

Послеоперационный гипопаратиреоз

Расширенный реферат статьи Lorente-Poch L., Sancho J.J., Muñoz-Nova J.L., Sánchez-Velázquez P., Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy // *Gland Surg*, 2015, Vol. 4, № 1, 82–90.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч

Краткий обзор. Синдром острой и хронической недостаточности паращитовидных желез является наиболее частым осложнением тотальной тиреоидэктомии. Стойкий гипопаратиреоз существенно снижает качество жизни пациентов вследствие необходимости пожизненного приема лекарственных средств и регулярных визитов к врачу, что, в свою очередь, требует немалых материальных затрат. Распространенность этого состояния несколько занижена в связи с отсутствием четких критериев диагностики и существующих конфликтов интересов при описании случаев. Цель настоящего обзора заключается в попытке точно определить различные синдромы, связанные с недостаточностью паращитовидных желез на основе наблюдения и лечения пациентов с гипокальциемией (< 8 мг/дл в первые сутки) после впервые проведенной тиреоидэктомии по поводу рака или зоба в нашем отделении. Острый и отсроченный гипопаратиреоз после тиреоидэктомии может проявляться тремя метаболическими синдромами: (I) постоперационной гипокальциемией $Ca < 8$ мг/дл (< 2 ммоль/л) в первые 24 часа и требующей заместительной терапии кальцием и витамином D на момент выписки из стационара; (II) транзиторным гипопаратиреозом в виде сниженных концентраций интактного ПТГ (иПТГ) (< 13 пг/мл) и/или потребности в терапии кальцием и витамином D в течение 4–6 недель после операции; (III) стойким гипопаратиреозом со снижением концентраций иПТГ (< 13 пг/мл) и потребностью в терапии кальцием и витамином D в течение года после операции. Каждый из этих синдромов имеет разные варианты развития и требует разного подхода в лечении.

Послеоперационная гипокальциемия — самое частое осложнение тотальной тиреоидэктомии [1–4], снижающее качество жизни пациентов вследствие необходимости пожизненного приема лекарственных средств и регулярных визитов к врачу, что требует немалых материальных затрат. В недавно проведенном опросе среди 374 пациентов со стойким гипопаратиреозом (> 80 % после тиреоидэктомии) 75 % респондентов испытывали не менее 10 симптомов, несмотря на адекватную заместительную терапию, почти 80 % обращались за скорой медицинской помощью или нуждались в госпитализации и 85 % страдали от невозможности выполнять повседневную работу по дому [5].

Распространенность послеоперационной паратиреоидной недостаточности

Примерная распространенность послеоперационной гипокальциемии и стойкого гипопаратиреоза, согласно данным последнего метаанализа [6], варьирует от 19 до 38 % и от 0 до 3 % соответственно. Однако эти показатели могут быть занижены вследствие причин, приведенных в табл. 1.

Национальные регистры и крупные многоцентровые исследования показали, что частота развития стойкого гипопаратиреоза намного выше, чем сообщается из отдельных медицинских учреждений, и варьирует от 6 до 12 % (табл. 2). По результатам четвертого Национального аудита Британской ассоциации эндокринных хирургов и хирургов-тиреоидологов (BAETS) [11], частота стойкого гипопаратиреоза после тиреоидэктомии составила 12,1 %, а в Скандинавском регистре тиреоидной и паратиреоидной хирургии — 6,4 % [13]. В многоцентровом исследовании в Германии распространенность этого состояния составила 9 % [8], и похожие результаты получены среди пациентов с раком щитовидной железы в США [7]. В некоторых из этих регистров истинная частота развития гипопаратиреоза может быть недооценена из-за невозможности получить информацию обо всех пациентах. Например, в регистре BAETS 2012 у 25 % пациентов отсутствовали отдаленные данные о заместительной терапии кальцием и витамином D [11].

Как следует из табл. 2, в определениях гипопаратиреоза и осо-

бенно послеоперационной гипокальциемии существуют большие разночтения. Примерно половина исследований, посвященных этому вопросу, определяют послеоперационную гипокальциемию как потребность в заместительной терапии кальцием и витамином D, а другая половина — как низкие концентрации кальция в течение 24 часов после операции. В большинстве работ первичный гипопаратиреоз также определяется как потребность в препаратах кальция и витамина D в течение 6 месяцев после хирургического лечения [8–12]. Некоторые авторы [14–16] обращают внимание на отсутствие четких критериев диагноза послеоперационной гипокальциемии и гипопаратиреоза.

Хирурги не только недооценивают распространенность послеоперационного гипопаратиреоза, но и его влияние на качество жизни пациентов [5, 17]. Помимо рецидивирующих симптомов гипокальциемии, при стойком гипопаратиреозе существует риск развития почечной недостаточности, кальцинирования базальных ганглиев, нейропсихических нарушений и склонность к инфекциям [18, 19].

Таблица 1. Причины недооценки распространенности гипокальциемии и гипопаратиреоза

Отсутствие четких дефиниций
Конфликты интересов
Вариабельность референсных значений среди лабораторий
Время забора крови после операций
Большое количество вмешательств на щитовидной железе, включаемых в анализ
Смешение разных случаев
Небольшие выборки
Неполные данные национальных аудитов
Разные подходы к заместительной терапии кальцием и витамином D
Короткий или неполный период наблюдения
Наблюдение пациентов осуществляют терапевты, а не лечащие хирурги

Этиология и патогенез ятрогенного гипопаратиреоза

Согласно общему мнению основная причина развития гипокальциемии заключается в острой паратиреоидной недостаточности вследствие уменьшения объема функционирующей паренхимы околощитовидных желез [1, 20]. Сниженная секреция ПТГ приводит к развитию гипокальциемии за счет подавления резорбции костной ткани и уменьшения синтеза 1,25-дигидроксивитамина D в почках и нарушения всасывания кальция в кишечнике [21]. В пользу этой гипотезы свидетельствует наблюдаемое в раннем послеоперационном периоде снижение концентраций иПТГ и концентраций кальция до уровня ниже 8 мг/дл [22–24]. По мнению некоторых исследований, уровень иПТГ < 10 пг/мл через 4 часа после тиреоидэктомии является хорошим предиктором развития гипокальциемии (Са < 8 мг/дл) в течение 24 часов [22, 24].

В ходе хирургического вмешательства паращитовидные железы могут подвергаться механической или термической травме, повреждениям вследствие нарушения венозного оттока, случайному удалению и аутоотрансплантации [8, 9]. Уменьшение количества функционирующих паращитовидных желез при тиреоидэктомии вследствие случайной паратиреоидэктомии [1, 25–29] или аутоотрансплантации [9, 10, 20, 30, 31] описываются как ведущие причины острого гипопаратиреоза. Но эти причины пока недостаточно подтверждаются результатами биохимических исследований [32]. Другими возможными факторами развития послеоперационной гипокальциемии являются гемоделиция, усиленная экскреция кальция с мочой вследствие хирургического стресса, высвобождение кальцитонина при манипуляциях с щитовидной железой, дефицит витамина D и «синдром голодных костей» [14].

Определение синдрома паратиреоидной недостаточности в госпитале дель Мар

Послеоперационная гипокальциемия

Существует консенсус, что диагностика и лечение послеоперационной гипокальциемии должны предшествовать развитию клинических симптомов, для чего необходимо контролировать уровни иПТГ и/или кальция. Некоторые специалисты предлагают назначать препараты кальция и витамина D всем пациентам после тиреоидэктомии в качестве превентивной меры, не задумываясь о биохимических параметрах [33]. Однако в некоторых регистрах применение препаратов кальция и витамина D является суррогатным маркером гипопаратиреоза [8–10].

Пороговые значения уровня кальция и время забора крови сильно различаются в разных центрах. Большинство авторов [1, 22, 26, 27, 34] соглашаются с тем, что биохимическим маркером гипокальциемии является снижение концентрации кальция ниже 8 мг/дл или 2 ммоль/л. Определение общего кальция сыворотки недорого, результаты легко интерпретировать и более надежно, чем определение ионизированного кальция, уровень которого зависит от условий забора крови, условий транспортировки и pH. Симптомы гипокальциемии редко развиваются при уровне кальция выше 8 мг/дл (2 ммоль/л). Другие авторы [20, 35] определя-

Таблица 2. Распространенность и определение гипокальциемии и стойкого гипопаратиреоза в национальных регистрах и крупных исследованиях

Исследование	Год	Число операций	Послеоперационная гипокальциемия			Время забора крови	Частота стойкого гипопаратиреоза	Определение	Время постановки диагноза
			распространенность	определение	значение				
Hundahl et al. [7]	2000	1926 ПТ	Нет	Нет данных	Нет данных	Не указано	12,4 %	Нет	Нет данных
Thomusch et al. [8]	2003	5846 ВТ	24 %	Терапия кальцием и витамином D в стационаре	Нет данных	Не указано	9 %	Неопределяемый ПТГ, терапия кальцием или витамином D	Через 6 мес.
Шведский регистр [9]	2008	1648 ВТ	9,9 %	Терапия кальцием и/или витамином D при выписке	Не указано	1 день	4,4 %	Терапия кальцием и/или витамином D	Через 6 мес.
Шведский регистр [10] (болезнь Грейвса)	2012			Терапия кальцием и/или витамином D при выписке			4,3 %	Терапия кальцием и/или витамином D	Через 6 мес.
ВАETS 4 Национальный аудит [11]	2012	3788 ПТ	27,4 %	Са сыворотки < 2,1 ммоль/л	1 день		12,1 %	Терапия кальцием и/или витамином D	Через 6 мес.
Duclos et al. [12]	2012	2669 ПТ	Нет данных	Са сыворотки < 2,1 ммоль/л	48 часов		2,6 %	Прием Кальция и/или витамина D	Через 6 мес.

ПТ — тотальная тиреоидэктомия; ВТ — двусторонняя тиреоидэктомия.



Рис. 1. Временные точки, используемые для оценки и классификации гипопаратиреоза после тиреоидэктомии в госпитале дель Мар

ют гипокальциемию как снижение уровня сывороточного кальция ниже 1,8 или 1,9 ммоль/л; при этом существует риск сниженной диагностики, поскольку симптомы гипокальциемии могут развиться уже при уровне кальция менее 2 ммоль/л. Наконец, повышение порогового диагностического уровня до 2,1 ммоль/л [36] может привести к гипердиагностике гипокальциемии и назначению необоснованной терапии.

Для оценки истинной частоты развития гипокальциемии важно и время определения уровня кальция после тиреоидэктомии: чем раньше проведен забор крови, тем будет ниже частота гипокальциемии. С другой стороны, если провести анализ слишком поздно, у пациента могут развиться тяжелые симптомы гипокальциемии. По этой причине мы придерживаемся распространенной тактики определения гипокальциемии как снижение концентрации сывороточного кальция ниже 8 мг/дл (2 ммоль/л) в течение первых 24 часов после тиреоидэктомии [26] и активно назначаем препараты кальция и кальцитриол до развития гипокальциемии. Это позволяет выписывать пациентов из стационара на следующий день и минимизирует лечение у нормокальциемических пациентов.

Кроме этого, мы рекомендуем на следующее утро после операции исследовать концентрацию иПТГ. Это позволяет оценить функцию паращитовидных желез и служит референсным показателем для последующего наблюдения за пациентами. Если уровень иПТГ низкий или неопределимый, продолжается терапия кальцием и кальцитриолом в течение недели, до следующего амбулаторного визита пациента. Мы наблюдаем всех пациентов с послеоперационной гипокальциемией с регулярным измерением уровня сывороточного кальция и иПТГ до полного выздоровления или установления диагноза стойкого гипопаратиреоза [26] (рис. 1).

Транзиторный гипопаратиреоз
Восстановление функции паращитовидных желез можно ожидать у двух третей пациентов с послеоперационной гипокальциемией, обычно в течение месяца после тиреоидэктомии. Пациенты, нуждающиеся в лечении дольше этого периода, расцениваются как страдающие от транзиторного гипопаратиреоза. Promberger и соавт. [37] предложили концепцию транзиторного гипопаратиреоза как потребность в заместительной терапии в течение двух не-

дель после тиреоидэктомии. Возможно, это слишком короткий период времени для полного восстановления функции паращитовидных желез. Hallgrimsson [10] и Bergenfelz [9] оценивали транзиторный гипопаратиреоз через 6 недель после операции по потребности в приеме витамина D и препаратов кальция. Мы также предлагаем ставить диагноз транзиторного гипопаратиреоза по сниженным концентрациям иПТГ (< 13 пг/мл) и/или потребности в кальции и кальцитриоле через 4–6 недель после тиреоидэктомии [26].

Если гипопаратиреоз сохраняется через месяц после операции, вероятность восстановления функции паращитовидных желез через год составляет 75 %. Шансы на ее восстановление больше, если иПТГ даже незначительно, но определяется (4–14 пг/мл), чем если не определяется совсем [26] (рис. 2).

Стойкий гипопаратиреоз
Стойкий гипопаратиреоз определяется как потребность в заместительной терапии на протяжении 6 месяцев [21] или года после тиреоидэктомии [1, 26]. Мы предлагаем использовать для диагностики срок в один год, поскольку, по нашим данным, у 20 % пациентов с транзиторным гипопара-

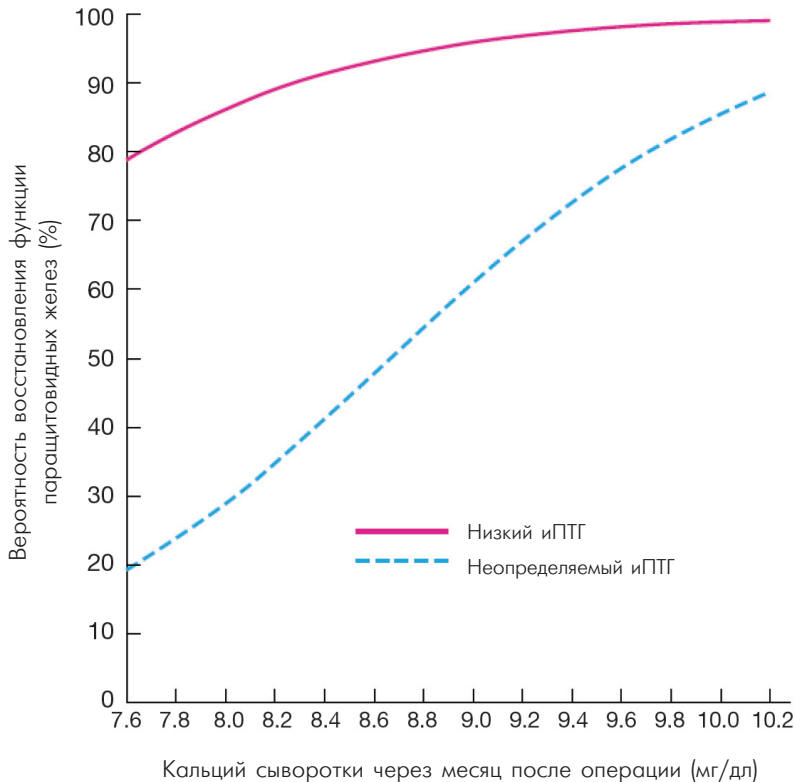


Рис. 2. Вероятность восстановления функции паращитовидных желез у пациентов с транзиторным гипопаратиреозом в зависимости от концентраций Ca и иПТГ через месяц после тотальной тиреоидэктомии. Приводится с разрешения [26]

тиреозом выздоровление наступает спустя 6 месяцев после операции. Мы также предлагаем разделить синдром стойкого гипопаратиреоза на три категории:

- 1) апаратиреоз (иПТГ не определяется, высокое содержание фосфата в крови);
- 2) гипопаратиреоз (сниженное содержание иПТГ, нормальное содержание фосфата);
- 3) относительная недостаточность паратгормона (нормальный уровень иПТГ, но недостаточный для поддержания нормального уровня кальция в сыворотке).

Апаратиреоз всегда требует заместительной терапии витамином D, гипопаратиреоз часто можно компенсировать приемом только солей кальция, а относительная недостаточность паратгормона развивается у пациентов с нарушенным всасыванием кальция (на фоне приема бифосфонатов, после резекции кишечника или шунтирующих операций желудка). В одном исследовании было показано, что у некоторых пациентов после тиреоидэктомии остается нару-

шенным ответ паращитовидных желез на стимулированную гипокальциемию, несмотря на нормальные уровни иПТГ [38].

Нет однозначного мнения о том, какой препарат витамина D лучше подходит для заместительной терапии. Мы отдаем предпочтение кальциферолу благодаря его дешевизне, отсутствию нефротоксичности и удобству приема (терапию можно начинать с одной ампулы по 10000 МЕ (226 мг) два раза в неделю). После установления диагноза стойкого гипопаратиреоза пациенты должны два раза в год проходить обследование с определением уровней общего кальция, иПТГ, 1,25-гидроксивитамина D для коррекции терапии во избежание гипо- и гиперкальциемии.

Факторы риска послеоперационного гипопаратиреоза

Послеоперационная гипокальциемия

В недавно проведенном метаанализе [6] в качестве предикторов транзиторной гипокальциемии указы-

вались такие биохимические параметры, как концентрация кальция перед операцией, периоперативные уровни иПТГ и 25-гидроксивитамина D, а также послеоперационные концентрации магния. Другими дополнительными факторами оказались рецидивирование зоба и кровотечение. Болезнь Грейвса [8,39] и рак щитовидной железы [30] чаще осложняются послеоперационной гипокальциемией. Гипокальциемия также чаще развивается у лиц молодого возраста и у женщин [8, 39, 40].

Более низкие периоперативные уровни или большее снижение концентрации кальция после операции [34, 40, 41], более низкая концентрация иПТГ после операции [31,41,42] и выраженное его снижение во время [22, 41] и после операции [43–45] рассматриваются как биохимические маркеры послеоперационной гипокальциемии. К этим факторам также относятся дефицит витамина D до операции [34, 46], низкое содержание магния после операции [47], повышение концентраций щелочной фосфатазы и маркеров костного обмена [34, 40], что является проявлением «синдрома голодных костей».

Что касается хирургических факторов, риск развития гипокальциемии после операции связан с диссекцией лимфоузлов центральной группы [3, 9, 26, 27], повторными операциями и кровотечениями в ходе операции [9, 10]. Некоторые авторы также указывают, что гипокальциемия чаще развивается в небольших больницах, где работает менее опытный персонал [10]. Что касается техники оперативных вмешательств, мы всегда ищем паращитовидные железы в местах их типичного расположения. Некоторые авторы считают, что эта мера не влияет на частоту послеоперационной гипокальциемии [10, 44], другие же описывают ее как фактор риска [31, 48, 49].

Транзиторный гипопаратиреоз

Транзиторный гипопаратиреоз связан с количеством удаленной ткани щитовидной железы, диссекцией лимфатических узлов, повторными операциями в связи с кровоте-

чениями, раневыми инфекциями, малым количеством паращитовидных желез и их аутоотрансплантацией.

Многофакторный анализ собственных данных [32] показал, что транзиторный гипопаратиреоз четко связан с количеством паращитовидных желез, оставленных *in situ*: удаленных + аутоотрансплантационных. На это не оказывали влияния демографические, биохимические параметры и объем операции. Распространенность транзиторного гипопаратиреоза в два раза выше у пациентов с аутоотрансплантацией паращитовидных желез. Существует линейная зависимость между количеством паращитовидных желез, оставленных *in situ*, и частотой транзиторного гипопаратиреоза [32].

Стойкий гипопаратиреоз

Несмотря на все попытки предсказать вероятность развития стойкого гипопаратиреоза на основании биохимических показателей при выписке, остается фактом то, что ни один из этих показателей не является надежным предиктором [50, 51]. Уровень кальция сыворотки ниже 1,88 ммоль/л через 24 часа после операции, и идентификация меньшего количества паращитовидных желез в ходе хирургического вмешательства [1, 8], повторные операции по поводу кровотечений [10], болезнь Грейвса [52] рассцениваются как независимые предикторы стойкого гипопаратиреоза [6]. По нашим данным [32], наилучшими предикторами восстановления уровня иПТГ были количество оставленных *in situ* паращитовидных желез и сывороточными концентрациями кальция через месяц после операции (см. далее).

Остается спорным вопрос о том, может ли аутоотрансплантация паращитовидных желез предотвратить развитие стойкого гипопаратиреоза. Все авторы едины во мнении, что аутоотрансплантация сопровождается большей частотой послеоперационной гипокальциемии, но некоторые приводят доказательства

того, что она препятствует стойкому гипопаратиреозу [4, 53–57]. В других исследованиях продемонстрирована сильная корреляционная связь между аутоотрансплантацией паращитовидных желез и частотой стойкого гипопаратиреоза [1, 20, 26, 30].

По нашему опыту аутоотрансплантация паращитовидных желез в грудно-ключично-сосцевидную мышцу с использованием техники фрагментирования ткани, предложенной Olson [4], привела к трехкратному увеличению частоты стойкого гипопаратиреоза: 3 % в контрольной группе против 9 % в группе с трансплантацией. Интересно отметить, что у пациентов с тремя паращитовидными железами, оставленными *in situ*, частота стойкого гипопаратиреоза оказалась такой же, как у пациентов с пересаженной или обнаруженной в патологическом материале четвертой железой.

Вероятность восстановления функции паращитовидных желез

Послеоперационная гипокальциемия обычно (более чем в 60–70 % случаев) — явление преходящее, и сывороточные концентрации кальция восстанавливаются через месяц после оперативного вмешательства. Если спустя месяц пациент по-прежнему нуждается в терапии препаратами кальция и кальцитриолом, вероятность развития стойкого гипопаратиреоза составляет 25 %. Клинические и хирургические факторы (возраст, пол, объем операции, диагноз) имеют меньшее прогностическое значение, чем нормальный уровень кальция и определяемые концентрации иПТГ через месяц после операции [26]. Более высокие концентрации кальция, связанные с более высокими дозами препаратов кальция и витамина D, способствуют восстановлению функции оставшихся паращитовидных желез. Мы описали этот феномен как «паратиреоидный отдых» в условиях нормального или повышенного уровня кальция (рис. 2) [32].

Заключение

Подход к лечению послеоперационного гипопаратиреоза может улучшиться, если понять три его биохимических варианта. При выписке пациентам с гипокальциемией рекомендуется назначать заместительную терапию препаратами кальция и витамина D. Определяемые концентрации иПТГ, все паращитовидные железы, оставленные *in situ*, и высокий уровень кальция в сыворотке через месяц после операции повышают вероятность выздоровления от транзиторного гипопаратиреоза. Лечение стойкого гипопаратиреоза зависит от уровней иПТГ. Апаратиреоз с неопределяемым иПТГ требует назначения витамина D, а при низких или нормальных уровнях иПТГ можно ограничиться назначением солей кальция. Следует учитывать, что сопутствующие состояния мальабсорбции или терапия бифосфонатами может также вызывать относительную недостаточность паращитовидных желез.

Литература

1. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome // World J Surg, 1998; 22: 718–24.
2. Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy // Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002; 128: 389–92.
3. Abboud B, Sargi Z, Akkam M, et al. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia // J Am Coll Surg, 2002; 195: 456–61.
4. Olson JA Jr, DeBenedetti MK, Baumann DS, et al. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up // Ann Surg, 1996; 223: 472–8; discussion 478–80.
5. Hadker N, Egan J, Sanders J, et al. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the paradox study // Endocr Pract, 2014; 20: 671–9.
6. Edefe O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia // Br J Surg, 2014; 101: 307–20.
7. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study // Cancer, 2000; 89: 202–17.
8. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism

- in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients // *Surgery*, 2003; 133: 180–5.
9. Bergenfelz A, Jansson S, Kristofferson A, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients // *Langenbecks Arch Surg*, 2008; 393: 667–73.
 10. Hallgrímsson P, Nordenstrom E, Almqvist M, et al. Risk factors for medically treated hypocalcemia after surgery for Graves' disease: a Swedish multicenter study of 1,157 patients // *World J Surg*, 2012; 36: 1933–42.
 11. Available online: <http://www.baets.org.uk/>.
 12. Duclos A, Peix JL, Colin C, et al. Influence of experience on performance of individual surgeons in thyroid surgery: prospective cross sectional multicentre study // *BMJ*, 2012; 344: d8041.
 13. Available online: <http://www.thyroid-parathyroid-surgery.com>.
 14. Wu J, Harrison B. Hypocalcemia after Thyroidectomy: The Need for Improved Definitions // *World J End Surg*, 2010; 2: 17–20.
 15. Balasubramanian SP. Iatrogenic/post-surgical hypoparathyroidism: where do we go from here? // *Endocrine*, 2014; 47: 357–9.
 16. Mehanna HM, Jain A, Randeve H, et al. Postoperative hypocalcemia – the difference a definition makes // *Head Neck*, 2010; 32: 279–83.
 17. Cho NL, Moalem J, Chen L, et al. Surgeons and patients disagree on the potential consequences from hypoparathyroidism // *Endocr Pract*, 2014; 20: 427–46.
 18. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97: 4507–14.
 19. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Post-surgical hypoparathyroidism – risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections // *J Bone Miner Res*, 2014; 29: 2504–10.
 20. Asari R, Passler C, Kaczirek K, et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study // *Arch Surg*, 2008; 143: 132–7; discussion 138.
 21. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism // *N Engl J Med*, 2008; 359: 391–403.
 22. Barczynski M, Cichon S, Konturek A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? // *Langenbecks Arch Surg*, 2007; 392: 693–8.
 23. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia // *World J Surg*, 2008; 32: 1367–73.
 24. Payne RJ, Hier MP, Tamilia M, et al. Postoperative parathyroid hormone level as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia // *J Otolaryngol*, 2003; 32: 362–7.
 25. Glinoeir D, Andry G, Chantrain G, et al. Clinical aspects of early and late hypocalcaemia after thyroid surgery // *Eur J Surg Oncol*, 2000; 26: 571–7.
 26. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, et al. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy // *Br J Surg*, 2010; 97: 1687–95.
 27. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma // *Surgery*, 2005; 138: 1095–100.
 28. McLeod IK, Arciero C, Noordzij JP, et al. The use of rapid parathyroid hormone assay in predicting postoperative hypocalcemia after total or completion thyroidectomy // *Thyroid*, 2006; 16: 259–65.
 29. Paek SH, Lee YM, Min SY, et al. Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy for thyroid cancer // *World J Surg*, 2013; 37: 94–101.
 30. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone // *Ann Surg*, 2007; 245: 604–10.
 31. Lang BH, Yih PC, Ng KK. A prospective evaluation of quick intraoperative parathyroid hormone assay at the time of skin closure in predicting clinically relevant hypocalcemia after thyroidectomy // *World J Surg*, 2012; 36: 1300–6.
 32. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, et al. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy // *Br J Surg*, 2015 [Epub ahead of print].
 33. Wang TS, Cheung K, Roman SA, et al. To supplement or not to supplement: a cost-utility analysis of calcium and vitamin D repletion in patients after thyroidectomy // *Ann Surg Oncol*, 2011; 18: 1293–9.
 34. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, et al. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy // *Am J Surg*, 2009; 197: 439–46.
 35. Wiseman JE, Mossanen M, Ituarte PH, et al. An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy // *World J Surg*, 2010; 34: 532–7.
 36. Wilhelm SM, McHenry CR. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States // *World J Surg*, 2010; 34: 1261–4.
 37. Promberger R, Ott J, Kober F, et al. Intra- and postoperative parathyroid hormone-kinetics do not advocate for autotransplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy // *Thyroid*, 2010; 20: 1371–5.
 38. Anastasiou OE, Yavropoulou MP, Papavramidis TS, et al. Secretory capacity of the parathyroid glands after total thyroidectomy in normocalcemic subjects // *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97: 2341–6.
 39. Pesce CE, Shiu Z, Tsai HL, et al. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease // *Thyroid*, 2010; 20: 1279–83.
 40. Erbil Y, Bozboru A, Ozbey N, et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin d3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter // *Arch Surg*, 2007; 142: 1182–7.
 41. Walsh SR, Kumar B, Coveney EC. Serum calcium slope predicts hypocalcaemia following thyroid surgery // *Int J Surg*, 2007; 5: 41–4.
 42. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, et al. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients // *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007; 137: 654–8.
 43. Chapman DB, French CC, Leng X, et al. Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia // *Am J Otolaryngol*, 2012; 33: 216–20.
 44. Vanderlei FA, Vieira JG, Hojajj FC, et al. Parathyroid hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy // *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2012; 56: 168–72.
 45. Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia // *Surgery*, 2012; 152: 863–8.
 46. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, et al. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy // *World J Surg*, 2011; 35: 324–30.
 47. Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study // *World J Surg*, 2000; 24: 722–6.
 48. Pfeleiderer AG, Ahmad N, Draper MR, et al. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies // *Ann R Coll Surg Engl*, 2009; 91: 140–6.
 49. Sheahan P, Mehanna R, Basheeth N, et al. Is systematic identification of all four parathyroid glands necessary during total thyroidectomy?: a prospective study // *Laryngoscope*, 2013; 123: 2324–8.
 50. Almqvist M, Hallgrímsson P, Nordenstrom E, et al. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy // *World J Surg*, 2014; 38: 2613–20.
 51. Julian MT, Balibrea JM, Granada ML, et al. Intact parathyroid hormone measurement at 24 hours after thyroid surgery as predictor of parathyroid function at long term // *Am J Surg*, 2013; 206: 783–9.
 52. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany // *World J Surg*, 2000; 24: 1335–41.
 53. Gourgotiis S, Moustafellos P, Dimopoulos N, et al. Inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery: the incidence of a complication of thyroidectomy // *Langenbecks Arch Surg*, 2006; 391: 557–60.
 54. Ondik MP, McGinn J, Ruggiero F, et al. Unintentional parathyroidectomy and hypoparathyroidism in secondary central compartment surgery for thyroid cancer // *Head Neck*, 2010; 32: 462–6.
 55. Sakorafas GH, Stafyla V, Bramis C, et al. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery: an underappreciated complication of thyroidectomy // *World J Surg*, 2005; 29: 1539–43.
 56. Almqvist M, Hallgrímsson P, Nordenstrom E, et al. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy // *World J Surg*, 2014; 38: 2613–20.
 57. Lo CY, Tam SC. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: documentation of graft function // *Arch Surg*, 2001; 136: 1381–5.