός τύπος χαρακτηρίζεται από υπερασβεστιαμία και παράδοξα φυσιολογικά επίπεδα ΡΤΗ, ενώ ο νορμοασβεστιαμικός τύπος χαρακτηρίζεται από σταθερά υψηλά επίπεδα ΡΤΗ και φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα, απουσία όμως άλλων αιτιών δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Ο νορμοασβεστιαμικός τύπος μπορεί να μεταπέσει στον κλασικό τύπο και οι ασθενείς να εμφανίσουν τελικά υπερασβεστιαμία (15). Αξίζει να σημειωθεί ότι, εφόσον το ασβέστιο κυκλοφορεί σε ποσοστό 40% συνδεδεμένο με την αλβουμίνη, για την ερμηνεία των επιπέδων του ασβεστίου, ιδίως σε περιπτώσεις διαταραχής της συγκέντρωσης της αλβουμίνης, το ασβέστιο πρέπει να διορθώνεται με βάση την τιμή της αλβουμίνης ή να μετράται εξ'αρχής το ιονισμένο ασβέστιο, όπου αυτό είναι εφικτό. Όσον αφορά τις υπόλοιπες βιοχημικές παραμέτρους, στον ΡΗΡΤ, μπορεί να παρατηρηθούν χαμηλά ή φυσιολογικά-χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα, ενώ τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D, η νεφρική λειτουργία και το ασβέστιο ούρων 24ώρου πρέπει να αξιολογούνται σε όλους τους ασθενείς.

Αίτια δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού	
Γαστρεντερικό σύστημα	Ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου Σύνδρομο δυσαπορρόφησης (κοιλιοκάκη, παγκρεατική νόσος, ΙΦΝΕ, κυστική ίνωση, γαστρική παράκαμψη, θεραπεία με κορτικοστεροειδή) Δυσαπορρόφηση λόγω γήρανσης Δυσαπορρόφηση λόγω διαταραχών ήπατος/χοληφόρων
Βιταμίνη D	Μειωμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία Μειωμένη διαιτητική πρόσληψη (vegan or vegetarian διατροφή με περιορισμό γαλακτοκομικών) Ανεπάρκεια 25-υδροξυλάσης λόγω ηπατικής νόσου Διαταραχή στο μεταβολισμό (αντιεπιληπτικά φάρμακα) Ραχίτιδα/οστεομαλακία εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D
Νεφροί	Χρόνια νεφρική νόσος (υπερφωσφοραιμία, ανεπάρκεια 1,25-διυδροξυβιταμίνη D, μειωμένη νεφρική κάθαρση της παραθορμόνης) Διουρητικά Νατριούρηση Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία Οξεία νεφρική νόσος
Γενετικά αίτια	Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός
Άλλα αίτια	Σύνδρομο «πεινασμένων οστών» Διφωσφονικά Θηλασμός Υπερφωσφοραιμία
Αίτια τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού	
Μακροχρόνια χρόνια νεφρική νόσος	Υπερφωσφοραιμία Χαμηλή 1,25-διυδροξυβιταμίνη D Διαλείπουσα υπασβεστιαιμία
Χ-φυλοσύνδετη υποφωσφοραιμία/ογκογενής οστεομαλακία	Χορήγηση συμπληρωμάτων φωσφόρου σε υψηλές δόσεις Παροδική μείωση ασβεστίου Μείωση της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D

Πίνακας 3. Αίτια δευτεροπαθούς και τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού.

[Τροποποιημένος από Fraser WD et al. (2009)(3)]

ΙΦΝΕ · Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου.

Η κλινική εικόνα της νόσου στη διάγνωση πλέον διαφέρει σε σχέση με αυτήν προ 50ετίας, καθώς ο ΡΗΡΤ συνήθως διαγιγνώσκεται τυχαία στον προληπτικό εργαστηριακό έλεγχο, και όχι στα πλαίσια βαριάς οστικής απώλειας, καταγμάτων ή νεφρικών επιπλοκών (νεφρασβέστωση, νεφρολιθίαση) (3). Για το λόγο αυτό, ο ασυμπτωματικός (υπερασβεστιαμία με παράδοξα φυσιολογική ή υψηλή παραθορμόνη, χωρίς εμφανή συμπτωματολογία) και ο νορμοασβεστιαμικός τύπος (υψηλή παραθορμόνη με φυσιολογικό ασβέστιο αίματος) έχουν επικρατήσει του κλασικού τύπου με τις πολυσυστηματικές επιπλοκές (16–18) (**Πίνακας 4**).

Σύστημα	Σημεία/συμπτώματα
Σκελετικό	Αθρθαλγίες, οστικά άλγη, κατάγματα, οστεομαλακία/οστεοπόρωση, <i>ινώδης κυστική οστεΐτιδα</i>
Νεφρικό	Πολυουρία, πολυδιψία, νεφρολιθίαση, νεφρασβέστωση, άποιος διαβήτης
Καρδιαγγειακό	Αρρυθμίες, υπέρταση, αγγειακές επασβεστώσεις, στηθάγχη, δύσπνοια, υπερτροφία αριστεράς κοιλίας
Γαστρεντερικό	Ναυτία, έμετοι, δυσκοιλιότητα, παγκρεατίτιδα, πεπτικό έλκος, επιγαστραλγία
Νευρικό	Άγχος, σύγχυση, κατάθλιψη, αϋπνία, λήθαργος, επασβεστώσεις κερατοειδούς/διαταραχές όρασης
Μυϊκό	Αδυναμία, καταβολή
Παραθυρεοειδική κρίση	Σοβαρή υπερασβεστιαμία, ψύχωση/κώμα, γαστρεντερικά συμπτώματα

Πίνακας 4. Πολυσυστηματικά σημεία και συμπτώματα του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού που σχετίζονται με την υπερασβεστιαμία [Τροποποιημένος από Michels TC et al. (2013) (14)].

Ανεξαρτήτως όμως της βαρύτητας, η οστική συμμετοχή παραμένει μία από τις κύριες επιπλοκές της νόσου, προκαλώντας εστιασμένη μείωση της οστικής πυκνότητας και προδιαθέτοντας σε κατάγματα ευθραυστότητας. Για το λόγο αυτό, προτείνεται η μέτρηση

της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, στο ισχίο και το άνω αντιβράχιο σε όλους τους ασθενείς με ΡΗΡΤ (19). Η λανθασμένη διάγνωση, ειδικά σε περιπτώσεις με παθολογικά κατάγματα, μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της σκελετικής νόσου και εξέλιξη σε πιο σοβαρές μορφές, όπως είναι η κλινική εικόνα της *ινώδους κυστικής οστεΐτιδας*, τα επαναλαμβανόμενα κατάγματα και η καθυστερημένη οστική πώρωση (20). Η επιβεβαίωση της διάγνωσης θα πρέπει να ακολουθείται από το σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής. Η παραθυρεοειδεκτομή (ΡΤΧ) αποτελεί την οριστική θεραπεία και προϋποθέτει τον επιτυχή εντοπισμό του/των υπεύθυνων παραθυρεοειδών αδένων. Η απεικόνιση συμβάλλει στον εντοπισμό του πάσχοντος αδένα και όχι στην επιβεβαίωση της διάγνωσης. Ο συνδυασμός του υπερηχογραφήματος με το σπινθηρογράφημα παραθυρεοειδών με σεσημασμένο τεχνήτιο Tc 99m (sestamibi) αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια προεγχειρητικά και συμβάλλει στην αποκάλυψη τυχόν συνυπάρχουσας θυρεοειδικής νόσου. Οι πιο προχωρημένες τεχνικές της 4D αξονικής τομογραφίας, της μαγνητικής τομογραφίας και της SPECT-CT μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πιο απαιτητικές περιπτώσεις, όπου υπάρχει υποψία για πολλαπλή προσβολή ή έκτοπο παραθυρεοειδικό ιστό (21). Οι ενδείξεις της χειρουργικής αντιμετώπισης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5** (22).

Ενδείξεις παραθυρεοειδεκτομής στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό*
• Συμπτωματικός υπερπαραθυρεοειδισμός • Επίπεδα ασβεστίου αίματος > 1 mg/dL (>0,25 mmol/L) από το ανώτερο φυσιολογικό όριο • Σημαντική σκελετική συμμετοχή - ο Κάταγμα στην VFA ή στην απλή ακτινογραφία σπονδυλικής στήλης - ο Οστεοπόρωση (T-score ≤ -2,5 σε οποιαδήποτε θέση) • Σημαντική νεφρική συμμετοχή - ο Νεφρολιθίαση ή νεφρασβέστωση στον απεικονιστικό έλεγχο - ο Υπερασβεστιουρία (ασβέστιο ούρων 24ώρου >250 mg για τις γυναίκες και >300mg για τους άνδρες) - ο eGFR/Νεφρική κάθαρση <60 mL/min • Ηλικία < 50 έτη • Επί απουσίας όλων των ανωτέρω κριτηρίων, η παραθυρεοειδεκτομή παραμένει επιλογή, εφόσον δεν αντενδείκνυται, και εφόσον ο ασθενής και ο θεράπων ιατρός συμφωνούν. **
* Η ύπαρξη ενός ή περισσότερων κριτηρίων στοιχειοθετεί ένδειξη για παραθυρεοειδεκτομή. ** Κλινική ή βιοχημική υποψία για καρκίνο παραθυρεοειδούς, η μυϊκή αδυναμία, η επηρεασμένη λειτουργικότητα του ασθενούς, τα γαστρεντερικά συμπτώματα και η αδυναμία/δυσχέρεια παρακολούθησης του ασθενούς με βάση τα πρωτόκολλα μπορεί να επηρεάσουν την απόφαση για χειρουργική αντιμετώπιση. Το χειρουργείο δεν προτείνεται για την βελτίωση των νευρογνωσιακών λειτουργιών, της ποιότητας ζωής και των καρδιαγγειακών παραμέτρων του ασθενούς, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα.

Πίνακας 5. Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των Bilezikian et al., 2022 (22).

VFA · Vertebral Fracture Assessment

4.1.1 Διαταραχές του οστικού μεταβολισμού στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό

4.1.1.1 Ινώδης Κυστική Οστεΐτιδα

Οι κλασικές εκδηλώσεις της *ινώδους κυστικής οστεΐτιδας* σήμερα συναντώνται σπανίως και αφορούν σοβαρές και παραμελημένες περιπτώσεις μακροχρόνιου ΡΗΡΤ. Ως αποτέλεσμα, ο επιπολασμός της κλασικής αυτής μορφής είναι κάτω από 2% των περιπτώσεων (23). Παρ'όλα αυτά, το ποσοστό αυτό φαίνεται να είναι πιο αυξημένο ανάμεσα στους ασθενείς με μακροχρόνιο δευτεροπαθή ή τριτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό σε έδαφος χρόνιας νεφρικής βλάβης. Συνήθως επικρατούν τα μη-ειδικά συμπτώματα, όπως αδυναμία, δυσκοιλιότητα, νευροψυχιατρικά συμπτώματα, νεφρολιθίαση, τα οποία όμως υποκρύπτουν σοβαρές οστικές ανωμαλίες, που είναι και το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου. Η κλινική εκδήλωση αυτής της βαριάς οστικής συμμετοχής περιλαμβάνει μυϊκή αδυναμία, οστικά άλγη και παθολογικά κατάγματα. Η χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα του «αλατοπίπερου» ή της «θολής υάλου» οφείλεται στην απομετάλλωση του κρανίου, ενώ οι διάχυτες οστικές βλάβες απαντώνται και ως απομετάλλωση της άπω κλείδας, υποπεριοστική απορρόφηση των φαλάγγων, κυστικές αλλοιώσεις, καφέ όγκοι ή οστεοκλαστώματα των μακρών οστών και γενικά διάχυτη οστεοπενία (21). Οι καφέ όγκοι είναι μη νεοπλασματικοί και ιστολογικά αποτελούνται από οστεοκλάστες, κοκκιωματώδη ιστό, αγγειακό και ινώδη ιστό, εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης και ατελώς επιμεταλλωμένο οστό, εξαιτίας της υπερβολικής οστοκλαστικής δραστηριότητας (23). Απαντώνται συνήθως στα οστά των γνάθων, το κρανίο, την πύελο, την κλείδα, τα πλευρά, το μηριαίο και την σπονδυλική στήλη και μπορεί αν είναι μονήρεις ή πολλαπλοί. Ακτινολογικά πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από άλλες καλοήθεις καταστάσεις, όπως η ανευρυσματική ή απλή οστική κύστη και η ινώδης δυσπλασία, αλλά και κακοήθειες. Ο οστικός πόνος που σχετίζεται με τους καφέ όγκους είναι πιο ήπιος σε σχέση με αυτόν της κακοήθειας και συνήθως συνοδεύεται από επιπλέον χαρακτηριστικά σημεία, όπως η εικόνα «αλατοπίπερου» του κρανίου. Όσον αφορά τα βιοχημικά χαρακτηριστικά, η σοβαρή αυτή μορφή περιλαμβάνει αξιοσημείωτα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου και ΡΤΗ ορού, καθώς και

δεικτών οστικού σχηματισμού (οστεοκαλσίνη, αλκαλική φωσφατάση) και απορρόφησης (N-τελοπεπτίδιο NTX, C-τελοπεπτίδιο CTX), που δικαιολογούνται από την κατάσταση αυξημένης οστικής εναλλαγής (24).

4.1.1.2 Ηπιότερες μορφές οστικής συμμετοχής στον ΡΗΡΤ

Σε ηπιότερες μορφές οστικής συμμετοχής, οι ασθενείς είναι κυρίως ασυμπτωματικοί, τουλάχιστον μέχρι να υποστούν κάποιο σκελετικό σύμβαμα ή να αναπτύξουν συμπτώματα σχετικά με υπερασβεστιαμία (**Πίνακας 4**). Η μειωμένη οστική πυκνότητα που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς αντικατοπτρίζει τις καταβολικές επιπτώσεις της περίσσειας της ΡΤΗ στο οστό (25), οπότε και συστήνεται η παρακολούθηση με απορροφησιομετρία με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων (dual energy X-ray absorptiometry, DXA). Η περίσσεια ΡΤΗ οδηγεί στην επιτάχυνση της οστικής ανακατασκευής, κατευθύνοντας όμως την ισορροπία υπέρ της οστικής απορρόφησης. Ως αποτέλεσμα, αυξάνεται τόσο η OPG όσο και ο RANKL, αλλά ο λόγος τους (OPG/RANKL) είναι μειωμένος (26). Η αυξημένη οστική ανακατασκευή οδηγεί σε λέπτυνση του φλοιώδους οστού, τόσο στην έσω όσο και στην κύρια επιφάνειά του, σε μεγέθυνση της μυελικής κοιλότητας, σε αυξημένη πορωτικότητα και λέπτυνση του φλοιού και σε παραγωγή υπολειμμάτων του φλοιώδους οστού που προσομοιάζουν με σπογγώδες οστό (27). Πολυάριθμες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει DXA (28,29), ιστομορφομετρική ανάλυση (28,30,31) και 3-D ανάλυση με μικρο-αξονική τομογραφία (32), για να αποδείξουν ότι το φλοιώδες οστό επηρεάζεται κατά κύριο λόγο, ενώ το σπογγώδες οστό φαίνεται να διατηρείται, σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στην μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Για το λόγο αυτό, σε ασθενείς με ΡΗΡΤ είναι σημαντικό να μετράται η οστική πυκνότητα εκτός από την οσφυ και το ισχίο, και στο άνω 1/3 της κερκίδας, καθώς η θέση αυτή αποτελείται κυρίως από φλοιώδες οστό. Σε αντίθεση με το αναμενόμενο, πολλές επιδημιολογικές αναφορές έχουν καταδείξει αυξημένο κίνδυνο κατάγματος τόσο σε περιοχές φλοιώδους όσο και σε περιοχές σπογγώδους οστού σε ασθενείς με ΡΗΡΤ (33–35). Οι Khosla και συν. απέδειξαν ότι ο καταγματικός κίνδυνος είναι πρωτίστως αυξημένος σε περιοχές πλούσιες σε σπογγώδες οστό, όπως είναι οι σπόνδυλοι,

οι πλευρές και το αντιβράχιο (35). Συμπληρωματικές μέθοδοι της DXA, όπως η VFA (Vertebral fracture assessment) και το TBS, αλλά και η υψηλής ανάλυσης περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία (high resolution peripheral quantitative computed tomography, HRpQCT) αποτελούν ιδιαίτερα χρήσιμα εργαλεία στην αξιολόγηση της μικροαρχιτεκτονικής του οστού, της προσβολής του σπογγώδους οστού και του καταγματικού κινδύνου (22). Πιο συγκεκριμένα, δεδομένα από την εφαρμογή HRpQCT (36–38) και TBS (29,39) σε ασθενείς με ΡΗΡΤ έχουν φέρει στο φως την εξίσου σημαντική προσβολή του σπογγώδους οστού, αναιρώντας την παλαιότερη επικρατούσα πεποίθηση. Η φυσιολογική ή και υψηλή οστική πυκνότητα σε θέσεις σπογγώδους οστού που είχε καταγραφεί σε παλαιότερες μελέτες, θα μπορούσε να αποδοθεί στην ψευδώς υψηλή οστική πυκνότητα που αποδίδουν τα υπολείμματα φλοιώδους οστού στον οστικό μυελό, καθώς οι περισσότερες μέθοδοι τα εκλαμβάνουν ως αληθείς λειτουργικές οστεοδοκίδες σπογγώδους (27). Το TBS είναι ένα χρήσιμο εργαλείο αξιολόγησης των χαρακτηριστικών του οστού, υπολογίζεται μέσω της τεχνικής της DXA και προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την οστική μικροαρχιτεκτονική και τον καταγματικό κίνδυνο, ιδίως όταν πιο ακριβή εργαλεία όπως η HRpQCT δεν είναι διαθέσιμα (39,40). Η Eller-Vainicher και συν. περιέγραψαν σημαντικά χαμηλότερο TBS σε ασθενείς που είχαν εμφανίσει κάποιο σπονδυλικό κάταγμα σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν κάταγμα, παρότι δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μέτρηση οστικής πυκνότητας μεταξύ των δύο γκρουπ (40). Το TBS είναι μειωμένο στον ΡΗΡΤ και σχετίζεται με το δείκτη παραμόρφωσης της σπονδυλικής στήλης και τα σπονδυλικά κατάγματα, ανεξαρτήτως από την οστική πυκνότητα, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος και το φύλο (40). Όσον αφορά τους βιοχημικούς δείκτες οστικής ανακατασκευής, αυτοί συνήθως είναι αυξημένοι, έχει παρατηρηθεί μάλιστα μία θετική συσχέτιση μεταξύ της ΡΤΗ ορού και των επιπέδων της οστεοκαλσίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) (41,42).

4.1.1.3 Ασυμπτωματικός ΡΗΡΤ

Μια πρώιμη μελέτη παρατήρησης που περιελάμβανε 80 ασυμπτωματικούς ασθενείς (απουσία νεφρολιθίασης, ινώδους κυστικής οστεΐτιδας, νεφρικής δυσλειτουργίας, σημαντικής υπερασβεστιαμίας με $\text{Ca}^{2+} > 3\text{mmol/l}$ και οστεοπόρωσης στο αντιβράχιο) δεν

ανέφερε επιδείνωση των βιοχημικών χαρακτηριστικών και της οστικής τους πυκνότητας κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησής τους (από 1 έως και 11 χρόνια) (43). Παρόμοια συμπεράσματα δημοσιεύθηκαν και σε μεταγενέστερες μελέτες που συμπεριέλαβαν ασθενείς χωρίς συμπτώματα σχετικά με υπερασβεστιαμία ή αυξημένη PTH ή συμπτώματα από κάποιο όργανο-στόχο (44,45). Σε μια κοόρτη από 101 ασυμπτωματικούς ασθενείς (άνευ *ινώδους κυστικής οστεΐτιδας*, νεφρολιθίασης, κλασικών νευρομυικών συμπτωμάτων ή υπερπαραθυρεοειδικής κρίσης) που παρακολουθήθηκαν έως και 10 έτη, πρόοδος νόσου παρατηρήθηκε μόνο στο 25% περίπου, και συσχετίστηκε με τη μικρότερη ηλικία, με τους ασθενείς <50 ετών να έχουν τριπλάσιο κίνδυνο (45). Σε μια άλλη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη ασθενών-μαρτύρων που περιελάμβανε ασθενείς με ήπιο ασυμπτωματικό ΡΗΡΤ, από τα στοιχεία για την φυσική πορεία της νόσου που προέκυψαν, δεν παρατηρήθηκε σημαντική επιδείνωση στα βιοχημικά χαρακτηριστικά, αλλά η οστική πυκνότητα του ολικού ισχίου και του αυχένα του μηριαίου παρουσίασαν μείωση (46). Τα παραπάνω δεδομένα, αν και ενθαρρυντικά για την φυσική πορεία του ασυμπτωματικού ΡΗΡΤ, δεν αποδεικνύουν προστασία των ασθενών αυτών από τον κίνδυνο κατάγματος. Ο καταγματικός κίνδυνος εξαρτάται περισσότερο από την οστική ποιότητα και μικροαρχιτεκτονική, παρά την οστική πυκνότητα αυτή καθ'εαυτή (47). Η εισαγωγή του TBS και της HRpQCT στην αξιολόγηση της οστικής ποιότητας έχει οδηγήσει στην καταγραφή πιο εκτεταμένων οστικών αλλοιώσεων στην ασυμπτωματική νόσο, από ότι παλαιότερα πιστευόταν ότι υπάρχουν. Πράγματι, έχει παρατηρηθεί ότι ο συνολικός καταγματικός κίνδυνος είναι αυξημένος και στους ασυμπτωματικούς ασθενείς, και μάλιστα φτάνει 1,5 φορές πάνω τον κίνδυνο του γενικού πληθυσμού (34). Με την μέθοδο της HRpQCT έχουν περιγραφεί οι οστικές επιπλοκές της περίσσειας PTH ακόμη και στους ασυμπτωματικούς ασθενείς: αυτές περιλαμβάνουν την ενδοοστική απορρόφηση και την περιοστική εναπόθεση οστού, έτσι ώστε η εσωτερική διάμετρος των μακρών οστών να μεγεθύνεται σε μεγαλύτερο βαθμό από την εξωτερική διάμετρο, διατηρώντας όμως τις μηχανικές ιδιότητες του φλοιώδους οστού (38). Σε μια αναδρομική μελέτη που περιελάμβανε 56 ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΡΗΡΤ, φάνηκε η δυσμενής επίδραση της νόσου στη γεωμετρία του οστού (48).

Συγκεκριμένα, το πάχος του φλοιού του αυχένα του μηριαίου ελαττώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια των 5 ετών παρακολούθησης, υποδηλώνοντας μια πιθανή ευαισθησία σε αξονικές συμπιεστικές δυνάμεις (48).

Συμπερασματικά, αν και συνήθως σταθεροί, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν βιοχημική πρόοδο της νόσου, αλλά και επιδείνωση της BMD, της οστικής μικροαρχιτεκτονικής και γεωμετρίας, με αποτέλεσμα να έχουν αυξημένο καταγματικό κίνδυνο τόσο σε περιοχές φλοιώδους όσο και σε περιοχές σπογγώδους οστού.

4.1.1.4 Νορμοασβεστιαμικός ΡΗΡΤ (NRHPT)

Στα τέλη της δεκαετίας του '90, ο Rao και συν. πρότειναν ότι ο ΡΗΡΤ έχει μια διφασική πορεία, με μια αρχική περίοδο με αυξημένη ΡΤΗ χωρίς υπερσβεστιαμία, και μια δεύτερη φάση έκδηλης υπερασβεστιαμίας (43), χωρίς όμως να είναι απαραίτητο όλοι οι ασθενείς να μεταβούν στην δεύτερη φάση (49). Ο νορμοασβεστιαμικός ΡΗΡΤ (Normocalcemic ΡΗΡΤ, NRHPT) χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ΡΤΗ με συστηματικά φυσιολογικό ολικό και ιονισμένο ασβέστιο ορού, εν απουσία οποιασδήποτε άλλης αιτίας δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (**Πίνακας 3**). Η αναγνώριση της οντότητας αυτής μπορεί να αποτελέσει πρόκληση, καθώς τα επίπεδα της ΡΤΗ δε συνηθίζεται να προσδιορίζονται στον έλεγχο ρουτίνας, ιδίως όταν το ασβέστιο είναι φυσιολογικό. Τα τελευταία χρόνια η αξιολόγηση των γυναικών σε κίνδυνο για οστεοπόρωση και κατάγματα ευθραστότητας περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της ΡΤΗ, ως ρυθμιστή του οστικού μεταβολισμού (21,50).

Οι Silverberg και συν. ανέφεραν στη μελέτη τους ότι από τους 22 συνολικά ασθενείς με NRHPT, μόνο οι 3 είχαν οστεοπόρωση στο φλοιώδες οστό (άπω 1/3 της κερκίδας), ενώ πάνω από τους μισούς είχαν οστεοπόρωση στη σπονδυλική στήλη και το ισχίο (περιοχές σπογγώδους οστού) παρατήρηση που έρχεται σε αντίθεση με την χαρακτηριστική «προτίμηση» του υπερασβεστιαμικού υπερπαραθυρεοειδισμού (Hypercalcemic ΡΗΡΤ, HRHPT) σε περιοχές φλοιώδους οστού (50). Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Lowe και συν., οι οποίοι μελέτησαν 37 ασθενείς με NRHPT (49). Στη διάγνωση, το 57% είχε

οστεοπόρωση, σε μεγαλύτερη συχνότητα στην οσφύ και το ισχίο από την κερκίδα, και το 11% είχε κάποιο κάταγμα ευθραστότητας. Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά από ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 3 ετών, το 19% των ασθενών μετέπεσε σε υπερασβεστιαϊκή φάση, ενώ περίπου οι μισοί ασθενείς είχαν προοδευτική επιδείνωση της οστικής τους πυκνότητας σε μία τουλάχιστον θέση, και μάλιστα στο 1/5 αυτών η μείωση ξεπερνούσε το 10%. Στους ασθενείς που εκδήλωσαν υπερασβεστιαϊμία δεν παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια σε σχέση με αυτούς που παρέμειναν νορμοασβεστιαϊκοί. Οι Χαρόπουλος και συν. συνέκριναν την οστική μάζα (bone mineral content, BMC) και την ογκομετρική οστική πυκνότητα (vBMD) μέσω pQCT σε 52 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με νορμοασβεστιαϊκό (n=24) και υπερασβεστιαϊκό (n=28) ΡΗΡΤ (38). Και στις δύο ομάδες ασθενών καταγράφηκε επιδείνωση στις οστικές αυτές παραμέτρους, τόσο σε περιοχές φλοιώδους όσο και σε περιοχές σπογγώδους οστού, με τους νορμοασβεστιαϊκούς ασθενείς να είναι λιγότερο επηρεασμένοι.

Μια άλλη ομάδα μελετητών επιχείρησε να εξηγήσει το φαινόμενο της νορμοασβεστιαϊμίας στον ΡΗΡΤ (51). Συγκρίνοντας τους νορμοασβεστιαϊκούς με τους υπερασβεστιαϊκούς ασθενείς, διεπίστωσαν ότι οι πρώτοι, εκτός από τα χαμηλότερα επίπεδα ΡΤΗ, φαίνεται να επιδεικνύουν αντίσταση στην δράση της στα οστά και τους νεφρούς. Στο συμπέρασμα αυτό κατέληξαν με την καταγραφή χαμηλότερων επιπέδων δεικτών οστικής εναλλαγής, χαμηλότερων επιπέδων επαναρροφούμενου ασβεστίου από τους νεφρούς και υψηλότερο ουδό για την νεφρική απέκκριση του φωσφόρου.

Αναφορικά με τον καταγματικό κίνδυνο, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα σε αυτήν την κατηγορία ΡΗΡΤ, πιθανά λόγω του ότι στη διάγνωση συμβάλλουν οι ήδη εγκατεστημένες οστικές επιπλοκές (οστεοπόρωση, κατάγματα). Σε μία τυχαία επιλογή δείγματος πληθυσμού από τη μελέτη WHO MONICA (περιελάμβανε γενικό πληθυσμό της Σουηδίας), δεν παρατηρήθηκε αύξηση του καταγματικού κινδύνου στους νορμοασβεστιαϊκούς ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου σε μια περίοδο παρακολούθησης 17 ετών (52).

4.1.2 Διαταραχές του οστικού μεταβολισμού σε κληρονομούμενες μορφές πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού

4.1.2.1 Σύνδρομο MEN

Ο ΡΗΡΤ που οφείλεται σε όγκους παραθυρεοειδών αδένων μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια κάποιου συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (Multiple Endocrine Neoplasia, MEN), τα οποία αφορούν σύνθετα ενδοκρινικά σύνδρομα που μπορεί να κληρονομούνται με το αυτοσωμικό επικρατές μοτίβο κληρονομησης ή (πιο σπάνια) να συναντώνται σποραδικά (53). Τα σύνδρομα MEN περιλαμβάνουν 4 τύπους (MEN1, MEN2A, MEN2B, MEN4), και αντιπροσωπεύουν περίπου το 5-10% όλων των περιπτώσεων ΡΗΡΤ. Συχνά σχετίζονται με αδένωμα ή υπερπλασία περισσότερων του ενός παραθυρεοειδών αδένων, και για το λόγο αυτό, ο γενετικός έλεγχος για MEN συστήνεται σε νέους ασθενείς <30 ετών με ΡΗΡΤ.

Το MEN1 είναι ο πιο συχνός τύπος του συνδρόμου και προκύπτει από απενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο MEN1 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη μενίνη. Προδιαθέτει για πολλαπλές ενδοκρινικές νεοπλασίες, με την χαρακτηριστική συνύπαρξη όγκων παραθυρεοειδών, παγκρεατικών νησιδίων και πρόσθιας υπόφυσης, αλλά και άλλων όγκων (π.χ. φλοιοεπινεφριδιακών, φαιοχρωμοκυττώματος, νευροενδοκρινών όγκων στομάχου και πνευμόνων). Η πιο κοινή ενδοκρινοπάθεια στο σύνδρομο MEN1 είναι ο ΡΗΡΤ εξαιτίας πολλαπλής υπερπλασίας ή/και πολλαπλών αδενωμάτων των παραθυρεοειδών αδένων. Συγκεκριμένα, 95% των ασθενών με σύνδρομο MEN1 εμφανίζει ΡΗΡΤ ως πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου, σε μέση ηλικία 20-25 ετών (54), ενώ εκτιμάται ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς θα εμφανίσουν υπερπαραθυρεοειδισμό μέχρι την ηλικία των 50 ετών (53).

Η αξιολόγηση της BMD της άκρας χείρας μέσω pQCT έχει δείξει ότι, όπως και στον σποραδικό ΡΗΡΤ έτσι και στον ΡΗΡΤ του συνδρόμου MEN1, αυτή είναι χαμηλή σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό (55). Οι Burgess και συν. συμπεριέλαβαν 29 γυναίκες με σύνδρομο MEN1 σε μια αναδρομική μελέτη και ανέφεραν ότι το 86% των ασθενών είχαν μειωμένη BMD τόσο στον αυχένα του μηριαίου όσο και στην οσφύ (56). Παρατήρησαν ότι η οστική απώλεια ήταν

προοδευτική ήδη από την ηλικία των 30 ετών, και σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς εμφάνισαν σοβαρή οστεοπενία μέχρι την ηλικία των 35 ετών. Αυτή η πρόωπη οστική συμμετοχή θα μπορούσε να παρέμβει στην φυσιολογική ανάπτυξη της κορυφαίας οστικής μάζας (57). Επιπλέον, φαίνεται ότι οι ασθενείς με MEN1 παρότι έχουν ηπιότερη βιοχημική εκδήλωση του PHPT (χαμηλότερα επίπεδα PTH και ασβεστίου), έχουν χαμηλότερη BMD σε όλες τις θέσεις σε σχέση με τους ασθενείς με σποραδικό PHPT, όπως αυτή αξιολογείται μέσω DXA. Η σοβαρότερη οστική προσβολή σε σχέση με το σποραδικό PHPT, μπορεί να δικαιολογηθεί αν συνυπολογίσουμε και άλλους παράγοντες που μπορεί να συμβάλουν στην οστική απώλεια σε αυτούς τους ασθενείς: η συνύπαρξη άλλων ενδοκρινοπαθειών, όπως η υπερπρολακτιναιμία, η υπερκορτιζολαιμία, ο υπογοναδισμός ή η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης επίσης μπορούν να επηρεάζουν αρνητικά την οστική επιμετάλλωση (57). Επιπλέον των συνυπαρχουσών ενδοκρινοπαθειών, σε πολλές προκλινικές μελέτες έχει προταθεί και ο άμεσος ρόλος του γονιδίου της μενίνης στη ρύθμιση της φυσιολογίας του οστού (58,59). Σε μια πρόσφατη μελέτη των Song και συν. αξιολογήθηκε και συγκρίθηκε η οστική συμμετοχή σε ασθενείς με MEN1 και σποραδικό PHPT, χρησιμοποιώντας την DXA και το TBS της οσφύος (60). Παρ'όλο που η BMD και το TBS στο πρώτο γκρουπ ήταν χειρότερα, τελικά δεν φάνηκε να διαφέρει σημαντικά η οστική συμμετοχή στα δύο γκρουπ ασθενών. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι το TBS, όταν συνδυαστεί με την BMD, αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη της διαταραχής της μικροαρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού στον PHPT του MEN1. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αξιολόγηση της BMD με HRpQCT δεν έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο γκρουπ όσον αφορά τη γεωμετρία του οστού, την ογκομετρική BMD και τη μικροαρχιτεκτονική του (57).

Το σύνδρομο MEN2 απαρτίζεται από 3 κλινικούς υποτύπους: το σύνδρομο MEN2A, το MEN2B και το μεμονωμένο μυελοειδές θυρεοειδικό καρκίνωμα (Medullary Thyroid Cancer, MTC-only). Ο πρώτος υπότυπος είναι ο πιο συχνός και προκύπτει από ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο πρωτο-ογκογονίδιο RET, που κωδικοποιεί έναν υποδοχέα τυροσινικής κινάσης. Το σύνδρομο περιλαμβάνει μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς που συνδυάζεται με όγκους παραθυρεοειδών αδένων στο 20-30% των ασθενών και

φαιοχρωμοκύττωμα στο 50% των ασθενών (61). Ο ΡΗΡΤ συνήθως είναι ασυμπτωματικός ή ηπιότερος από αυτόν που εμφανίζεται στα πλαίσια του συνδρόμου ΜΕΝ1 (61). Στον δεύτερο υπότυπο, που περιλαμβάνει ΜΤΚ και φαιοχρωμοκύττωμα, δεν εμφανίζονται συχνά όγκοι των παραθυρεοειδών, αντίθετα υπάρχει αυξημένη συσχέτιση με μαρφανοειδή σωματότυπο, νευρινώματα των βλεννογόνων και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος του εντέρου (53). Φαίνεται ότι οι σκελετικές εκδηλώσεις δεν περιορίζονται μόνο στη σκολίωση, τις ανωμαλίες των άκρων ποδών, και τον μαρφανοειδή σωματότυπο, αλλά περιλαμβάνουν επίσης τον διαταραγμένο οστικό μεταβολισμό και αυξημένο καταγματικό κίνδυνο. Σε μια πρόσφατη μελέτη που περιέλαβε 48 νέους ασθενείς με ΜΕΝ2Β και τους συνέκρινε με υγιείς ως προς τον καταγματικό κίνδυνο, φάνηκε ότι η συχνότητα καταγμάτων ήταν μεγαλύτερη στο γκρουπ των ασθενών (38% έναντι 19% αντίστοιχα) και επιπλέον η κατανομή των καταγμάτων ήταν διαφορετική, με την επίφυση του μηριαίου, τη σπονδυλική στήλη και τα μακρά οστά των κάτω άκρων να επικρατούν έναντι του αντιβραχίου (62).

Ο υπότυπος ΜΕΝ4 προκαλείται από απενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο του αναστολέα της κινάσης εξαρτώμενης από την κυκλίνη (cyclin-dependent kinase inhibitor, CDKN1B) και περιλαμβάνει πολλαπλούς όγκους παραθυρεοειδών και ΡΗΡΤ στο 80% περίπου των περιπτώσεων, υποφυσιακούς όγκους στο 40% περίπου, ενώ έχουν αναφερθεί και άλλοι όγκοι ως μέρος του συνδρόμου, όπως φαιοχρωμοκύττωμα και γαστρικοί όγκοι (54). Λόγω του μικρού αριθμού των περιπτώσεων συνδρόμου ΜΕΝ4, τα δεδομένα σχετικά με την οστική προσβολή θεωρούνται ανεπαρκή (54).

4.1.2.2 Σύνδρομο Υπερπαραθυρεοειδισμού-όγκου γνάθου (ΗΡΤ-ΙΤ)

Το σύνδρομο ΗΡΤ-ΙΤ οφείλεται σε απενεργοποιητικές μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου HRPT2/CDC73 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη παραφιμπρομίνη. Μπορεί να περιλαμβάνει πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, οστεοποιημένα ινώματα άνω και κάτω γνάθου, νεφρικές κύστες και αδενωματώδεις πολύποδες της μήτρας. Προδιαθέτει επίσης

για ανάπτυξη νεφρικών όγκων και καρκίνου παραθυρεοειδούς (54). Η πλειοψηφία των ασθενών θα εμφανίσει ΡΗΡΤ και ως επακόλουθες οστικές επιπλοκές, μπορεί να εμφανίσουν οστεοπενία ή/και οστεοπόρωση, οστεοποιημένα ινώματα στις γνάθους, ακόμη και *ινώδη κυστική οστεΐτιδα* (54).

4.1.3 Χειρουργική θεραπεία του ΡΗΡΤ και οστική νόσος

Μόνη αιτιολογική και οριστική θεραπεία του ΡΗΡΤ παραμένει η επιτυχής χειρουργική εξαίρεση ενός ή περισσότερων παθολογικών παραθυρεοειδών αδένων. Η συνήθης προσέγγιση περιλαμβάνει προεγχειρητικές απεικονιστικές τεχνικές με στόχο τον εντοπισμό τους, καθώς και τη διεγχειρητική διερεύνηση του τραχήλου για την αναγνώριση των παθολογικών αδένων, αφού σε ένα ποσοστό 15-25% των περιπτώσεων διαπιστώνονται πολλαπλά αδενώματα (3). Μεταξύ άλλων κριτηρίων (*Πίνακας 5*), η σοβαρή σκελετική προσβολή συμπεριλαμβανομένης της οστεοπόρωσης, των παθολογικών καταγμάτων και το υψηλό ασβέστιο ορού ($>1\text{mg/dl}$ πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο) αποτελούν ισχυρές ενδείξεις για χειρουργική αντιμετώπιση (19). Στους πρωταρχικούς στόχους της παραθυρεοειδεκτομής (ΡΤΧ) συγκαταλέγονται η αποκατάσταση της νορμοασβεστιαμίας και η εξάλειψη των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την υπερασβεστιαμία, η βελτίωση της οστικής πυκνότητας και η μείωση του καταγματικού κινδύνου, καθώς και η ελαχιστοποίηση των νεφρικών επιπλοκών. Όταν διενεργείται από έμπειρο χειρουργό, η ΡΤΧ υπόσχεται ποσοστό ίασης $>95\%$ (15), ενώ ελαχιστοποιούνται οι μετεγχειρητικές επιπλοκές (αιμάτωμα, υπασβεστιαμία, κάκωση παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, σύνδρομο πεινασμένων οστών, υποτροπή) σε $<1\%$ (25). Η διεγχειρητική παρακολούθηση των επιπέδων της ΡΤΗ μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στην αξιολόγηση της επιτυχούς εξάλειψης της νόσου (3).

Οι ασθενείς με ΡΗΡΤ που υποβάλλονται σε παραθυρεοειδεκτομή εμφανίζουν ομαλοποίηση των επιπέδων της ΡΤΗ, του ασβεστίου ορού και των δεικτών οστικού μεταβολισμού (63,64), καθώς και σημαντική και μακροχρόνια βελτίωση στα υποκειμενικά τους συμπτώματα και

στην ποιότητα ζωής (65). Σε μια αναδρομική μελέτη κοορτής αξιολογήθηκε η BMD και ο καταγματικός κίνδυνος 1402 ασθενών μετά από ΡΤΧ (66). Όσον αφορά την οστική πυκνότητα του ολικού ισχίου, καταγράφηκε σημαντική παροδική αύξηση τα πρώτα 2 έτη της μετεγχειρητικής παρακολούθησης, αλλά στη συνέχεια η μείωση που καταγράφηκε ξεπέρασε ακόμη και τις προεγχειρητικές μετρήσεις, 5 χρόνια μετεγχειρητικά. Από την άλλη πλευρά, παρατηρήθηκε σημαντική και μακροχρόνια αύξηση στην οστική πυκνότητα της οσφύς για πάνω από 8 έτη παρακολούθησης. Μια άλλη μελέτη ανέδειξε την αξιοσημείωτη και διατηρήσιμη βελτίωση στην οστική ανακατασκευή και την δομή του σπογγώδους οστού 3 έτη μετά την παραθυρεοειδεκτομή (67). Τα ανώτερα αποτελέσματα της ΡΤΧ στην οστική πυκνότητα της οσφύς (σπογγώδες) σε σύγκριση με αυτά στο ισχίο (φλοιώδες), έρχονται σε αντίθεση με την αναμενόμενη ηλικιοεξαρτώμενη και οιστρογονοεξαρτώμενη οστική απώλεια που επηρεάζει κυρίως το σπογγώδες οστό. Μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να έγκειται στον μεγαλύτερο ρυθμό οστικής ανακατασκευής του σπογγώδους οστού, που παρέχει τη δυνατότητα για ταχύτερη και πιο εντατική επιμετάλλωση μετά την παραθυρεοειδεκτομή (68). Τα δεδομένα για την μεταβολή του TBS μετεγχειρητικά είναι αντικρουόμενα.

Η βελτίωση της οστικής πυκνότητας είναι σημαντική, ως παράγοντας που επηρεάζει τον καταγματικό κίνδυνο. Πράγματι, τα αποτελέσματα μιας αναδρομικής μελέτης με ένα μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 6,5 έτη, έδειξαν ότι η ΡΤΧ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα μείωσης του καταγματικού κινδύνου (69). Σε συνολικά 452 ασθενείς, το χειρουργείο συσχετίστηκε με μείωση της 10-ετούς πιθανότητας για κάταγμα κατά 8% στο ισχίο και κατά 3% στο άνω άκρο, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στον καταγματικό κίνδυνο για την οσφύ, την πύελο και το κάτω άκρο. Ο καταγματικός κίνδυνος δεν σχετίστηκε με τα επίπεδα του ασβεστίου ή της ΡΤΗ. Επομένως, η θεραπευτική επιλογή της παραθυρεοειδεκτομής φαίνεται να υπερτερεί σε όφελος σε σχέση με το κόστος σε όλους τους κλινικούς τύπους ΡΗΡΤ, ανεξάρτητα από το βιοχημικό τους προφίλ, λαμβάνοντας υπόψη τη μεγάλη σημασία της πρόληψης των καταγμάτων.

4.1.3.1 Ινώδης Κυστική Οστεΐτιδα

Οι Agarwal και συν. μελέτησαν αναδρομικά μια ομάδα 51 ασθενών με ΡΗΡΤ και *ινώδη κυστική οστεΐτιδα* αναφορικά με την οστική πυκνότητα, την ακτινολογική εικόνα και τους βιοχημικούς δείκτες οστικού μεταβολισμού μετά από ΡΤΧ (70). Παρατήρησαν αποκατάσταση της οστικής επιμετάλλωσης νωρίς μετά το χειρουργείο, με βελτίωση της οστικής μάζας, κυρίως σε περιοχές σπογγώδους οστού. Περιοχές στις οποίες ακτινολογικά εντοπίζονταν οστικές κύστεις, καφέ όγκοι και κατάγματα, 3 μήνες μετεγχειρητικά εμφανίστηκαν παράδοξα πυκνές. Όσον αφορά τους δείκτες οστικού μεταβολισμού, η ίδια ομάδα κατέγραψε γρήγορη μείωση των επιπέδων crosslaps στα ούρα, ήδη την πρώτη εβδομάδα μετά το χειρουργείο, ενώ οι δείκτες οστικού σχηματισμού (ALP και οστεοκαλσίνη) αυξήθηκαν γρήγορα και ακολούθως μειώθηκαν στους 6 με 9 μήνες μετεγχειρητικά. Επιπλέον, μετά την εξαίρεση του παραθυρεοειδικού αδενώματος σε ένα περιστατικό, καταγράφηκε βελτίωση στις βιοχημικές παραμέτρους και στην οστική πυκνότητα και επούλωση των καφέ όγκων (71). Αυτόματη υποστροφή ενός καφέ όγκου του κόγχου έχει περιγραφεί, ακόμη και 2 έτη μετά την παραθυρεοειδεκτομή (72).

4.1.3.2 Ασυμπτωματικός ΡΗΡΤ

Μεγάλες μελέτες έχουν διερευνήσει και συγκρίνει την επίδραση της ΡΤΧ σε σχέση με την απλή παρατήρηση σε ασθενείς με ήπιο ασυμπτωματικό ΡΗΡΤ. Σε μια μελέτη μακρόχρονης παρατήρησης που συμπεριέλαβε κατά κύριο λόγο (85%) ασυμπτωματικούς ασθενείς, οι Rubin και συν. κατέγραψαν σημαντικά χαμηλότερες, εντός των φυσιολογικών ορίων βιοχημικές παραμέτρους (ασβέστιο και ΡΤΗ ορού και ασβέστιο ούρων) 15 χρόνια μετά την παραθυρεοειδεκτομή (63). Επιπλέον, διαπίστωσαν σημαντικές μετεγχειρητικές αυξήσεις στην BMD των ασθενών αυτών, με τιμές υψηλότερες της αρχικής σε όλες τις σκελετικές θέσεις, καθ'όλη τη διάρκεια της 15ετούς παρακολούθησης. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην αύξηση της BMD μετεγχειρητικά ανάμεσα στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε παραθυρεοειδεκτομή άμεσα μετά τη διάγνωση και σε αυτούς που κατέληξαν να χειρουργηθούν αργότερα, μετά από μια αρχική περίοδο

παρακολούθησης. Σε μια προοπτική μελέτη, 191 ασυμπτωματικοί ασθενείς με ΡΗΡΤ τυχαιοποιήθηκαν σε 2 γκρουπ, αυτό της παρατήρησης και αυτό της χειρουργικής παρέμβασης (44). Μετεγχειρητικά οι ασθενείς παρουσίασαν μείωση στις βιοχημικές παραμέτρους και διατήρηση αυτών για 2 έτη. Επίσης, συγκριτικά με το γρουπ παρακολούθησης αλλά και τη βασική μέτρηση, οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ΡΤΧ επέδειξαν σημαντική αύξηση της BMD στην οσφύ και τον αυχένα του μηριαίου, αλλά όχι στο αντιβράχιο, 1 και 2 έτη μετεγχειρητικά, ανεξάρτητα από τη λήψη οιστρογόνων και διφωσφονικών. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταγραφεί και από έτερες τυχαιοποιημένες μελέτες (46,73). Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, οι Ye και συν. κατέγραψαν «βιοχημική ίαση» στην πλειοψηφία των ασθενών που υπεβλήθησαν σε ΡΤΧ, καθώς και αύξηση στην BMD της οσφύς και του ολικού ισχίου (74). Παρ'όλα αυτά, τα δεδομένα σχετικά με τον καταγματικό κίνδυνο σε όλες τα θέσεις αλλά και την ποιότητα ζωής μετεγχειρητικά είναι χαμηλής ποιότητας. Επιπρόσθετα, σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη συστηματική ανασκόπηση 8 τυχαιοποιημένων μελετών, που συμπερίλαβε 447 ασθενείς με ΡΗΡΤ στην πλειονότητά τους ασυμπτωματικούς (75), αναφέρεται ότι η ΡΤΧ οδηγεί σε σημαντική αύξηση της συχνότητας ίασης συγκριτικά με την παρακολούθηση· όμως, πιθανά έχει ελάχιστη ή καθόλου επίδραση στις σοβαρές επιπλοκές της νόσου (συμπεριλαμβανομένης της νοσηλείας για υπερασβεστιαϊμία), καθώς και αβέβαιη επίδραση στην BMD.

Η μελέτη SIPH είναι μια προοπτική τυχαιοποιημένη συγκρινόμενη με ομάδα ελέγχου μελέτη, που επιχείρησε να αξιολογήσει την επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής συγκριτικά με την απλή παρακολούθηση, τόσο στην BMD όσο και στους βιοχημικούς δείκτες οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με ήπιο ασυμπτωματικό ΡΗΡΤ, μετά από 5 έτη παρακολούθησης (76). Η ομάδα των μελετητών συμπέρανε ότι υπήρξε αύξηση στην BMD στο γκρουπ των ασθενών που χειρουργήθηκε, σε όλες τις σκελετικές θέσεις, με στατιστικά σημαντική αυτή της οσφύς, πλην όμως του 1/3 της κερκίδας, η οποία εμφάνισε προοδευτική μείωση ανεξαρτήτως της θεραπείας. Οι δείκτες P1NP και CTX-1 μειώθηκαν σημαντικά στο γκρουπ του χειρουργείου, αλλά η διαφορά μεταξύ των δύο γκρουπ ήταν στατιστικά σημαντική μόνο

για τον CTX-1. Μια αξιοσημείωτη παρατήρηση της μελέτης αυτής ήταν η σημαντική μείωση της BMD σε όλες τις σκελετικές θέσεις πλην της οσφύος στο γκρουπ της παρακολούθησης, δεδομένα που έρχονται σε αντιδιαστολή με τα αποτελέσματα άλλων έως τώρα μελετών σχετικά με τη διατήρηση της BMD σε σταθερά επίπεδα μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση (63,64). Η 10ετής επέκταση της μελέτης αυτής επιβεβαίωσε τη στατιστικά σημαντική θετική επίδραση της PTX στην BMD της οσφύος συγκριτικά με την παρακολούθηση (77). Επιπλέον, όμως κατέδειξε αύξηση της BMD σε όλες τις σκελετικές θέσεις συμπεριλαμβανομένης της κερκίδας και σημαντική αύξηση της BMD στον αυχένα του μηριαίου. Παρ'όλα αυτά, δεν φάνηκε η PTX να μειώνει τον καταγματικό κίνδυνο. Επίσης, η θνητότητα, η καρδιαγγειακή και νεφρική νόσος δεν αυξήθηκαν στο γκρουπ παρακολούθησης για 10 έτη. Για το λόγο αυτό, φαίνεται ότι η απλή παρακολούθηση στους ασυμπτωματικούς ασθενείς θα μπορούσε να αποτελεί μια ασφαλή εναλλακτική της PTX.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, συγκρίθηκε η επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής με αυτή της φαρμακευτικής αγωγής (παράγοντες που μειώνουν το ασβέστιο) σε ασθενείς με ήπιο ασυμπτωματικό PHPT (78). Οι Cironi και συν. αναφέρουν ότι το χειρουργείο οδήγησε σε μια ουσιώδη και σημαντική μείωση του ασβεστίου και της PTH στον ορό, σε επίπεδα χαμηλότερα από τα προεγχειρητικά. Σε αντίθεση, το γρουπ που αντιμετωπίστηκε φαρμακευτικά είχε αξιοσημείωτα υψηλά επίπεδα ασβεστίου χωρίς ιδιαίτερες διαφορές από τα προ της θεραπείας, γεγονός που πιθανά μπορεί να αποδοθεί σε χαμηλή συμμόρφωση στη θεραπεία. Αναφορικά με την BMD, οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν φαρμακευτικά εμφάνισαν χαμηλότερη BMD στην οσφύ, το μηριαίο και το ισχίο συγκριτικά με αυτούς που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο, οι οποίοι δεν είδαν σημαντικές διαφορές. Όμως, η βραχυπρόθεσμη παρακολούθηση για περίπου 3,5 έτη δεν έδειξε σημαντική απόκλιση αναφορικά με την επίπτωση των καταγμάτων στα δύο γκρουπ.

Αναφορικά με το TBS, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με PHPT που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά εμφάνισαν σημαντικά αυξημένο TBS 24 μήνες μετά την PTX, συγκριτικά με τους ασθενείς που παρακολουθήθηκαν άνευ χειρουργείου, οι οποίοι εμφάνισαν μείωση (40). Η

μείωση του TBS συσχετίστηκε με τον κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος, ανεξαρτήτως από την τιμή της BMD (40).

Συμπερασματικά, τα δεδομένα που προκύπτουν από μελέτες σύγκρισης της PTX με παρακολούθηση σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δείχνουν ότι η PTX σχετίζεται σημαντικά με βιοχημική ίαση της νόσου και αύξηση της BMD στην οσφύ και το ισχίο, ενώ δεν φαίνεται να έχει επίδραση στις επιπλοκές του υπερπαραθυρεοειδισμού· τα δεδομένα για τον καταγματικό κίνδυνο παραμένουν ασαφή. Η φαρμακευτική θεραπεία φαίνεται έχει ελάχιστη ή μηδενική επίδραση στις βιοχημικές παραμέτρους, στην BMD και στον καταγματικό κίνδυνο στους ασθενείς αυτούς.

4.1.3.3 Νορμοασβεστιαϊμικός ΡΗΡΤ (ΝΡΗΡΤ)

Σε απουσία υπερασβεστιαϊμίας, η λήψη της θεραπευτικής απόφασης βασίζεται στα υπόλοιπα κριτήρια και εξαρτάται από τις επιπλοκές στα όργανα στόχους και την ηλικία του ασθενούς (**Πίνακας 5**). Συνήθως οι ασυμπτωματικοί ασθενείς που δεν υποφέρουν από σημαντικές οστικές και νεφρικές επιπλοκές ακολουθούν την στρατηγική της τακτικής παρακολούθησης. Οι Lowe και συν. παρατήρησαν ότι η επιτυχής PTX σε 4 νορμοασβεστιαϊμικούς ασθενείς (3 εκ των οποίων είχαν αναπτύξει οστεοπόρωση και ένας χειρουργήθηκε από επιλογή) δεν επηρέασε τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα, όμως οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα PTH (49). Αναφορικά με την BMD, οι Κουμάκης και συν. έδειξαν ότι η επιτυχής PTX σε 39 νορμοασβεστιαϊμικούς ασθενείς με οστεοπόρωση οδήγησε σε μικρή αλλά σημαντική βελτίωση της οστικής πυκνότητας τόσο στην οσφύ όσο και στο ισχίο, μετά από DXA ένα έτος μετεγχειρητικά, βελτίωση που δε διέφερε σημαντικά από αυτή που παρατήρησαν σε υπερασβεστιαϊμικό γκρουπ σύγκρισης (79).

4.1.3.4 ΡΗΡΤ στο σύνδρομο ΜΕΝ 1

Η επιτυχής χειρουργική παρέμβαση αποτελεί την θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία σε έδαφος γενετικού ΡΗΡΤ. Παρ'όλα αυτά, μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα απαιτητική, καθώς συχνά στα γενετικά σύνδρομα προσβάλλονται ασύγχρονα περισσότεροι του ενός παραθυρεοειδείς αδένες, γεγονός που σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής μετεγχειρητικά [περίπου 20–60% των ασθενών με ΜΕΝ1 εμφανίζουν υποτροπή σε σχέση με μόνο 4% των ασθενών με ΡΗΡΤ (80,81)]. Για το λόγο αυτό, απαιτείται πιο εκτεταμένο χειρουργείο, όπως είναι η ολική και η υφολική παραθυρεοειδεκτομή με ή χωρίς σύγχρονη θυμεκτομή, επεμβάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο για μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό (82). Αναφορικά με την επίδραση της ΡΤΧ στην οστική πυκνότητα των ασθενών αυτών, οι Burgess και συν. κατέγραψαν μια μέση αύξηση κατά 5% και 3% στον αυχένα του μηριαίου και την οσφύ αντίστοιχα, μετεγχειρητικά (56). Τα δεδομένα αυτά, αν και μη στατιστικά σημαντικά, επιβεβαιώθηκαν και από τη μελέτη των Marini και συν., οι οποίοι διεπίστωσαν βελτίωση της οστικής μάζας μετά την ΡΤΧ σε όλες τις σκελετικές θέσεις (83).

4.1.4 Το σύνδρομο των «πεινασμένων οστών»

Το σύνδρομο των «πεινασμένων οστών» είναι μια σπάνια και σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια μετά από την επιτυχημένη παραθυρεοειδεκτομή σε ασθενείς με ΡΗΡΤ και βαριά οστική συμμετοχή. Ο όρος αυτός περιγράφει την ταχεία, έντονη και παρατεταμένη μετεγχειρητική υπασβεστιαμία που συνοδεύεται από υποφωσφαταιμία και υπομαγνησισαίμια στους ασθενείς αυτούς (84). Η υπασβεστιαμία θεωρείται ότι προκύπτει από την ταχεία δέσμευση του ασβεστίου από τα οστά, εξαιτίας της κατεσταλμένης παραθορμόνης μετά το χειρουργείο και της επακόλουθης μείωσης της οστικής εναλλαγής. Η κατάσταση αυτή μπορεί εν δυνάμει να καταλήξει σε βαριά υπασβεστιαμία που χρήζει ενδοφλέβιας αναπλήρωσης του ασβεστίου. Δεν υπάρχουν καθολικές οδηγίες για την θεραπευτική αντιμετώπιση. Παρ'όλα αυτά, θα πρέπει άμεσα να εξασφαλίζεται η επαρκής αναπλήρωση του ασβεστίου, της βιταμίνης D και του μαγνησίου του ασθενούς. Οι

απαιτούμενες δόσεις του χορηγούμενου ασβεστίου μπορεί να κυμαίνονται από 6 έως 12 γραμμάρια ημερησίως, ανάλογα με τον βαθμό της υπασβεστιαϊμίας. Η έλλειψη βιταμίνης D έχει θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του συνδρόμου μετεγχειρητικά, και για το λόγο αυτό έχει προταθεί η αναπλήρωση με ψηλές δόσεις χοληκαλσιφερόλης, στην πρώιμη προεγχειρητική περίοδο (21). Νεότερα δεδομένα όμως κατέδειξαν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με έλλειψη, δε μείωσε την επίπτωση του συνδρόμου μετεγχειρητικά (85).

4.1.5 Φαρμακευτική θεραπεία στον ΡΗΡΤ και τις οστικές διαταραχές

Καθώς δεν υπάρχει οριστική φαρμακευτική θεραπεία, η μη χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί επιλογή σε συμπτωματικούς ασθενείς στους οποίους αντενδίδνεται το χειρουργείο ή σε περιπτώσεις που ο εντοπισμός του υπεύθυνου αδένου αποτελεί πρόκληση ή σε ασθενείς που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε χειρουργείο. Επιπλέον, μπορεί να αποτελεί και επιλογή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Η επίδραση της φαρμακευτικής θεραπείας στον οστικό μεταβολισμό συνοψίζεται στον **Πίνακα 6**. Ανεξαρτήτως του φαρμακευτικού παράγοντα που θα επιλεγεί, δεν θα πρέπει να παραλείπονται τα γενικά μέτρα αντιμετώπισης: η επαρκής ενυδάτωση είναι σημαντική στην πρόληψη της εκσεσημασμένης υπερασβεστιαϊμίας· τα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να αποφεύγονται διότι αυξάνουν τη νεφρική επαναρρόφηση του ασβεστίου· η χρόνια χορήγηση λιθίου θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορεί να αυξήσει τον ουδό καταστολής της έκκρισης της ΡΤΗ και να οδηγήσει σε περαιτέρω αύξηση αυτής και υπερασβεστιαϊμία (86). Οι συστάσεις για τον γενικό πληθυσμό αναφορικά με την φυσιολογική διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και την χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με έλλειψη με στόχο επίπεδα >20ng/ml ή ακόμη και >30ng/ml, συνήθως ισχύουν και για τους ασθενείς με ΡΗΡΤ (87). Τα από του στόματος διφωσφονικά, και ιδίως η αλενδρονάτη, έχουν μελετηθεί σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους στη βελτίωση των σκελετικών παραμέτρων στον ΡΗΡΤ. Παρά το γεγονός ότι η χρήση τους δε μετέβαλε τα επίπεδα ασβεστίου και ΡΤΗ, οδήγησε στη μείωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού και την αύξηση της BMD στην οσφύ, τον αυχένα του

μηριαίου και το ολικό ισχίο. Δεν προέκυψαν δεδομένα σχετικά με μείωση του καταγματικού κινδύνου. Επιπλέον, δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση των ενδοφλέβιων διφωσφονικών. Η δενοσουάμπη είναι ένας άλλος αντικαταβολικός παράγοντας που έχει ευεργετικές δράσεις στην BMD και το TBS. Η σινακαλσέτη είναι χρήσιμη στη μείωση των επιπέδων του ασβεστίου και της PTH ορού, εντούτοις δεν έχει επίδραση στην BMD. Τέλος, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και τα SERMs φαίνεται να αυξάνουν την BMD και να μειώνουν τους δείκτες οστικού μεταβολισμού, αλλά έχουν ελάχιστη επίδραση στα επίπεδα ασβεστίου και της PTH ορού (87).

Φαρμακευτικός παράγοντας	Ασβέστιο ορού	PTH	BTMs (87)	BMD
Διφωσφονικά (αλενδρονάτη) (88)	—	—	↓	↑
Δενοσουάμπη (89)	—, ↓	—, ↑	↓	↑
Σινακαλσέτη (90–92)	↓, ↓	↓	↑, ↓	—
Οιστρογόνα (93–96)	↓	—	↓	—, ↑
Ραλοξιφαίνη (97–99)	↓, —	—	↓	↑
Σινακαλσέτη+αλενδρονάτη(100)	↓, ↓	↓	-	↑
Σινακαλσέτη+δενοσουάμπη(101)	↓, ↓	↓	↓	↑
Ασβέστιο (102)	—	↓	-	↑
Ανάλογα βιταμίνης D (103,104)	—	—, ↓	-	-

Πίνακας 6. Οι φαρμακευτικοί παράγοντες αντιμετώπισης του ΡΗΡΤ και η επίδρασή τους στον οστικό μεταβολισμό.

—· χωρίς σημαντική επίδραση, · αύξηση, ↓· μείωση, ↓↓· αξιοσημείωτη μείωση, BMD· οστική πυκνότητα, BTMs· δείκτες οστικού μεταβολισμού, ΡΗΡΤ· πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, PTH· παραθορμόνη.

4.1.5.1 Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι ανάλογα πυροφωσφορικού, τα οποία δρουν ως πολύ ισχυροί αναστολείς της οστικής απορρόφησης. Διαμεσολαβούν άμεσα την απενεργοποίηση των οστεοκλαστών, μπλοκάροντας την διφωσφορική συνθάση του φαρνεσυλικού στο μονοπάτι της σύνθεσης της χοληστερόλης, καταστέλλοντας έτσι την ισοπρενυλίωση (105). Ο αυξημένος ρυθμός της οστικής ανακατασκευής στον ΡΗΡΤ σε συνδυασμό με την

αντιοστεοαπορροφητική αυτή ιδιότητα των διφωσφονικών, θέτουν τη βάση της χρήσης τους στη διαταραχή αυτή.

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διεπίστωσε ότι η αλενδρονάτη παραμένει το πιο δημοφιλές διφωσφονικό, αναφορικά με τη μελέτη του ως φαρμακευτική θεραπεία στον ΡΗΡΤ (88). Οι μελετητές συμπέραναν ότι με βάση τις περισσότερες μελέτες η θεραπεία με αλενδρονάτη οδηγεί σε μια αρχική σημαντική μείωση των επιπέδων ασβεστίου του ορού για περίπου 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, ενώ στη συνέχεια τα επίπεδα ασβεστίου επιστρέφουν στις αρχικές τιμές. Τα επίπεδα της ΡΤΗ φαίνεται να ακολουθούν παρόμοιο μοτίβο. Επιπρόσθετα, οι βιοχημικοί δείκτες του οστικού μεταβολισμού που αντικατοπτρίζουν την οστική εναλλαγή, μειώθηκαν μετά τη θεραπεία σε όλες τις μελέτες. Σχεδόν όλες οι μελέτες ανέφεραν αύξηση της BMD σε όλες τις σκελετικές θέσεις (οσφύ, ισχίο, αντιβράχιο), τονίζοντας το μεγαλύτερο όφελος στο σπογγώδες συγκριτικά με το φλοιώδες οστό. Η θεραπεία με αλενδρονάτη έχει αποδειχθεί ότι έχει θετική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό σε όλους τους κλινικούς υπότυπους του ΡΗΡΤ, συμπεριλαμβανομένων του συμπτωματικού (106), του ήπιου (107), του νορμοασβεστιαϊμικού (108) και του ασυμπτωματικού (109), προσφέροντας έτσι εναλλακτική στην παραθυρεοειδεκτομή για την σκελετική προστασία, σε ασθενείς που για οποιοδήποτε λόγο δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργείο.

Ένα άλλο διφωσφονικό που έχει μελετηθεί είναι η παμιδρονάτη, και παρότι οι μελέτες της είναι μικρής διάρκειας, φαίνεται να επηρεάζει θετικά τον οστικό μεταβολισμό, μειώνοντας σημαντικά τα επίπεδα ασβεστίου ορού και τους δείκτες οστικής εναλλαγής. Δεν υπάρχουν δεδομένα όμως αναφορικά με την επίδρασή της στην BMD (88). Επίσης, η χορήγηση της ρισενδρονάτης φάνηκε να προκαλεί σημαντική και άμεση μείωση στα επίπεδα ασβεστίου ορού (110), αλλά δεν είχε καμία επίδραση στην BMD και BMC, όταν αυτές αξιολογήθηκαν μέσω DXA και pQCT αντίστοιχα (111). Η κλοδρονάτη έχει αξιολογηθεί αναφορικά με την επίδρασή της στον οστικό μεταβολισμό στους ασθενείς με ΡΗΡΤ σε λίγες μελέτες (112,113). Παρ'όλο που συντέλεσε στη μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού, δεν υπάρχουν επαρκή

δεδομένα σχετικά με τη μακρόχρονη διατήρηση του αποτελέσματος, ούτε έχει αναφερθεί επίδραση στην BMD (88).

Αξίζει να αναφερθεί ότι αυξήσεις στην BMD δεν αντανakλούν πάντα μείωση στον καταγματικό κίνδυνο (114). Οι Yeh και συν. μελέτησαν σε 6272 ασθενείς με ΡΗΡΤ την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής θεραπείας και της θεραπείας με διφωσφονικά συγκριτικά με την απλή παρακολούθηση (η αλενδρονάτη ήταν το χορηγούμενο διφωσφονικό στο 92% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία) (115). Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε αντίθεση με ό,τι παρατήρησαν μετά την παραθυρεοειδεκτομή, στους ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά οι αυξήσεις στην BMD δεν μεταφράζονταν και σε μείωση του καταγματικού κινδύνου. Αντίθετα, φάνηκε ότι ο καταγματικός κίνδυνος αυξήθηκε σε αυτούς που έλαβαν διφωσφονικά ως θεραπεία σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν καμία θεραπεία. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, δεν φάνηκε να επιδρά σημαντικά η θεραπεία με διφωσφονικά στον καταγματικό κίνδυνο (116).

4.1.5.2 Δενοσουμάμπη

Η δενοσουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει στον RANKL, ο οποίος αποτελεί έναν μεσολαβητή-κλειδί της οστικής απορρόφησης (117). Η δυνατότητα χορήγησής της ανεξάρτητα από τη νεφρική κάθαρση του ασθενούς έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, ιδίως όταν πρόκειται για ηλικιωμένους ή ασθενείς με νεφρικές επιπλοκές (117). Πράγματι, έχει αποδειχθεί πως η δενοσουμάμπη είναι ασφαλής και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ήπια έως ενδιάμεσης βαρύτητας χρόνια νεφρική νόσο (Chronic Kidney Disease, CKD) και ΡΗΡΤ (118). Μετά από 12 μήνες θεραπείας, η BMD αυξήθηκε σημαντικά σε ασθενείς με CKD και οστεοπόρωση σχετιζόμενη με ΡΗΡΤ. Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική πτώση στα επίπεδα ασβεστίου στο γκρουπ των υπερπαραθυρεοειδικών ασθενών με CKD συγκριτικά με αυτό χωρίς νεφρική νόσο.

Οι Eller-Vainicher και συν. πρώτοι ανέφεραν την ευεργετική επίδραση της δενοσουμάμπης στον οστικό μεταβολισμό σε 25 γυναίκες με οστεοπόρωση σε έδαφος ΡΗΡΤ (89). Μετά από

24 μήνες θεραπείας, οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντικές αυξήσεις στην BMD της οσφύος, του αυχένα του μηριαίου και του ολικού ισχίου σε σχέση με τις αρχικές τιμές προ θεραπείας, καθώς και συγκριτικά με ασθενείς με ιδιοπαθή οστεοπόρωση, ενώ δεν καταγράφηκαν σημαντικές αλλαγές στις βιοχημικές παραμέτρους της νόσου, συμπεριλαμβανομένων του ασβεστίου, της PTH και της ALP. Επιπροσθέτως, σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη, οι Leere και συν. απέδειξαν ότι η δενοσουμάμπη προκάλεσε σημαντική αύξηση της aBMD και της vBMD τόσο στην οσφύ όσο και το ολικό ισχίο, μείωσε την οστική εναλλαγή και, όταν συνδυάστηκε με σινακαλσέτη, βελτίωσε τις βιοχημικές παραμέτρους της νόσου (101).

Σε μια μετα-ανάλυση, η δενοσουμάμπη συγκρίθηκε με την αλενδρονάτη όσον αφορά την επίδραση στον οστικό μεταβολισμό σε ασθενείς με ΡΗΡΤ (116). Και τα δύο φάρμακα προκάλεσαν μία παροδική μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού (πιο μακροπρόθεσμη για την αλενδρονάτη), ενώ η αλενδρονάτη φάνηκε να αυξάνει τα επίπεδα της PTH προσωρινά, ενώ αντίθετα η δενοσουμάμπη δεν φάνηκε να έχει καμία επίδραση.

Η αποτελεσματικότητα της δενοσουμάμπης στην αποκατάσταση του οστικού μεταβολισμού αποδείχθηκε σε μια αναδρομική μελέτη, όπου συγκρίθηκε με την επιτυχή ΡΤΧ (119). Οι οστικές παράμετροι ασθενών με ΡΗΡΤ που έλαβαν δενοσουμάμπη κάθε 6 μήνες συγκρίθηκαν με αυτές ασθενών που υπεβλήθησαν σε επιτυχή ΡΤΧ. Η δενοσουμάμπη όχι μόνο αποδείχθηκε εφάμιλλη της ΡΤΧ στη βελτίωση της BMD, αλλά φάνηκε να είναι και ανώτερη στην αύξηση του TBS της οσφύος. Παρ'όλο που οι προαναφερθείσες μελέτες δεν έδειξαν αποτελεσματικότητα στη μείωση του ασβεστίου, υπάρχουν αναφορές ότι η δενοσουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία-γέφυρα προ της ΡΤΧ, καθώς συμβάλλει στο γρήγορο έλεγχο της υπερασβεστιαϊκής σε ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική υπερασβεστιαϊμία που δεν δύνανται να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση (120,121). Στις περιπτώσεις αυτές, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, καθώς υπάρχει κίνδυνος, ιδίως σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, παρατεταμένο υπερπαραθυρεοειδισμό ή καρκίνωμα παραθυρεοειδούς, να εμφανίσουν βραχεία ή παρατεταμένη υπασβεστιαϊμία (122). Τέλος, καθότι έχει αναφερθεί περιστατικό

με σοβαρή υποφωσφαταιμία σχετιζόμενη με τη δανοσουμάμνη σε ασθενή με ΝΡΗΡΤ, θα πρέπει να υπάρχει ευαισθητοποίηση σχετικά με την επαρκή αναπλήρωση ασβεστίου και βιταμίνης D στους ασθενείς αυτούς (123,124).

4.1.5.3 Ασβεστιομιμητικά

Η σινακαλσέτη αποτελεί τον πρώτο διαθέσιμο ασβεστιομιμητικό παράγοντα, ο οποίος αυξάνει την ευαισθησία του υποδοχέα CaSR των παραθυρεοειδικών κυττάρων στο κυκλοφορούν ασβέστιο, ως εκ τούτου οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης και έκκρισης της ΡΤΗ και μείωση των επιπέδων του ασβεστίου (125). Αρχικά πήρε έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (SHPT), και εν συνεχεία για τη θεραπεία ασθενών με ΡΗΡΤ, σαν εναλλακτική της ΡΤΧ (126). Οι ενδείξεις της χορήγησης της σινακαλσέτης στον υπερπαραθυρεοειδισμό συνοψίζονται στον **Πίνακα 7** (125,127).

Με το πέρασμα των ετών, μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει την παρατεταμένη αποτελεσματικότητα αναφορικά με την ομαλοποίηση των επιπέδων ασβεστίου και της παραθορμόνης σε ασθενείς με ΡΗΡΤ (90,92,128–132). Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, τονίζεται η αποτελεσματικότητα αυτού του καλά ανεκτού φαρμάκου στη μείωση και ομαλοποίηση του ασβεστίου κοντά στο 90% των ασθενών, και στην αύξηση του φωσφόρου αίματος (133). Όσον αφορά την ΡΤΗ, αν και τα επίπεδά της μειώθηκαν, μόνο στο 10% των ασθενών αυτά έφτασαν τα φυσιολογικά όρια. Τα αποτελέσματα της μελέτης PRIMARA (134), μιας πολυκεντρικής προοπτικής μελέτης παρατήρησης που συμπεριέλαβε 303 ασθενείς με ΡΗΡΤ, επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού αυτού παράγοντα στη μείωση των επιπέδων ασβεστίου στον ΡΗΡΤ: το 60% το ασθενών που λάμβαναν ως μέση ημερήσια δόση τα 30mg εμφάνισαν μείωση ≥ 1 mg/dl στα επίπεδα ασβεστίου, μετά από 12 μήνες θεραπείας. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια που καταγράφηκε ήταν γαστρεντερικά συμπτώματα, ενώ δεν ανέκυψαν σημαντικά ζητήματα ασφαλείας.

Θεραπευτικές ενδείξεις σινακαλσέτης	
Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ενήλικες)	• Ασθενείς με ασβέστιο αίματος > 1mg/dl πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό, που αντενδείκνυνται για παραθυρεοειδεκτομή • Εμμένων ή υποτροπιάζων υπερπαραθυρεοειδισμός μετά από παραθυρεοειδεκτομή • Υπερασβεστιαμία σε καρκίνο παραθυρεοειδών • Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός στα πλαίσια συνδρόμου MEN1
Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ενήλικες και παιδιά)	• Σε ενήλικες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε θεραπεία με αιμοκάθαρση • Σε παιδιά ≥ 3 ετών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε αιμοκάθαρση, που δεν ελέγχονται καλά με τη συνήθη αγωγή

Πίνακας 7. Ενδείξεις χορήγησης της σινακαλσέτης σε ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό.

Η σινακαλσέτη φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική όσον αφορά την ομαλοποίηση των επιπέδων του ασβεστίου ορού σε ένα ευρύ φάσμα βαρύτητας της νόσου, από τον ασυμπτωματικό έως τον συμπτωματικό ΡΗΡΤ με επιπλοκές από όργανα-στόχους (91). Η σινακαλσέτη στη χαμηλή δόση των 30mg ημερησίως είναι καλά ανεκτή και αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας στον ΡΗΡΤ, και είναι μια πιθανή επιλογή σαν θεραπεία-γέφυρα προ του χειρουργείου, σε ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαμία και σκελετική νόσο που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για σύνδρομο «πεινασμένων οστών» μετεγχειρητικά (125,135). Ένα επιπλέον όφελος από τη χορήγηση της σινακαλσέτης αποτελεί η αύξηση των επιπέδων φωσφόρου του ορού, καθώς και η μείωση της νεφρικής

απέκκρισης του ασβεστίου (130,136). Η επίδρασή της στην οστική εναλλαγή, όπως αυτή εμμέσως αντικατοπτρίζεται στους βιοχημικούς δείκτες οστικού μεταβολισμού, είναι ποικίλη στις διάφορες μελέτες, χωρίς να προκύπτει σημαντικό αποτέλεσμα κατά μέσο όρο (88). Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών και μελετών κοορτής, επιβεβαιώθηκε ότι η σινακαλσέτη ομαλοποιεί τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό και μειώνει σημαντικά την παραθορμόνη (137). Όμως στις 2 μη τυχαιοποιημένες μελέτες που συμπεριέλαβαν δεδομένα από πυκνομετρία (92,138), η σινακαλσέτη δεν είχε ευεργετική επίδραση στην BMD, ανεξαρτήτως σκελετικής θέσης, ενώ καμία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή δεν έχει αναφερθεί στην επίδραση στην BMD ως πρωτεύον ή δευτερεύον καταληκτικό σημείο (137). Για το λόγο αυτό, ο συνδυασμός της με κάποιο αντιοστεοκλαστικό παράγοντα θα μπορούσε να αποτελεί την κατάλληλη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με σημαντική οστική προσβολή (139).

Έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες ασθενών με SHPT ότι η σινακαλσέτη έχει επίδραση στους παραθυρεοειδείς αδένες, μειώνοντας το μέγεθός τους (140–142). Πράγματι, η σινακαλσέτη έχει αποδεδειγμένη αποπτωτική δράση στα παραθυρεοειδικά κύτταρα των ασθενών με SHPT, με τα δεδομένα αυτά να απορρέουν από ιστολογικές και κυτταρολογικές αναλύσεις (143). Στους ασθενείς με PHPT πρώτη φορά διερευνήθηκε αυτή η ιδιότητα της σινακαλσέτης σε μια πρόσφατη μελέτη των Minezaki και συν. (126). Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι μετά από 6 μήνες θεραπείας με σινακαλσέτη, το μέγεθος των παραθυρεοειδών αδενωμάτων μειώθηκε κατά 29% στους ασθενείς με PHPT. Επιπλέον, έχει αναφερθεί περίπτωση αυτόματης ίασης του PHPT κατά τη διάρκεια θεραπείας με σινακαλσέτη (144).

Οι ασθενείς με συνδρομικό PHPT στα πλαίσια του MEN1 είναι πιο επιρρεπείς σε υποτροπή μετά από παραθυρεοειδεκτομή, καθώς και σε χειρουργικές επιπλοκές, εξαιτίας των πολλαπλών ερευνητικών χειρουργείων τραχήλου στα οποία πιθανά να χρειαστεί να υποβληθούν. Η σινακαλσέτη μπορεί να χορηγηθεί στους ασθενείς αυτούς είτε σε εμμένουσα είτε σε υποτροπιάζουσα νόσο μετά από PTX, ή ακόμη και σαν αρχική θεραπεία όταν το χειρουργείο δεν αποτελεί επιλογή (145). Σε μια τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή μελέτη που συμπεριέλαβε 15 ασθενείς με MEN1 και PHPT, η σινακαλσέτη οδήγησε στην ομαλοποίηση

των επιπέδων ασβεστίου ορού, στην αύξηση του φωσφόρου ορού και στη μείωση της PTH σε όλους τους ασθενείς, μετά από 3 μήνες θεραπείας (146). Περίπου στους μισούς ασθενείς η μείωση της παραθορμόνης έφτασε τα φυσιολογικά επίπεδα. Παρ'όλο που η σινακαλσέτη ομαλοποιεί τα επίπεδα ασβεστίου και είναι πιο ισχυρή στη μείωση της PTH σε ασθενείς με MEN1 συγκριτικά με ασθενείς με σποραδικό ΡΗΡΤ, δεν έχει παρατηρηθεί επίδραση στον παραθυρεοειδικό ιστό ή στην BMD των ασθενών αυτών (127,146,147).

4.1.5.4 Ορμονική υποκατάσταση

Καθώς από τον ΡΗΡΤ προσβάλλονται κυρίως οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η ορμονική υποκατάσταση θεωρήθηκε εξ'αρχής ως μια πιθανή φαρμακευτική θεραπεία. Η βραχυχρόνια χορήγηση αιθενυλοιστραδιόλης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ήπιο ΡΗΡΤ είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού και ούρων και υδροξυπρολίνης ούρων συγκριτικά με τις αρχικές τιμές, λόγω αναστολής της οστικής απορρόφησης (93,94). Παρόμοια αποτελέσματα καταγράφηκαν με τη χορήγηση νορεθινδρόνης. Εντούτοις, καμία από τις δύο οιστρογονοθεραπείες δε φάνηκε να έχει επίδραση στα επίπεδα της PTH (94). Σε μια διετή τυχαιοποιημένη μελέτη 42 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ΡΗΡΤ, αξιολογήθηκε η επίδραση της συνδυασμένης θεραπείας με ίππεια οιστρογόνα και μεδροξυπρογεστερόνη στον οστικό μεταβολισμό (95). Παρότι δεν αναφέρθηκαν σημαντικές αλλαγές στο ιονισμένο ασβέστιο αίματος, οι βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού και το ασβέστιο ούρων μειώθηκαν και η BMD βελτιώθηκε σημαντικά σε όλες τις σκελετικές θέσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μαστοδυνίας και της κολπικής αιμόρροιας ήταν ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες. Η 4ετής επέκταση της μελέτης αυτής περιέλαβε 23 ασθενείς από την αρχική κοόρτη (96). Στα αποτελέσματα καταγράφησαν η ήπια μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού και των δεικτών οστικού μεταβολισμού, αλλά και η σημαντική αύξηση της BMD σε όλες τις σκελετικές θέσεις (αύξηση 4,6% στην ολοσωματική BMD, 7,5% στην οσφύ, 7,4% στον αυχένα του μηριαίου και 7% στο αντιβράχιο). Η αρχική μείωση της νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου δε διατηρήθηκε στα 4 έτη.

4.1.5.5 Ραλοξιφαίνη

Η ραλοξιφαίνη είναι ένας εκλεκτικός τροποποιητής των υποδοχέων των οιστρογόνων (selective estrogen receptor modulator, SERM) και δρα αγωνιστής των υποδοχέων των οιστρογόνων στον σκελετό και τον μεταβολισμό των λιπιδίων, ενώ δρα ως ανταγωνιστής των υποδοχέων αυτών στον μαστό και τη μήτρα. Είναι ο μόνος SERM που έχει μελετηθεί αναφορικά με την αποτελεσματικότητά του ως θεραπεία στον ΡΗΡΤ. Οι Zanchetta και συν. χορήγησαν 60 ή 120 mg ημερησίως για έναν χρόνο σε 3 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπενία και ήπιο ασυμπτωματικό ΡΗΡΤ, που αρνήθηκαν το χειρουργείο και την ορμονική υποκατάσταση (98). Στο τέλος της μελέτης, η BMD αυξήθηκε κατά 3,4% στην οσφύ και κατά 2,5% στον αυχένα του μηριαίου, ενώ το ολικό ασβέστιο και ο φώσφορος ορού και η δεοξυπρολίνη και το ασβέστιο ούρων μειώθηκαν σημαντικά. Παρατήρησαν όμως ότι τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου και της παραθορμόνης επέστρεψαν τελικά σε τιμές κοντά στις αρχικές. Σε μια μεγαλύτερη τυχαioποιημένη μελέτη 18 ασθενών με ήπιο ασυμπτωματικό (97), εκτός από την ΡΤΗ, και ο φώσφορος, η καλσιτριόλη, η ALP και το ασβέστιο ούρων παρέμειναν σταθερά στο γρουπ της ραλοξιφαίνης. Επίσης, μετά τη διακοπή της θεραπείας, τα θετικά αποτελέσματα στο ασβέστιο αίματος και τους βιοχημικούς δείκτες οστικού μεταβολισμού αντιστράφηκαν. Όταν η ραλοξιφαίνη συγκρίθηκε με την αλενδρονάτη, η ραλοξιφαίνη φάνηκε να υστερεί στη μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΡΗΡΤ και οστεοπόρωση (99). Αντίθετα, φάνηκε να έχουν ισότιμη δράση στην αύξηση της BMD στην οσφύ, μετά από 12 μήνες χορήγησης.

4.1.5.6 Ασβέστιο και βιταμίνη D

Η επαρκής διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου είναι καθοριστική για τη ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου, καθώς αυξημένη πρόσληψη οδηγεί σε καταστολή της έκκρισης της παραθορμόνης και αναστολή του πολλαπλασιασμού των παραθυρεοειδικών κυττάρων, ενώ μειωμένη πρόσληψη οδηγεί σε διέγερση της παραγωγής και έκκρισης της

παραθορμόνης. Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη διάρκειας 22 ετών και 58000 συμμετεχόντων (γυναίκες από την μελέτη «Nurses' Health Study 1»), οι ερευνητές μελέτησαν τη σχέση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου και της ανάπτυξης ΡΗΡΤ (148). Συμπεράναν ότι η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου ήταν ανεξάρτητος παράγοντας για μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΗΡΤ. Έχει διαπιστωθεί μάλιστα ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με δίαιτα χαμηλή σε ασβέστιο (όταν αυτή γίνεται με προσοχή και υπό παρακολούθηση) μπορεί να επιφέρει σημαντική μείωση των επιπέδων ΡΤΗ και αξιοσημείωτη αύξηση της BMD του αυχένα του μηριαίου, χωρίς να αυξάνει σημαντικά το ασβέστιο ορού ή ούρων (102). Παρόλα αυτά, καθώς πάντα ελλοχεύει ο κίνδυνος της αύξησης του ασβεστίου ορού ή ούρων σε μη αποδεκτά επίπεδα στους ασθενείς με ΡΗΡΤ, θα πρέπει να τηρούνται οι διεθνείς οδηγίες του Ινστιτούτου της Ιατρικής για το γενικό πληθυσμό αναφορικά με την επαρκή πρόσληψη ασβεστίου, και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά ιδίως κατά τον πρώτο χρόνο χορήγησης των συμπληρωμάτων (68,102,149).

Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας της βιταμίνης D είναι αυξημένος ανάμεσα σε ασθενείς με ΡΗΡΤ σε σχέση με αυτόν στον γενικό πληθυσμό (150). Παρόλα αυτά, τα δεδομένα αυτά φαίνεται να αφορούν τα επίπεδα της ολικής 25-υδροξυβιταμίνης D, και όχι της ελεύθερης, αφού τα επίπεδα της τελευταίας είναι παρόμοια (151) ή και υψηλότερα (152) στους ασθενείς με ΡΗΡΤ σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό ελέγχου. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές αναφορές σχετικά με τον πιθανό ρόλο των επιπέδων της βιταμίνης D στη βαρύτητα της σκελετικής νόσου στον ΡΗΡΤ, αλλά και την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με έλλειψη. Σε πρόσφατες μελέτες, η έλλειψη βιταμίνης D σχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για μετεγχειρητική υπασβεστιαιμία/υποπαραθυρεοειδισμό, για μεγαλύτερες ανάγκες σε συμπληρώματα ασβεστίου και ανάγκη για μακρόχρονη νοσηλεία (153,154). Επιπροσθέτως, συσχετίστηκε με αυξημένο βάρος παραθυρεοειδικών αδένων, υψηλότερα επίπεδα ΡΤΗ, ασβεστίου και ALP (155), καθώς και περισσότερες επιπλοκές από τα όργανα στόχους, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης BMD (156) και της επιδεινούμενης γεωμετρίας του ισχίου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΡΗΡΤ (157). Από την άλλη

πλευρά, οι Walker και συν. συμπέραναν ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D δε σχετίζονται με τις βιοχημικές παραμέτρους του ΡΗΡΤ ούτε με τις επιπλοκές της νεφρολιθίασης, της οστεοπόρωσης ή των καταγμάτων (158). Επίσης, δε διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές αναφορικά με την οστική μικροαρχιτεκτονική και αντοχή, μέσω HRpQCT, μεταξύ των ασθενών με ανεπάρκεια (25OHD <20 ng/ml), επάρκεια (20-29 ng/ml) και υπερεπάρκεια (≥ 30 ng/ml) βιταμίνης D (159).

Ποικίλες μελέτες έχουν ερευνήσει την επίδραση της χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης D όσον αφορά την σημαντική βελτίωση των βιοχημικών παραμέτρων του ΡΗΡΤ. Οι Shah οι συν. σε μια μετα-ανάλυση από 10 μελέτες παρατήρησης ασθενών με ήπιο ΡΗΡΤ, δεν κατέγραψαν σημαντικές αλλαγές στο ασβέστιο, τον φώσφορο και την ΡΤΗ ορού, ούτε στο ασβέστιο ούρων, σε ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D (103). Αντίθετα, οι Song και συν. στη δική τους μετα-ανάλυση, συμπέραναν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με έλλειψη οδηγεί σε σημαντική μείωση της ΡΤΗ και της ALP, χωρίς να προκαλεί υπερασβεστιαμία ή υπερασβεστιουρία (104). Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με μια ακόμη μετα-ανάλυση, στην οποία τονίζεται ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με ανεπάρκεια και ήπιο ΡΗΡΤ είναι ασφαλής και δε σχετίζεται με επιδείνωση της υπερασβεστιαμίας και της υπερασβεστιουρίας (160). Εν κατακλείδι, καθώς δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τα συμπεράσματα, είναι πιο συνετό να ακολουθούνται οι οδηγίες για την χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ασθενείς με ΡΗΡΤ και ανεπάρκεια, κάτω από στενή παρακολούθηση και με στόχο αναπλήρωσης τα 20-30 ng/mL (156).

4.1.5.7 Συνδυαστική θεραπεία

Πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν μελετήσει συνδυαστικές θεραπείες στον ΡΗΡΤ, είτε αυτές αφορούν το συγκερασμό χειρουργείου και φαρμακευτικής θεραπείας είτε αφορούν τη συγχορήγηση δύο διαφορετικών φαρμακευτικών παραγόντων. Όσον αφορά την πρώτη κατηγορία συνδυαστικής θεραπείας, τα δεδομένα σχετικά με την προσθήκη διφωσφονικών

μετά την παραθυρεοειδεκτομή είναι αντικρουόμενα. Μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συνέκρινε τα αποτελέσματα στον οστικό μεταβολισμό ασθενών με ΡΗΡΤ και οστεοπόρωση, τόσο του χειρουργείου ως μονοθεραπεία όσο και της χορήγησης ζολενδρονικού μετεγχειρητικά (161). Δύο χρόνια μετά την ΡΤΧ, το γρουπ που έλαβε ζολενδρονικό μετεγχειρητικά εμφάνισε σημαντικά ψηλότερη BMD τόσο στον αυχένα του μηριαίου όσο και στην οσφύ, αλλά και χαμηλότερους δείκτες οστικού μεταβολισμού, σε σχέση με το γκρουπ που έλαβε το εικονικό φάρμακο. Παραδόξως, όπως φάνηκε σε μια αναδρομική μελέτη με 1737 ασθενείς, το επιπλέον αυτό όφελος στην BMD με την προσθήκη διφωσφονικών μετά το χειρουργείο, δεν αντικατοπτρίζει και επιπλέον μείωση του καταγματικού κινδύνου. Αντίθετα, φαίνεται ότι ο συνδυασμός αυτός μειώνει την ευεργετική επίδραση της ΡΤΧ στον καταγματικό κίνδυνο (162). Στον αντίποδα, σε μια αναδρομική ανάλυση, οι Choe και συν. κατέδειξαν ότι η συνδυαστική θεραπεία με διφωσφονικά δεν υπερτερεί σε σχέση με τη μονοθεραπεία του χειρουργείου όσον αφορά το όφελος στην BMD σε ασθενείς με ΡΗΡΤ και οστεοπόρωση (163). Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η προεγχειρητική χορήγηση των διφωσφονικών θα μπορούσε να χρησιμεύσει στην πρόληψη του συνδρόμου των «πεινασμένων οστών» σε ασθενείς με σοβαρό ΡΗΡΤ (164–166).

Στη δεύτερη κατηγορία συνδυαστικής θεραπείας, έχει μελετηθεί η συγχορήγηση αντιοστεοκλαστικών παραγόντων με σινακαλσέτη. Οι Faggiano και συν. μελέτησαν αναδρομικά την επίδραση της συγχορήγησης αλενδρονάτης με σινακαλσέτη στην οστική νόσο 10 αθενών ηλικίας >50 ετών, με ΡΗΡΤ και μειωμένη BMD (167). Οι ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό εμφάνισαν ταχεία υποχώρηση της υπερασβεστιαϊμίας και της υπερασβεστιουρίας, με ομαλοποίηση των επιπέδων ασβεστίου ορού εντός φυσιολογικών ορίων, μείωση της ΡΤΗ και διατήρηση των αποτελεσμάτων μετά από 24 μήνες παρακολούθησης. Επίσης όταν συνέκριναν την ομάδα ασθενών που έλαβε τον συνδυασμό με μια παρόμοια ομάδα που έλαβε μόνο σινακαλσέτη, παρατήρησαν παρόμοια θετικά αποτελέσματα στις βιοχημικές παραμέτρους της νόσου. Μολαταύτα, στο γρουπ που έλαβε

τον συνδυασμό καταγράφηκε σημαντική αύξηση της BMD στην οσφύ (κατά 9,6%), ενώ στο γκρουπ που έλαβε μονοθεραπεία με σινακαλσέτη δεν σημειώθηκαν διαφορές.

Οι Leere και συν. πρόσφατα συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με δενοσουμάμπη με το συνδυασμό της με σινακαλσέτη σε ασθενείς με RHPT σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, φάσης 3 (168). Απέδειξαν ότι η δενοσουμάμπη είναι αποτελεσματική στη μείωση της οστικής εναλλαγής, και όταν συνδυαστεί με σινακαλσέτη, μπορεί να βελτιώσει με ασφάλεια το βιοχημικό προφίλ των ασθενών με RHPT. Τόσο η μονοθεραπεία με δενοσουμάμπη όσο και ο συνδυασμός με σινακαλσέτη συσχετίστηκε με σημαντικές αυξήσεις στην BMD του ολικού ισχίου και της οσφύς, ενώ οι διαφορές στο αντιβράχιο ήταν οριακά μόνο σημαντικές.

Καταλήγοντας, φαίνεται ότι μολονότι ο συνδυασμός χειρουργείου και διφωσφονικών σχετίζεται με μεγαλύτερα οφέλη στην BMD, τα οφέλη αυτά δεν μεταφράζονται και σε αντίστοιχα μειωμένο καταγματικό κίνδυνο, αντίθετα η μονοθεραπεία με παραθυρεοειδεκτομή είναι ανώτερη στην πρόληψη του κατάγματος. Από την άλλη, ο συνδυασμός διφωσφονικών με σινακαλσέτη φαίνεται να είναι ιδανικός, καθώς συγχωνεύει τόσο την ευεργετική επίδραση των διφωσφονικών στη σταθεροποίηση της BMD όσο και την δράση της σινακαλσέτης στην ομαλοποίηση των επιπέδων ασβεστίου.

4.2 Καρκίνωμα παραθυρεοειδούς

Το καρκίνωμα παραθυρεοειδούς είναι μια σπάνια ενδοκρινική κακοήθεια και αντιπροσωπεύει κάτω από το 1% όλων των περιπτώσεων σποραδικού RHPT (169). Εμφανίζεται σποραδικά ή ως μέρος γενετικών συνδρόμων που σχετίζονται με τον παραθυρεοειδικό καρκίνο (HPT-JT syndrome, MEN1, MEN2A, μεμονωμένος οικογενής υπερπαραθυρεοειδισμός), όπου και εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα: μέχρι και το 15% των ασθενών με σύνδρομο HPT-JT πάσχουν από καρκίνο παραθυρεοειδών (169,170). Οι ασθενείς με RHPT σε έδαφος καρκίνου παραθυρεοειδούς συνήθως είναι πιο νέοι ηλικιακά σε σύγκριση με αυτούς που ως υποκείμενη αιτία ανευρίσκονται καλοήγη αδενώματα παραθυρεοειδούς (171). Η αιτιοπαθογένεια του παραθυρεοειδικού καρκίνου είναι εν

πολλοί άγνωστη, παρ'όλο που έχουν ταυτοποιηθεί ποικίλες μεταλλάξεις σε γονίδια, όπως στο HPRT2/CDC73, το mTOR και το KMT2D (169). Επί του παρόντος, δεν έχουν ταυτοποιηθεί συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της σποραδικής μορφής, όμως αξίζει να αναφερθεί ότι μερικοί ασθενείς αναφέρουν ιστορικό ακτινοβολήσης στην περιοχή του τραχήλου, προηγθέντα δευτεροπαθή ή τριτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό ή γνωστό αδένωμα/υπερπλασία ενός ή περισσότερων παραθυρεοειδικών αδένων (172–176). Η κλινική πορεία του παραθυρεοειδικού καρκίνου χαρακτηρίζεται από βραδεία εξέλιξη και χαμηλό μεταστατικό δυναμικό. Η πιο συχνή κλινική εκδήλωση περιλαμβάνει λειτουργικό παραθυρεοειδικό νεόπλασμα με κλινικό υπερπαραθυρεοειδισμό και συμπτώματα και σημεία υπερασβεστιαμίας (γενικά συμπτώματα, οστικές και νεφρικές επιπλοκές, καρδιακές αρρυθμίες, νευρογνωσιακή έκπτωση). Εντούτοις, η ύπαρξη φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου στον νορμοασβεστιαμικό υπερπαραθυρεοειδισμό δεν αποκλείει το ενδεχόμενο παραθυρεοειδικής κακοήθειας (177). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι περισσότερες περιπτώσεις PHPT αναγνωρίζονται έγκαιρα, λόγω του προσυμπτωματικού ελέγχου των επιπέδων ασβεστίου και της PTH στις ανεπτυγμένες περιοχές. Παρά ταύτα, έχουν περιγραφεί πολλές περιπτώσεις ασθενών με παραθυρεοειδικό καρκίνο με αρχική κλινική εκδήλωση κάποιο παθολογικό κάταγμα (178–181), γεγονός που αντανακλά τη βαρύτητα του υπερπαραθυρεοειδισμού και της οστικής συμμετοχής στη νόσο αυτή. Το καρκίνωμα παραθυρεοειδούς εξαιρετικά σπάνια χαρακτηρίζεται από μη λειτουργικό ιστό, και άρα η αναγνώρισή του σε αυτές τις περιπτώσεις αποτελεί πρόκληση, καθώς τα επίπεδα ασβεστίου και PTH είναι φυσιολογικά. Για το λόγο αυτό, ο μη λειτουργικός τύπος διαγιγνώσκεται αργότερα στην πορεία της νόσου, είτε λόγω τοπικής ή απομακρυσμένης μετάστασης ή τυχαία μετά από ιστολογική αναγνώριση σε άλλη χειρουργική παρέμβαση στον τράχηλο (182). Αν και η οριστική διάγνωση τίθεται μετά την χειρουργική εξαίρεση του όγκου, χαρακτηριστικά όπως τα αξιοσημείωτα αυξημένα επίπεδα PTH και ασβεστίου [PTH > 1000 pg/ml και υπερασβεστιαμία >14 mg/dl (179)], οι σοβαρές επιπλοκές από όργανα-στόχους, το μεγάλο μέγεθος του παραθυρεοειδικού μορφώματος με κακοήθη υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά, με ή χωρίς βράγχος φωνής και δυσφαγία, εγείρουν την

υποψία παραθυρεοειδικού καρκίνου (183,184). Η διενέργεια αναρρόφησης με λεπτή βελόνη (Fine needle aspiration, FNA) δεν συστήνεται, διότι όχι μόνο συνήθως δε διακρίνει την κακοήθεια από καλοήθεις όγκους, αλλά αυξάνει και τον κίνδυνο διασποράς (185). Η καθολική «en bloc» εξαίρεση του παραθυρεοειδικού όγκου αποτελεί τον «χρυσό κανόνα» της αντιμετώπισης, παρότι δεν επιφέρει πάντα την ίαση, καθώς ο παραθυρεοειδικός καρκίνος τείνει να υποτροπιάζει τοπικά, απαιτώντας πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις (184). Η επιβίωση ελεύθερη υποτροπής αξιολογήθηκε σε μια αναδρομική διεθνή μελέτη κοόρτης που συμπεριέλαβε 83 ασθενείς με παραθυρεοειδικό καρκίνο (186). Υποτροπή του όγκου περιγράφηκε σε 32 ασθενείς, παρά τη γενική καλή πρόγνωση της κακοήθειας. Σημειώνεται ότι σκελετικές επιπλοκές αναγνωρίστηκαν σε περίπου 23% των ασθενών, ενώ τα συμπτώματα από το ουροποιητικό ήταν τα πιο συχνά (~40%). Η αποτελεσματικότητα των κλασικών επικουρικών θεραπειών της ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας σε εμμένουσα, υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο είναι απογοητευτική. Στις περιπτώσεις που ο όγκος είναι μη-εξαιρέσιμος, η φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας αποτελεί αδήριτη ανάγκη, αφού αυτή αντιπροσωπεύει την κύρια αιτία θνητότητας των ασθενών (185).

4.2.1 Διαταραχές του οστικού μεταβολισμού στο καρκίνωμα παραθυρεοειδούς

Γενικά η οστική συμμετοχή στον παραθυρεοειδικό καρκίνο δε διαφέρει σημαντικά από αυτήν σε άλλες αιτίες πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Η πλειονότητα των παραθυρεοειδικών καρκινωμάτων είναι ορμονικά λειτουργικά, με αποτέλεσμα να προκαλούν συμπτώματα, σημεία και επιπλοκές εξαιτίας σοβαρής υπερασβεστιαϊμίας. Η υπερασβεστιαϊμική κρίση είναι πιο συχνή σε κακοήθεις παρά σε καλοήθεις βλάβες, αποτελεί ιατρικό επείγον και χρήζει άμεσης αντιμετώπισης (170). Το παραθυρεοειδικό καρκίνωμα συνήθως ήδη από τη διάγνωση συνοδεύεται από επιπλοκές σε όργανα-στόχους (σκελετός και νεφροί) μέχρι και στο 90% των ασθενών. Η κλινική οντότητα της *ινώδους*

κυστικής οστεΐτιδας συναντάται πιο συχνά σε αυτή την ομάδα ασθενών, αφού σε ποσοστό >40% των ασθενών εμφανίζουν την χαρακτηριστική ακτινολογική υποπεριοστική απορρόφηση, την εικόνα δίκην αλατοπίπερου του κρανίου και τους καφέ όγκους, που μπορεί να μιμηθούν οστικές μεταστάσεις (169,187–191). Αν αφεθούν άνευ θεραπείας, σχεδόν το 90% των ασθενών αυτών θα εμφανίσει παθολογικά κατάγματα (187). Η μεγαλύτερη βαρύτητα του υπερπαραθυρεοειδισμού στον παραθυρεοειδικό καρκίνο επιβεβαιώθηκε σε μια μεγάλη κινέζικη μονοκεντρική αναδρομική μελέτη, όπου ασθενείς με ΡΗΡΤ λόγω παραθυρεοειδικού καρκίνου εμφάνιζαν σημαντικά ψηλότερα επίπεδα ασβεστίου και ΡΤΗ ορού και βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού σε σχέση με τους ασθενείς με ΡΗΡΤ λόγω καλοήθους αδενώματος/υπερπλασία παραθυρεοειδούς (192). Επίσης, εμφάνιζαν χαμηλότερη BMD τόσο στο ολικό ισχίο όσο και στον αυχένα του μηριαίου.

4.2.2 Χειρουργική θεραπεία του παραθυρεοειδικού καρκινώματος

Η παραθυρεοειδεκτομή αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση του παραθυρεοειδικού καρκινώματος. Όταν υπάρχει υποψία κακοήθειας, ο χρυσός κανόνας της αντιμετώπισης του ΡΗΡΤ είναι η ευρεία εξαίρεση της πρωτοπαθούς βλάβης με καθαρά εγχειρητικά όρια και εξαίρεση των πιθανά προσβεβλημένων πέριξ δομών. Σε περιπτώσεις που ο εντοπισμός της βλάβης δεν καταστεί δυνατός ούτε προεγχειρητικά ούτε διεγχειρητικά, η στρατηγική αντιμετώπισης περιπλέκεται, καθώς μπορεί να απαιτηθεί νέο ερευνητικό χειρουργείο, και τα ποσοστά υποτροπής αυξάνονται (169,193). Η εμφάνιση συνδρόμου «πεινασμένων οστών» είναι συχνή, ειδικά μετά την ολική εξαίρεση του όγκου, και για το λόγο αυτό, τα επίπεδα ασβεστίου και ΡΤΗ πρέπει να παρακολουθούνται στενά (184). Έχει αποδειχθεί ότι οι σκελετική νόσος μπορεί να αναστραφεί μετά από επιτυχή ΡΤΧ: οι βιοχημικές παράμετροι της νόσου επιστρέφουν εντός φυσιολογικών ορίων, οι δείκτες οστικού σχηματισμού και η BMD (ιδιαίτερα στο ισχίο και την οσφύ) αυξάνουν σύντομα

μετεγχειρητικά. Τα ακτινολογικά ευρήματα επίσης μπορούν να βελτιωθούν, σε μερικές περιπτώσεις μάλιστα έχει περιγραφεί η υποστροφή των καφέ όγκων (70,72).

4.2.3 Φαρμακευτική θεραπεία του παραθυρεοειδικού καρκινώματος

Η υπερασβεστιαμία είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με παραθυρεοειδικό καρκίνο. Οι ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή υπερασβεστιαμία ή/και υπερασβεστιαμική κρίση είναι απαραίτητο να σταθεροποιούνται πριν υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, ο μακροχρόνιος έλεγχος της υπερασβεστιαμίας και των συμπτωμάτων είναι απαραίτητος σε ανεγχείρητους όγκους ή στη γενικευμένη μεταστατική νόσο. Εκτός της ενυδάτωσης και των διουρητικών παραγόντων της αγκύλης, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι παράγοντες με παροδική αποτελεσματικότητα στον έλεγχο της υπερασβεστιαμίας: ισχυρά διφωσφονικά (όπως η παμιδρονάτη και το ζολενδρονικό), η καλσιτονίνη, η οκτεοτρίδη και τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συμβάλλουν στον παροδικό έλεγχο της υπερασβεστιαμίας. Άλλοι παράγοντες όπως η μιθραμυκίνη, η πλिसαμυκίνη και το νιτρικό γάλλιο έχουν εγκαταληφθεί ως νεφροτοξικοί (185). Η χορήγηση δενοσουμάμπης έχει δείξει καλά αποτελέσματα στον έλεγχο της υπερασβεστιαμίας, σε ασθενείς με βαριά υπερασβεστιαμία και αντίσταση ή αντένδειξη σε άλλες διαθέσιμες θεραπείες (194). Επιπροσθέτως, η υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη διαδερμική έγχυση διαλύματος αιθανόλης 98% στις κακοήθεις βλάβες έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην προσωρινή μείωση του ασβεστίου και της PTH, σε ασθενείς με ανεγχείρητη, μεταστατική ή υποτροπιάζουσα (185,195).

4.2.3.1 Σινακαλσέτη

Μια πολυκεντρική μελέτη 29 περιπτώσεων ασθενών με ανεγχείρητο παραθυρεοειδικό καρκίνο έχει προσφέρει ενθαρρυντικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της σινακαλσέτης στους ασθενείς αυτούς (196). Η χορηγούμενη δόση της σινακαλσέτης σταδιακά αυξανόταν μέχρι τη μέγιστη ανεκτή δόση των 360mg ημερησίως, διαιρεμένη σε 4

ίσες δόσεις. Παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη και παρατεταμένη μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού (η μέση μείωση στους ασθενείς που παρέμειναν μέχρι την 16^η εβδομάδα θεραπείας ήταν 3,8 mg/dl), αν και τα επίπεδα της PTH και ALP δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή.

4.2.3.2 Ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί μια νέα και υποσχόμενη μέθοδο αντιμετώπισης της υπερασβεσταιμίας για τους ασθενείς με μεταστατική νόσο. Εισήχθη πρώτη φορά από τους Bardwell and Harvey το 1999 (197). Χρησιμοποίησαν συνθετικά ανθρώπινα και βόεια πεπτίδια PTH ώστε να διεγείρουν την ανάπτυξη αντισωμάτων σε ασθενείς με μεταστατικό παραθυρεοειδικό καρκίνωμα, σοβαρή οστική νόσο, ακραία υπερασβεσταιμία και αντίσταση στη συμβατική θεραπεία. Ευελπιστούσαν ότι θα προκαλούνταν διασταυρούμενη αντίδραση και τα αντισώματα αυτά θα στόχευαν την ανθρώπινη PTH, μπλοκάροντας τις επιπλοκές που προκαλούνται από την περίσσεια PTH. Πράγματι, κατέγραψαν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων καταγράφηκε ένα μήνα μετά την αρχική ανοσοποίηση, τα οποία είχαν αυξανόμενους τίτλους μετά από επανειλημμένες χορηγήσεις ανοσογόνων πεπτιδίων. Παρατήρησαν σημαντική κλινική και βιοχημική βελτίωση, με τα επίπεδα του ιονισμένου ασβεστίου ορού να μειώνονται κατά 0,5-1,7 mmol/l σε μια περίοδο θεραπείας 6 μηνών. Αργότερα, οι Betea και συν. ακολούθησαν το ίδιο πρωτόκολλο σε μια 50χρονη γυναίκα με ανθεκτικό παραθυρεοειδικό καρκίνο και πνευμονικές μεταστάσεις (198). Περιέγραψαν μείωση (ακόμη και εντός φυσιολογικών ορίων) στα επίπεδα ασβεστίου και της παραθορμόνης, 4 μήνες μετά την ανοσοποίηση, και διατήρηση των αποτελεσμάτων για πάνω από ένα χρόνο παρακολούθησης. Επιπλέον, κατέγραψαν σημαντική προοδευτική μείωση του μεγέθους των πνευμονικών μεταστάσεων.

4.3 Δευτεροπαθής και Τριτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός (SHPT, THPT)

Η παραθορμόνη κατέχει κομβικό ρόλο στην ομοιοστατική ρύθμιση του ασβεστίου, στοχεύοντας στην αποκατάσταση των επιπέδων του σε καταστάσεις υπασβεσταιμίας, μέσω των δράσεών της στους νεφρούς, τον εντερικό σωλήνα και τον σκελετό. Ο όρος δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (secondary hyperparathyroidism, SHPT) χρησιμοποιείται για να περιγράψει την αντισταθμιστική αύξηση της PTH, που ως στόχο έχει τη διόρθωση της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του ασβεστίου ή/και της βιταμίνης D. Η διαταραχή αυτή μπορεί να προκύπτει από ανεπάρκεια ενός ή περισσοτέρων συνιστωσών του ομοιοστατικού μηχανισμού να διατηρήσουν τα επίπεδα ασβεστίου ορού στο στενό εύρος του φυσιολογικού. Αν και η νεφρική νόσος αποτελεί την πιο συχνή αιτία (199), οποιαδήποτε διαταραχή που προκαλεί υπασβεσταιμία ή έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της PTH: η μειωμένη πρόσληψη ή απορρόφηση ασβεστίου, η ελαττωματική απορρόφηση, σύνθεση ή δραστηριότητα της ενεργού βιταμίνης D, η ηπατική ανεπάρκεια και η ελαττωματική δράση της παραθορμόνης αποτελούν μερικά παραδείγματα αιτιοπαθογένειας του SHPT (**Πίνακας 2**). Η διάγνωση της διαταραχής βασίζεται στο λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, στην κλινική εξέταση και στις βιοχημικές παραμέτρους του μεταβολισμού του ασβεστίου (διορθωμένο ως προς αλβουμίνη ασβέστιο ορού, φώσφορος, PTH, 25-υδροξυβιταμίνη D, ALP). Εξ'ορισμού, ο υπερπαραθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από αυξημένα ή απρόσφορα φυσιολογικά επίπεδα PTH. Τα επίπεδα ασβεστίου συμβάλλουν συνήθως στη διαφορική διάγνωση: ψηλά ή φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου συναντώνται συνήθως στον PHPT, ενώ χαμηλά ή χαμηλά-φυσιολογικά επίπεδα SHPT. Επιπλέον, σε καταστάσεις φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, τόσο ο PHPT όσο και ο SHPT σχετίζονται με χαμηλά-φυσιολογικά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα, λόγω της φωσφατουρικής δράσης της PTH. Πρέπει όμως να επισημανθεί ότι οι βιοχημικές παράμετροι που εξετάζονται μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την υποκείμενη αιτία του SHPT (3). Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα που εκδηλώνονται σχετίζονται κυρίως με την υποκείμενη διαταραχή, αλλά μπορεί να σχετίζονται και με την υπασβεσταιμία (είτε αυτή

είναι οξεία είτε χρόνια), όπως αιμωδίες, κράμπες, τετανία, σπασμοί, καθώς και με τις επιπλοκές του μακροχρόνιου υπερπαραθυρεοειδισμού. Ο υπερπαραθυρεοειδισμός της χρόνιας νεφρικής νόσου αποτελεί πεδίο κλινικού και επιστημονικού ενδιαφέροντος αναφορικά με τις σκελετικές επιπλοκές και την ανάπτυξη πιθανών θεραπευτικών στρατηγικών.

Η χρόνια νεφρική νόσος (Chronic Kidney Disease, CKD) συν τω χρόνω οδηγεί σε παρατεταμένη διέγερση του πολλαπλασιασμού των παραθυρεοειδικών κυττάρων, εξαιτίας της αύξησης του φωσφόρου, των χαμηλών επιπέδων της ενεργού βιταμίνης D (1,25-διϋδροξυβιταμίνη D) και της διαλείπουσας υπασβεστιαϊμίας, με αποτέλεσμα την αδενωματώδη υπερπλασία του παραθυρεοειδικού ιστού. Υπό αυτούς τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, που χαρακτηρίζουν τον τριτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (tertiary hyperparathyroidism, THPT), η μειωμένη αρνητική επίδραση του ασβεστίου στην έκκριση της παραθορμόνης συχνά οδηγεί σε μειωμένη έκφραση των υποδοχέων CaSR στους παραθυρεοειδείς αδένες και ακολούθως σε περαιτέρω αύξηση της παραθορμόνης και του ασβεστίου, μερικές φορές μέχρι την έκδηλη υπερασβεστιαϊμία. Ο τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να εμμένει μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης κατέδειξε ότι ανάμεσα σε 607 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού, οι 155 (60%) είχαν αυξημένη PTH ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση, ενώ μερικοί εξ' αυτών εμφάνισαν και υπερασβεστιαϊμία (200).

Ο THPT θα πρέπει να διαφορο-διαγιγνώσκεται από τον PHPT, λαμβάνοντας υπόψη τις βιοχημικές και κλινικές ομοιότητες: αυξημένα επίπεδα PTH που συνοδεύονται από αυξημένο ασβέστιο ορού χαρακτηρίζουν και τις δύο οντότητες. Εντούτοις, τα επίπεδα ασβεστίου είναι κυρίως αυξημένα στη χρόνια νεφρική νόσο, μπορεί όμως να επιστρέψουν στα φυσιολογικά μετά τη μεταμόσχευση. Τα σημεία και τα συμπτώματα του THPT, όπως συμβαίνει και στον PHPT, σχετίζονται με τα επίπεδα αύξησης της PTH και του ασβεστίου, και περιλαμβάνουν οστικά άλγη, μειωμένη BMD, κατάγματα, μυϊκή αδυναμία, νεφρολιθίαση, πεπτικό έλκος, παγκρεατίτιδα, επασβεστώσεις μαλακών μορίων ή/και αγγείων, μεταβολές του επιπέδου συνείδησης (201). Πλην της χρόνιας νεφρικής νόσου, τα

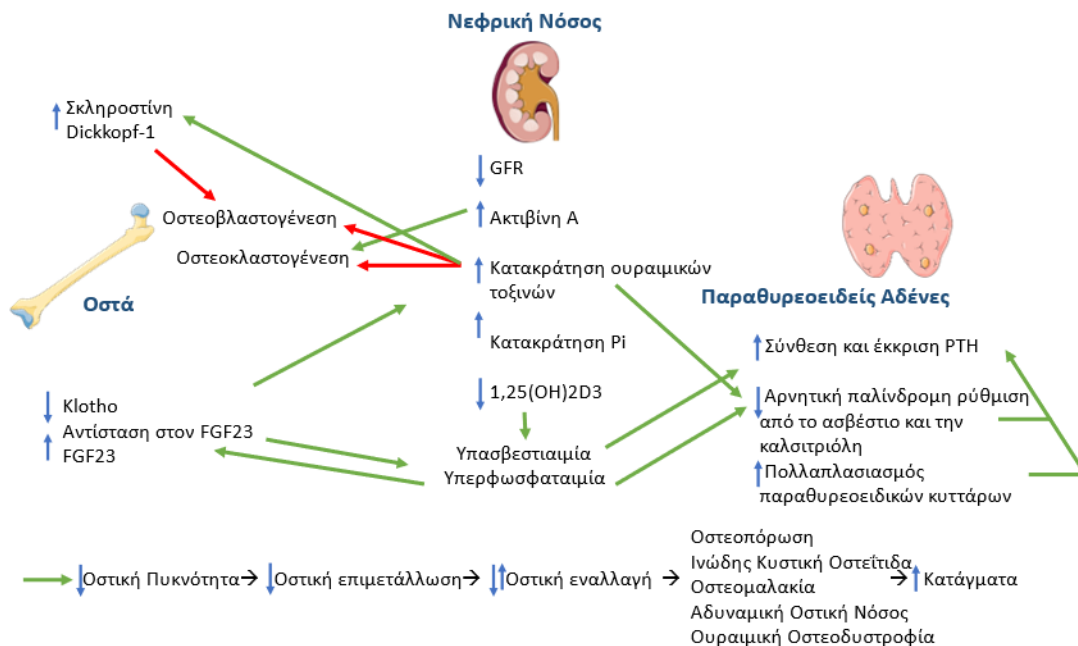
άλλα αίτια του THPT είναι εξαιρετικά σπάνια και συνήθως αφορούν επιπλοκή θεραπείας άλλων παθήσεων (**Πίνακας 3**) (199). Παρ'όλα αυτά, αξίζει να σημειωθεί ότι πάντα πρέπει να αποκλείονται άλλες διαταραχές με παρόμοιο βιοχημικό προφίλ (προϋπάρχων ΡΗΡΤ, υπερ-χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D άνευ παρακολούθησης, θεραπεία με λίθιο). Ελλείψει σαφών τεκμηριωμένων οδηγιών για την αντιμετώπιση του THPT, απαιτείται η διεξαγωγή μεγάλων κλινικών δοκιμών για την ανάπτυξη αποτελεσματικών μεθόδων αντιμετώπισης.

4.3.1 Χρόνια νεφρική νόσος και οστικός μεταβολισμός

Ο SHPT είναι, μαζί με τις καρδιαγγειακές και ηλεκτρολυτικές επιπλοκές, μια εκ των κύριων αιτιών νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (202). Η αντισταθμιστική αύξηση της παραθορμόνης είναι πολυπαραγοντική: καθώς ο ρυθμός της νεφρικής κάθαρσης μειώνεται, τα επίπεδα της κυκλοφορούσας καλσιτριόλης ελαττώνονται, εξαιτίας τόσο της μείωσης των λειτουργικών νεφρώνων όσο και της αναστολής της 1α-υδροξυλάσης από την υπερφωσφαταιμία, την ουραιμία και τη μεταβολική οξέωση· η νεφρική απέκκριση του φωσφόρου περιορίζεται και η υπασβεστιαίμία εγκαθίσταται με την περαιτέρω μείωση της νεφρικής κάθαρσης· ως επακόλουθο, διεγείρεται η σύνθεση και έκκριση της PTH· η αντίσταση στη δράση της φωσφατουρικής ορμόνης FGF23 δύναται να επιδεινώσει την υπερφωσφαταιμία· ο χρόνος ημίσειας ζωής της του άθικτου μορίου της PTH αυξάνεται και τα καρβοξυ-τελικά θραύσματά της τείνουν να συσσωρεύονται· η ουραιμία προκαλεί αντίσταση των παραθυρεοειδών αδένων στο κυκλοφορούν ασβέστιο και στην καλσιτριόλη, γεγονός που συνεισφέρει στην περαιτέρω αύξηση της PTH· πολλαπλά σηματοδοτικά μονοπάτια οδηγούν στη διέγερση του πολλαπλασιασμού των παραθυρεοειδικών κυττάρων (199,202–204).

Πρόσφατα δεδομένα προτείνουν ότι η διαταραχή στον οστικό μεταβολισμό είναι παρούσα ήδη από τα αρχικά στάδια της CKD. Η αύξηση των αναστολέων της σηματοδότησης Wnt (Dickkopf-1, σκληροστίνη, secreted frizzled-related protein) και της ακτιβίνης A (ένα μέλος της

υπεροικογένειας των TGF- β που εκκρίνεται από τους νεφρικούς ινοβλάστες και διεγείρει την οστεοκλαστογένεση), μαζί με τη συσσώρευση ουραιμικών τοξινών συμβάλλουν στη δυσλειτουργία τόσο των οστεοκλαστών όσο και των οστεοβλαστών και κατ'επέκταση του οστικού μεταβολισμού, εις βάρος της οστικής παραγωγής (205). Επιπλέον, οι ουραιμικές τοξίνες φαίνεται να επηρεάζουν και τη μυϊκή λειτουργία (206). Επομένως, αυτή η ήπια αύξηση της PTH μπορεί να εκληφθεί ως ένας αντιρροπιστικός μηχανισμός ώστε να διατηρηθεί η ομοιόσταση του μεταβολισμού των μετάλλων και της οστικής εναλλαγής (205). Στα ύστερα στάδια της CKD, τα αυξημένα επίπεδα PTH κατορθώνουν να υπερκεράσουν την περιφερική αντίσταση των ιστών και διαμορφώνουν μια οστική νόσο με υψηλό ρυθμό οστικής εναλλαγής, όμως το παραγόμενο οστόν είναι κακής ποιότητας και μικρής ποσότητας (206). Με την εξέλιξη της CKD, τα όλο και αυξανόμενα παράγωγα της ουρίας επιδεινώνουν τον οστικό μεταβολισμό και τον μυϊκό καταβολισμό. Όσο πλήττονται οι σειρές των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών τόσο η ποιότητα και η ποσότητα του οστού μειώνεται (206). Η παθοφυσιολογία του SHPT και της οστικής νόσου στην CKD συνοψίζονται στην **Εικόνα 4**.



Εικόνα 4. Ο καταρράκτης των γεγονότων που οδηγούν στην ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και στις διαταραχές οστών και μετάλλων στη χρόνια νεφρική νόσο. Κατά την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, η αύξηση του FGF23 και της παραθορμόνης δεν δύναται να αντισταθμίσει τη μειωμένη νεφρική απέκκριση του φωσφόρου, οπότε ο φώσφορος αίματος αυξάνεται. Ο FGF23 αναστέλλει τη σύνθεση της 1,25-(OH)₂βιταμίνης D από την 1^α-υδροξυλάση, γεγονός που οδηγεί στη μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο. Έτσι, σε συνδυασμό με την κατακράτηση ουραιμικών τοξινών που αναστέλλει τόσο την οστεοκλαστογένεση όσο και την οστεοβλαστογένεση, προκαλείται υποασβεστιαμία. Η εγκατάσταση της υποασβεστιαμίας και της υπερφωσφαταιμίας διεγείρουν περαιτέρω την έκκριση της παραθορμόνης και του FGF23, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο διαταραχής. Η αντίσταση των παραθυρεοειδικών κυττάρων στην αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση της καλσιτριόλης και του ιονισμένου ασβεστίου, οδηγεί σε περαιτέρω επιδείνωση του υπερπαραθυρεοειδισμού. Η μακροχρόνια διέγερση οδηγεί τελικά τα παραθυρεοειδικά κύτταρα σε πολλαπλασιασμό, υπερπλασία ή και οζώδη υπερπλασία. Η παραθορμόνη διεγείρει τους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες και αυξάνει την οστική εναλλαγή, ενώ άλλοι μηχανισμοί (αύξηση της σκληροστίνης, του Dickkopf-1, της ακτιβίνης A και των ουραιμικών τοξινών) την μειώνουν. Η οστική πυκνότητα μειώνεται και, αναλόγως του βαθμού της οστικής επιμετάλλωσης και της ισοροπίας της οστικής ανακατασκευής, η οστική νόσος μπορεί να εκδηλωθεί τελικά από ινώδη κυστική οστεΐτιδα με υψηλό ρυθμό οστικής εναλλαγής μέχρι και αδυναμική οστική νόσο, με χαμηλό ρυθμό οστικής εναλλαγής.

1,25(OH)₂D₃, καλσιτριόλη· FGF23, αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23· GFR, ρυθμός σπειραματικής διήθησης· Pi, ανόργανος φώσφορος· PTH, παραθορμόνη.

Η διάγνωση του SHPT βασίζεται στα ευρήματα της αυξημένης PTH σε συνδυασμό με τα χαμηλά ή χαμηλά-φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου ορού, το φυσιολογικό ή αυξημένο φώσφορο ορού, τα φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και την αυξημένη ALP (202). Όπως έχει αναφερθεί ήδη για τον PHPT, έτσι και στον SHPT οι κλινικές εκδηλώσεις τείνουν να είναι πιο ήπιες τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω της τακτικής παρακολούθησης, της έγκαιρης ιατρικής παρέμβασης και του πιο αποτελεσματικού ελέγχου των βιοχημικών παραμέτρων της χρόνιας νεφρικής νόσου. Παρά ταύτα, η οστική συμμετοχή συναντάνται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, ιδίως στα τελευταία στάδια και στην αιμοκάθαρση, και μερικές φορές ακόμη και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Στις σκελετικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τον SHPT στη χρόνια νεφρική νόσο συγκαταλέγονται τα οστικά άλγη και οι παραμορφώσεις, η μυοπάθεια, οι διαταραχές ανάπτυξης και τα κατάγματα (202).

Ο όρος «Χρόνια νεφρική νόσος-διαταραχές οστών και μετάλλων» (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD) έχει έρθει να αντικαταστήσει τον παλαιό όρο της «νεφρικής οστεοδυστροφίας» που αναφερόταν στον παθολογικό οστικό μεταβολισμό

εξαιτίας της χρόνιας νεφρικής νόσου. Συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και περιλαμβάνει την *ινώδη κυστική οστεΐτιδα* ή τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (αυξημένη οστική εναλλαγή), την οστεομαλακία και την αδυναμική νόσο των οστών (μειωμένη οστική εναλλαγή) ή την μικτή διαταραχή (203). Οι καφέ όγκοι αποτελούν σπάνια εκδήλωση, συνήθως αφορούν νεότερους ασθενείς και αποτελούν σοβαρή επιπλοκή προχωρημένου SHPT (207). Στις μέρες μας, η αδυναμική οστική νόσος είναι ο επικρατέστερος τύπος στην CKD-MBD, ακόμη και στα αρχικά στάδια της νεφρικής νόσου. Σε αντίθεση με την οστεομαλακία, χαρακτηρίζεται από κατεσταλμένη οστική παραγωγή αλλά φυσιολογική επιμετάλλωση. Η μεγαλύτερη ηλικία, η αυξανόμενη επίπτωση διαβήτη, η υποθρεψία, η γοναδική δυσλειτουργία, η περίσσεια ασβεστίου καθώς και η χρήση φαρμάκων που στοχεύουν την καταστολή της PTH είναι μερικές μόνο από τις αιτίες που δικαιολογούν την αύξηση του επιπολασμού της αδυναμικής οστικής νόσου (205). Αν και ο «χρυσός κανόνας» για τη διάγνωση της νεφρικής οστεοδυστροφίας είναι η ιστομορφομετρική ανάλυση μέσω βιοψίας οστού, καθώς επεμβατική, συχνά δεν τυγχάνει αποδοχής από τους ασθενείς (202). Τα επίπεδα της ALP και PTH του ορού αντικατοπτρίζουν την υποκείμενη κατάσταση οστικής εναλλαγής· η συνδυαστική μέτρησή τους μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της οστικής νόσου σε ασθενείς με και να καθοδηγήσει τις θεραπευτικές αποφάσεις και την παρακολούθηση (205).

Η περίσσεια παραθορμόνης θεωρείται ότι μειώνει την οστική αντοχή μέσω λέπτυνσης του φλοιού του οστού. Οι Kazama και συν. διερεύνησαν τη σχέση της παραθυρεοειδικής λειτουργίας με το πάχος του φλοιού από βιοψίες λαγόνιου οστού, σε 47 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (208). Συμπέραναν ότι σε ασθενείς με επίπεδα άθικτης PTH >1000pg/ml υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ αυτής και του πάχους του φλοιού. Επιπλέον, κατέδειξαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα PTH σχετίζονται με πιο πολύπλοκα και ακανόνιστα μοτίβα διάταξης των δοκίδων της επιφάνειας του σπογγώδους οστού, χωρίς όμως να επηρεάζεται η συνεκτικότητά τους. Οι Bacchetta και συν. χρησιμοποίησαν την απεικόνιση με HR-pQCT για να αποδείξουν ότι η μικροαρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού επηρεάζεται επίσης (209). Παρατήρησαν ότι σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, σε αρχικά στάδια, προ της

αιμοκάθαρσης, είχε αναπτυχθεί μέτρια αλλά σημαντική διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού. Αποτελεί κοινό τόπο ότι τόσο τα χαμηλά επίπεδα ($<2 \times \text{UNL}$) όσο και τα πολύ ψηλά επίπεδα PTH ($>9 \times \text{UNL}$) έχουν συσχετιστεί με οστική νόσο με μειωμένο ή αυξημένο ρυθμό οστικής εναλλαγής αντίστοιχα, αυξάνοντας τη θνητότητα στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (210).

Η οστική πυκνότητα όπως αυτή αξιολογείται μέσω της μεθόδου DXA είναι σημαντικά μειωμένη στην κερκίδα και σε μικρότερο βαθμό στους σπονδύλους στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και SHPT (211). Σε μια μελέτη φάνηκε ότι η BMD στο άπω 1/3 της κερκίδας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με SHPT ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τους υγιείς, σχετιζόταν αρνητικά με τα επίπεδα PTH και μειωνόταν όσο αυξανόταν η διάρκεια της περιόδου αιμοκάθαρσης (212). Στο γενικό πληθυσμό, η μέτρηση της BMD χρησιμοποιώντας τη μέθοδο DXA αντιπροσωπεύει ένα αξιόπιστο διαγνωστικό και προγνωστικό εργαλείο στην αξιολόγηση του καταγματικού κινδύνου. Το κατάγμα θεωρείται ένα σημαντικό καταληκτικό σημείο στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, αφού εμφανίζεται με σημαντικά αυξημένη συχνότητα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και σχετίζεται με αξιοσημείωτη νοσηρότητα και θνητότητα (213,214). Ο κίνδυνος για κατάγμα ευθραυστότητας είναι αυξημένος καθ'όλη την φυσική πορεία της νόσου, επηρεάζοντας τους ασθενείς τόσο πριν (215) όσο και κατά το στάδιο της αιμοκάθαρσης και μάλιστα με αυξανόμενη συχνότητα (216). Πιο συγκεκριμένα, ο καταγματικός κίνδυνος σε ασθενείς με $\text{GFR} < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ είναι μέχρι και 5 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους ασθενείς με $\text{GFR} > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (205). Εν αντιθέσει με ό,τι γνωρίζαμε παλαιότερα (217,218), την τελευταία δεκαετία, καλώς τεκμηριωμένα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η BMD αποτελεί εργαλείο πρόβλεψης του καταγματικού κινδύνου των ασθενών με CKD, με παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα, όπως και στο γενικό πληθυσμό (219–223). Επιπλέον της BMD, το TBS είναι ένα ακόμη χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της οστικής νόσου και την πρόβλεψη του καταγματικού κινδύνου (224).

4.3.2 Φαρμακευτική θεραπεία στον SHPT της χρόνιας νεφρικής νόσου

Οι νεότερες θεραπείες του SHPT της χρόνιας νεφρικής νόσου εστιάζουν στην καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου και στην ελαχιστοποίηση των επιπλοκών, μέσω διατήρησης των επιπέδων φωσφόρου, ασβεστίου και PTH αίματος σε αποδεκτά επίπεδα. Η διατήρηση των επιπέδων φωσφόρου σε ισορροπία, ιδίως για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, μπορεί να απαιτεί επιπλέον μέτρα από τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης φωσφόρου και πρωτεΐνης. Σε εμμένουσα υπερφωσφαταιμία, χρησιμοποιούνται παράγοντες που δεσμεύουν τον ανόργανο φώσφορο στον εντερικό αυλό ή άμεσα μπλοκάρουν την εντερική απορρόφηση του φωσφόρου (225). Ο έλεγχος της υπερφωσφαταιμίας αναστέλλει την έκκριση της PTH σε ασθενείς με ήπια-μέτρια χρόνια νεφρική νόσο και SHPT (226). Επιπλέον, η μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου του διαλύματος αιμοκάθαρσης σε επίπεδα 1,25 έως 1,50 mmol/l έχει βρεθεί ότι βελτιώνει τις σκελετικές και βιοχημικές παραμέτρους και συμβάλλει στην πρόληψη της υπερασβεστιαϊμίας (210).

4.3.2.1 Βιταμίνη D και ανάλογα

Περισσότερο από το 50% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών εμφανίζουν έλλειψη βιταμίνης D (227). Τα συμπληρώματα βιταμίνης D (βιταμίνη D2 και D3) έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά όσον αφορά τον έλεγχο του SHPT στα αρχικά στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου. Αντίθετα, η 6-μηνιαία χορήγηση εργοκαλσιφερόλης (βιταμίνη D2) σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ανεπάρκεια ή έλλειψη βιταμίνης D έχει δείξει ότι παρότι αυξάνει τα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό, δεν έχει καμία επίδραση στον SHPT (228). Η μακρόχρονη χορήγηση συμπληρωμάτων χοληκαλσιφερόλης (βιταμίνη D3) βελτιώνει σημαντικά την ανεπάρκεια ή έλλειψη της βιταμίνης D σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, προ-τελικού σταδίου, βελτιώνει τα επίπεδα της καλσιδιόλης και σε μικρότερο βαθμό της καλσιτριόλης και μειώνει τα επίπεδα της PTH, άνευ ανεπιθύμητων ενεργειών από τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών του ορού (229). Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 128 τυχαιοποιημένων μελετών, οι συγγραφείς

συμπέραναν ότι η χορήγηση βιταμίνης D σε ασθενείς με CKD σταδίου 3,4 και 5 και CKD-MBD οδηγεί σε μείωση της PTH και της ALP· παρ'όλα αυτά, αυξάνει το ασβέστιο ορού και επιπλέον η επίδραση στον καταγματικό κίνδυνο είναι αβέβαιη (230). Δεν υπάρχει ακόμη καθολική προσέγγιση στην αντιμετώπιση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D στον SHPT. Οι κατευθυντήριες οδηγίες ποικίλλουν σχετικά με τα ιδανικά επίπεδα και τον στόχο της υποκατάστασης, όμως είναι γενικώς αποδεκτό ότι η έλλειψη βιταμίνης D θα πρέπει να προλαμβάνεται. Το National Kidney Foundation προτείνει ότι οι ασθενείς με CKD θα πρέπει να διατηρούν επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D 30-60 ng/ml και συστήνει ημερήσια χορήγηση έως 4000IU ημερησίως (231).

Η μετατροπή της 25-υδροξυβιταμίνης D σε 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D μπορεί να μειωθεί λόγω της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και της συνεπαγόμενης μειωμένης λειτουργικότητας της 1α-υδροξυλάσης, όπως και λόγω της αύξησης του FGF23 και της ουραιμίας. Η ανεπάρκεια της δραστικής βιταμίνης D κατέχει σημαντική θέση στην παθογένεση του SHPT στη χρόνια νεφρική νόσο· εύκολα εξάγεται το συμπέρασμα ότι οι ενεργοποιητές των υποδοχέων της βιταμίνης D (vitamin D receptor activators, VDRAs) κατέχουν κομβικό ρόλο στην αντιμετώπιση της διαταραχής. Η καλσιτριόλη αποτελεί τον πρώτο ενδοφλέβιο συνθετικό φυσιολογικό VDRA και έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στην καταστολή των επιπέδων της PTH. Συγκεκριμένα, δρα μειώνοντας την μεταγραφή του γονιδίου της PTH στα παραθυρεοειδικά κύτταρα, αναστέλλοντας την υπερπλασία των παραθυρεοειδικών κυττάρων και προωθώντας την αρνητική ρύθμιση της παραγωγής και έκκρισης της παραθορμόνης, μέσω της έκφρασης των υποδοχέων της βιταμίνης D (VDR) και των CaSRs (232,233).

Μετά την καλσιτριόλη, πολλαπλοί VDRAs αναπτύχθηκαν (αλφακαλσιδόλη, παρικαλσιτόλη, 22-οξακαλσιτριόλη, δοξερκαλσιφερόλη). Παρά την παρόμοια αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση του SHPT, αναφορικά με τη βελτίωση των σκελετικών παραμέτρων (234,235) και τη μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών και της πρωτεϊνουρίας στους ασθενείς προ-αιμοκάθαρσης (236), η χορήγησή τους συσχετίστηκε με 6,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη υπερασβεστιαϊμίας σε σύγκριση με ομάδα εικονικού φαρμάκου (237).

Για το λόγο αυτό, η χορήγηση VDRAς απαιτεί τη συχνή παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου και δε συστήνεται ως ρουτίνα σε όλους τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, παρά μόνο σε αυτούς με σοβαρό ή επιδεινούμενο SHPT (210,238). Αξίζει να αναφερθεί ότι η σύγκριση της παρिकाλσιτόλης με την καλσιτριόλη έδειξε υπεροχή της πρώτης αναφορικά με τη μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού και του καρδιαγγειακού κινδύνου (239). Επιπλέον, σε μια μεγάλη αναδρομική πολυκεντρική μελέτη, η χρήση της παρिकाλσιτόλης σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και SHPT, έδειξε θετικά αποτελέσματα στη μείωση της PTH και της ALP, χωρίς να προκύψουν σημαντικά ζητήματα ασφαλείας (υπερασβεστιαμία ή υπερφωσφαταιμία) (240).

4.3.2.2 Ασβεστιομιμητικά

Τα ασβεστιομιμητικά φάρμακα τροποποιούν αλλοστερικά τον CaSR στους παραθυρεοειδείς αδένες, με αποτέλεσμα την αυξημένη ενεργοποίησή του παρουσία του κυκλοφορούντος Ca^{2+} και την επακόλουθη μείωση της έκκρισης της παραθορμόνης. Το αποτέλεσμα της δράσης τους είναι η μείωση της PTH, του ασβεστίου και του φωσφόρου στον ορό, η αύξηση της οστικής ALP και μείωση της οστεοκαλσίνης. Επίσης, μειώνουν την ανάγκη για παραθυρεοειδεκτομή σε ασθενείς με SHPT σε έδαφος χρόνιας νεφρικής νόσου, χωρίς ωστόσο να αυξάνουν τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες (241). Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση, προτείνεται η χορήγηση από του στόματος σινακαλσέτης, σε συνδυασμό ή όχι με συμπληρώματα βιταμίνης D, καθώς έχει επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά της στους ασθενείς αυτούς (210,242–244). Οι ενδείξεις χορήγησης σινακαλσέτης σε ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό περιλαμβάνονται στον **Πίνακα 7**. Στη μελέτη *BONAFIDE* αξιολογήθηκε η επίδραση της σινακαλσέτης στη σκελετική νόσο σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με SHPT και αυξημένη οστική εναλλαγή (245). Η μακροχρόνια θεραπεία με σινακαλσέτη οδήγησε σε μείωση της PTH και του οστικού μεταβολισμού, και

γενικώς βελτίωσε την ιστολογική εικόνα του οστού. Παρ'όλο που στη μεγάλη κλινική μελέτη *EVOLVE* δεν ικανοποιήθηκαν τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μείωσης του μείζονος καρδιαγγειακού κινδύνου και της θνητότητας από οποιοδήποτε αίτιο (246), η δευτερογενής ανάλυση έδειξε ότι η σινακαλσέτη οδήγησε σε σημαντική μείωση του κινδύνου για σοβαρό, εμμένοντα SHPT σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (HR 0.31, 95% CI) (247). Επιπλέον, η post-hoc ανάλυση έδειξε ότι η σινακαλσέτη δεν είχε επίδραση στον καταγματικό κίνδυνο. Εντούτοις, τα αποτελέσματα μετά από προσαρμογή των δεδομένων για την ηλικία ήταν υπέρ σημαντικής μείωσης του καταγματικού κινδύνου κατά 16%-29% (248). Σε μια αναδρομική μελέτη κοορτής που περιελάμβανε 25 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με SHPT, 1 χρόνο μετά την έναρξη θεραπείας με σινακαλσέτη, η BMD αυξήθηκε σημαντικά (7,3% αύξηση στον αυχένα του μηριαίου), ενώ στο γκρουπ ελέγχου η BMD εμφάνισε μείωση κατά 6,2% (249). Στο γκρουπ που έλαβε σινακαλσέτη, τα επίπεδα της ALP (και όχι της PTH) εμφάνισαν σημαντική αρνητική συσχέτιση με τις αλλαγές της BMD. Επιπροσθέτως, μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη έδειξε ότι η σινακαλσέτη είναι επίσης αποτελεσματική στον έλεγχο του SHPT σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, επιτυγχάνοντας μείωση της άθικτης PTH κατά 32% (250).

Η σχετικά χαμηλή συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία με σινακαλσέτη εξαιτίας των ανεπιθύμητων γαστρεντερικών ενεργειών, θα μπορούσε να ξεπεραστεί με τη χορήγηση ενδοφλέβιου παράγοντα, όπως είναι η ετελκαλσετίδη, ένας νέος, δεύτερης γενιάς ασβεστιομιμητικός παράγοντας. Η ετελκαλσετίδη έλαβε πριν μερικά χρόνια έγκριση για την αντιμετώπιση του SHPT σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (251,252). Δρά ως άμεσος αγωνιστής του CaSR, έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και χορηγείται ενδοφλεβίως τρεις εβδομαδιαίως, στο τέλος κάθε συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Πολλές μελέτες έχουν δείξει τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα αυτού του ασβεστιομιμητικού παράγοντα, όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων της PTH, του FGF23, του ασβεστίου και του φωσφόρου στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με SHPT, σε όλα τα στάδια βαρύτητας (253–258). Συγκριτικά με τη σινακαλσέτη, η ετελκαλσετίδη έχει επιδείξει παρόμοια ή ακόμη και ισχυρότερη δράση στη μείωση της PTH και του ασβεστίου (259,260). Για το λόγο αυτό, αν και έχει αποδειχθεί η

μακροχρόνια ασφάλειά του (261,262), οι κλινικοί οφείλουν να επαγρυπνούν σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο εμφάνισης υπασβεστιαϊμίας και την επακόλουθη παράταση του διαστήματος QT (259). Αναφορικά με την οστική μικροαρχιτεκτονική, η ετελκαλσετίδη μείωσε τον ρυθμό οστικής εναλλαγής, βελτίωσε την επιμετάλλωση, μείωσε την ίνωση του μυελού και διατήρησε την αρχιτεκτονική του φλοιώδους οστού και την οστική αντοχή, μειώνοντας τα επίπεδα της PTH σε αρουραίους με υφολική νεφρεκτομή και SHPT (263). Προσφάτως διαπιστώθηκε η ιδιότητά του να αυξάνει τα επίπεδα της σκληροστίνης, αλλά δεν έχει διευκρινιστεί εάν αυτή σχετίζεται με αλλαγές στον οστικό μεταβολισμό (264). Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης προοπτικής μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με ετελκαλσετίδη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με SHPT συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της PTH, αύξηση της BMD σε όλες τις σκελετικές θέσεις, αύξηση του TBS και μείωση του ρυθμού οστικής παραγωγής, με διατήρηση των μηχανικών ιδιοτήτων της κερκίδας (265).

Η εβοκαλσέτη είναι ένας νέος, χορηγούμενος από του στόματος ασβεστιομιμητικός παράγοντας, που αναπτύχθηκε και πήρε έγκριση στην Ιαπωνία για την αντιμετώπιση του SHPT σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Έχει επιδείξει ευεργετικά αποτελέσματα αναφορικά με τη μείωση της PTH σε μικρότερες δόσεις και παρουσιάζει λιγότερες παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα (266). Τα επίπεδα της PTH, του ασβεστίου και του φωσφόρου ορού φαίνεται να απαντούν με έναν δοσο-εξαρτώμενο τρόπο στη χορήγηση της εβοκαλσέτης, σε μονήρεις δόσεις από 1 έως 20 mg (267). Επακόλουθες κλινικές δοκιμές έχουν επιβεβαιώσει τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του παράγοντα αυτού σε ασθενείς με SHPT, τόσο σε αυτούς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση όσο και σε αυτούς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή διάλυση (268–270).

4.3.2.3 Δενοσουμάμπη

Για τον PHPT, έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση της δενοσουμάμπης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ήπια έως μέτρια CKD είναι ασφαλής, αυξάνει την BMD σε όλες τις σκελετικές θέσεις και μειώνει το ασβέστιο ορού (118). Την τελευταία δεκαετία, έχουν δημοσιευτεί

μελέτες σχετικά με την επίδραση της δενοσουμάμπης στην οστική μάζα των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο και SHPT. Μια προοπτική κλινική μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με δενοσουμάμπη αυξάνει την BMD σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με SHPT και χαμηλή οστική μάζα (271), τόσο στον αυχένα του μηριαίου όσο και στην οσφύ. Επιπλέον, φαίνεται να είναι αποτελεσματική όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων ασβεστίου και της PTH, καθώς και του οστικού άλγους. Η υπασβεστιαϊμία είναι η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια της δενοσουμάμπης, και μπορεί να εμφανιστεί ιδίως σε ασθενείς με SHPT και αυξημένη οστική εναλλαγή. Για το λόγο αυτό, προτείνεται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου κατά την θεραπεία (271,272). Οι Wada και συν. περιέγραψαν την επίδραση της χορήγησης της δενοσουμάμπης σε μεταμοσχευμένο ασθενή με εμμένοντα SHPT και σοβαρή σκελετική νόσο (273). Κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα της δενοσουμάμπης αναφορικά με τη βελτίωση της οστικής μάζας σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας. Επίσης, κατέστη δυνατή η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε ψηλές δόσεις, με σκοπό τον έλεγχο του SHPT και την πρόληψη της υπασβεστιαϊμίας. Παρ'όλα αυτά, απαιτούνται περισσότερες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες προκειμένου να αξιολογηθεί επαρκώς η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης δενοσουμάμπης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και SHPT.

4.3.2.4 Ρομοσοζουμάμπη

Η νόσος Van Buchem (σκληροστέωση) είναι μια κληρονομική σκληρυντική οστική δυσπλασία, που οφείλεται σε απενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο SOST που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη σκληροστίνη. Η αποκάλυψη της παθοφυσιολογίας σε συνδυασμό με τη χρόνια παρακολούθηση της φυσικής πορείας της νόσου οδήγησαν στην ανάπτυξη και έγκριση ενός νέου φαρμάκου για τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, της ρομοσοζουμάμπης. Αποτελεί ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της σκληροστίνης και η χορήγησή του έχει ως αποτέλεσμα τον ανταγωνισμό της βιολογικής δράσης της σκληροστίνης, δηλαδή της μείωσης της οστεοκλαστογένεσης και της ευόδωσης της οστεοβλαστογένεσης. Καθώς η αύξηση της σκληροστίνης αποτελεί μία παθοφυσιολογική

συνιστώσα στο CKD-BMD, θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο για τους ασθενείς αυτούς.

Τα προηγούμενα χρόνια έχουν προκύψει κάποια πρώιμα δεδομένα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ρομοσοζουμάμπης σε ασθενείς με CKD, τόσο στα αρχικά στάδια αυτής όσο και στο στάδιο της αιμοκάθαρσης. Σε μια post hoc ανάλυση δύο μεγάλων τυχαιοποιημένων πολυκεντρικών μελετών φάσης 3 (*FRAME* και *ARCH*), μελετήθηκε η επίδραση του φαρμάκου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και CKD ήπιας-μέτριας βαρύτητας (eGFR 30-90 ml/min/1.73m²) (274). Οι Miller και συν. ανέφεραν ότι η αγωγή με ρομοσοζουμάμπη (σε δοσολογικό σχήμα 210mg υποδορίως άπαξ μηνιαίως) για ένα χρόνο αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για την οστεοπόρωση μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ήπια-μέτρια CKD, σε σύγκριση τόσο με το εικονικό φάρμακο όσο και με την αλενδρονάτη, καθώς καταγράφηκαν σημαντικές αυξήσεις στην BMD σε όλες τις σκελετικές θέσεις, σε όλο το φάσμα της CKD. Επιπλέον, η μείωση του κινδύνου για σπονδυλικά και μη-σπονδυλικά κατάγματα ήταν σημαντική και στις δύο αυτές μελέτες. Αξίζει να σημειωθεί ότι η νεφρική λειτουργία των ασθενών παρέμεινε αμετάβλητη καθ'όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Όσον αφορά το τελικό στάδιο της CKD, σε μια πρόσφατη εργασία, μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ρομοσοζουμάμπης στο ίδιο δοσολογικό σχήμα, σε 76 αιμοκαθαιρόμενες ασθενείς με οστεοπόρωση, υψηλό καταγματικό κίνδυνο και επίπεδα PTH 152,3±172pg/ml (275). Τα αποτελέσματα ανέδειξαν σημαντικές χρονοεξαρτώμενες αυξήσεις στην BMD τόσο της οσφύς όσο και του αυχένα του μηριαίου (15,3±12,9% και 7,2±8,3% αντίστοιχα) μετά από 1 χρόνο θεραπείας. Λαμβάνοντας υπόψη την αύξηση της οστικής ALP και του ολικού P1NP, αλλά και τη μείωση της TRACP-5b ορού, οι αυξήσεις στην BMD αποδόθηκαν στην ταυτόχρονη διέγερση του οστικού σχηματισμού και καταστολή της οστικής απορρόφησης, ήδη από την αρχή της χορήγησης. Η συχνότητα καταγμάτων μεταξύ των ασθενών που έλαβαν και δεν έλαβαν θεραπεία δε διέφερε σημαντικά (3,1% και 5,5% αντίστοιχα). Παρ'όλα αυτά, δεδομένου ότι το γκρουπ που έλαβε ρομοσοζουμάμπη είχε χαμηλότερη βασική BMD στον αυχένα του μηριαίου, η έλλειψη σημαντικής διαφοράς μπορεί

να αντανακλά έναν προστατευτικό ρόλο της ρομοσοζουμάμπης έναντι στα κατάγματα. Η πιθανή αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου όμως με τη χρήση της ρομοσοζουμάμπης απαιτεί την προσεκτική χορήγησή της σε άτομα με CKD, ιδίως όταν υπάρχει υποψία καρδιαγγειακής νόσου.

4.3.3 Χειρουργική θεραπεία στον SHPT της χρόνιας νεφρικής νόσου

Η παραθυρεοειδεκτομή (PTX) αποτελεί συνήθως την έσχατη θεραπευτική επιλογή, εφόσον η φαρμακευτική θεραπεία έχει αποτύχει (**Πίνακας 8**) (276). Δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητό αν η παραθυρεοειδεκτομή ή η νεφρική μεταμόσχευση πρέπει να προηγείται στον θεραπευτικό αλγόριθμο της σοβαρής/φτωχά ελεγχόμενης νόσου (225). Η επιτυχής PTX μπορεί να οδηγήσει σε άμεση, σημαντική και παρατεταμένη μείωση των επιπέδων PTH (277,278) και δύναται να βελτιώσει τα κλινικά συμπτώματα, όπως τα οστικά άλγη (279). Παράλληλα με τη μείωση της PTH, έχει καταγραφεί σημαντική μείωση των δεικτών οστικής απορρόφησης (καλσιτονίνη, C-τελοπεπτίδια του κολλαγόνου τύπου I, TRAP5b) και σημαντική αύξηση των δεικτών οστικού σχηματισμού (οστεοκαλσίνη, ALP), συγκριτικά με τα προεγχειρητικά επίπεδα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, υποδεικνύοντας ότι η PTX θα μπορούσε να προωθεί την οστεοβλαστική δραστηριότητα και να μειώνει τη δράση των οστεοκλαστών (280). Η BMD στον αυχένα του μηριαίου και την οσφύ αυξάνεται αισθητά μετεγχειρητικά (281) και τα οφέλη φαίνεται να διατηρούνται μέχρι και ένα έτος μετά (282). Οι Siqueira και συν. πρόσφατα παρατήρησαν στους ασθενείς αυτούς αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης και ακολούθως του σωματικού βάρους, του δείκτη μάζας σώματος και της δύναμης της γροθιάς (283). Μένει όμως να αποδειχθεί αν αυτές οι αλλαγές στη σύσταση σώματος σχετίζονται με την παραθυρεοειδεκτομή και αν συνεισφέρουν στην μείωση του κινδύνου ευπάθειας και πτώσεων.

Ενδείξεις παραθυρεοειδεκτομής σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό
• Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός ανθεκτικός στη χορήγηση ασβεστομιμητικού παράγοντα • Σοβαρή ανθεκτική υπερφωσφοραιμία • Περιπτώσεις με ασβεστιοφυλαξία, με επίπεδα παραθορμόνης >500 pg/mL, που δεν ανταποκρίνονται άμεσα στα ασβεστομιμητικά • Επιπλοκές από το δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό • Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Πίνακας 8. Ενδείξεις παραθυρεοειδεκτομής σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό.

4.3.4 Μεταμόσχευση νεφρού και οστικός μεταβολισμός

Η σκελετική νόσος στους μεταμοσχευμένους ασθενείς αποτελεί μια σύνθετη και πολυπαραγοντική οντότητα. Αν και θα περίμενε κανείς την αναστροφή των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της οστικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση και τη γρήγορη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, φαίνεται ότι ακόμη και μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να προκύψει διαταραχή οστών και μετάλλων. Αυτή μπορεί να αποδοθεί, εκτός από την προϋπάρχουσα οστική νόσο, στη μακροχρόνια χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και στην αποτυχία εγκατάστασης μιας φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας ή ακόμη και στην προοδευτική απώλεια της λειτουργίας του μοσχεύματος (284,285). Επιπλέον παράγοντες, όπως η προχωρημένη ηλικία, η μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος, ο προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης, η μακρά παραμονή στο στάδιο της αιμοκάθαρσης, τα προϋπάρχοντα παθολογικά κατάγματα, και ο εμμένων SHPT διαδραματίζουν επιβαρυντικό ρόλο στον ήδη επηρεασμένο οστικό μεταβολισμό προ της μεταμόσχευσης.

Οι βιοχημικοί δείκτες του SHPT χαρακτηρίζονται από ένα ξεχωριστό μοτίβο μετά τη νεφρική μεταμόσχευση: τα επίπεδα της PTH μειώνονται σημαντικά (μέση μείωση 54%) κατά τους πρώτους 3 μήνες και τείνουν να σταθεροποιούνται σε αυξημένα επίπεδα μετά από ένα

χρόνο· τα επίπεδα ασβεστίου ορού, αφού μειωθούν άμεσα, ύστερα τείνουν να αυξάνονται και να σταθεροποιούνται στα ανώτερα φυσιολογικά μετά από 6 μήνες· ο φώσφορος ορού μειώνεται γρήγορα στα φυσιολογικά ή σε χαμηλά επίπεδα (286)· τα επίπεδα του FGF23 μειώνονται, αλλά μπορεί και να επιμείνουν αυξημένα αντιρροπιστικά, λόγω εμμένουσας υπερφωσφαταιμίας στις περιπτώσεις που η νεφρική λειτουργία επιδεινωθεί (284). Ο υπερπαραθυρεοειδισμός μπορεί να επιμείνει σε ένα ποσοστό των μεταμοσχευμένων ασθενών μέχρι και 60%, τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, ιδίως σε αυτούς που έπασχαν από SHPT ή THPT σε έδαφος μακροχρόνιας αιμοκάθαρσης (284).

Η οστική απώλεια που παρατηρείται συμβαίνει κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες μετά τη νεφρική μεταμόσχευση, ενώ φαίνεται να επιβραδύνεται αργότερα (απώλεια 5,5–19,5% κατά τους πρώτους 6 μήνες, 2–8% μεταξύ 6 και 12 μηνών και 1–2% έπειτα) (287). Η συχνότητα της οστικής νόσου με υψηλή οστική εναλλαγή μετά τη μεταμόσχευση μειώνεται, και τη θέση της παίρνει η αδυναμική οστική νόσος. Συγκεκριμένα, δεδομένα από οστικές βιοψίες έχουν δείξει μείωση της οστικής παραγωγής και του πάχους του φλοιού 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, με διατήρηση αυτής μέχρι και 10 έτη μετά (284). Οι Sun και συν. κατέγραψαν σημαντική μείωση των δεικτών του οστικού μεταβολισμού (οστεοκαλσίνη, NTX, CTX) 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση, καθώς και αυξημένη οστική απώλεια στον αυχένα του μηριαίου και στην οσφύ, με θετική συσχέτιση με τα υψηλά επίπεδα PTH και τους δείκτες οστικού μεταβολισμού τόσο πριν όσο και μετά τη μεταμόσχευση (285). Σε μια προοπτική μελέτη, οι ερευνητές ανέλυσαν την εξέλιξη των βιοχημικών και ιστολογικών παραμέτρων πριν και 1 χρόνο μετά τη μεταμόσχευση σε 69 ασθενείς (288). Σε αντίθεση με τα συμπεράσματα των Sun και συν., δεν προέκυψε διαφορά στην οστική μάζα και επιμετάλλωση. Όσον αφορά τις βιοχημικές παραμέτρους, τα επίπεδα της σκληροστίνης και του FGF23, μειώθηκαν σε όλους τους ασθενείς, ενώ η PTH και η οστική ALP μειώθηκαν στο 89,8% και 68,1% των ασθενών, αντίστοιχα. Τέλος, αναφορικά με τα ιστολογικά ευρήματα, παρατηρήθηκε μειωμένη πορωτικότητα φλοιώδους και σημαντικά μειωμένο πάχος φλοιού και αυξήθηκε δραματικά ο αριθμός των ασθενών με αδυναμική οστική νόσο 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση.

Ο καταγματικός κίνδυνος είναι τετραπλάσιος στους μεταμοσχευμένους ασθενείς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (287). Επίσης, ο κίνδυνος κατάγματος αυξάνεται τα 3 πρώτα χρόνια μετά τη μεταμόσχευση συγκριτικά με το στάδιο της αιμοκάθαρσης (περίπου κατά 30%), με το ¼ των ασθενών να υφίστανται κάταγμα τα πρώτα 5 έτη μετά τη μεταμόσχευση, με προτίμηση σε περιφερικές θέσεις (284). Οι Ball και συν. διεξήγαγαν μια μελέτη κοόρτης με περισσότερους από 100 000 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, που βρίσκονταν εν αναμονή προς νεφρική μεταμόσχευση (289). Συμπέραναν ότι ο σχετικός κίνδυνος κατάγματος ισχίου που σχετίζεται με τη μεταμόσχευση είναι 1,34 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με αυτόν που σχετίζεται με την αιμοκάθαρση τα πρώτα 1 έως 3 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση, αλλά εν συνεχεία μειώνεται μέχρι να εξισωθεί με αυτόν. Σε αυτό το πλαίσιο, η όσο το δυνατόν συντομότερη διακοπή της κορτιζονοθεραπείας και η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D ίσως επιβραδύνει την οστική απώλεια (290), ενώ η χορήγηση νέων θεραπευτικών παραγόντων, όπως τα διφωσφονικά, η δενοσουμάμπη, η τεριπαρατίδη και η σινακαλσέτη, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και σε επιλεγμένους ασθενείς. Η παραθυρεοειδεκτομή μπορεί να βελτιώσει την BMD σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με εμμένοντα SHPT μετά τη μεταμόσχευση (291).

5. Υποπαραθυρεοειδισμός (HypoPTH)

Ο υποπαραθυρεοειδισμός (HypoPTH) είναι σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή παραγωγή ή βιολογική ενεργότητα της παραθορμόνης, που οδηγεί σε υπασβεστιαιμία και υπερφωσφαταιμία. Ο επιπολασμός του HypoPTH εκτιμάται περί τα 37 περιστατικά ανά 100 000 κατοίκους ανά έτος στις Ηνωμένες Πολιτείες (292). Μπορεί να είναι επίκτητη ή κληρονομούμενη διαταραχή, ο πιο συχνός τύπος όμως είναι ο μετεγχειρητικός HypoPTH, με την πλειοψηφία των περιπτώσεων (περίπου το 75%) να προκύπτει μετά από χειρουργείο στην περιοχή του τραχήλου (293). Η δεύτερη πιο συχνή αιτία είναι η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού, με την προσβολή να αφορά είτε μόνο τους παραθυρεοειδείς αδένες είτε πολλαπλούς ενδοκρινείς αδένες (αυτοάνοσα πολυαδενικά σύνδρομα) (294). Στα υπόλοιπα αίτια συγκαταλέγονται οι διηθητικές νόσοι και σπάνια γενετικά νοσήματα (**Πίνακας 9**) (293,295,296). Παρ'όλα αυτά, αρχικά είναι σημαντικό να αποκλειστούν οι διαταραχές μαγνησίου νωρίς στη διαφορο-διαγνωστική διαδικασία, καθώς τόσο η υπο- όσο και η υπερ-μαγνησισαίμια μπορούν να οδηγήσουν σε λειτουργικό HypoPTH (293). Η διάγνωση του υποπαραθυρεοειδισμού βασίζεται στα χαμηλά επίπεδα του ιονισμένου ή του διορθωμένου ως προς αλβουμίνη ασβεστίου, με ταυτόχρονα μη ανιχνεύσιμα ή απρόσφορα χαμηλά επίπεδα PTH (297). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η υπασβεστιαιμία διεγείρει την παραγωγή και έκκριση της PTH από τους παραθυρεοειδείς αδένες, μέσω της ενεργοποίησης του CaSR. Η ανεπάρκεια της PTH αναστέλλει την κινητοποίηση του ασβεστίου από το σκελετό, την επαναρρόφησή του από τους νεφρούς και την απορρόφησή του από το γαστρεντερικό σωλήνα μέσω της δράσης της 1,25-διϋδροξυβιταμίνης D. Ως αποτέλεσμα, η υπασβεστιαιμία εγκαθίσταται, τα επίπεδα της καλσιτριόλης μειώνονται περαιτέρω, αφού απουσιάζει η διεγερτική δράση της PTH στην 1α-υδροξυλάση, τα επίπεδα φωσφόρου αυξάνονται εξαιτίας της έλλειψης της PTH με την φωσφατουρική της δράση, και η κλασματική απέκκριση του ασβεστίου από τους νεφρούς αυξάνεται παρά την υπασβεστιαιμία.

Αίτια εξαρτώμενα από την παραθορμόνη		
Γενετικά αίτια		Επίκτητα αίτια
Σύνδρομα	Ανεξάρτητα συνδρόμου	Μετεγχειρητικά
DiGeorge τύπου 1 και 2	Οικογενής μεμονωμένος υποπαραθυρεοειδισμός	Υπο- ή υπερ- μαγνησιαμία (λειτουργικός υποπαραθυρεοειδισμός)
Kearns-Sayre		
Kenny-Caffey τύπου 1 and 2	Αυτοσωμική επικρατής υπασβεστιαμία τύπου 1 και 2	Σύνδρομα αυτοάνοσης πολυενδοκρινοπάθειας τύπου 1, 3 και 4 (APS 1,3,4)
Barakat/HDR		
MELAS	Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου 1Α και 1Β (ψηλά επίπεδα PTH)	Διήθηση (αιμοσιδήρωση, μεταστατική)
Sanjad Sakati		
HRD	Διηθητικά νοσήματα (νόσος Wilson, αιμοχρωμάτωση)	Ακτινοβόληση τραχήλου
Ανεπάρκεια MTP		
Αίτια ανεξάρτητα από την παραθορμόνη		
Γενετικά αίτια		Επίκτητα αίτια
Ραχίτιδα εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D τύπου 1 και 2		Ανεπάρκεια/έλλειψη βιταμίνης D
Ραχίτιδα υπασβεστιαμική ανθεκτική στη βιταμίνη D		Δυσασπορρόφηση
Οστεοπέτρωση		Χρόνια νεφρική/ηπατική νόσος
Μητρικός υπερπαραθυρεοειδισμός		Οξεία παγκρεατίτιδα
		Σύνδρομο πεινασμένων οστών
		Φάρμακα Διουρητικά αγκύλης φώσφορος EDTA αντιεπιληπτικά θειϊκό μαγνήσιο καλσιτονίνη διφωσφονικά δενοσουμάμπη σινακαλσέτη

Πίνακας 9. Αίτια υπασβεστιαμίας.

HRD · Υποπαραθυρεοειδισμός, νευροαισθητηριακή κώφωση, νεφρική δυσπλασία, **HRD**· Υποπαραθυρεοειδισμός, καθυστέρηση και δυσμορφισμός, **MELAS**· Μιτοχονδριακή εγκεφαλομυοπάθεια με γαλακτική οξέωση και επεισόδια που προσωμοιάζουν με εγκεφαλικά, **MTP**· Μιτοχονδριακή τριλειτουργική πρωτεϊνική ανεπάρκεια.

Οι κλινικές εκδηλώσεις του HγροPTH συνήθως περιλαμβάνουν νευρομυϊκά σημεία και συμπτώματα εξαιτίας της υπασβεστιαϊμίας, που κυμαίνονται από ήπιες περιστοματικές αιμωδίες, παραισθησίες των άκρων, μυϊκές κράμπες και παράταση του QT διαστήματος, έως σοβαρές εκδηλώσεις, όπως αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια, σπασμούς και λαρυγγόσπασμο (**Πίνακας 10**) (293,295). Εντούτοις, μερικοί ασθενείς, ιδίως αυτοί που πάσχουν από γενετικά σύνδρομα υποπαραθυρεοειδισμού, μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, και συνεπώς, διαγιγνώσκονται τυχαία, στα πλαίσια βιοχημικού ελέγχου ρουτίνας ή λόγω συνυπάρχοντων ευρημάτων. Η παρουσία τυπικού χαρακτηριστικού προσωπείου, χρόνιας καντιντίασης ή άλλης αυτοάνοσης ενδοκρινοπάθειας μπορεί να είναι καθοριστικά για τη διάγνωση του συνδρόμου DiGeorge or του APECED (autoimmune polyendocrinopathy and candidiasis with ectodermal dystrophy syndrome), αντίστοιχα. Η έλλειψη ή ανεπάρκεια PTH οδηγεί σε μειωμένο ρυθμό οστικής εναλλαγής και επακόλουθη αύξηση της BMD, τόσο σε περιοχές φλοιώδους όσο και σε περιοχές σπογγώδους οστού. Παραδόξως, οι μεταβολές αυτές έχουν σαν αποτέλεσμα σκελετική νόσο, εξαιτίας της αυξημένης επιμετάλλωσης και της επηρεασμένης οστικής μικροαρχιτεκτονικής (9). Τα δεδομένα σετικά με το αν οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο παραμένουν συγκεχυμένα.

Σύστημα	Σημεία/συμπτώματα
Νευρομυϊκό	Περιστοματικές αιμωδίες και παραισθησίες, μυϊκές κράμπες, σημεία Chvostek και Trousseau, σπασμοί, επιληψία, λαρυγγόσπασμος, τετανία
Νευρικό	Κεφαλαλγία, διαταραχές όρασης, καταρράκτης, νευροψυχιατρικά συμπτώματα, γνωστικές διαταραχές, επασβεστώσεις βασικών γαγγλίων
Νεφρικό	Υπερασβεστιουρία, νεφρολιθίαση, νεφρασβέστωση
Σκελετικό	Υψηλή BMD, χαμηλά επίπεδα δεικτών οστικού μεταβολισμού
Καρδιαγγειακό	Παράταση διαστήματος QT, αρρυθμίες, αίσθημα παλμών, δύσπνοια, συγκοπή, συστολική δυσλειτουργία, υπόταση, καρδιακή ανεπάρκεια

Πίνακας 10. Πολυσυστηματικά σημεία και συμπτώματα του υποπαραθυρεοειδισμού που σχετίζονται με την υπασβεστιαϊμία.

Οι πρωταρχικοί στόχοι της θεραπείας συνίστανται στη διατήρηση του ασβεστίου ορού στα κατώτερα φυσιολογικά όρια ή οριακά χαμηλότερα από αυτά, στην πρόληψη της υπερασβεστιουρίας και υπερασβεστιαμίας, στη διατήρηση του γινομένου ασβεστίου-φωσφόρου $<55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ και στην πρόληψη των νεφρικών επιπλοκών (νεφρολιθίαση, νεφρασβέστωση, χρόνια νεφρική βλάβη) και εξωσκελετικών επασβεστώσεων (298). Η συμβατική θεραπεία του ΗγροΡΤΗ περιλαμβάνει όχι μόνο την επείγουσα διόρθωση της οξείας και σοβαρής υπασβεστιαμίας με την ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου, αλλά και την αντιμετώπιση της χρόνιας υπασβεστιαμίας με τη χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου, ενεργού βιταμίνης D, και μαγνησίου, όπου αυτό απαιτείται. Η ομαλοποίηση του ασβεστίου ορού μέσω της συμβατικής θεραπείας δεν κατορθώνει να αποκαταστήσει τη φυσιολογική ομοιόσταση του ασβεστίου. Αντίθετα, μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιουρία και υπερφωσφαταιμία, καθώς απουσιάζει η δράση της ΡΤΗ στη νεφρική επαναρρόφηση του ασβεστίου και νεφρική απέκκριση του φωσφόρου. Επομένως, αυξάνεται ο κίνδυνος για εξωσκελετικές επασβεστώσεις και νεφρικές επιπλοκές. Επιπλέον, η απουσία των δράσεων της ΡΤΗ στον σκελετό δεν αντικαθίστανται, ακόμη και αν ο ασθενής είναι τυπικός στο θεραπευτικό σχήμα που συχνά περιλαμβάνει πολλαπλές διαιρεμένες δόσεις ασβεστίου και βιταμίνης D. Αυτοί οι περιορισμοί στάθηκαν αφορμή για την εύρεση εναλλακτικών θεραπευτικών μέτρων. Από τα μέσα του 1990, η συνθετική ΡΤΗ (1-34) έχει προταθεί για τη θεραπεία του ανθεκτικού ΗγροΡΤΗ, με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα. Η ανθρώπιος ανασυνδυασμένη παραθορμόνη ΡΤΗ (1-84) έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία των ενηλίκων ασθενών με ανθεκτικό ΗγροΡΤΗ στα συμβατικά μέτρα αντιμετώπισης, με εξαίρεση τις περιπτώσεις αυτοσωμικής επικρατούς υπασβεστιαμίας (297).

5.1 Μετεγχειρητικός (PH) και μη-μετεγχειρητικός Υποπαραθυρεοειδισμός (NsHypoPTH)

Ο υποπαραθυρεοειδισμός (HypoPTH) συχνότερα προκύπτει μετά από μη αναστρέψιμη βλάβη ή αφαίρεση των παραθυρεοειδών αδένων κατά τη διάρκεια χειρουργείου στην περιοχή του τραχήλου, είτε για βρογχοκήλη, είτε για εξαίρεση καρκίνου κεφαλής-τραχήλου είτε για υπερπαραθυρεοειδισμό. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί πολλοί ορισμοί για τον μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό (PH) (299). Σύμφωνα με τους Asari και συν., ο όρος αναφέρεται σε μείωση της παραθορμόνης με ή χωρίς συμπτώματα σχετικά με υπασβεστιαμία ή σε νευρομυϊκά συμπτώματα λόγω χαμηλών επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου μετεγχειρητικά, μεταξύ 1,9 και 2,1 mmol/L (300). Παρ'όλα αυτά, ο καλύτερος ορισμός περιλαμβάνει τα μη ανιχνεύσιμα ή απρόσφορα χαμηλά επίπεδα μετεγχειρητικής PTH σε συνδυασμό με υπασβεστιαμία, είτε υπάρχουν συμπτώματα υπασβεστιαμίας είτε όχι (301). Ο PH κατηγοριοποιείται σε δύο υπότυπους, ανάλογα με τη διάρκεια των συμπτωμάτων: στον παροδικό, που διαρκεί για διάστημα <12 μηνών, εμφανίζεται συνήθως εντός του πρώτου 48 ώρου μετά το χειρουργείο και αντιπροσωπεύει την πλειοψηφία των περιπτώσεων, και στον μόνιμο, που επιμένει για διάστημα ≥ 12 μηνών και αντιπροσωπεύει την μειοψηφία των περιπτώσεων. Αν και συνήθως εμφανίζεται άμεσα μετεγχειρητικά, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις που εμφανίστηκε ακόμη και χρόνια μετά από χειρουργείο στην περιοχή του τραχήλου (302,303). Η υπασβεστιαμία είναι η πιο συχνή επιπλοκή μετά από θυρεοειδεκτομή και υπολογίζεται ότι παροδικός υποπαραθυρεοειδισμός συμβαίνει σε ένα 25,4-83% των ασθενών παγκοσμίως μετά από χειρουργείο τραχήλου, ενώ μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός καταλείπεται σε ένα πολύ μικρότερο ποσοστό (0,12-4,6%) (292). Η μεγάλη διακύμανση στο ποσοστό εμφάνισης της επιπλοκής καταδεικνύει την ανάγκη για επαγρύπνηση σχετικά με τη νόσο (299). Οι χειρουργοί οφείλουν να παρακολουθούν διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά τα επίπεδα του ασβεστίου και της PTH, ώστε να διαπιστώσουν έγκαιρα και να αντιμετωπίσουν την επιπλοκή. Καθώς ο χρόνος ημιζωής της PTH είναι 3 λεπτά, αποτελεί καλό προβλεπτικό δείκτη της επικείμενης υπασβεστιαμίας (304). Γενικώς, επίπεδα PTH <10pg/ml ή <15 pg/mL και επίπεδα ασβεστίου ορού <7,5 mg/dL

24 ώρες μετεγχειρητικά υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο για οξύ υποπαραθυρεοειδισμό (293,301,305). Το εκτεταμένα ή επαναλαμβανόμενα χειρουργεία στον τράχηλο, η ολική θυρεοειδεκτομή, η άμφω διερεύνηση τραχήλου για ΡΗΡΤ, το ιστορικό νόσου Graves', η αποτυχία να αναγνωριστούν >2 παραθυρεοειδικοί αδένες κατά τη διάρκεια του χειρουργείου ή η παρουσία παραθυρεοειδών αδένων στο χειρουργικό παρασκεύασμα, οι μετεγχειρητικές επιπλοκές, η μικρή ηλικία, η ανεπάρκεια βιταμίνης D, τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου προ- και μετεγχειρητικά, καθώς και η μεγάλη μείωση του ασβεστίου και της ΡΤΗ μετεγχειρητικά αναγνωρίζονται ως παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη υποπαραθυρεοειδισμού (293,304). Ακρογωνιαίος λίθος της πρόληψης εμφάνισης του ΗγροΡΤΗ αποτελεί ο διεγχειρητικός εντοπισμός και κινητοποίηση των παραθυρεοειδών αδένων, ενώ η αυτομεταμόσχευση του εξαιρεθέντος παραθυρεοειδούς μπορεί να μειώσει σημαντικά την επίπτωση της επιπλοκής αυτής (306).

Ο μη-μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός (NsHγροΡΤΗ) περιλαμβάνει όλες τις μη-χειρουργικές αιτίες. Στην κλινική πράξη, λόγω της περιορισμένης πρόσβασης σε γενετικό έλεγχο, οι ασθενείς με NsHγροΡΤΗ είναι μια ετερογενής ομάδα, που περιλαμβάνει επίκτητες (αυτοάνοσος, μετά από ακτινοβολία, διηθητικά νοσήματα) και γενετικές διαταραχές (συνδρομικός, οικογενής μεμονωμένος ΗγροΡΤΗ) (**Πίνακας 9**). Όταν δεν ταυτοποιείται συγκεκριμένη αιτία, ο ΗγροΡΤΗ καλείται ιδιοπαθής.

5.2 Οστική συμμετοχή στον Υποπαραθυρεοειδισμό

Δεδομένα από αναλύσεις άμεσης ιστομορφομετρίας από βιοψία λαγονίου οστού φωτίζουν περισσότερες πτυχές της οστικής ανακατασκευής στους ασθενείς με ΥγροPTH. Η πρώτη μελέτη ιστομορφομετρίας συμπεριέλαβε 12 υποπαραθυρεοειδικούς ασθενείς που λάμβαναν ποικίλες δόσεις βιταμίνης D (307). Φάνηκε ότι η ένδεια της PTH σχετίζεται με σημαντική μείωση του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής, όπως αποδείχθηκε από την παρατεταμένη φάση ηρεμίας, την μειωμένη συχνότητα ενεργοποίησης και τον μειωμένο ρυθμό οστικής απορρόφησης και παραγωγής, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Παρ'όλα αυτά, η ποσότητα κι η μικροαρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού ήταν φυσιολογική. Σε μια μεγαλύτερη μελέτη που εφαρμόστηκε η δισδιάστατη ιστομορφομετρία, οι μελετητές επιβεβαίωσαν ότι ο υποπαραθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από σημαντική μείωση του ρυθμού της οστικής απορρόφησης σε όλες τις οστικές θέσεις (σπογγώδες, φλοιώδες και ενδοφλοιώδες οστό) (308). Επιπρόσθετα, ανέφεραν σημαντική μείωση του πάχους και της επιφάνειας του οστεοειδούς, καθώς και της επιμετάλλωσης σε όλες τις θέσεις. Αναλύσεις δομής του οστού αποκάλυψαν ότι ο όγκος του σπογγώδους οστού και το πάχος των οστεοδοκίδων ήταν μεγαλύτερο στους υποπαραθυρεοειδικούς ασθενείς, ενώ υπήρχε η τάση να έχουν αυξημένο πάχος και μειωμένη πορωτικότητα φλοιώδους, σε σχέση με τους υγιείς, που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ο χαμηλός ρυθμός οστικής εναλλαγής στον υποπαραθυρεοειδισμό σχετίζεται με μειωμένους βιοχημικούς δείκτες οστικής παραγωγής (αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I, οστεοκαλσίνη, οστική αλκαλική φωσφατάση) και απορρόφησης (τελοπεπτίδιο C, TRAP5b) (9,294). Οι Rubin και συν. επέκτειναν την παρατηρησή τους, διεξάγοντας και τρισδιάστατη ιστομορφομετρική μελέτη μέσω μικρο-αξονικής τομογραφίας (309). Κατέγραψαν αξιοσημείωτες αλλαγές στην αρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού στον υποπαραθυρεοειδισμό: η επιφανειακή πυκνότητα και ο όγκος του σπογγώδους, το πάχος, ο αριθμός και η συνεκτικότητα των οστεοδοκίδων ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στους υποπαραθυρεοειδικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς.

Η μειωμένη οστική ανακατασκευή έχει ως αποτέλεσμα θετικό ισοζύγιο, γεγονός που εξηγεί την αυξημένη BMD και την ανώμαλη μικροδομή σε όλες τις θέσεις. Σε μία από τις πρώτες μελέτες που εστίασαν στο θέμα αυτό, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος απορροφησιομετρίας μονής δέσμης φωτονίων, με σκοπό να αξιολογηθεί η οστική μάζα σε 19 θήλεις ασθενείς με ΗγροΡΤΗ και να συγκριθεί με αυτήν ομάδας ελέγχου αντίστοιχης ηλικίας (310). Στα συμπεράσματα της μελέτης φάνηκε ότι, αρκετά χρόνια μετεγχειρητικά, η οστική μάζα ήταν 10-32% μεγαλύτερη στο γκρουπ του ΗγροΡΤΗ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι Cusano και συν. συνέκριναν 60 ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό που λάμβαναν συμβατική θεραπεία με συμπληρώματα, με ομάδα ελέγχου από την Καναδική Πολυκεντρική Μελέτη Οστεοπόρωσης (311). Η επιφανειακή οστική πυκνότητα (aBMD) που μετρήθηκε μέσω DXA φάνηκε να είναι μεγαλύτερη από το μέσο όρο στην οσφύ, το ισχίο και το άπω 1/3 της κερκίδας στις υποπαραθυρεοειδικές γυναίκες κάθε ηλικίας, στην οσφύ, το ισχίο και τον αυχένα του μηριαίου σε νέους άνδρες ασθενείς, ενώ στην οσφύ και την άπω κερκίδα στους άνδρες ηλικίας άνω των 50 ετών. Η αύξηση της οστικής πυκνότητας είναι περισσότερο διακριτή στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε σχέση με τον αυχένα του μηριαίου (312), γεγονός που πιθανά να σχετίζεται με την κατεσταλμένη οστική ανακατασκευή, όπως αυτή αντανακλάται από τη σημαντικά μειωμένη οστική ALP στους ασθενείς με ΗγροΡΤΗ (313). Δεδομένα από την pQCT έχουν συμβάλει στην εμβάθυνση της κατανόησης της μικροαρχιτεκτονικής του σκελετού στον ΗγροΡΤΗ. Τα δεδομένα από την ογκομετρική BMD (vBMD) φαίνεται να έρχονται σε συμφωνία με τα αρχικά δεδομένα από την περιοχική BMD (aBMD): η vBMD είναι επίσης αυξημένη στον ΗγροΡΤΗ, τόσο σε περιοχές φλοιώδους όσο και σε περιοχές σπογγώδους οστού, σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό ελέγχου (311,314). Οι Cipriani και συν. συνέκριναν 52 ασθενείς με ΗγροΡΤΗ με 27 ασθενείς με ΡΗΡΤ όσον αφορά το TBS (315). Απέδειξαν ότι οι πρώτοι είχαν φυσιολογικό, σημαντικά μεγαλύτερο TBS από αυτό των ασθενών με υπερπαραθυρεοειδισμό, και αυτό σχετιζόταν με χαμηλό κίνδυνο κατάγματος.

Τα δεδομένα όμως σχετικά με τον καταγματικό κίνδυνο στον ΗγροΡΤΗ είναι διάσπαρτα και ποικίλα. Οι υποπαραθυρεοειδικοί ασθενείς διαθέτουν πυκνό, υπερώριμο οστό που πιθανά

να τους καθιστά πιο ευάλωτους σε κατάγματα. Οι Starr και συν. αξιολόγησαν την οστική αντοχή του φλοιώδους σε 17 ασθενείς με ΗγροΡΤΗ (316). Συμπέραναν ότι σε σύγκριση με τους υγιείς, ο δείκτης οστικής αντοχής ήταν χαμηλότερος στον ΗγροΡΤΗ, υποδεικνύοντας ότι η ένδεια παραθορμόνης οδηγεί σε παθολογικές αλλαγές της οστικής θεμελίου ουσίας, ώστε τελικά να μειώνεται η ικανότητα του οστού να ανθίσταται σε μικροκατάγματα. Μια μελέτη μεγάλης βάσης δεδομένων από τη Δανία έδειξε σημαντικά αυξημένο καταγματικό κίνδυνο στα άνω άκρα, αλλά καμία διαφορά στο συνολικό καταγματικό κίνδυνο μεταξύ των ασθενών με ΝsΗγροΡΤΗ και της ομάδας ελέγχου (317). Επιπλέον, μια μικρή μελέτη κοορτής έδειξε αύξηση στα μορφομετρικά σπονδυλικά κατάγματα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υποπαραθυρεοειδισμό, παρά την φυσιολογική ή και αυξημένη BMD (318). Πρόσφατα, περισσότερες μελέτες συγκλίνουν υπέρ του αυξημένου καταγματικού κινδύνου στη σπονδυλική στήλη στον ΗγροΡΤΗ. Όταν αξιολογήθηκε η σπονδυλική μορφομετρία (VFA) σε 50 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υποπαραθυρεοειδισμό, ο επιπολασμός των σπονδυλικών καταγμάτων καταγράφηκε στο 16% στον πληθυσμό των ασθενών σε σύγκριση με 7,5% στον πληθυσμό των υγιών ατόμων (319). Οι Saha και συν. ανέφεραν ακόμη μεγαλύτερο επιπολασμό που άγγιζε το 31% ανάμεσα σε 152 υποπαραθυρεοειδικούς ασθενείς, παρότι το TBS ήταν χαμηλό μόνο στο ¼ αυτών (320). Από την άλλη πλευρά, σε μια μεγάλη αναδρομική πληθυσμιακή μελέτη από τη Δανία, καταγράφηκε μειωμένος καταγματικός κίνδυνος στα άνω άκρα και το εγγύς βραχιόνιο οστό στους ασθενείς με ΡΗ, σε σχέση με τους υγιείς (321). Τα κατάγματα σε άλλες σκελετικές θέσεις, όμως, δε φάνηκε να διαφέρουν στις δύο ομάδες. Επιπροσθέτως, μία αναδρομική μελέτη από την Κορέα ανέλυσε δεδομένα από 115821 ασθενείς με καρκίνο θυρεοειδούς που υπεβλήθησαν σε ολική θυρεοειδεκτομή (322). Το γκρουπ που εμφάνισε ΡΗ παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση όλων των καταγμάτων σε σύγκριση με τους υγιείς, με τη διαφορά αυτή να αποδίδεται μόνο στον σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο των σπονδυλικών καταγμάτων.

5.3 Συγκρίνοντας τον οστικό μεταβολισμό στους τύπους του Υποπαραθυρεοειδισμού

Είναι σχεδόν αδύνατο να διεξαχθούν διαχρονικές μελέτες που να συγκρίνουν τις οστικές παραμέτρους πριν και μετά την εμφάνιση της νόσου στην περίπτωση του NsHypoPTH, καθώς η ακριβής έναρξη της νόσου τις περισσότερες φορές δεν μπορεί να προσδιοριστεί. Παρ'όλο που στον PH μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια η έναρξη της νόσου, οι σκελετικές διαταραχές δε μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στην ένδεια της PTH, καθώς επιπλέκονται από άλλους παράγοντες που συνήθως προϋπάρχουν του χειρουργείου, όπως θυρεοειδική/παραθυρεοειδική νόσος ή/και διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου.

Οι Chan και συν. παρατήρησαν παρόμοιες αυξήσεις στη BMD της οσφύος και του εγγύς μηριαίου, καθώς και παρόμοια μείωση στην ALP τόσο σε ασθενείς με ιδιοπαθή όσο σε ασθενείς με μετεγχειρητική νόσο (313). Αντίθετα, στον αυχένα του μηριαίου έχει καταγραφεί σημαντική αύξηση της BMD στον NsHypoPTH σε σχέση με τον PH (8). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι Laway και συν. απέδειξαν ότι, στην ιδιοπαθή μορφή της νόσου, η διάρκεια του υποπαραθυρεοειδισμού και τα επίπεδα της ALP σχετίζονται με την BMD (323). Πιο συγκεκριμένα, η μακρά διάρκεια της νόσου και τα χαμηλά επίπεδα ALP συσχετίστηκαν με υψηλότερη BMD στην οσφύ, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην BMD του αντιβραχίου.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα δεδομένα σχετικά με τον καταγματικό κίνδυνο στον υποπαραθυρεοειδισμό είναι ασαφή. Σε μια μελέτη για τον PH, οι ασθενείς είχαν μειωμένο καταγματικό κίνδυνο στα άνω άκρα (321), ενώ σε μια άλλη μελέτη, είχαν αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων, παρά τη φυσιολογική ή και αυξημένη BMD (318). Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι και οι ασθενείς με NsHypoPTH έχουν επίσης αυξημένη BMD σε σχέση με τους υγιείς, έχει παρατηρηθεί ότι κινδυνεύουν περισσότερο από κατάγματα στα άνω άκρα (324) και τους σπονδύλους, ιδίως αν συνυπάρχουν και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες, όπως η εμμηνόπαυση και η αντιεπιληπτική αγωγή (325). Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση συμπέρανε ότι ο αυξημένος καταγματικός κίνδυνος στους

σπονδύλους αφορά μόνο τους ασθενείς με NsHypοPTH, και μάλιστα ο κίνδυνος αυτός είναι σχεδόν διπλάσιος σε σχέση με τους υγιείς (326). Οι ασθενείς με PH δε φαίνεται να διατρέχουν ούτε μεγαλύτερο ούτε όμως και μικρότερο κίνδυνο για κατάγματα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Συμπερασματικά, τα δεδομένα παραμένουν αντικρουόμενα και δεν έχει δοθεί οριστική απάντηση σχετικά με τον καταγματικό κίνδυνο στον υποπαραθυρεοειδισμό, καθώς η συχνότητα εμφάνισης του υποπαραθυρεοειδισμού είναι μικρή, ενώ ακόμη μικρότερη η εμφάνιση κατάγματος, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει μεγάλος πληθυσμός τέτοιων ασθενών, για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

5.4 Επίδραση της θεραπείας στην οστική νόσο

5.4.1 Συμβατική θεραπεία

Η συμβατική θεραπεία του HypοPTH συνίσταται στη χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D. Συνήθως, οι απαιτούμενες δόσεις των συμπληρωμάτων ασβεστίου (ανθρακικό ή κιτρικό) κυμαίνονται από 1 έως 3 γραμμάρια ημερησίως, σε πολλαπλές διαιρεμένες δόσεις. Αναφορικά με τη βιταμίνη D, η καλσιτριόλη είναι η πιο διαδεδομένη μορφή ενεργού βιταμίνης D, και συχνά οι ημερήσιες ανάγκες κυμαίνονται από 0,25 έως 2μg. Η χοληκαλσιφερόλη μπορεί επίσης να χορηγηθεί με μέγιστη ημερήσια δόση τα 2000IU, με στόχο την επίτευξη επάρκειας 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό (306). Επιπλέον, η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών σε συνδυασμό με δίαιτα πτωχή σε νάτριο μπορεί να συμβάλει στον έλεγχο της υπερασβεστιουρίας. Για τον έλεγχο της υπερφωσφαταιμίας, εκτός από την δίαιτα πτωχή σε φώσφορο μπορούν να επιστρατευτούν και φωσφοροδεσμευτικοί παράγοντες (327). Σε μερικές περιπτώσεις, όμως, η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D, ακόμη και στις μέγιστες δόσεις, δεν επιτυγχάνουν τον έλεγχο των βιοχημικών παραμέτρων της νόσου. Ακόμα, πάντα υπάρχει ο κίνδυνος της υπερασβεστιουρίας με τις σχετιζόμενες επιπλοκές (νεφρικές και εξωνεφρικές επασβεστώσεις) με τη μακροχρόνια χορήγηση συμπληρωμάτων σε μεγάλες δόσεις. Οι περιορισμοί αυτοί σε συνδυασμό με την περιορισμένη επίδραση της συμβατικής θεραπείας

στη βελτίωση της ποιότητας ζωής (328,329) και στην αναστροφή των οστικών διαταραχών (308,330), ανέδειξαν την ανάγκη για την ανάπτυξη μιας νέας θεραπείας που να προσομοιάζει στη φυσιολογική παραθορμόνη.

5.4.2 PTH (1-84)

Το θεραπευτικό ενδιαφέρον στράφηκε στο μόριο της άθικτης παραθορμόνης (intact PTH) ως πιθανή μέθοδο ορμονικής υποκατάστασης στον ΥγροPTH, καθώς το πλήρες μόριο της PTH είναι ακριβώς αυτό που λείπει στη διαταραχή. Τα τελευταία χρόνια, πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν μελετήσει την ανασυνδυασμένη ανθρώπινο παραθορμόνη [PTH (1– 84)] ως δυνητική θεραπεία στον ΥγροPTH. Οι Rubin και συν. κατέγραψαν σημαντική μείωση στην ανάγκη για χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D, μετά από θεραπεία με υποδόρια χορήγηση 100μg άθικτης PTH κάθε δεύτερη μέρα για 2 χρόνια, χωρίς να σημειώσουν μεταβολές στα επίπεδα του ασβεστίου του ορού ή των ούρων (331). Επιπρόσθετα, παρατήρησαν αύξηση της BMD στην οσφύ, μείωση όμως στο άπω 1/3 της κερκίδας και καμία μεταβολή στον αυχένα του μηριαίου. Σε μια διπλή-τυφλή μελέτη, διάρκειας 24 εβδομάδων, η καθημερινή χορήγηση 100 μg PTH (1-84) μείωσε τις ανάγκες σε ασβέστιο και βιταμίνη D, κατά 75% και 73%, αντίστοιχα, παρότι συχνά εμφανίστηκε υπερασβεσταιμία κατά τη διάρκεια της περιόδου μείωσης των συμπληρωμάτων (332). Φαίνεται ότι η αγωγή με PTH (1-84) επιτυγχάνει μείωση των αναγκών σε ασβέστιο και βιταμίνη D και προκαλεί αύξηση της BMD της οσφύς, αποτελέσματα που διατηρούνται μακροχρόνια χωρίς να επηρεάζεται το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου, για έως και 4 χρόνια θεραπείας (333). Επιπλέον, προκαλεί αύξηση της οστικής ανακατασκευής, όπως αυτή αντικατοπτρίζεται στην αύξηση των δεικτών οστικού σχηματισμού και απορρόφησης (332). Η βελτίωση της οστικής εναλλαγής επιβεβαιώθηκε αργότερα σε βιοπτικά τμήματα λαγόνιου οστού, μέσω ιστομορφομετρίας και τρισδιάστατης αξιολόγησης με μικρο-αξονική τομογραφία (334,335). Οι ερευνητές έδειξαν ότι η θεραπεία με PTH (1-84) οδήγησε σε μείωση του πάχους και της πυκνότητας των δοκίδων του σπογγώδους, ενώ αύξησε τον αριθμό των

οστεοδοκίδων, την πορωτικότητα του φλοιώδους, την συνεκτικότητα, την επιφάνεια της επιμετάλλωσης και τους βιοχημικούς δείκτες του οστικού μεταβολισμού.

Η καθοριστική μελέτη που οδήγησε στην έγκριση της ανθρωπείου ανασυνδυασμένης PTH (1-84) [rhPTH(1-84)] από τον FDA και τον EMA το 2015 για τη θεραπεία ασθενών με ανθεκτικό ΗγροPTH (305) είναι η διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη φάσης 3 κλινική μελέτη REPLACE (336). 134 ασθενείς με ΗγροPTH συμπεριελήφθησαν στη μελέτη αυτή, διάρκειας 24 εβδομάδων, 90 εκ των οποίων έλαβαν το φάρμακο καθημερινά, σε δόση που τιτλοποιήθηκε από τα 50 μg στα 75 μg, και εν συνεχεία στα 100 μg. Στο 53% των ασθενών που έλαβαν την PTH (1-84) επετεύχθη μείωση στις καθημερινές δόσεις των συμπληρωμάτων με ασβέστιο και ενεργό βιταμίνη D (μείωση $\geq 50\%$ από τις αρχικές ανάγκες), με ταυτόχρονη διατήρηση των επιπέδων ασβεστίου ορού εντός επιθυμητού εύρους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της υπασβεστιαμίας, του μυϊκού σπασμού, των αιμωδιών και της κεφαλαλγίας δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο γκρουπ, αυτού της PTH (1-84) και αυτού του εικονικού φαρμάκου. Η μελέτη αυτή επεκτάθηκε σε δύο ανοιχτές κλινικές δοκιμές, που επιβεβαίωσαν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου για μέχρι 5 έτη θεραπείας, όσον αφορά τη μείωση των αναγκών σε καθημερινά συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D, καθώς επίσης και όσον αφορά τη μείωση των επιπέδων φωσφόρου, του γινομένου ασβεστίου-φωσφόρου και της 24ωρης απέκκρισης ασβεστίου (337,338). Επιπροσθέτως, οι Rubin και συν. μελέτησαν σε βιοπτικό υλικό τις μακροχρόνιες επιδράσεις της θεραπείας με rhPTH (1-84), προτείνοντας ότι αυτή οδηγεί σε σημαντική και παρατεινόμενη αναστροφή των οστικών διαταραχών στους ασθενείς με ΗγροPTH (339). Πιο συγκεκριμένα, μετά από ένα μέσο χρονικό διάστημα θεραπείας τα 8 έτη, κατεγράφη σημαντική αύξηση στον οστικό όγκο του σπογγώδους, στον αριθμό των οστικών δοκίδων, στη διακλάδωση των δοκίδων και στην πορωτικότητα του φλοιού, σε επίπεδα που ξεπερνούν ακόμη και αυτά του υγιούς πληθυσμού ελέγχου. Η ίδια ερευνητική ομάδα, αργότερα, χρησιμοποιώντας τις μεθόδους της DXA και της HRpQCT, έδειξε ότι η τετραετής χορήγηση 100μg PTH (1-84) σε παρ'ήμερο σχήμα αυτή τη φορά, οδήγησε σε αύξηση της BMD σε περιοχές σπογγώδους οστού (σπονδύλους και αυχένα μηριαίου), αλλά

σε μείωση της BMD σε περιοχές φλοιώδους οστού (ολικό ισχίο και 1/3 κερκίδας), συσχετίζοντας μάλιστα τη μείωση αυτή με ελαττωμένη οστική αντοχή στην κνήμη και την κερκίδα (298). Η παρατεταμένη θεραπεία με PTH (1-84) για διάστημα μέχρι και 12 έτη συσχετίστηκε με τη μείωση των αναγκών σε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D, αύξηση της aBMD στην οσφύ και μείωση της στο 1/3 της κερκίδας, μείωση της vBMD στην κνήμη και την κερκίδα και αύξηση της πορωτικότητας του φλοιώδους τόσο στην κνήμη όσο και την κερκίδα (340). Η οστική αντοχή μειώθηκε αλλά και πάλι παρέμεινε μεγαλύτερη σε σχέση με τους υγιείς.

Προσφάτως, μια μετα-ανάλυση δεδομένων από τη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα κοόρτη ασθενών με HyPOPTH, απέδειξε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου όσον αφορά την ομαλοποίηση των επιπέδων φωσφόρου ορού και ασβεστίου ούρων, την μείωση του γινομένου ασβεστίου-φωσφόρου, την ελαχιστοποίηση των δόσεων της συμβατικής θεραπείας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής (341). Παρά την ετερογένεια των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών, η PTH (1-84) στο σύνολο αύξησε τους δείκτες οστικού μεταβολισμού και την οστική ανακατασκευή, ενώ ταυτόχρονα οδήγησε σε αύξηση της BMD της οσφύς. Παρ'όλο που η PTH (1-34) έχει εγκριθεί για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης με μέγιστη διάρκεια αγωγής τα 2 έτη, εξαιτίας της πιθανής πρόκλησης οστεοσαρκώματος σε ποντίκια, στον HyPOPTH δεν έχει καθοριστεί μέγιστο διάστημα θεραπείας για την PTH (1-84) (297).

5.4.3 PTH (1-34)

Η τεριπαρατίδη, η ανασυνδυασμένη ανθρώπιος PTH (1-34) [rhPTH(1-34)], έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και επί του παρόντος μελετάται ως πιθανή εκτός ενδείξεων θεραπεία για τον μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό. Η ερευνητική ομάδα των Winer και συν. έθεσε τις βάσεις για την πειραματική χορήγησή της στον HghPTH. Απέδειξαν ότι η αγωγή με τεριπαρατίδη, σε σχήμα χορήγησης άπαξ ημερησίως στα παιδιά και στους ενήλικες με HghPTH ήταν αποτελεσματική όσον αφορά τη βελτίωση των βιοχημικών παραμέτρων και της οστικής εναλλαγής. Η επίδραση αυτή μεγιστοποιήθηκε όταν χρησιμοποίησαν δοσολογικό σχήμα δις ημερησίως (342–344). Σημειωτέον, η μακροχρόνια χορήγηση δις ημερησίως της τεριπαρατίδης αποδείχθηκε όχι μόνο καλώς ανεκτή, αλλά και ανώτερη της συμβατικής θεραπείας αναφορικά με τη διατήρηση του ασβεστίου εντός φυσιολογικών ορίων καθώς και τη φυσιολογική σκελετική ανάπτυξη (345,346). Παρ'όλα αυτά, οι ερευνητές τονίζουν ότι το συνολικό αποτέλεσμα και η δοσο-εξαρτώμενη απάντηση στη θεραπεία με PTH (1-34) διαφέρει ανάλογα με την αιτία του HghPTH (347). Επιπλέον, οι Winer και συν. εισήγαγαν ένα σύστημα χορήγησης με αντλία για συνεχή έγχυση της τεριπαρατίδης, το οποίο προσομοιάζει τη φυσιολογική υποκατάσταση. Απαιτεί μικρότερη ημερήσια δόση σε σύγκριση με το πολλαπλό σχήμα χορηγήσεων για να επιφέρει το ίδιο αποτέλεσμα, αυξάνεται η συμμόρφωση του ασθενούς και επιτυγχάνεται η ομαλοποίηση των επιπέδων του ασβεστίου ούρων (348,349). Αναφορικά με την επίδραση στην αρχιτεκτονική του σκελετού και τον οστικό μεταβολισμό, οι Gafni και συν. μέσω ιστομορφομετρίας, έδειξαν ότι η καθημερινή χορήγηση τεριπαρατίδης αύξησε δραματικά την οστική ανακατασκευή στο σπογγώδες, ενδοφλοιώδες και φλοιώδες οστόν, οδηγώντας σε αυξημένο όγκο σπογγώδους, αυξημένο αριθμό δοκίδων και διακλάδωση δοκίδων, αυξημένη πορωτικότητα φλοιώδους και μειωμένο διαχωρισμό δοκίδων (350). Οι μεταβολές στην οστική μάζα ποικίλλουν ανάλογα με το σημείο μέτρησης, με την ολική BMD και την BMD της κερκίδας να υφίσταται μείωση, ενώ το Z-score του ολικού ισχίου αυξήθηκε και της οσφύος και του αυχένα του μηριαίου

παρέμειναν αμετάβλητα. Δεν υπάρχουν όμως δεδομένα αναφορικά με την επίδραση της τεριπαρατίδης στην οστική αντοχή και τον καταγματικό κίνδυνο.

5.4.4 TransCon PTH

Παρόλο που η PTH (1-84) μειώνει σημαντικά τις ανάγκες σε συμπληρώματα ασβεστίου και ενεργού βιταμίνης D, η καθημερινή χορήγηση δεν είναι αποτελεσματική όσον αφορά τη μείωση της επίπτωσης της υπερασβεστιαϊμίας, της υπασβεστιαϊμίας, της υπερασβεστιουρίας και της υπερφωσφαταιμίας. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί στο μικρό χρόνο ημιζωής (περίπου 3 ώρες) της υποδορίως χορηγούμενης PTH (1-84) (351). Τα αποτελέσματα της θεραπείας έχει φανεί ότι βελτιώνονται με τη χορήγησή της δις ημερησίως, σε σχέση με το άπαξ σχήμα. Ακόμη ανώτερη όμως φαίνεται να είναι η συνεχής υποδόρια έγχυση (352–354). Αποδείχθηκε, λοιπόν, ότι δοσολογικά σχήματα που μιμούνται την ενδογενή έκκριση της PTH έχουν καλύτερα αποτελέσματα στην ομαλοποίηση των επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα και στα ούρα, καθώς και στην οστική ανακατασκευή. Η TransCon PTH είναι ένα ανενεργό προφάρμακο της PTH (1-34), που έχει προκύψει από τη σύνδεση με έναν mPEG μεταφορέα, ο οποίος αποτρέπει την πρόσδεση με τον υποδοχέα της, τον ενζυματικό μεταβολισμό της και την κάθαρσή της από τους νεφρούς. Η φυσιολογική θερμοκρασία του σώματος και το pH καθορίζουν τη μη-ενζυματική κάθαρση της PTH (1-34) από τον συνδέτη της, με έναν ελεγχόμενο τρόπο, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται παράταση της ημίσειας ζωής του φαρμάκου σε περίπου 2,5 μέρες (351). Οι Holten-Andersen και συν. πρώτοι χορήγησαν άπαξ ημερησίως την TransCon PTH σε υγιείς αρουραίους και μαϊμούδες, και έπειτα σε αρουραίους που είχαν υποστεί θυρεοειδοπαραθυρεοειδεκτομή. Κατέγραψαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στα επίπεδα ασβεστίου ορού και ταυτόχρονα μείωση στα επίπεδα του φωσφόρου ορού (351). Στη μελέτη φάσης I αργότερα, φάνηκε να είναι καλά ανεκτό φάρμακο, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ επέδειξε παρατεταμένο χρόνο ημιζωής (περίπου 60 ώρες) και δοσοεξαρτώμενα αποτελέσματα στα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου ορού και ούρων (355). Τα συμπεράσματα αυτά

επιβεβαιώθηκαν και από τη μελέτη φάσης II (PaTH Forward), η οποία συμπεριέλαβε 58 ασθενείς με HyPOPTH (356). Συγκεκριμένα, μόνο μετά από 4 εβδομάδες χορήγησης, η πλειονότητα των ασθενών απεξαρτήθηκε από τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D, ενώ μετά από 26 εβδομάδες, επετεύχθη ομαλοποίηση των επιπέδων ασβεστίου ορού και ούρων και αύξηση των δεικτών P1NP και CTX. Τα δεδομένα από τη μελέτη φάσης III δημοσιεύθηκαν πρόσφατα, επιβεβαιώνουν το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου σε περισσότερους ασθενείς (357). Η εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης από 6 έως 60mg ημερησίως, συσχετίστηκε με αξιοσημείωτη και μακροχρόνια ομαλοποίηση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου ορού, ασβεστίου ούρων και του γινομένου ασβεστίου-φωσφόρου, όπως και με απεξάρτηση από τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Παρ'όλα αυτά, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα ώστε να αξιολογηθούν τόσο οι μακροχρόνιες δράσεις του φαρμάκου όσο και η επίδρασή του στον οστικό μεταβολισμό, τις οστικές παραμέτρους και τον καταγματικό κίνδυνο.

6. Συμπεράσματα

Τόσο η περίσσεια όσο και η ένδεια παραθορμόνης, στον υπερπαραθυρεοειδισμό και υποπαραθυρεοειδισμό αντίστοιχα, έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα του οστού, καταδεικνύοντας έτσι τον καθοριστικό ρόλο της δράσης της παραθορμόνης στον οστικό μεταβολισμό. Στις μέρες μας, η έγκαιρη διάγνωση των διαταραχών αυτών εξασφαλίζει πρωιμότερες και ηπιότερες μορφές οστικής συμμετοχής.

Η οστική νόσος αποτελεί ορόσημο στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, καθώς η συνεχής έκθεση του σκελετού σε ψηλά επίπεδα παραθορμόνης οδηγεί σε αυξημένη οστική εναλλαγή, διαταραγμένη επιμετάλλωση, μειωμένη οστική πυκνότητα τόσο στο φλοιώδες όσο και στο σπογγώδες οστό, και αυξημένο καταγματικό κίνδυνο. Η επιτυχής παραθυρεοειδεκτομή παραμένει η καθοριστική μέθοδος θεραπείας και είναι αποτελεσματική στην ομαλοποίηση των βιοχημικών παραμέτρων και στην αποκατάσταση των οστικών χαρακτηριστικών. Η σινακαλσέτη αποτελεί μια αξιόλογη εναλλακτική θεραπεία για ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται/δεν προτιμάται το χειρουργείο ή για όσους έχουν εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα νόσο. Παρ'όλα αυτά, δε φαίνεται να είναι τόσο αποτελεσματική όσο τα αντιστεοκλαστικά φάρμακα (διφωσφονικά, δνεοσουμάμπη) όσον αφορά την αύξηση της οστικής πυκνότητας. Τα αντιστεοκλαστικά μειώνουν την οστική απορρόφηση, όμως δεν είναι τόσο αποτελεσματικά αναφορικά με τη μείωση των επιπέδων του ασβεστίου και της παραθορμόνης. Η ορμονική υποκατάσταση και η ραλοξιφαίνη έχουν δοκιμαστεί ως εναλλακτικές θεραπείες του χειρουργείου σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς, με καλά αποτελέσματα στην BMD, όχι όμως τόσο σημαντική βελτίωση στις βιοχημικές παραμέτρους της νόσου. Η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D σε ασθενείς με δίαιτα χαμηλή σε ασβέστιο και ανεπάρκεια βιταμίνης D αντίστοιχα, κρίνεται γενικά ασφαλής, εντούτοις δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες για τους ασθενείς αυτούς, αλλά θεωρείται συνετή η επαγρύπνηση για τυχόν επιδείνωση της υπερασβεστιαϊμίας ή/και της υπερασβεστιουρίας. Συνδυαστικές θεραπείες έχουν μελετηθεί στην προσπάθεια να

συγκεραστούν τα ευεργετικά αποτελέσματα από κάθε μέθοδο, με ποικίλους συνδυασμούς και αποτελέσματα.

Η συχνότερη αιτία δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού είναι η χρόνια νεφρική νόσος. Η οστική συμμετοχή στη νόσο αυτή είναι σύνθετη και προκύπτει από πολλαπλές και αλληλένδετες παθοφυσιολογικές αλλαγές, που συνοψίζονται υπό τον όρο «χρόνια νεφρική νόσος-διαταραχές οστών και μετάλλων». Αυτός ο όρος περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα σκελετικών εκδηλώσεων, από ήπια έως βαριά οστική νόσο στη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και είναι η πιο συχνή αιτία της σπάνιας κλινικής εκδήλωσης της *ινώδους κυστικής οστεΐτιδας*. Η χορήγηση συμπληρωμάτων χοληκαλσιφερόλης και νεότερων ενεργοποιητών του υποδοχέα της βιταμίνης D επιτυγχάνουν τον έλεγχο των βιοχημικών παραμέτρων του SHPT σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, απαιτούν όμως στενή παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση υπερασβεστιαϊμίας. Τα ασβεστιομιμητικά φάρμακα, ιδίως σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, φαίνεται ότι μειώνουν την PTH και βελτιώνουν τον οστικό μεταβολισμό. Η δενοσουμάμπη έχει βρεθεί ότι μειώνει τα επίπεδα ασβεστίου και PTH και αυξάνει την BMD σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Επί αποτυχίας ελέγχου του SHPT με τη φαρμακευτική θεραπεία, η παραθυρεοειδεκτομή φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη βελτίωση των κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων, στην αύξηση της οστικής κατασκευής και τη βελτίωση της BMD. Τέλος, υπάρχουν πρώιμα δεδομένα σχετικά με την χορήγηση της ρομοσοζουμάμπης που υποδεικνύουν θετική επίδραση του φαρμάκου στην BMD και τον καταγματικό κίνδυνο στους ασθενείς αυτούς.

Από την άλλη πλευρά, ο υποπαραθυρεοειδισμός, κυρίως προκύπτων ως μετεγχειρητική επιπλοκή, οδηγεί σε μείωση της οστικής εναλλαγής και σε αυξημένη οστική πυκνότητα. Η διαταραχή στην οστική μικροαρχιτεκτονική αυτή τη φορά προκύπτει από την συσσώρευση μη-ανανεωμένου, υπερώριμου οστού. Εντούτοις, τα δεδομένα που αφορούν την οστική ανταπόκριση και τον καταγματικό κίνδυνο παραμένουν αντικρουόμενα. Η θεραπεία με rhPTH (1-84) υπόσχεται αποκατάσταση της οστικής εναλλαγής και σχετίζεται με αύξηση της οστικής πυκνότητας σε περιοχές σπογγώδους οστού. Επιπλέον, η τεριπαρατίδη έχει προταθεί ως πιθανή εκτός ενδείξεων θεραπεία για τον PH, με καλά αποτελέσματα στις βιοχημικές

παραμέτρους και την οστική εναλλαγή. Τέλος, ένα νέο, υπό μελέτη μόριο με παρατεταμένη δράση, η TransCon PTH, υπόσχεται εντυπωσιακά αποτελέσματα στον βιοχημικό έλεγχο της νόσου. Παρ'όλα αυτά, ένα ιδανικό θεραπευτικό σχήμα που θα επιτύγχανε να αντικαταστήσει την ενδογενή έκκριση PTH, με έναν τρόπο που θα προσομοιάζει τον τονικό, κirkάρδιο και κατά ώσεις χαρακτήρα της φυσιολογικής έκκρισης, δεν είναι ακόμη διαθέσιμο. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα και μελέτη των σύνθετων μηχανισμών που ενέχονται στον οστικό μεταβολισμό και τη μικροαρχιτεκτονική σε συνθήκες ανεπάρκειας παραθορμόνης, ώστε να υπολογιστεί εξατομικευμένα ο καταγματικός κίνδυνος και να προταθεί στοχευμένη θεραπεία, με απώτερο σκοπό την πρόληψη του κατάγματος.

Βιβλιογραφία

1. Tan RSG, Lee CHL, Dimke H, Todd Alexander R. The role of calcium-sensing receptor signaling in regulating transepithelial calcium transport. *Exp Biol Med*. 2021 Nov 29;246(22):2407–19.
2. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Dec;47(4):743–58.
3. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *The Lancet*. 2009 Jul;374(9684):145–58.
4. Hong AR, Lee JH, Kim JH, Kim SW, Shin CS. Effect of Endogenous Parathyroid Hormone on Bone Geometry and Skeletal Microarchitecture. *Calcif Tissue Int*. 2019 Apr 18;104(4):382–9.
5. Borba VZC, Mañas NCP. The use of PTH in the treatment of osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010 Mar;54(2):213–9.
6. Miao D, He B, Karaplis AC, Goltzman D. Parathyroid hormone is essential for normal fetal bone formation. *Journal of Clinical Investigation*. 2002 May 1;109(9):1173–82.
7. Ren Y, Liu B, Feng Y, Shu L, Cao X, Karaplis A, et al. Endogenous PTH Deficiency Impairs Fracture Healing and Impedes the Fracture-Healing Efficacy of Exogenous PTH(1-34). *PLoS One*. 2011 Jul 29;6(7):e23060.
8. Hong AR, Lee JH, Kim JH, Kim SW, Shin CS. Effect of Endogenous Parathyroid Hormone on Bone Geometry and Skeletal Microarchitecture. *Calcif Tissue Int*. 2019 Apr 18;104(4):382–9.
9. Silva BC, Bilezikian JP. Skeletal abnormalities in Hypoparathyroidism and in Primary Hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Dec 16;22(4):789–802.
10. Wang Y, Liu J. Severe bone disease caused by primary hyperparathyroidism: a case report and review of the literature. *Journal of International Medical Research*. 2020 Oct 25;48(10):030006052096648.
11. Rao SD. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec;32(6):773–80.
12. Zhu CY, Sturgeon C, Yeh MW. Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA*. 2020 Mar 24;323(12):1186.
13. Thakker R v. Genetics of parathyroid tumours. *J Intern Med*. 2016 Dec;280(6):574–83.

14. Michels TC, Kelly KM. Parathyroid disorders. *Am Fam Physician*. 2013 Aug 15;88(4):249–57.
15. Zhu CY, Sturgeon C, Yeh MW. Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA*. 2020 Mar 24;323(12):1186.
16. Michels TC, Kelly KM. Parathyroid disorders. *Am Fam Physician*. 2013 Aug 15;88(4):249–57.
17. Cormier C, Koumakis E. Bone and primary hyperparathyroidism. *Joint Bone Spine*. 2022 Jan;89(1):105129.
18. Gasser RW. Clinical aspects of primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2013 Sep 29;163(17–18):397–402.
19. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016 Oct 1;151(10):959.
20. Wang Y, Liu J. Severe bone disease caused by primary hyperparathyroidism: a case report and review of the literature. *Journal of International Medical Research*. 2020 Oct 25;48(10):030006052096648.
21. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Machado VCC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014 Jul;58(5):553–61.
22. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2022 Nov 17;37(11):2293–314.
23. Vanitcharoenkul E, Singsampun N, Unnanuntana A, Sirinvaravong S. Osteitis Fibrosa Cystica and pathological fractures—the classic but neglected skeletal manifestation of primary hyperparathyroidism: a case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Dec 14;22(1):443.
24. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Machado VCC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014 Jul;58(5):553–61.

25. Zanolco KA, Yeh MW. Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):87–104.
26. Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A. Osteoprotegerin, RANKL, and Bone Turnover in Primary Hyperparathyroidism: The Effect of Parathyroidectomy and Treatment with Alendronate. *Hormone and Metabolic Research*. 2013 Jul 25;45(10):759–64.
27. Vu TDT, Wang XF, Wang Q, Cusano NE, Irani D, Silva BC, et al. New insights into the effects of primary hyperparathyroidism on the cortical and trabecular compartments of bone. *Bone*. 2013 Jul;55(1):57–63.
28. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009 Dec 3;4(3):283–91.
29. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Scarpiello A, et al. “Trabecular Bone Score” (TBS): An indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone*. 2013 Mar;53(1):154–9.
30. Dempster DW, Parisien M, Silverberg SJ, Liang XG, Schnitzer M, Shen V, et al. On the Mechanism of Cancellous Bone Preservation in Postmenopausal Women with Mild Primary Hyperparathyroidism¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 May;84(5):1562–6.
31. Parisien M, Mellish RWE, Silverberg SJ, Shane E, Lindsay R, Bilezikian JP, et al. Maintenance of cancellous bone connectivity in primary hyperparathyroidism: Trabecular strut analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009 Dec 3;7(8):913–20.
32. Dempster DW, Müller R, Zhou H, Kohler T, Shane E, Parisien M, et al. Preserved three-dimensional cancellous bone structure in mild primary hyperparathyroidism. *Bone*. 2007 Jul;41(1):19–24.
33. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Nationwide Follow-up Study of 1201 Patients. *World J Surg*. 2003 Mar 4;27(3):343–9.
34. Khosla S, Melton J. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2002 Nov;17 Suppl 2:N103-7.
35. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, Crowson CS, O’Fallon WM, Riggs BL. Primary Hyperparathyroidism and the Risk of Fracture: A Population-Based Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999 Oct 1;14(10):1700–7.
36. Stein EM, Silva BC, Boutroy S, Zhou B, Wang J, Udesky J, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone

- stiffness in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013 May;28(5):1029–40.
37. Hansen S, Beck Jensen JE, Rasmussen L, Hauge EM, Brixen K. Effects on bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius but not the tibia in women with primary hyperparathyroidism: A case-control study using HR-pQCT. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010 Sep;25(9):1941–7.
 38. Charopoulos I, Tournis S, Trovas G, Raptou P, Kaldrymides P, Skarandavos G, et al. Effect of Primary Hyperparathyroidism on Volumetric Bone Mineral Density and Bone Geometry Assessed by Peripheral Quantitative Computed Tomography in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 May 1;91(5):1748–53.
 39. Silva BC, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Zhou B, Wang J, et al. Trabecular Bone Score (TBS)—A Novel Method to Evaluate Bone Microarchitectural Texture in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May 1;98(5):1963–70.
 40. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, Ulivieri FM, Morelli V, Zhukouskaya V V, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2013 Aug;169(2):155–62.
 41. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hesselbæk I, Melsen F, Charles P, et al. Primary hyperparathyroidism: Biochemical markers and bone mineral density at multiple skeletal sites in Danish patients. *Bone*. 1997 Jul;21(1):93–9.
 42. Valdemarsson, Linderghård, Tibblin, Bergenfelz. Increased biochemical markers of bone formation and resorption in primary hyperparathyroidism with special reference to patients with mild disease. *J Intern Med*. 1998 Feb 9;243(2):115–22.
 43. RAO DS, WILSON RJ, KLEEREKOPER M, PARFITT AM. Lack of Biochemical Progression or Continuation of Accelerated Bone Loss in Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Evidence for Biphasic Disease Course. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Dec;67(6):1294–8.
 44. Bollerslev J, Jansson S, Møllerup CL, Nordenström J, Lundgren E, Tørring O, et al. Medical Observation, Compared with Parathyroidectomy, for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May 1;92(5):1687–92.
 45. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-Year Prospective Study of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery. *New England Journal of Medicine*. 1999 Oct 21;341(17):1249–55.

46. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized Controlled Clinical Trial of Surgery *Versus* No Surgery in Patients with Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Nov;89(11):5415–22.
47. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The manitoba study. Journal of Bone and Mineral Research. 2011 Nov;26(11):2762–9.
48. Jung KY, Hong AR, Lee DH, Kim JH, Kim KM, Shin CS, et al. The natural history and hip geometric changes of primary hyperparathyroidism without parathyroid surgery. J Bone Miner Metab. 2017 May 2;35(3):278–88.
49. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Further Characterization of a New Clinical Phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Aug 1;92(8):3001–5.
50. Silverberg SJ, Bilezikian JP. “Incipient” Primary Hyperparathyroidism: A “Forme Fruste” of an Old Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Nov 1;88(11):5348–52.
51. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Evidence for a Generalized Target-Tissue Resistance to Parathyroid Hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Oct;88(10):4641–8.
52. Kontogeorgos G, Trimpou P, Laine CM, Oleröd G, Lindahl A, Landin-Wilhelmsen K. Normocalcaemic, vitamin D-sufficient hyperparathyroidism – high prevalence and low morbidity in the general population: A long-term follow-up study, the <sc>WHO MONICA</sc> project, Gothenburg, Sweden. Clin Endocrinol (Oxf). 2015 Aug 15;83(2):277–84.
53. Thakker R V., Newey PJ, Walls G V., Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep 1;97(9):2990–3011.
54. Maragheili D, Giusti F, Marini F, Brandi ML. Bone tissue and mineral metabolism in hereditary endocrine tumors: clinical manifestations and genetic bases. Orphanet J Rare Dis. 2020 Dec 23;15(1):102.
55. Kann PH, Bartsch D, Langer P, Waldmann J, Hadji P, Pfützner A, et al. Peripheral bone mineral density in correlation to disease-related predisposing conditions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. J Endocrinol Invest. 2012 Jun;35(6):573–9.
56. Burgess JR. Osteoporosis in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Archives of Surgery. 1999 Oct 1;134(10):1119.

57. Wang W, Nie M, Jiang Y, Li M, Meng X, Xing X, et al. Impaired geometry, volumetric density, and microstructure of cortical and trabecular bone assessed by HR-pQCT in both sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis International*. 2020 Jan 23;31(1):165–73.
58. Kanazawa I, Canaff L, Abi Rafeh J, Angrula A, Li J, Riddle RC, et al. Osteoblast Menin Regulates Bone Mass in Vivo. *Journal of Biological Chemistry*. 2015 Feb;290(7):3910–24.
59. Aziz A, Miyake T, Engleka KA, Epstein JA, McDermott JC. Menin expression modulates mesenchymal cell commitment to the myogenic and osteogenic lineages. *Dev Biol*. 2009 Aug;332(1):116–30.
60. Song A, Chen R, Guan W, Yu W, Yang Y, Wang J, et al. Trabecular Bone Score as a More Sensitive Tool to Evaluate Bone Involvement in MEN1-related Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Aug 4;
61. Malone JP, Srivastava A, Khardori R. Hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004 Aug;37(4):715–36.
62. Li I, Hartley IR, Klubo-Gwiedzdzinska J, Reynolds JC, Thomas BJ, Hogan J, et al. Fracture Risk in Pediatric Patients With MEN2B. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Nov 25;107(12):e4371–8.
63. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep 1;93(9):3462–70.
64. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-Year Prospective Study of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery. *New England Journal of Medicine*. 1999 Oct 21;341(17):1249–55.
65. Edwards ME, Rotramel A, Beyer T, Gaffud MJ, Djuricin G, Loviscek K, et al. Improvement in the health-related quality-of-life symptoms of hyperparathyroidism is durable on long-term follow-up. *Surgery*. 2006 Oct;140(4):655–64.
66. Yeh MW, Zhou H, Adams AL, Ituarte PHG, Li N, Liu ILA, et al. The Relationship of Parathyroidectomy and Bisphosphonates With Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 7;164(11):715.
67. Steiniche T, Christiansen P, Vesterby A, Ullerup R, Hesse I, Mosekilde LE, et al. Primary hyperparathyroidism: bone structure, balance, and remodeling before and 3 years after surgical treatment. *Bone*. 2000 May;26(5):535–43.

68. Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Metabolism*. 2018 Mar;80:57–65.
69. VanderWalde LH. The Effect of Parathyroidectomy on Bone Fracture Risk in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Archives of Surgery*. 2006 Sep 1;141(9):885.
70. Agarwal G, Mishra SK, Kar DK, Singh AK, Arya V, Gupta SK, et al. Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery*. 2002 Dec;132(6):1075–85.
71. Vanitcharoenkul E, Singsampun N, Unnanuntana A, Sirinvaravong S. Osteitis Fibrosa Cystica and pathological fractures—the classic but neglected skeletal manifestation of primary hyperparathyroidism: a case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Dec 14;22(1):443.
72. Oliveira FM de, Makimoto TE, Scalissi NM, Marone MMS, Maeda SS. Regression of orbital brown tumor after surgical removal of parathyroid adenoma. *Arch Endocrinol Metab*. 2015 Oct;59(5):455–9.
73. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or Surveillance for Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug 1;92(8):3114–21.
74. Ye Z, Silverberg SJ, Sreekanta A, Tong K, Wang Y, Chang Y, et al. The Efficacy and Safety of Medical and Surgical Therapy in Patients With Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2022 Nov 17;37(11):2351–72.
75. Pappachan JM, Lahart IM, Viswanath AK, Borumandi F, Sodi R, Metzendorf MI, et al. Parathyroidectomy for adults with primary hyperparathyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Mar 8;3(3):CD013035.
76. Lundstam K, Heck A, Godang K, Mollerup C, Baranowski M, Pernow Y, et al. Effect of Surgery Versus Observation: Skeletal 5-Year Outcomes in a Randomized Trial of Patients With Primary HPT (the SIPH Study). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017 Sep;32(9):1907–14.
77. Lundstam K, Pretorius M, Bollerslev J, Godang K, Fagerland MW, Mollerup C, et al. Positive Effect of Parathyroidectomy Compared to Observation on BMD in a Randomized Controlled Trial of Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2023 Mar;38(3):372–80.

78. Cironi KA, Issa PP, Albuck AL, McCarthy C, Rezvani L, Hussein M, et al. Comparison of Medical Management versus Parathyroidectomy in Patients with Mild Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 7;15(12):3085.
79. Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, Meunier M, Maury E, Gallimard E, et al. Bone Mineral Density Evolution After Successful Parathyroidectomy in Patients With Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3213–20.
80. Silva AM, Vodopivec D, Christakis I, Lyons G, Wei Q, Waguespack SG, et al. Operative intervention for primary hyperparathyroidism offers greater bone recovery in patients with sporadic disease than in those with multiple endocrine neoplasia type 1–related hyperparathyroidism. *Surgery*. 2017 Jan;161(1):107–15.
81. Cristina EV, Alberto F. Management of familial hyperparathyroidism syndromes: MEN1, MEN2, MEN4, HPT-Jaw tumour, Familial isolated hyperparathyroidism, FHH, and neonatal severe hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec;32(6):861–75.
82. Al-Salameh A, Baudry C, Cohen R. Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. *Presse Med*. 2018 Sep;47(9):722–31.
83. Marini F, Giusti F, Cioppi F, Maragheili D, Cavalli T, Tonelli F, et al. Bone and Mineral Metabolism Phenotypes in MEN1-Related and Sporadic Primary Hyperparathyroidism, before and after Parathyroidectomy. *Cells*. 2021 Jul 26;10(8):1895.
84. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NAT. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013 Mar;168(3):R45–53.
85. Salman MA, Rabiee A, Salman AA, Youssef A, Shaaban HED, Ftohy T, et al. Role of vitamin D supplements in prevention of hungry bone syndrome after successful parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: A prospective study. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2021 Sep 6;110(3):329–34.
86. Dandurand K, Ali DS, Khan AA. Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review of Diagnosis and Medical Management. *J Clin Med*. 2021 Apr 9;10(8):1604.
87. Bandeira F, Nóbrega J de M, Oliveira LB de, Bilezikian J. Medical management of primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 16;66(5):689–93.

88. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Vestergaard P. Contemporary Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Apr 20;8.
89. Eller-Vainicher C, Palmieri S, Cairoli E, Goggi G, Scillitani A, Arosio M, et al. Protective Effect of Denosumab on Bone in Older Women with Primary Hyperparathyroidism. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Mar;66(3):518–24.
90. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M. The Calcimimetic Cinacalcet Normalizes Serum Calcium in Subjects with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec 1;88(12):5644–9.
91. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, et al. Cinacalcet HCl Reduces Hypercalcemia in Primary Hyperparathyroidism across a Wide Spectrum of Disease Severity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan 1;96(1):E9–18.
92. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S, et al. Cinacalcet Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Biochemical and Bone Densitometric Outcomes in a Five-Year Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec 1;94(12):4860–7.
93. Gallagher JC, Nordin BEC. TREATMENT WITH OESTROGENS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN POST-MENOPAUSAL WOMEN. *The Lancet*. 1972 Mar;299(7749):503–7.
94. Selby PL, Peacock M. Ethinyl Estradiol and Norethindrone in the Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine*. 1986 Jun 5;314(23):1481–5.
95. Grey AB. Effect of Hormone Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Mild Primary Hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*. 1996 Sep 1;125(5):360.
96. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB, Reid IR. Effects of Hormone Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women With Primary Hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 24;160(14):2161.
97. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. Raloxifene Lowers Serum Calcium and Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar 1;88(3):1174–8.
98. Zanchetta JR, Bogado CE. Raloxifene Reverses Bone Loss in Postmenopausal Women with Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001 Jan 1;16(1):189–90.

99. Akbaba G, Isik S, Ates Tutuncu Y, Ozuguz U, Berker D, Guler S. Comparison of alendronate and raloxifene for the management of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2013 Dec;36(11):1076–82.
100. Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V, Severino R, Vuolo L, Coppola A, et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2011 Jun 29;39(3):283–7.
101. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Lykkeboe S, Handberg A, Steinkohl E, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 May;8(5):407–17.
102. Jorde R, Szumlas K, Haug E, Sundsfjord J. The effects of calcium supplementation to patients with primary hyperparathyroidism and a low calcium intake. *Eur J Nutr*. 2002 Dec 1;41(6):258–63.
103. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jun;80(6):797–803.
104. Song A, Zhao H, Yang Y, Liu S, Nie M, Wang O, et al. Safety and efficacy of common vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D deficiency and insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021 Aug 16;44(8):1667–77.
105. Rodan GA. Bisphosphonates and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2002 Nov;17 Suppl 2:N150-3.
106. Misiorowski W. [Alendronate increases bone mineral density in patients with symptomatic primary hyperparathyroidism]. *Endokrynol Pol*. 56(6):871–5.
107. Rossini M, Gatti D, Isaia G, Sartori L, Braga V, Adami S. Effects of Oral Alendronate in Elderly Patients with Osteoporosis and Mild Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001 Jan 1;16(1):113–9.
108. Cesareo R, Di Stasio E, Vescini F, Campagna G, Cianni R, Pasqualini V, et al. Effects of alendronate and vitamin D in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis International*. 2015 Apr 19;26(4):1295–302.

109. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AWC, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AYY, et al. Alendronate in Primary Hyperparathyroidism: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3319–25.
110. Reasner CA, Stone MD, Hosking DJ, Ballah A, Mundy GR. Acute changes in calcium homeostasis during treatment of primary hyperparathyroidism with risedronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Oct;77(4):1067–71.
111. Tournis S, Fakidari E, Dontas I, Liakou C, Antoniou J, Galanos A, et al. Effect of parathyroidectomy versus risedronate on volumetric bone mineral density and bone geometry at the tibia in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2014 Mar 23;32(2):151–8.
112. Douglas DL, Kanis JA, Paterson AD, Beard DJ, Cameron EC, Watson ME, et al. Drug treatment of primary hyperparathyroidism: use of clodronate disodium. *BMJ.* 1983 Feb 19;286(6365):587–90.
113. Hamdy NA, Gray RE, McCloskey E, Galloway J, Rattenbury JM, Brown CB, et al. Clodronate in the medical management of hyperparathyroidism. *Bone.* 1987;8 Suppl 1:S69-77.
114. Cefalu CA. Is bone mineral density predictive of fracture risk reduction? *Curr Med Res Opin.* 2004 Mar 9;20(3):341–9.
115. Yeh MW, Zhou H, Adams AL, Ituarte PHG, Li N, Liu ILA, et al. The Relationship of Parathyroidectomy and Bisphosphonates With Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* 2016 Jun 7;164(11):715.
116. Rajput S, Dutta A, Rajender S, Mithal A, Chattopadhyay N. Efficacy of antiresorptive agents bisphosphonates and denosumab in mitigating hypercalcemia and bone loss in primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Feb 2;14.
117. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging.* 2018 Feb 12;35(2):163–73.
118. Gronskaya S, Belaya Z, Rozhinskaya L, Mamedova E, Vorontsova M, Solodovnikov A, et al. Denosumab for osteoporosis in patients with primary hyperparathyroidism and mild-to-moderate renal insufficiency. *Endocrine.* 2023 May 3;81(2):368–78.
119. Miyaoka D, Imanishi Y, Kato E, Toi N, Nagata Y, Kurajoh M, et al. Effects of denosumab as compared with parathyroidectomy regarding calcium, renal, and bone involvement in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2020 Sep 3;69(3):642–9.

120. Kuchay MS, Mathew A, Kaur P, Mishra SK. Denosumab can be used successfully as a bridge to surgery in patients with severe hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Sep 30;
121. Rajan R, Cherian K, Kapoor N, Paul T. Denosumab as a bridge to surgery in a patient with severe hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism in the setting of renal dysfunction. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(2):269.
122. Li Y, Fan CY, Manni A, Simonds WF. Pitfalls of using denosumab preoperatively to treat refractory severe hypercalcaemia. *BMJ Case Rep.* 2020 Apr 28;13(4):e233665.
123. Polyzos SA, Makras P, Tournis S, Anastasilakis AD. Off-label uses of denosumab in metabolic bone diseases. *Bone.* 2019 Dec;129:115048.
124. Konrade I, Dambrova G, Dambrova M. Denosumab-induced hypophosphataemia in a case of normocalcaemic primary hyperparathyroidism. *Intern Med J.* 2017 Aug;47(8):974–5.
125. Duntas LH, Stathatos N. Cinacalcet as alternative treatment for primary hyperparathyroidism: achievements and prospects. *Endocrine.* 2011 Jun 26;39(3):199–204.
126. Minezaki M, Takashi Y, Ochi K, Mitsuoka R, Yamao Y, Kudo T, et al. Reduction in parathyroid adenomas by cinacalcet therapy in patients with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2021 Jul 6;39(4):583–8.
127. Giusti F, Cianferotti L, Gronchi G, Cioppi F, Masi L, Faggiano A, et al. Cinacalcet therapy in patients affected by primary hyperparathyroidism associated to Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome type 1 (MEN1). *Endocrine.* 2016 Jun 30;52(3):495–506.
128. Nagano N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: Calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther.* 2006 Mar;109(3):339–65.
129. Sajid-Crockett S, Singer FR, Hershman JM. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. *Metabolism.* 2008 Apr;57(4):517–21.
130. Iglesias P, Ais G, González A, Tajada P, Arévalo CG, Pardo EF, et al. Acute and One-Year Effects of Cinacalcet in Patients With Persistent Primary Hyperparathyroidism After Unsuccessful Parathyroidectomy. *Am J Med Sci.* 2008 Feb;335(2):111–4.
131. Bell D, Hale J, Go C, Challis BG, Das T, Fish B, et al. A single-centre retrospective analysis of cinacalcet therapy in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect.* 2021 Nov 1;10(11):1435–44.

132. Khan A, Bilezikian J, Bone H, Gurevich A, Lakatos P, Misirowski W, et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol*. 2015 May;172(5):527–35.
133. Ng CH, Chin YH, Tan MHQ, Ng JX, Yang SP, Kiew JJ, et al. Cinacalcet and primary hyperparathyroidism: systematic review and meta regression. *Endocr Connect*. 2020 Jul;9(7):724–35.
134. Schwarz P, Body JJ, Cáp J, Hofbauer LC, Farouk M, Gessl A, et al. The PRIMARA study: a prospective, descriptive, observational study to review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Eur J Endocrinol*. 2014 Dec;171(6):727–35.
135. Bell D, Hale J, Go C, Challis BG, Das T, Fish B, et al. A single-centre retrospective analysis of cinacalcet therapy in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect*. 2021 Nov 1;10(11):1435–44.
136. Luque-Fernández I, García-Martín A, Luque-Pazos A. Experience with cinacalcet in primary hyperparathyroidism: results after 1 year of treatment. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013 Jun 4;4(3):77–81.
137. Chandran M, Bilezikian JP, Lau J, Rajeev R, Yang SP, Samuel M, et al. The efficacy and safety of cinacalcet in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Jun 18;23(3):485–501.
138. Manaka K, Sato J, Kinoshita Y, Ito N, Fujita M, Iiri T, et al. Effectiveness and safety of cinacalcet for primary hyperparathyroidism: a single center experience. *Endocr J*. 2019;66(8):683–9.
139. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb 1;94(2):373–81.
140. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Tanaka M, Shin J, Shibuya K, et al. Cinacalcet Effectively Reduces Parathyroid Hormone Secretion and Gland Volume Regardless of Pretreatment Gland Size in Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Dec;5(12):2305–14.

141. Ichii M, Ishimura E, Okuno S, Chou H, Kato Y, Tsuboniwa N, et al. Decreases in Parathyroid Gland Volume after Cinacalcet Treatment in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract.* 2010 Apr 23;115(3):c195–202.
142. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2008 Oct 8;24(3):982–9.
143. Tatsumi R, Komaba H, Kanai G, Miyakogawa T, Sawada K, Kakuta T, et al. Cinacalcet Induces Apoptosis in Parathyroid Cells in Patients with Secondary Hyperparathyroidism: Histological and Cytological Analyses. *Nephron Clin Pract.* 2014 Feb 4;124(3–4):224–31.
144. Nguyen S, Gosmanova EO, Gosmanov AR. Cinacalcet-Associated Resolution of Primary Hyperparathyroidism in a Patient With Normal Kidney Function. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020 Jan 25;8:232470962093683.
145. Falchetti A, Cilotti A, Vagelli L, Masi L, Amedei A, Cioppi F, et al. A patient with MEN1-associated hyperparathyroidism, responsive to cinacalcet. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Jun 15;4(6):351–7.
146. Filopanti M, Verga U, Ermetici F, Olgiati L, Eller-Vainicher C, Corbetta S, et al. MEN1-related hyperparathyroidism: response to cinacalcet and its relationship with the calcium-sensing receptor gene variant Arg990Gly. *Eur J Endocrinol.* 2012 Aug;167(2):157–64.
147. Moyes VJ, Monson JP, Chew SL, Akker SA. Clinical Use of Cinacalcet in MEN1 Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:1–4.
148. Paik JM, Curhan GC, Taylor EN. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. *BMJ.* 2012 Oct 17;345(oct17 4):e6390–e6390.
149. Locker REFG, Silverberg MSJ, Bilezikian MJP. Optimal Dietary Calcium Intake in Primary Hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1997 Jun;102(6):543–50.
150. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Nov;63(5):506–13.
151. Meng L, Su C, Shapses SA, Al-Dayyeni A, He Y, Wang X. Lower total 25-hydroxyvitamin D but no difference in calculated or measured free 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with primary hyperparathyroidism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 May;199:105616.

152. Meng L, Su C, Shapses SA, Wang X. Total and free vitamin D metabolites in patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2022 Feb 19;45(2):301–7.
153. Acharya R, Kopczynska M, Goodmaker C, Mukherjee A, Doran H. Vitamin D repletion in primary hyperparathyroid patients undergoing parathyroidectomy leads to reduced symptomatic hypocalcaemia and reduced length of stay: a retrospective cohort study. *Ann R Coll Surg Engl.* 2022 Jan;104(1):41–7.
154. Unsal IO, Calapkulu M, Sencar ME, Hepser S, Sakiz D, Ozbek M, et al. Preoperative Vitamin D Levels as a Predictor of Transient Hypocalcemia and Hypoparathyroidism After Parathyroidectomy. *Sci Rep.* 2020 Dec 18;10(1):9895.
155. Rao SD, Miragaya J, Parikh N, Honasoge M, Springer K, Van Harn M, et al. Effect of vitamin D nutrition on disease indices in patients with primary hyperparathyroidism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 Jul;201:105695.
156. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3607–18.
157. Lee JH, Kim JH, Hong AR, Kim SW, Shin CS. Skeletal effects of vitamin D deficiency among patients with primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis International.* 2017 May 7;28(5):1667–74.
158. Walker MD, Cong E, Lee JA, Kepley A, Zhang C, McMahon DJ, et al. Vitamin D in Primary Hyperparathyroidism: Effects on Clinical, Biochemical, and Densitometric Presentation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Sep 1;100(9):3443–51.
159. Walker MD, Nishiyama KK, Zhou B, Cong E, Wang J, Lee JA, et al. Effect of Low Vitamin D on Volumetric Bone Mineral Density, Bone Microarchitecture, and Stiffness in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar;101(3):905–13.
160. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS, Vethakkan SR. Effect of vitamin D replacement in primary hyperparathyroidism with concurrent vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Endocrinol.* 2019 May;44(2).
161. Ryhänen EM, Koski AM, Löyttyniemi E, Välimäki MJ, Kiviniemi U, Schalin-Jäntti C. Postoperative zoledronic acid for osteoporosis in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol.* 2021 Aug 27;185(4):515–24.

162. Orr LE, Zhou H, Zhu CY, Haigh PI, Adams AL, Yeh MW. Skeletal effects of combined medical and surgical management of primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2020 Jan;167(1):144–8.
163. Choe HJ, Koo BK, Yi KH, Kong SH, Kim JH, Shin CS, et al. Skeletal effects of combined bisphosphonates treatment and parathyroidectomy in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab*. 2022 Mar 10;40(2):292–300.
164. Lee IT, Sheu WHH, Tu ST, Kuo SW, Pei D. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab*. 2006 Apr 24;24(3):255–8.
165. Mayilvaganan S, Vijaya Sarathi H, Shivaprasad C. Preoperative zoledronic acid therapy prevent hungry bone syndrome in patients with primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(1):76.
166. França TCPT de, Griz L, Pinho J, Diniz ET, Andrade LD de, Lucena CS, et al. Bisphosphonates can reduce bone hunger after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism and osteitis fibrosa cystica. *Rev Bras Reumatol*. 51(2):131–7.
167. Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V, Severino R, Vuolo L, Coppola A, et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2011 Jun 29;39(3):283–7.
168. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Lykkeboe S, Handberg A, Steinkohl E, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 May;8(5):407–17.
169. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid Carcinoma. In 2019. p. 63–76.
170. Wei CH, Harari A. Parathyroid Carcinoma: Update and Guidelines for Management. *Curr Treat Options Oncol*. 2012 Mar 12;13(1):11–23.
171. Naderi N, McCurdy MT, Reed RM. Bone resorption in parathyroid carcinoma. *Case Reports*. 2014 May 20;2014(may20 1):bcr2013203396–bcr2013203396.
172. Christmas TJ, Chapple CR, Noble JG, Milroy EJG, Cowie AGA. Hyperparathyroidism after neck irradiation. *British Journal of Surgery*. 2005 Dec 6;75(9):873–4.
173. Ireland JP, Fleming SJ, Levison DA, Cattell WR, Baker LR. Parathyroid carcinoma associated with chronic renal failure and previous radiotherapy to the neck. *J Clin Pathol*. 1985 Oct 1;38(10):1114–8.

174. Khan MW, Worcester EM, Straus FH, Khan S, Staszak V, Kaplan EL. Parathyroid carcinoma in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg*. 2004 Aug;199(2):312–9.
175. Haghighi P, Astarita RW, Wepsic HT, Wolf PL. Concurrent primary parathyroid hyperplasia and parathyroid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1983 Jul;107(7):349–50.
176. Goldfarb M, O’Neal P, Shih JL, Hartzband P, Connolly J, Hasselgren PO. Synchronous Parathyroid Carcinoma, Parathyroid Adenoma, and Papillary Thyroid Carcinoma in a Patient with Severe and Long-Standing Hyperparathyroidism. *Endocrine Practice*. 2009 Jul;15(5):463–8.
177. Campennì A, Ruggeri RM, Sindoni A, Giovinazzo S, Calbo E, Ieni A, et al. Parathyroid carcinoma presenting as normocalcemic hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab*. 2012 May 14;30(3):367–72.
178. Shahid A, Iftikhar F. Pathological bone fractures in a patient with parathyroid carcinoma - A Case Report. *J Pak Med Assoc*. 2017 Dec;67(12):1956–8.
179. Domínguez-Gasca LG, Colín-González CG, Barroso-Gómez G, Arellano-Aguilar G, Domínguez-Carrillo LG, Aguirre-Trigueros J. [Parathyroid carcinoma: diagnosis by a femur fracture]. *Acta Ortop Mex*. 2018;32(4):229–33.
180. Rizwan A, Jamal A, Uzzaman M, Fatima S. Case report: lady with bone pains for 5 years—parathyroid carcinoma. *BMC Res Notes*. 2018 Dec 29;11(1):617.
181. Suzuki T, Tomiie Y. Radial Fracture Due to Parathyroid Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018 Oct 11;379(15):e24.
182. Nonfunctional parathyroid cancer — a case report. *Perspectives in Surgery*. 2021 Mar 15;100(3).
183. Salcuni AS, Cetani F, Guarnieri V, Nicastro V, Romagnoli E, de Martino D, et al. Parathyroid carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec;32(6):877–89.
184. Yong TY, Li JYZ. Mediastinal parathyroid carcinoma presenting with severe skeletal manifestations. *J Bone Miner Metab*. 2010 Sep 18;28(5):591–4.
185. Betea D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 May;76(2):169–77.
186. Lenschow C, Schrägle S, Kircher S, Lorenz K, Machens A, Dralle H, et al. Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Parathyroid Carcinoma. *Ann Surg*. 2022 Feb;275(2):e479–87.

187. Radulescu D, Chis B, Donca V, Munteanu V. Brown tumors of the femur and pelvis secondary to a parathyroid carcinoma: Report of one case. *Rev Med Chil.* 2014 Jul;142(7):919–23.
188. Nguyen GN, Nguyen L Van. The pathology femoral peritrochanteric fracture with multiple brown tumor as a first sign of parathyroid cancer – A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021 Aug;85:106259.
189. Tsushima Y, Sun S, Via MA. Brown Tumors Secondary to Parathyroid Carcinoma Masquerading as Skeletal Metastases on 18F-FDG PET/CT: A Case Report. *AACE Clin Case Rep.* 2019 Jul;5(4):e230–2.
190. Parikh P, Shetty S, Rodrigues G, Bhat SN. Brown tumour mimicking skeletal metastasis. *BMJ Case Rep.* 2021 Jul 13;14(7):e243478.
191. Dagang DJT, Gutierrez JB, Sandoval MAS, Lantion-Ang FL. Multiple brown tumours from parathyroid carcinoma. *BMJ Case Rep.* 2016 Jun 29;bcr2016215961.
192. Lin X, Fan Y, Zhang Z, Yue H. Clinical Characteristics of Primary Hyperparathyroidism: 15-Year Experience of 457 Patients in a Single Center in China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Feb 25;12.
193. Xue S, Chen H, Lv C, Shen X, Ding J, Liu J, et al. Preoperative diagnosis and prognosis in 40 Parathyroid Carcinoma Patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Jul;85(1):29–36.
194. Konrade I, Dambrova G, Dambrova M. Denosumab-induced hypophosphataemia in a case of normocalcaemic primary hyperparathyroidism. *Intern Med J.* 2017 Aug;47(8):974–5.
195. Montenegro FL de M, Chammas MC, Juliano AG, Cernea CR, Cordeiro AC. Ethanol injection under ultrasound guidance to palliate unresectable parathyroid carcinoma. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2008 Jun;52(4):707–11.
196. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, et al. Cinacalcet Hydrochloride Reduces the Serum Calcium Concentration in Inoperable Parathyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Oct 1;92(10):3803–8.
197. Bradwell AR, Harvey TC. Control of hypercalcaemia of parathyroid carcinoma by immunisation. *The Lancet.* 1999 Jan;353(9150):370–3.
198. Betea D, Bradwell AR, Harvey TC, Mead GP, Schmidt-Gayk H, Ghaye B, et al. Hormonal and Biochemical Normalization and Tumor Shrinkage Induced by Anti-Parathyroid Hormone Immunotherapy in a Patient with Metastatic Parathyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3413–20.

199. Ahmad R, Hammond JM. Primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004 Aug;37(4):701–13.
200. Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T, Gøransson LG. Intact parathyroid hormone levels in renal transplant patients with normal transplant function. *Clin Transplant*. 2011 Sep;25(5):E566–70.
201. Jamal SA, Miller PD. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Densitometry*. 2013 Jan;16(1):64–8.
202. Messa P, Alfieri CM. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. In 2019. p. 91–108.
203. Williams ME. Chronic Kidney Disease/Bone and Mineral Metabolism: The Imperfect Storm. *Semin Nephrol*. 2009 Mar;29(2):97–104.
204. Naveh-Many T, Volovelsky O. Parathyroid Cell Proliferation in Secondary Hyperparathyroidism of Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 18;21(12):4332.
205. Aguilar A, Gifre L, Ureña-Torres P, Carrillo-López N, Rodríguez-García M, Massó E, et al. Pathophysiology of bone disease in chronic kidney disease: from basics to renal osteodystrophy and osteoporosis. *Front Physiol*. 2023 Jun 5;14.
206. Hung KC, Yao WC, Liu YL, Yang HJ, Liao MT, Chong K, et al. The Potential Influence of Uremic Toxins on the Homeostasis of Bones and Muscles in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2023 Jul 24;11(7):2076.
207. Salamone D, Muresan S, Muresan M, Neagoe R. Multilevel brown tumors of the spine in a patient with severe secondary hyperparathyroidism A case report and review of the literature. *Ann Ital Chir*. 2016 Mar 31;87(ePub).
208. Kazama JJ, Wakasugi M. Parathyroid Hormone and Bone in Dialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2018 Jun;22(3):229–35.
209. Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N, Juillard L, Guebre-Egziabher F, Rognant N, et al. Early Impairment of Trabecular Microarchitecture Assessed With HR-pQCT in Patients With Stage II-IV Chronic Kidney Disease. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009 Sep 23;090923081446048–24.
210. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Jul;7(1):1–59.

211. Kosowicz J, Bolko P, Swiderski A. [Results of bone scintigraphy, densitometry and radiography in secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure]. *Pol Arch Med Wewn.* 2003 Feb;109(2):125–35.
212. Ning JP, Sun M, Toru I, Etsuo Y. [The relationship between bone mineral density and secondary hyperparathyroidism bone disease]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2000 Feb 28;25(1):77–9.
213. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014 Jan;85(1):166–73.
214. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int.* 2008 Sep;74(6):721–31.
215. Ensrud KE. Renal Function and Risk of Hip and Vertebral Fractures in Older Women. *Arch Intern Med.* 2007 Jan 22;167(2):133.
216. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000 Jul;58(1):396–9.
217. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, Shiomi T, Nakai M, Hattori S. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone.* 1996 Nov;19(5):549–55.
218. Jamal SA, Chase C, Goh YI, Richardson R, Hawker GA. Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures. *American Journal of Kidney Diseases.* 2002 Apr;39(4):843–9.
219. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low Bone Mineral Density and Fractures in Long-Term Hemodialysis Patients: A Meta-Analysis. *American Journal of Kidney Diseases.* 2007 May;49(5):674–81.
220. Tsukamoto Y. [Is it possible to-predict fracture in CKD patients?]. *Clin Calcium.* 2016 Sep;26(9):1295–300.
221. West SL, Lok CE, Langsetmo L, Cheung AM, Szabo E, Pearce D, et al. Retracted: Bone Mineral Density Predicts Fractures in Chronic Kidney Disease. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2015 May 16;30(5):913–9.
222. Gómez-Islas VE, García-Fong KR, Aguilar-Fuentes RE, Hernández-Castellanos S, Pherez-Farah A, Méndez-Bribiesca SA, et al. Evaluation of bone densitometry by dual-energy x-ray

- absorptiometry as a fracture prediction tool in women with chronic kidney disease. *Bone Rep.* 2020 Dec;13:100298.
223. Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, Rader T, West SL, Jamal SA. Low bone mineral density and fractures in stages 3–5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International.* 2015 Feb 5;26(2):449–58.
 224. Yun HJ, Ryoo SR, Kim JE, Choi YJ, Park I, Shin GT, et al. Trabecular bone score may indicate chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) phenotypes in hemodialysis patients: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2020 Dec 25;21(1):299.
 225. Messa P, Alfieri CM. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. In 2019. p. 91–108.
 226. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Management of secondary hyperparathyroidism: how and why? *Clin Exp Nephrol.* 2017 Mar 2;21(S1):37–45.
 227. Singer RF. Vitamin D in Dialysis: Defining Deficiency and Rationale for Supplementation. *Semin Dial.* 2013 Jan;26(1):40–6.
 228. Miskulin DC, Majchrzak K, Tighiouart H, Muther RS, Kapoian T, Johnson DS, et al. Ergocalciferol Supplementation in Hemodialysis Patients With Vitamin D Deficiency: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2016 Jun;27(6):1801–10.
 229. Okša A, Spustová V, Krivošíková Z, Gazdíková K, Fedelešová V, Lajdová I, et al. Effects of Long-Term Cholecalciferol Supplementation on Mineral Metabolism and Calciotropic Hormones in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2008;31(5):322–9.
 230. Yeung WCG, Palmer SC, Strippoli GFM, Talbot B, Shah N, Hawley CM, et al. Vitamin D Therapy in Adults With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases.* 2023 Jun;
 231. Bover J, Massó E, Gifre L, Alfieri C, Soler-Majoral J, Fusaro M, et al. Vitamin D and Chronic Kidney Disease Association with Mineral and Bone Disorder: An Appraisal of Tangled Guidelines. *Nutrients.* 2023 Mar 24;15(7):1576.
 232. Schlosser K, Zielke A, Rothmund M. Medical and Surgical Treatment for Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Scandinavian Journal of Surgery.* 2004 Dec 3;93(4):288–97.
 233. Wolf M, Thadhani R. VITAMIN D IN HEALTH AND DISEASE: Beyond Minerals and Parathyroid Hormone: Role of Active Vitamin D in End-Stage Renal Disease. *Semin Dial.* 2005 Jul 19;18(4):302–6.

234. Ogata H, Koiwa F, Shishido K, Takahashi K, Ito H, Kinugasa E, et al. Effects of 22-Oxacalcitriol and Calcitriol on PTH Secretion and Bone Mineral Metabolism in a Crossover Trial in Hemodialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2007 Jun;11(3):202–9.
235. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Sahney S, Gales B, Wang HJ, Elashoff R, et al. Calcitriol and doxercalciferol are equivalent in controlling bone turnover, suppressing parathyroid hormone, and increasing fibroblast growth factor-23 in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2011 Jan;79(1):112–9.
236. Li XH, Feng L, Yang ZH, Liao YH. Effect of active vitamin D on cardiovascular outcomes in predialysis chronic kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology*. 2015 Oct;20(10):706–14.
237. Cozzolino M, Bernard L, Csomor PA. Active vitamin D increases the risk of hypercalcaemia in non-dialysis chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2021 Nov 8;14(11):2437–43.
238. Xu L, Wan X, Huang Z, Zeng F, Wei G, Fang D, et al. Impact of Vitamin D on Chronic Kidney Diseases in Non-Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2013 Apr 23;8(4):e61387.
239. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of Patients Undergoing Hemodialysis with Paricalcitol or Calcitriol Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jul 31;349(5):446–56.
240. Borrego Utiel FJ, Bravo Soto JA, Merino Pérez MJ, González Carmelo I, López Jiménez V, García Álvarez T, et al. Efecto de paricalcitol sobre el metabolismo mineralóseo en pacientes trasplantados renales con hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología*. 2015 Jul;35(4):363–73.
241. Liu Y, Yang Q, Chen G, Zhou T. A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety of Calcimimetic Agents in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease. *Curr Pharm Des*. 2022 Nov;28(40):3289–304.
242. Yajima A, Akizawa T, Tsukamoto Y, Kurihara S, Ito A. Impact of Cinacalcet Hydrochloride on Bone Histology in Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2008 Oct;12:S38–43.
243. Yano S, Suzuki K, Sumi M, Tokumoto A, Shigeno K, Himeno Y, et al. Bone metabolism after cinacalcet administration in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab*. 2010 Jan 23;28(1):49–54.

244. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark R V., Shapiro WB, et al. Cinacalcet HCl, an Oral Calcimimetic Agent for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005 Mar;16(3):800–7.
245. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2015 Apr;87(4):846–56.
246. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *New England Journal of Medicine*. 2012 Dec 27;367(26):2482–94.
247. Parfrey PS, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, et al. The Clinical Course of Treated Hyperparathyroidism Among Patients Receiving Hemodialysis and the Effect of Cinacalcet: The EVOLVE Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec 1;98(12):4834–44.
248. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015 Jun;26(6):1466–75.
249. Tsuruta Y, Okano K, Kikuchi K, Tsuruta Y, Akiba T, Nitta K. Effects of cinacalcet on bone mineral density and bone markers in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Feb 26;17(1):120–6.
250. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, Herman J, Lien YH, Liu W, et al. Cinacalcet Hydrochloride Is an Effective Treatment for Secondary Hyperparathyroidism in Patients With CKD Not Receiving Dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005 Jul;46(1):58–67.
251. Arenas MD, Rodelo-Haad C, de Mier MVPR, Rodriguez M. Control of hyperparathyroidism with the intravenous calcimimetic etelcalcetide in dialysis patients adherent and non-adherent to oral calcimimetics. *Clin Kidney J*. 2021 Mar 23;14(3):840–6.
252. Blair HA. Etelcalcetide: First Global Approval. *Drugs*. 2016 Dec 29;76(18):1787–92.
253. Martin KJ, Pickthorn K, Huang S, Block GA, Vick A, Mount PF, et al. AMG 416 (velcalcetide) is a novel peptide for the treatment of secondary hyperparathyroidism in a single-dose study in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2014 Jan;85(1):191–7.
254. Cunningham J, Block GA, Chertow GM, Cooper K, Evenepoel P, Iles J, et al. Etelcalcetide Is Effective at All Levels of Severity of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep*. 2019 Jul;4(7):987–94.

255. Massimetti C, Tondo M, Feriozzi S. [Long-term efficacy and safety of etelcalcetide in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism]. *G Ital Nefrol.* 2020 Oct 5;37(5).
256. Shigematsu T, Fukagawa M, Yokoyama K, Akiba T, Fujii A, Odani M, et al. Effects of the Intravenous Calcimimetic Etelcalcetide on Bone Turnover and Serum Fibroblast Growth Factor 23: Post Hoc Analysis of an Open-label Study. *Clin Ther.* 2018 Dec;40(12):2099–111.
257. Karaboyas A, Muenz D, Fuller DS, Desai P, Lin TC, Robinson BM, et al. Etelcalcetide Utilization, Dosing Titration, and Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disease (CKD-MBD) Marker Responses in US Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases.* 2022 Mar;79(3):362–73.
258. Zhu Y, Ou J, Liu X, Xie Z. Etelcalcetide versus placebo for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis: A meta-analysis of randomized controlled trials . *Clin Nephrol.* 2020 Oct 1;94(4):173–80.
259. Eidman KE, Wetmore JB. Treatment of secondary hyperparathyroidism: How do cinacalcet and etelcalcetide differ? *Semin Dial.* 2018 Sep;31(5):440–4.
260. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB, et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism. *JAMA.* 2017 Jan 10;317(2):156.
261. Massimetti C, Tondo M, Feriozzi S. [Long-term efficacy and safety of etelcalcetide in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism]. *G Ital Nefrol.* 2020 Oct 5;37(5).
262. Block GA, Chertow GM, Sullivan JT, Deng H, Mather O, Tomlin H, et al. An integrated analysis of safety and tolerability of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *PLoS One.* 2019 Mar 15;14(3):e0213774.
263. Li X, Yu L, Asuncion F, Grisanti M, Alexander S, Hensley K, et al. Etelcalcetide (AMG 416), a peptide agonist of the calcium-sensing receptor, preserved cortical bone structure and bone strength in subtotal nephrectomized rats with established secondary hyperparathyroidism. *Bone.* 2017 Dec;105:163–72.
264. Pereira LAL, Meng C, Amoedo MAG, Mendes MT de SCPF, Marques MAMP, Frazão JMMD, et al. Etelcalcetide controls secondary hyperparathyroidism and raises sclerostin levels in hemodialysis patients previously uncontrolled with cinacalcet. *Nefrología (English Edition).* 2022 Nov;

265. Khairallah P, Cherasard J, Sung J, Agarwal S, Aponte MA, Bucovsky M, et al. Changes in Bone Quality after Treatment with Etelcalcetide. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2023 Aug 14;
266. Kawata T, Tokunaga S, Murai M, Masuda N, Haruyama W, Shoukei Y, et al. A novel calcimimetic agent, evocalcet (MT-4580/KHK7580), suppresses the parathyroid cell function with little effect on the gastrointestinal tract or CYP isozymes in vivo and in vitro. *PLoS One*. 2018 Apr 3;13(4):e0195316.
267. Akizawa T, Shimazaki R, Shiramoto M, Fukagawa M. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of the Novel Calcimimetic Agent Evocalcet in Healthy Japanese Subjects: First-in-Human Phase I Study. *Clin Drug Investig*. 2018 Oct 30;38(10):945–54.
268. Akizawa T, Shimazaki R, Fukagawa M. Phase 2b study of evocalcet (KHK7580), a novel calcimimetic, in Japanese patients with secondary hyperparathyroidism undergoing hemodialysis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *PLoS One*. 2018 Oct 31;13(10):e0204896.
269. Tsuruya K, Shimazaki R, Fukagawa M, Akizawa T, Hayashi Y, Nakamoto H, et al. Efficacy and safety of evocalcet in Japanese peritoneal dialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2019 Jun 1;23(6):739–48.
270. Yokoyama K, Shimazaki R, Fukagawa M, Akizawa T. Long-Term Efficacy and Safety of Evocalcet in Japanese Patients with Secondary Hyperparathyroidism Receiving Hemodialysis. *Sci Rep*. 2019 Dec 23;9(1):6410.
271. Chen CL, Chen NC, Hsu CY, Chou KJ, Lee PT, Fang HC, et al. An Open-Label, Prospective Pilot Clinical Study of Denosumab for Severe Hyperparathyroidism in Patients With Low Bone Mass Undergoing Dialysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jul 1;99(7):2426–32.
272. Farinola N, Kanjanapan Y. Denosumab-induced hypocalcaemia in high bone turnover states of malignancy and secondary hyperparathyroidism from renal failure. *Intern Med J*. 2013 Nov;43(11):1243–6.
273. Wada Y, Iyoda M, Iseri K, Arai-Nunota N, Saito T, Hamada T, et al. Combination Therapy of Denosumab and Calcitriol for a Renal Transplant Recipient with Severe Bone Loss due to Therapy-Resistant Hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med*. 2016;238(3):205–12.
274. Miller PD, Adachi JD, Albergaria B, Cheung AM, Chines AA, Gielen E, et al. Efficacy and Safety of Romosozumab Among Postmenopausal Women With Osteoporosis and

- <scp>Mild-to-Moderate</scp> Chronic Kidney Disease. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2022 Aug 20;37(8):1437–45.
275. Sato M, Inaba M, Yamada S, Emoto M, Ohno Y, Tsujimoto Y. Efficacy of romosozumab in patients with osteoporosis on maintenance hemodialysis in Japan; an observational study. *J Bone Miner Metab*. 2021 Nov 29;39(6):1082–90.
276. Rodríguez-Ortiz ME, Pendón-Ruiz de Mier M V., Rodríguez M. Parathyroidectomy in dialysis patients: Indications, methods, and consequences. *Semin Dial*. 2019 Sep 17;32(5):444–51.
277. Lu KC, Ma WY, Yu JC, Wu CC, Chu P. Bone turnover markers predict changes in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with renal hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 May;76(5):634–42.
278. Yajima A, Ogawa Y, Takahashi HE, Tominaga Y, Inou T, Otsubo O. Changes of bone remodeling immediately after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003 Oct;42(4):729–38.
279. Schneider R, Steinmetz C, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K. Influence of Parathyroidectomy on Bone Metabolism and Bone Pain in Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *European Surgical Research*. 2018;59(1–2):35–47.
280. Ge Y, Yang G, Wang N, Zha X, Yu X, Mao H, et al. Bone metabolism markers and hungry bone syndrome after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol*. 2019 Aug 1;51(8):1443–9.
281. Ma L, Zhao S, Li Z. Effects of parathyroidectomy on bone metabolism in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017 Oct 3;77(7):527–34.
282. Lu KC, Ma WY, Yu JC, Wu CC, Chu P. Bone turnover markers predict changes in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with renal hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 May;76(5):634–42.
283. Siqueira FR de, Oliveira KC de, Dominguez WV, Truys CAM, Moysés RMA, dos Reis LM, et al. Effect of parathyroidectomy on bone tissue biomarkers and body composition in patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Nutr*. 2021 Jul 18;75(7):1126–33.
284. Bellorin-Font E, Rojas E, Martin KJ. Bone Disease in Chronic Kidney Disease and Kidney Transplant. *Nutrients*. 2022 Dec 29;15(1):167.

285. Sun L, Wang Z, Zheng M, Hang Z, Liu J, Gao X, et al. Mineral and bone disorder after kidney transplantation: a single-center cohort study. *Ren Fail.* 2023 Dec 31;45(1).
286. Sprague SM, Belozeroff V, Danese MD, Martin LP, Olgaard K. Abnormal Bone and Mineral Metabolism in Kidney Transplant Patients – A Review. *Am J Nephrol.* 2008;28(2):246–53.
287. Torregrosa JV, Ferreira AC, Cucchiari D, Ferreira A. Bone Mineral Disease After Kidney Transplantation. *Calcif Tissue Int.* 2021 Apr 25;108(4):551–60.
288. Ferreira AC, Mendes M, Silva C, Cotovio P, Aires I, Navarro D, et al. Improvement of Mineral and Bone Disorders After Renal Transplantation. *Transplantation.* 2022 May 8;106(5):e251–61.
289. Ball AM. Risk of Hip Fracture Among Dialysis and Renal Transplant Recipients. *JAMA.* 2002 Dec 18;288(23):3014.
290. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, Dworakowski E, Cremers S, Zhang C, et al. Kidney Transplantation with Early Corticosteroid Withdrawal: Paradoxical Effects at the Central and Peripheral Skeleton. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2014 Jun;25(6):1331–41.
291. Chou FF, Hsieh KC, Chen YT, Lee CT. Parathyroidectomy Followed by Kidney Transplantation Can Improve Bone Mineral Density in Patients With Secondary Hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2008 Aug 27;86(4):554–7.
292. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jun;101(6):2284–99.
293. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jun 1;105(6):1722–36.
294. Clarke BL. Bone disease in hypoparathyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2014 Jul;58(5):545–52.
295. Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V, et al. Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine.* 2020 Sep 4;69(3):485–95.
296. Cianferotti L. Classification of Hypoparathyroid Disorders. In 2019. p. 127–38.
297. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *New England Journal of Medicine.* 2019 May 2;380(18):1738–47.
298. Cusano NE, Rubin MR, Williams JM, Agarwal S, Tabacco G, Tay D, et al. Changes in Skeletal Microstructure Through Four Continuous Years of rhPTH(1–84) Therapy in Hypoparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2020 Jul 26;35(7):1274–81.

299. Harsløf T, Rolighed L, Rejnmark L. Huge variations in definition and reported incidence of postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review. *Endocrine*. 2019 Apr 20;64(1):176–83.
300. Asari R. Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy. *Archives of Surgery*. 2008 Feb 1;143(2):132.
301. Nagel K, Hendricks A, Lenschow C, Meir M, Hahner S, Fassnacht M, et al. Definition and diagnosis of postsurgical hypoparathyroidism after thyroid surgery: meta-analysis. *BJS Open*. 2022 Sep 2;6(5).
302. Simões CA, Costa MK, Comerlato LB, Ogusco AA, Araújo Filho V, Dedivitis RA, et al. A Case of “Late” Postsurgical Hypoparathyroidism. *Case Rep Endocrinol*. 2017;2017:1–2.
303. Halperin I, Nubiola A, Vendrell J, Vilardell E. Late-onset hypocalcemia appearing years after thyroid surgery. *J Endocrinol Invest*. 1989 Jun 11;12(6):419–20.
304. KAKAVA K, TOURNIS S, MAKRIS K, PAPADAKIS G, KASSI E, DONTAS I, et al. Identification of Patients at High Risk for Postsurgical Hypoparathyroidism. *In Vivo (Brooklyn)*. 2020 Aug 31;34(5):2973–80.
305. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid*. 2018 Jul;28(7):830–41.
306. Melikyan AA, Menkov AV. Postoperative Hypoparathyroidism: Prognosis, Prevention, and Treatment (Review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2020 Apr;12(2):101.
307. Langdahl BL, Mortensen L, Vesterby A, Eriksen EF, Charles P. Bone histomorphometry in hypoparathyroid patients treated with vitamin D. *Bone*. 1996 Feb;18(2):103–8.
308. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Sliney J, et al. Dynamic and Structural Properties of the Skeleton in Hypoparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008 Dec;23(12):2018–24.
309. Rubin MR, Dempster DW, Kohler T, Stauber M, Zhou H, Shane E, et al. Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism. *Bone*. 2010 Jan;46(1):190–5.
310. Abugassa S, Nordenström J, Eriksson S, Sjöden G. Bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Jun;76(6):1617–21.
311. Cusano NE, Nishiyama KK, Zhang C, Rubin MR, Boutroy S, McMahon DJ, et al. Noninvasive Assessment of Skeletal Microstructure and Estimated Bone Strength in Hypoparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016 Feb;31(2):308–16.

312. Silva BC, Rubin MR, Cusano NE, Bilezikian JP. Bone imaging in hypoparathyroidism. *Osteoporosis International*. 2017 Feb 30;28(2):463–71.
313. Chan FKW, Tiu SC, Choi KL, Choi CH, Kong APS, Shek CC. Increased Bone Mineral Density in Patients with Chronic Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul;88(7):3155–9.
314. Chen Q, Kaji H, Iu MF, Nomura R, Sowa H, Yamauchi M, 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 Oct;88(10):4655–8.
315. Cipriani C, Abraham A, Silva BC, Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. Skeletal changes after restoration of the euparathyroid state in patients with hypoparathyroidism and primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2017 Feb 18;55(2):591–8.
316. Starr JR, Tabacco G, Majeed R, Omeragic B, Bandeira L, Rubin MR. PTH and bone material strength in hypoparathyroidism as measured by impact microindentation. *Osteoporosis International*. 2020 Feb 13;31(2):327–33.
317. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015 Sep 31;30(9):1738–44.
318. Mendonça ML, Pereira FA, Nogueira-Barbosa MH, Monsignore LM, Teixeira SR, Watanabe PC, et al. Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density. *BMC Endocr Disord*. 2013 Dec 3;13(1):1.
319. Cipriani C, Minisola S, Bilezikian JP, Diacinti D, Colangelo L, Piazzolla V, et al. Vertebral Fracture Assessment in Postmenopausal Women With Postsurgical Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Apr 23;106(5):1303–11.
320. Saha S, Mannar V, Kandasamy D, Sreenivas V, Goswami R. Vertebral fractures, trabecular bone score and their determinants in chronic hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2022 May 19;45(9):1777–86.
321. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical Hypoparathyroidism-Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014 Nov;29(11):2504–10.

322. Ahn SH, Lee YJ, Hong S, Park JW, Jeon YJ, Yoo B, et al. Risk of Fractures in Thyroid Cancer Patients With Postoperative Hypoparathyroidism: A Nationwide Cohort Study in Korea. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2023 Sep 5;38(9):1268–77.
323. Laway BA, Goswami R, Singh N, Gupta N, Seith A. Pattern of bone mineral density in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Feb 22;0(0):060222010233008.
324. Underbjerg L, Malmstroem S, Sikjaer T, Rejnmark L. Bone Status Among Patients With Nonsurgical Hypoparathyroidism, Autosomal Dominant Hypocalcaemia, and Pseudohypoparathyroidism: A Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018 Mar;33(3):467–77.
325. Chawla H, Saha S, Kandaswamy D, Sharma R, Sreenivas V, Goswami R. Vertebral fractures and bone mineral density in patients with idiopathic hypoparathyroidism on long term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov 4;jc.2016-3292.
326. Pal R, Bhadada SK, Mukherjee S, Banerjee M, Kumar A. Fracture risk in hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2021 Nov 22;32(11):2145–53.
327. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker R V., et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun 1;101(6):2273–83.
328. Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol*. 2002 Feb 1;215–22.
329. Stamm B, Blaschke M, Wilken L, Wilde D, Heppner C, Leha A, et al. The Influence of Conventional Treatment on Symptoms and Complaints in Patients With Chronic Postsurgical Hypoparathyroidism. *JBMR Plus*. 2022 Feb;6(2).
330. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun 1;101(6):2313–24.
331. Rubin MR, Sliney J, McMahon DJ, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporosis International*. 2010 Nov 22;21(11):1927–34.

332. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, Heickendorff L, Mosekilde L. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: A randomized, placebo-controlled study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011 Oct;26(10):2358–70.
333. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Zhang C, Ives R, Tulley A, et al. Therapy of Hypoparathyroidism with PTH(1–84): A Prospective Four-Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):137–44.
334. Rubin MR, Dempster DW, Sliney Jr. J, Zhou H, Nickolas TL, Stein EM, et al. PTH(1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011 Nov;26(11):2727–36.
335. Sikjaer T, Rejnmark L, Thomsen JS, Tietze A, Brüel A, Andersen G, et al. Changes in 3-dimensional bone structure indices in hypoparathyroid patients treated with PTH(1-84): A randomized controlled study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012 Apr;27(4):781–8.
336. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, 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 Dec;1(4):275–83.
337. Lakatos P, Bajnok L, Lagast H, Valkusz Z. An Open-Label Extension Study of Parathyroid Hormone Rhpth(1-84) in Adults with Hypoparathyroidism. *Endocrine Practice*. 2016 May;22(5):523–32.
338. Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, Bone H, Denham D, Levine MA, et al. Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;104(11):5136–47.
339. Rubin MR, Zhou H, Cusano NE, Majeed R, Omeragic B, Gomez M, et al. The Effects of Long-term Administration of rhPTH(1-84) in Hypoparathyroidism by Bone Histomorphometry. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018 Nov 16;33(11):1931–9.
340. Agarwal S, McMahon DJ, Chen J, Brossfield A V., Fernando J, Bilezikian JP, et al. The Clinical and Skeletal Effects of <sc>Long-Term</sc> Therapy of Hypoparathyroidism With <sc>rhPTH</sc> (1-84). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2023 Apr;38(4):480–92.
341. Puliani G, Hasenmajer V, Simonelli I, Sada V, Pofi R, Minnetti M, et al. Safety and Efficacy of <sc>PTH</sc> 1-34 and 1-84 Therapy in Chronic Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis of Prospective Trials. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2022 Jul 20;37(7):1233–50.

342. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA*. 1996 Aug 28;276(8):631–6.
343. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler Jr. GB. A Randomized, Cross-Over Trial of Once-Daily Versus Twice-Daily Parathyroid Hormone 1–34 in Treatment of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Oct 1;83(10):3480–6.
344. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz B, Cutler GB. Effects of Once *Versus* Twice-Daily Parathyroid Hormone 1–34 Therapy in Children with Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep 1;93(9):3389–95.
345. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, 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 Sep;88(9):4214–20.
346. Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GB. Long-Term Treatment of 12 Children with Chronic Hypoparathyroidism: A Randomized Trial Comparing Synthetic Human Parathyroid Hormone 1-34 versus Calcitriol and Calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun 1;95(6):2680–8.
347. Winer KK, Ye S, Ferré EMN, Schmitt MM, Zhang B, Cutler GB, 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 Aug;149:115977.
348. Winer KK, Fulton KA, Albert PS, Cutler GB. Effects of Pump versus Twice-Daily Injection Delivery of Synthetic Parathyroid Hormone 1-34 in Children with Severe Congenital Hypoparathyroidism. *J Pediatr*. 2014 Sep;165(3):556-563.e1.
349. Haider A, Symczyk O, Couso Y, Cater T, Bryan S. Desperate Times Call for Desperate Measures: Use of Continuous Subcutaneous 1-34 PTH Infusion for Postsurgical Hypoparathyroidism. *Case Rep Endocrinol*. 2021 Mar 9;2021:1–4.
350. Gafni RI, Brahim JS, Andreopoulou P, Bhattacharyya N, Kelly MH, Brillante BA, et al. Daily parathyroid hormone 1-34 replacement therapy for hypoparathyroidism induces marked changes in bone turnover and structure. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012 Aug;27(8):1811–20.
351. Holten-Andersen L, Pihl S, Rasmussen CE, Zettler J, Maitro G, Baron J, et al. Design and Preclinical Development of TransCon PTH, an Investigational Sustained-Release PTH Replacement Therapy for Hypoparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019 Nov 9;34(11):2075–86.

352. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz B, Cutler GB. Effects of Once *Versus* Twice-Daily Parathyroid Hormone 1–34 Therapy in Children with Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep 1;93(9):3389–95.
353. Winer KK, Fulton KA, Albert PS, Cutler GB. Effects of Pump versus Twice-Daily Injection Delivery of Synthetic Parathyroid Hormone 1-34 in Children with Severe Congenital Hypoparathyroidism. *J Pediatr*. 2014 Sep;165(3):556-563.e1.
354. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler Jr. GB. A Randomized, Cross-Over Trial of Once-Daily Versus Twice-Daily Parathyroid Hormone 1–34 in Treatment of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Oct 1;83(10):3480–6.
355. Karpf DB, Pihl S, Mourya S, Mortensen E, Kovoov E, Markova D, et al. A Randomized <scp>Double-Blind Placebo-Controlled First-In-Human</scp> Phase 1 Trial of <scp>TransCon PTH</scp> in Healthy Adults. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020 Aug 16;35(8):1430–40.
356. Khan AA, Rejnmark L, Rubin M, Schwarz P, Vokes T, Clarke B, et al. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan 1;107(1):e372–85.
357. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, et al. Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With <scp>TransCon PTH</scp> in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 <scp>PaTHway</scp> Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2023 Jan 12;38(1):14–25.

Παράρτημα

Σύντμηση	Επεξήγηση
aBMD	(areal Bone Mineral Density) Περιοχική Οστική Πυκνότητα
ALP	(Alkaline phosphatase) Αλκαλική Φωσφατάση
APECED	Autoimmune polyendocrinopathy and candidiasis with ectodermal dystrophy syndrome
BMD	(Bone mineral density) Οστική Πυκνότητα
BMPs	(Bone morphogenetic proteins) Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες
BTMs	(Bone Turnover Markers) Δείκτες οστικού μεταβολισμού
CaSR	(Calcium Sensing Receptor) Υποδοχέας ευαίσθητος στο ασβέστιο
CDKN1B	(Cyclin-dependent kinase inhibitor) Αναστολέας της κινάσης εξαρτώμενης από την κυκλίνη
CKD	(Chronic kidney disease) Χρόνια νεφρική νόσος
CKD-MBD	(Chronic kidney disease-mineral and bone disorder) Χρόνια νεφρική νόσος-διαταραχές οστών και μετάλλων
CTX	(C-terminal telopeptide) Καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο
DAG	Διακυλογλυκερόλη
DXA	(Dual energy x-ray absorptiometry) Απορροφησιομετρία με διπλοενεργειακή δέσμη φωτονίων
FGF23	(Fibroblast growth factor 23) Ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας 23
FNA	(Fine needle aspiration) Αναρρόφηση με λεπτή βελόνη
HPHPT	(Hypercalcemic primary hyperparathyroidism) Υπερασβεστιαϊκός πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

HPT-JT syndrome	(Hyperparathyroidism-Jaw tumor syndrome) Σύνδρομο υπερπαραθυρεοειδισμού-όγκου γνάθου
HRpQCT	(High resolution peripheral quantitative computed tomography) Υψηλής ανάλυσης περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία
HypoPTH	(Hypoparathyroidism) Υποπαραθυρεοειδισμός
InsP3	1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη
M-CSF	(Macrophage colony-stimulating factor) Παράγοντας διέγερσης μακροφάγων
MEN	(Multiple endocrine neoplasia) Σύνδρομο Πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας
MSCs	(Mesenchymal stem cells) Μεσεγχυματικά αρχέγονα κύτταρα
MTC	(Medullary thyroid cancer) Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς
NPHT	(Normocalcemic primary hyperparathyroidism) Νορμοασβεστιαϊμικός πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
NsHypoPTH	(Non-surgical hypoparathyroidism) Μη-χειρουργικός υποπαραθυρεοειδισμός
NTX	(N-terminal telopeptide) Αμινοτελικό τελοπεπτίδιο
OPG	(Osteoprotegerin) Οστεοπροτεγερίνη
PH	(Postsurgical Hypoparathyroidism) Μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός
PHPT	(Primary hyperparathyroidism) Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
PIP2	4,5-διφωσφορική-φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη
PKC	(Protein kinase C) Πρωτεϊνική κινάση C
PLC	(Phospholipase C) Φωσφολιπάση C
PTH	(Parathyroid hormone) Παραθορμόνη

PTH1R	(Parathyroid hormone receptor 1) Υποδοχέας 1 της παραθορμόνης
PTX	(Parathyroidectomy) Παραθυρεοειδεκτομή
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand
rhPTH	(Recombinant human PTH) Ανθρώπιος ανασυνδυασμένη παραθορμόνη
SERM	(Selective estrogen receptor modulator) Εκλεκτικός τροποποιητής του υποδοχέα των οιστρογόνων
SHPT	(Secondary hyperparathyroidism) Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
TBS	Trabecular bone score
THPT	(Tertiary hyperparathyroidism) Τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός
TRAP5b	Tartrate resistant acid phosphatase 5b
vBMD	(Volumetric Bone Mineral Density) Ογκομετρική οστική πυκνότητα
VDRA	(Vitamin D receptor activator) Ενεργοποιητής του υποδοχέα της βιταμίνης D
VDR	(Vitamin D receptor) Υποδοχέας της βιταμίνης D
VFA	(Vertebral fracture assessment) Αξιολόγηση μορφομετρίας σπονδυλικής στήλης