

HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE EN DISTINTAS ETAPAS DEL CICLO REPRODUCTIVO: EDAD FÉRTIL, EMBARAZO Y LACTANCIA

JAVIER CHIARPENELLO ^(1,2), AGUSTÍN FRESCO ⁽⁴⁾, ANA BAELLA ⁽³⁾, BRENDA FANELLI ⁽⁴⁾, VIRGINIA GOROSITO ⁽⁴⁾

1) Jefe del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina; 2) Centro de Endocrinología de Rosario, 3) Miembro titular del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Provincial del Centenario; 4) Concurrencia de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Provincial del Centenario.

Resumen

Introducción: el hipoparatiroidismo postquirúrgico es la forma más común de presentación de la enfermedad y puede presentarse de una forma transitoria o permanente cuando persiste 6 meses luego de la intervención.

Caso clínico: mujer de 23 años sin antecedentes de jerarquía a la cual se le realizó una tiroidectomía total por un cáncer papilar de tiroides, que se complicó con un hipoparatiroidismo permanente, por lo cual se aumentaron las dosis de calcio y calcitriol. Pese a eso, continuó hipocalcémica, por lo que se comenzó con teriparatida diaria, lográndose normocalcemia. Al comenzar la búsqueda de un embarazo, se suspendió la teriparatida y se aumentaron la dosis del calcio y calcitriol; luego de la concepción se mantuvo estable clínica y bioquímicamente con la misma dosis de suplementos durante toda la gestación, sin complicaciones. Fue monitorizada durante los 5 meses de lactancia y se documentó el hipercalcemia en el último mes.

Conclusión: la teriparatida es una opción segura, tolerable y eficaz para pacientes con hipoparatiroidismo permanente. Y pese a que está contraindicada en el embarazo y la lactancia, generalmente no debería constituir un problema debido a que en estas circunstancias la calcemia aumenta naturalmente por la acción del péptido relacionado con la PTH (PTHrP) de origen placentario.

Palabras claves: hipoparatiroidismo, hipocalcemia, calcitriol, teriparatida, PTHrP.

PERMANENT HYPOPARATHYROIDISM IN DIFFERENT STAGES OF THE REPRODUCTIVE CYCLE: FERTILE AGE, PREGNANCY AND LACTATION

Abstract

Introduction: post-surgical hypoparathyroidism is the most common form of presentation of the disease and can present in a temporary or permanent way when it persists 6 months after the intervention.

Clinical case: 23-year-old woman with no history of hierarchy who underwent a total thyroidectomy for a papillary thyroid AC, suffered from permanent hypoparathyroidism, for which the dose of calcium and calcitriol was increased, but she remained hypocalcemic. For this reason, daily teriparatide was started, with normalization of serum calcium.

* Dirección postal: San Lorenzo 876, 1er. piso, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina.
Correo electrónico: asanchez@circulomedicorosario.org

When her search for pregnancy began, teriparatide was discontinued and the dose of calcium and calcitriol increased; after conception she remained clinically and biochemically stable with the same dose of supplements throughout pregnancy, without complications. She was monitored during the 5 months of breastfeeding and it was seen that in the last month she became hypercalcemic.

Conclusion: *teriparatide is a safe and effective option for patients with permanent hypoparathyroidism. Although it is contraindicated in pregnancy and lactation, it should generally not be a problem because in these circumstances, calcium increases naturally due to the action of PTHrP.*

Key words: *hypoparathyroidism, hypocalcemia, calcitriol, teriparatide, PTHrP.*

Introducción

El hipoparatiroidismo es un trastorno endocrino caracterizado por concentraciones bajas de calcio sérico en presencia de niveles indetectables o inadecuadamente bajos de hormona paratiroidea (PTH). El hipoparatiroidismo postquirúrgico, la forma más común de presentación de la enfermedad (75% de los casos), tiene lugar como complicación de la cirugía cervical (tiroidea, paratiroidea o laríngea) y puede presentarse de una forma transitoria y muchas veces aguda y grave, requiriendo la administración rápida de calcio intravenoso para aliviar los síntomas; o permanente cuando persiste 6 meses luego de la intervención. Su causa es la ablación intencionada o la lesión accidental de las glándulas paratiroides durante la cirugía. El 25% del resto de las formas de hipoparatiroidismo incluyen la lesión autoinmune de las glándulas paratiroides (como en el síndrome pluriglandular), los defectos genéticos de la síntesis, secreción o función de la PTH, las enfermedades infiltrativas, y la alteración del desarrollo de las glándulas paratiroides (ejemplo el síndrome de Di George).^{1,2}

Cuando el hipoparatiroidismo ocurre en el embarazo puede estar asociado a alta morbilidad materna y fetal, ya que ocurren cambios fisiológicos en las hormonas reguladoras del metabolismo fosfocálcico que impactan en la homeostasis del calcio y se necesita vigilancia estrecha de su nivel sérico. Pueden ser necesarios ajustes frecuentes en la dosis de los aportes de calcio y calcitriol para evitar tanto la hipo como la hipercalcemia, dos condiciones que afectan el desarrollo de las paratiroides fetales.³

Caso clínico

Paciente de 23 años sin antecedentes de jerarquía, fue asistida por el Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición por un carcinoma papilar clásico de tiroides de 50 x 40 x 40 mm; se realizó una tiroidectomía total con vaciamiento profiláctico del compartimento lin-

fático central y se estadificó como “riesgo intermedio de recurrencia”, por lo cual recibió 100 mCi de I¹³¹ y en el rastreo corporal total no se evidenciaron focos de tejido tiroideo funcional.

Luego de la cirugía la paciente fue medicada con carbonato de calcio 2.000 mg/día, calcitriol 1 mcg/día, y levotiroxina 100 mcg/día; pero en el 7° mes del postoperatorio comenzó con parestesias faciales y en ambos miembros superiores, con signos de Chvostek y Trousseau positivos. Se solicitó un estudio de laboratorio que reveló: calcio total 7,2 mg/dl, calcio iónico 4,27 mg/dl, albúmina 4,2 g/dl, fósforo 4 mg/dl, PTH < 2,5 pg/ml, vitamina D₃ 35,5 ng/ml, y una orina de 24 horas con diuresis de 1.350 ml (parcialmente recolectada), calciuria 377 mg, y fosfatúria 568 mg; por lo cual se llegó al diagnóstico de hipoparatiroidismo y se aumentaron las dosis de los aportes.

Como continuaba sintomática e hipocalcémica, se le elevaron progresivamente el calcio y el calcitriol hasta llegar a dosis máximas (3.000 mg y 2 mcg diarios respectivamente), pero pese a ello no se logró revertir el cuadro. Se decidió comenzar con PTH recombinante subcutánea: teriparatida (rhPTH₁₋₃₄) 20 mcg/día como tratamiento sustitutivo, reduciendo las dosis de carbonato de calcio a 1.000 mg y de calcitriol a 0,5 mcg diarios.

En su control médico a los 3 meses de iniciado el tratamiento con teriparatida, la paciente se encontraba totalmente asintomática y con un laboratorio que evidenciaba un excelente control metabólico: calcio total 9,7 mg/dl, calcio iónico 4,96 mg/dl, albúmina 4,8 g/dl, fósforo 3,3 mg/dl, vitamina D sérica 22,4 ng/ml, y una orina de 24 hs con diuresis de 2.500 ml, calciuria 146 mg, y fosfatúria 607 mg. Lo único que se agregó fue colecalciferol oral, 100.000 U mensuales, para llegar a un valor sérico óptimo mayor a 30 ng/ml.

Después de 9 meses de iniciado el tratamiento con PTH recombinante y un muy buen manejo de los sín-

tomas y de las determinaciones bioquímicas, la paciente comunicó el deseo de buscar un embarazo, por lo cual se debió suspender la teriparatida por estar contraindicada, y se aumentó el carbonato de calcio a 1.500 mg diarios y el calcitriol a 1,5 mcg/día. Luego de 50 días nos comunicó que estaba embarazada.

Pese a que la paciente antes del tratamiento con PTH no había logrado un buen control clínico-metabólico, durante el embarazo, el parto y los primeros cuatro meses de lactancia se mantuvo con la misma dosis de aportes (cambiando únicamente el colecalciferol de 100.000 U mensuales a 7.000 U semanales), asintomática y con valores normales de calcio y fósforo sérico. Incluso durante el quinto mes de lactancia reveló una leve hipercalcemia, con calcio total de 11,5 mg/dl, calcio iónico de 5,73 mg/dl y albúmina de 4,45 g/dl, por lo cual se redujo el calcio oral a 1.000 mg diarios y el calcitriol a 1 mcg/día. También su bebé fue monitorizado desde el nacimiento hasta su quinto mes de vida, presentando un óptimo desarrollo neuromuscular sin necesidad de ningún tipo de medicación, con solo un valor levemente elevado de calcio total a los 46 días y de calcio iónico al tercer mes, pero sin ningún síntoma; la hipercalcemia fue transitoria (Ver Tablas I y II).

Al sexto mes del puerperio, la paciente suspendió la lactancia y se realizó un nuevo laboratorio a los 40 días, con calcio total 10,5 mg/dl, calcio iónico 5,30 mg/dl, albuminemia 4,4 g/dl y fosfatemia 3,9 mg/dl, ante lo cual se reinició teriparatida 20 mcg/día, que continúa actualmente.

Tabla I. Evolución de los laboratorios de la paciente en los diferentes estadios del ciclo reproductivo.

Laboratorio	Valor de referencia	Previo a la teriparatida	En tratamiento con teriparatida	Embarazo						Parto		Puerperio		
				2° S	11° S	20° S	24° S	30° S	37° S	7° D	38° D	3° M	5° M	
Calcemia total	8,4 - 10,2 mg/dl	7,2	9,7	9	8,8	8,4	9,3	8,6	8,3		9,4	9,8	10,1	11,5
Calcio iónico	4,49 - 5,29 mg/dl	4,27	4,96	4,62	4,51	4,2	4,39	4,45	4,38		4,98	4,82	5,09	5,73
Albuminemia	3,4 - 4,8 g/dl	4,2	4,8	4,5	4,38	4,23	4,18	4,11	4,07		4,21	4,28	4,6	4,45
Fosfatemia	2,7 - 4,5 mg/dl	4	3,3	4,8	4,2	3,9	4	3,7	4		4	3,9	4,1	3,7
PTH	15 - 65 pg/ml	< 2,5	no dosable	11,21	9,38	9,44	6,74	5,39	5,2		3,46	4,52	6	5,16
Vitamina D	> 30 ng/ml	35,5	22,4	22,43	22,6	23,8	33,76	34,1	27,92		31	33,64	28,9	29,8

Referencias. S: semana; D: día; M: mes; PTH: parathormona.

Tabla II. Evolución de los valores bioquímicos del bebé durante los primeros cinco meses de vida.

Laboratorio	Valor de referencia	0 D	46 D	3 M	5 M
Calcemia total	8,9-11,1 mg/dl	10,7	11,7	11,1	10,9
Calcio iónico	4,49-5,29 mg/dl	4,56	5,02	5,54	5,32
Albuminemia	3,4-4,8 g/dl	3,8	4,12	4,4	4
Fosfatemia	3,5-7 mg/dl	8,3	7,2	6,9	6,1
PTH	15-65 pg/ml	13,56	12,35	16,42	15,8
Vitamina D	> 30 ng/ml	40,75	51,85	58,41	52

Referencias: D: día; M: mes; PTH: parathormona.

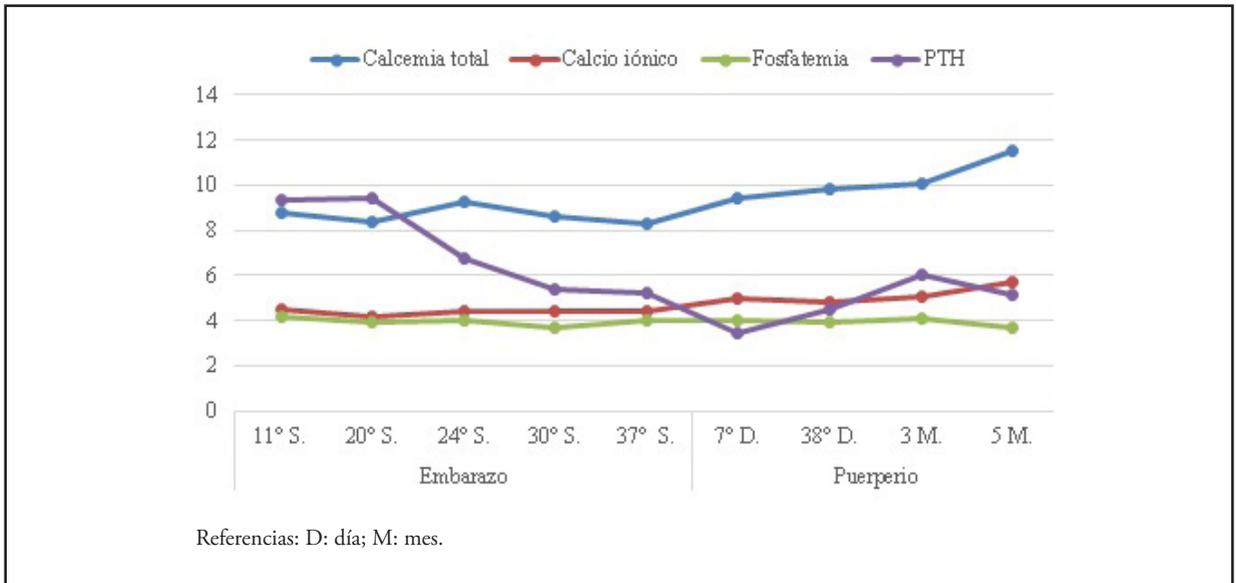


Figura 1. Variaciones de las determinaciones bioquímicas del metabolismo fosfocálcico durante el embarazo y la lactancia (puerperio).

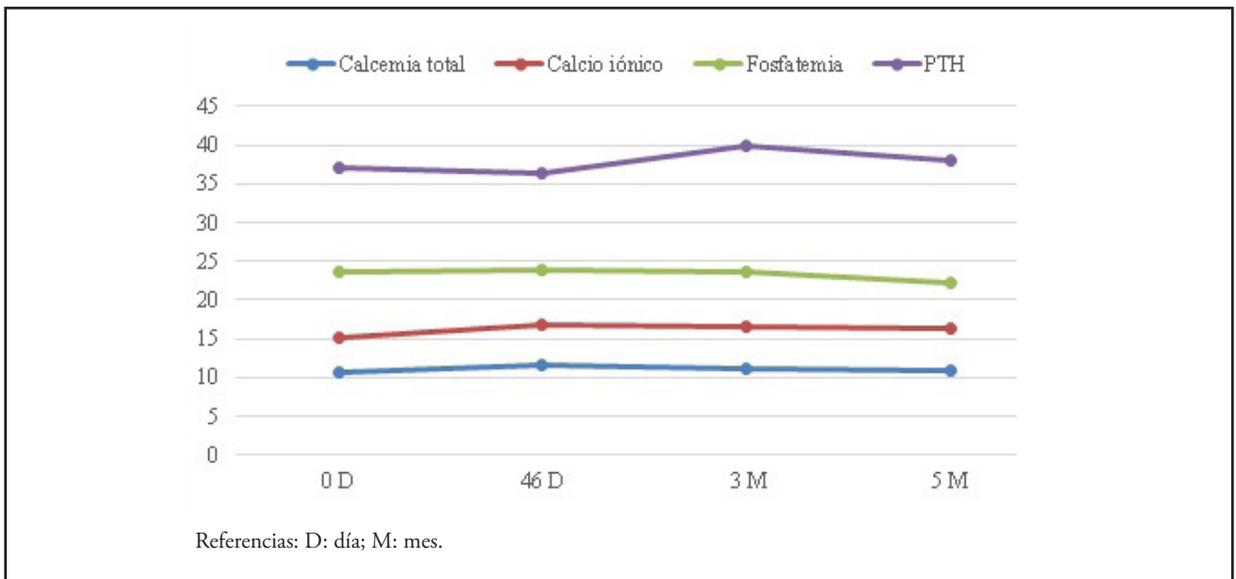


Figura 2. Variaciones de las determinaciones bioquímicas del metabolismo fosfocálcico del bebé durante los primeros meses de vida.

Discusión

Nuestra paciente presentó una de las causas más frecuentes de hipoparatiroidismo permanente que es la postquirúrgica por lesión accidental de las glándulas paratiroides durante una cirugía de tiroides. Se comenzó con la primera línea de tratamiento que es el aporte de

calcio y calcitriol, pero pese a llegar a las dosis máximas, no se pudo alcanzar los valores normales iónicos en plasma ni alivianar los síntomas de hipocalcemia. Por este motivo es que se empezó el tratamiento sustitutivo con teriparatida o rhPTH (*recombinant human parathyroid hormone*) 1-34, que es el fragmento activo de la porción

N-terminal (secuencia de aminoácidos 1-34) de la hormona paratiroidea humana obtenida mediante técnicas de ADN recombinante.⁴

La teriparatida surgió en el año 2002 como el primer tratamiento anabolizante para la osteoporosis,⁵ pero aparte de su uso original y luego de varios ensayos clínicos, en el 2013 se aprobó por primera vez en Italia como tratamiento sustitutivo hormonal para el hipoparatiroidismo permanente cuando es refractario al tratamiento con calcio y calcitriol.⁶ Posteriormente, en el año 2015 la *Food and Drugs Administration* (FDA) autorizó en Estados Unidos el uso de Natpara® (rhPTH 1-84) que consiste en la molécula completa de parathormona y tiene la ventaja de una vida media mayor, por lo que requiere menos frecuencia de aplicación, llegando a poder ser semanal (a diferencia de la teriparatida que es siempre diaria o cada doce horas).⁷

En la literatura preexistente hay numerosos estudios que avalan la eficacia del tratamiento hormonal sustitutivo con teriparatida en hipoparatiroidismo crónico refractario a drogas de primera línea. Uno de los más grandes fue hecho en Italia de manera multicéntrica, donde se trató por 24 meses a 42 pacientes con hipoparatiroidismo permanente de más de 1 año de evolución, refractarios al tratamiento convencional, y se demostró un rápido aumento de la calcemia, una reducción de la fosfatemia, con menores aportes de calcio y calcitriol, y un muy buen perfil de seguridad con respecto a los efectos adversos.⁸

Además en la *Mayo Clinic* de Rochester (Estados Unidos) se estudió el uso de la teriparatida en el hipoparatiroidismo agudo postquirúrgico en pacientes que persistieron hipocalcémicos después de 24 hs de la cirugía. Se dividió la muestra de 16 pacientes a los cuales a 8 les aplicaron teriparatida 20 mcg diarios por una semana (grupo casos) y a los 8 restantes se les continuó con calcio y calcitriol (grupo controles). El grupo de casos logró una estadía hospitalaria menor al de los controles, con una diferencia de 2,5 días, debido a que corrigieron más rápidamente la hipocalcemia.⁹

En cuanto al tratamiento sustitutivo con rhPTH 1-84 también hay mucha evidencia de su efectividad y seguridad. El estudio más extenso fue realizado en Estados Unidos por el Centro Médico de la Universidad de Columbia y la *Hypoparathyroidism Association* donde se analizaron 33 pacientes con hipoparatiroidismo crónico de más de 1 año de evolución con nivel normal-bajo de calcemia pese al tratamiento con suplementos, se les aplicó rhPTH 1-84 durante 6 años y se demostró: reducción

o eliminación completa de los aportes de calcio y calcitriol, aumento y estabilidad del calcio sérico, disminución de la calciuria, aumento de la densidad mineral ósea, y aumento de los marcadores bioquímicos de formación ósea, en un marco de buena tolerancia.¹⁰

El uso de teriparatida para osteoporosis se ha limitado a 24 meses debido a la aparición de osteosarcoma en los estudios de toxicidad farmacológica en ratas. Esto constituyó una limitante en la aplicación como tratamiento de reemplazo hormonal debido a que los pacientes la necesitarían por períodos prolongados. Sin embargo, como analizaron distintos autores, esto no es trasladable en forma lineal a seres humanos por varios motivos: las dosis utilizadas de PTH en experimentación fue 200 veces mayor que la dosis terapéutica recomendada en seres humanos, durante un tiempo equivalente al 90% de su expectativa de vida en un hueso con respuesta farmacológica exagerada, debido a diferencias en la fisiología ósea. Hasta la actualidad no ha habido ningún reporte de osteosarcoma desde que se comenzaron los ensayos terapéuticos en seres humanos en el año 2006 por Winer y col.¹¹ Incluso hay un estudio de farmacovigilancia realizado en Estados Unidos y publicado en el 2021 donde se registraron todos los casos de osteosarcoma desde el año 2003 al 2016, y no demostró asociación entre la teriparatida y ese tipo de tumor.¹²

Nuestra paciente recibió además suplementos de colecalciferol al tener un valor plasmático de insuficiencia de vitamina D, debido a que en los pacientes hipoparatiroides también es importante mantener buenos niveles séricos por los efectos pleiotrópicos beneficiosos que presenta esta vitamina a nivel cardiovascular, inmunológico y muscular.¹³

Cuando la paciente manifestó su deseo de embarazarse, la teriparatida fue suspendida por ser “categoría C” según la *Food and Drug Administration* (FDA), ya que no hay estudios en humanos pero se demostró embriotoxicidad en conejos, donde causó resorción ósea fetal y reducción del tamaño de la camada.¹⁴ Al discontinuar el tratamiento sustitutivo hormonal, se aumentaron los suplementos de calcio y calcitriol, y luego de quedar embarazada, se mantuvo siempre la misma dosis de estos fármacos, teniendo la paciente un excelente control metabólico durante toda su gestación, en que permaneció totalmente asintomática. Su parto fue natural, a término y sin complicaciones obstétricas, y su bebé tuvo solo una leve hipercalcemia transitoria con un desarrollo neuromuscular óptimo, sin necesitar ningún tratamiento.

Es de vital importancia que las pacientes hipoparatiroides no tengan hipocalcemia durante el embarazo debido a que se produce una estimulación paratiroidea en el feto con hiperparatiroidismo fetal.¹⁵

El buen control metabólico que tuvo la paciente durante su gestación pese a no poder inyectarse teriparatida se debe primordialmente a la acción del péptido similar-PTH o PTHrP, que es segregado por la placenta y las mamas, produciendo resorción ósea y aumentando la conversión de 25-hidroxivitamina D a calcitriol al estimular la enzima Cyp27b1 renal, elevando de esta manera la absorción de calcio intestinal y la reabsorción de calcio urinario. Además el aumento del estradiol y la aparición del lactógeno placentario también contribuyen a la mayor actividad de la Cyp27b1.^{16, 17}

La teriparatida continuó suspendida durante los 5 meses de lactancia; en ese período está contraindicada por desconocerse aún si se excreta por la leche materna; pese a eso, en el día 38 del puerperio aumentaron los niveles de PTH con respecto a los valores previos, y al quinto mes se volvió levemente hipercalcémica, motivo por el cual se redujeron los suplementos de calcio y calcitriol. Este fenómeno se debe a que el PTHrP producido por las mamas se eleva por la succión del pezón, enriqueciendo la leche con minerales y permitiendo disminuir los aportes en muchos casos.^{18, 19}

Con respecto al dosaje de la PTH, la paciente presentaba niveles indetectables de esta hormona cuando se le diagnosticó el hipoparatiroidismo previo a la administración de la teriparatida, pero durante el embarazo y la lactancia presentó niveles dosables que incluso aumentaron en el día 38 del puerperio (como se mencionó anteriormente) coincidiendo con el aumento de la calcemia. Este comportamiento es de interpretación dudosa, debido a que el método de detección de la PTH es mediante inmunoanálisis (ELISA) y solo sensa la cadena de aminoácidos completa (molécula intacta), siendo imposible interpretarlo como una interferencia del PTHrP sérico.²⁰

Conclusión

Nuestra paciente tuvo una de las principales causas de hipoparatiroidismo permanente que es la resultante de una cirugía de tiroides. Su hipocalcemia no respondió al tratamiento convencional con calcio y calcitriol, por lo cual se le añadió teriparatid, tuvo una excelente respuesta.

Por el embarazo la teriparatida fue suspendida ya que es una contraindicación absoluta en ese estado, pero la paciente se mantuvo asintomática clínicamente y estable bioquímicamente durante toda su gestación, manteniendo la misma dosis de calcio y calcitriol. En el transcurso de la lactancia también permaneció suspendida la teriparatida; tuvo una leve hipercalcemia en el quinto mes del puerperio, por lo cual se debieron disminuir los suplementos.

Su bebé fue monitorizado durante los primeros cinco meses de vida, presentando un desarrollo neuromuscular totalmente normal y manteniéndose asintomático sin requerimiento de ningún medicamento. En el laboratorio presentó solo un valor de calcio total y calcio iónico levemente aumentado pero totalmente transitorio y sin ninguna manifestación clínica.

Los últimos reportes científicos han demostrado que el tratamiento de reemplazo con rhPTH (tanto 1-34 como 1-84) es una opción segura, tolerable y eficaz para pacientes con hipoparatiroidismo permanente que no pueden mantener niveles de calcio normales en suero y orina. Y pese a que es una droga contraindicada en el embarazo y la lactancia, generalmente no debería constituir un problema debido a que en estas circunstancias la calcemia aumenta naturalmente por la acción del PTHrP y el lactógeno placentario.

Debido a los cambios fisiológicos en el metabolismo fosfocálcico durante la gestación y el amamantamiento, es de vital importancia el monitoreo bioquímico y la regulación farmacológica terapéutica con el fin de disminuir la morbimortalidad, tanto materna como fetal.

Referencias

1. Pacheco J, Guerrero Y, Pedrique G, et al. *Manejo de pacientes con hipoparatiroidismo. Guías clínicas del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes*. Rev Venez Endocrinol Metab 12:204-2, 2014.
2. Huguet I, Muñoz M, Cortés M, et al. *Protocolo de diagnóstico y manejo de hipocalcemia en postoperatorio de tiroides*. Rev Osteoporos Metab Miner 12:71-6; 2020.
3. Hatswell BL, Allan CA, Teng J, et al. *Management of hypoparathyroidism in pregnancy and lactation - A report of 10 cases*. Bone Rep 3:15-9, 2015.
4. Marco TE, Recuero GL, Sánchez GJ. *Teriparatida*. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla La Mancha 17:1-4, 2016.
5. Berg C, Neumeyer K, Kirkpatrick P. *Teriparatide*. Nat Rev Drug Discov 2: 257-8, 2003.
6. Marcucci G, Masi L, Cianferotti L, et al. *Chronic hypoparathyroidism and treatment with teriparatide*. Endocrine 72:249-59, 2021.
7. Ramacciotti CF, Pereyra MC, Cohen EN. *Tratamiento del hipoparatiroidismo con paratohormona recombinante humana [rhPTH (1-84)]*. Medicina 80:289-91, 2020.
8. Palermo A, Santonati A, Tabacco G, et al. *PTH (1-34) for surgical hypoparathyroidism: a 2-year prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life*. J Clin Endocrinol Metab 103:271-80, 2018.
9. Shah M, Bancos I, Thompson G, et al. *Teriparatide therapy and reduced postoperative hospitalization for postsurgical hypoparathyroidism*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 141: 822-7, 2015.
10. Rubin MR, Cusano NE, Fan WW, et al. *Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective six year investigation of efficacy and safety*. J Clin Endocrinol Metab 101:2742-50, 2016.
11. Kitaigrodsky AV, Diehl M, Galich AM, et al. *Tratamiento prolongado con teriparatide en el hipoparatiroidismo grave de difícil manejo*. Actual Osteol 11: 114-24, 2015.
12. Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, et al. *Teriparatide did not increase adult osteosarcoma incidence in a 15-year US postmarketing surveillance study*. J Bone Miner Res 36: 244-51, 2021.
13. Hafsaah AA, Aliya AK. *Hypoparathyroidism*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 26:517-22, 2012.
14. Cada DJ, Levien T, Baker DE. *Teriparatide*. Hosp Pharm 38:463-73, 2003.
15. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, et al. *Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus*. Eur J Endocrinol 180:1-22, 2019.
16. Ali DS, Dandurand K, Khan AA. *Hypoparathyroidism in pregnancy and lactation: current approach to diagnosis and management*. J Clin Med 10:1-14; 2021.
17. Khan AA, Clarke B, Rejnmark L, et al. *Management of endocrine disease: hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management*. Eur J Endocrinol 180:37-44, 2019.
18. Krysiak R, Kobielski-Gembala, Okopien BW. *Hypoparathyroidism in pregnancy*. Gynecol Endocrinol 27:529-32, 2011.
19. Kovacs CS, Kronenberg HM. *Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation*. Endocr Rev 18:832-72, 1997.
20. Souberbielle JC, Boutte A, Carlier MC, et al. *Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients*. Kidney Int 70:345-50, 2006.