



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Minicorso 4

Iparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze

Moderatori: M. Procopio, M. Zini

Real clinical practice: E. Castellano

Le complicanze: C. Marcocci

La terapia standard: M. Pellegrino

Oltre la terapia standard: A. Santonati

THM: M. Procopio



Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

Massimo Procopio: Shire

Michele Zini : nessuno

Elena Castellano: nessuno

Micaela Pellegrino: nessuno

Claudio Marcocci: Abiogen Pharma, Shire

Assunta Santonati: Abiogen Pharma, Shire



La storia di Giacomo



ITALIAN CHAPTER

giugno 2016

Giacomo, 51 anni
prima visita, trasferito da altra città.

1992 Tiroidectomia totale per m di Basedow + 2 paratiroidi reimpiantate in avambraccio sin.

Terapia sostitutiva levotiroxinica dal post-intervento, compenso talvolta inadeguato anche per compliance terapeutica non ottimale. Ipoparatiroidismo postchirurgico, terapia orale con calcitriolo e calcio carbonato.

Coesistono ipertensione arteriosa e cardiopatia ipertrofica
Sovrappeso dall'adolescenza.

Terapia: Enalapril 10 mg 1 cp, l-tiroxina 125 mcg 1 cp, Calcitriolo cp 0.50 mcg x 2/die, Calcio (carbonato) 1 g x 2.
EO: 103 kg stabili, BMI 29, PAO 100/70 mmHg, FC 70 bpm
Non edemi declivi, toni cardiaci validi. Segno di Trousseau -.

Esami recenti: Ca tot 7.7 mg/dl, Ca⁺⁺ 1.02 mmol/l, creatinina 0.8 mg/dl, UCa 238 mg/24 ore, TSH 2.4 mU/L, Mg 1.4 mEq/L.



Roma, 8-11 novembre 2018

Domanda al pubblico



ITALIAN CHAPTER



Ritenete che la terapia sia adeguata?

- Aumenterei Calcio carbonato
- Aumenterei Calcitriolo
- Richiedo altri esami
- La manterrei invariata perché il paziente è asintomatico





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



La parola all'esperto: Dr.ssa Pellegrino

La terapia è adeguata?



Obiettivi della terapia



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- 1) Migliorare i **sintomi** dell'ipocalcemia;
- 2) Mantenere il **calcio** sierico a digiuno basso-normale;
- 3) Mantenere il **fosforo** sierico a digiuno entro l'intervallo normale-elevato;
- 4) Evitare o minimizzare l'iper**calciuria**;
- 5) Mantenere un prodotto **ca x P < 55**
- 6) Evitare la calcificazione ectopica del rene (nefrolitiasi e nefrocalcinosi) e di altri tessuti molli
- 7) Migliorare la qualità di vita



IPOPARIROIIDISMO POST-CHIRURGICO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- inizio se calcio totale < 8 mg/dl
- tengo conto di
 - calcio prima dell'intervento
 - andamento calcio
 - distanza da intervento



- TERAPIA IN ATTO:
 - Calcitriolo cp 0.50 x 2 mcg/die
 - Calcio carbonato cp 1 g x 2

Ca tot 7.7 mg/dl, Ca⁺⁺ 1.02 mmol/l, uCa 238 mg/
24ore, P non eseguito

Mg 1.4 mEq/L

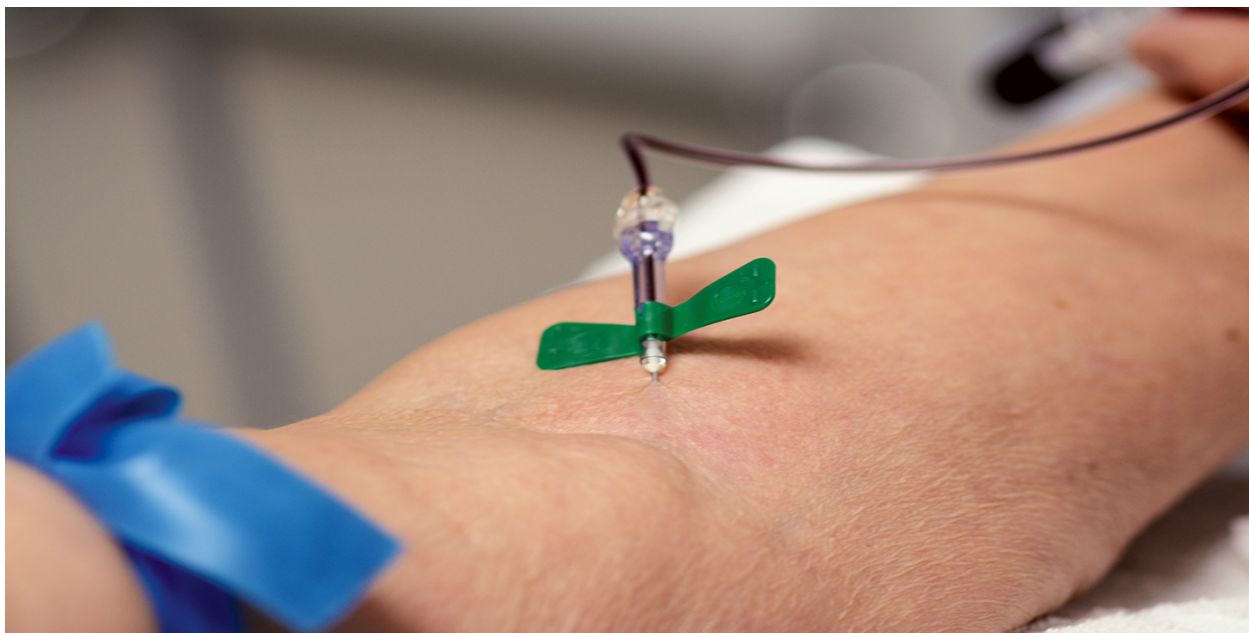
creatinina 0.8 mg/dl, TSH 2.4 mUI/ml



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

Cosa è stato fatto ...



ITALIAN CHAPTER



“Si consiglia incremento del calcitriolo a 0.50 + 0.25 + 0.50, fraziona Ca carbonato 500-1000-500 ai pasti. Aggiunge magnesio pidolato, 1 bustina.

Da rivedere tra 1 mese con dosaggio recente di Ca, P, 25OHD, Mg, U-Ca”





Roma, 8-11 novembre 2018

La storia di Giacomo



ITALIAN CHAPTER



Agosto 2016

Valutazione in ambulatorio cardiologia per dispnea in iniziale scompenso cardiaco.

Consigliato terapia con Enalapril 10 mg 1 cp, Bisoprololo 2.5 mg 1 cp, Furosemide 25 mg 1 cp, Omeprazolo 40 mg e restante terapia invariata.





Roma, 8-11 novembre 2018

La storia di Giacomo



ITALIAN CHAPTER



Settembre 2016

Accesso in DEA per nausea, dolori addominali, astenia profusa, parestesie crampiformi AASS e AAll, agitazione e confusione mentale. Riferisce inoltre sensazione di chiusura delle vie aeree superiori, con difficoltà episodica alla deglutizione di liquidi e solidi.

Esami urgenti:

Ca⁺⁺ 0.73 mmol/L

Ca totale 7.4 mg/dl

P 6.5 mg/dl

creatinina 1.4 mg/dl





Tabella 1
Limiti per definire l'ipocalcemia

	Calcemia totale	Calcemia ionizzata (Ca⁺⁺)
Ipocalcemia	< 2.125 mmol/L (8.5 mg/dL)	< 1.125 mmol/L (4.5 mg/dL)
Ipocalcemia grave	< 1.88 mmol/L (7.5 mg/dL)	< 0.94 mmol/L (3.75 mg/dL)



Tabella 5
Segni di ipocalcemia

Neuromuscolari	Positività dei segni di Trousseau e Chvostek Parestesie peribuccali e distali Mialgie Crampi muscolari Tetania Laringospasmo e broncospasmo
Neurologici	Stato confusionale Psicosi e allucinazioni Crisi convulsive
Cardiovascolari	Ipotensione arteriosa Bradycardia Allungamento dell'intervallo QT all'ECG Ipocinesia cardiaca Insufficienza cardiaca acuta Resistenza alla digitale





Roma, 8-11 novembre 2018

Domanda al pubblico



ITALIAN CHAPTER

Cosa fareste ora?

- Somministrerei subito calcio gluconato ev
- Somministrerei calcio gluconato e calcitriolo ev
- Richiederei altri esami: ECG, EGA arteriosa, dosaggio di PTH, Mg, UCa e UP
- Chiederei consulenza cardiologica per rivalutazione terapeutica





Ipocalcemia acuta



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Emergency Guidance

Open Access

J Turner et al.

Acute hypocalcaemia
emergency guidance

SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY
ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE
**Emergency management of
acute hypocalcaemia in
adult patients**

**1 - 2 fiale da 10 ml di calcio gluconato al 10%
diluite in 50-100 ml di SG 5% o SF 0.9%
in infusione (circa 10 minuti)**



**Può seguire infusione lenta di 10 fiale di calcio
gluconato in 1000 cc di SG al 5% o di SF 0.9%
(velocità di infusione di 50-100 ml/h)**

- Controllo calcemia ogni 4-6 h
- Solitamente la terapia ev si può sospendere dopo 24-48 h



Roma, 8-11 novembre 2018

Cosa è stato fatto...



ITALIAN CHAPTER



Ricoverato in Medicina Interna:

- somministrato Ca gluconato in SF, iniziando con 50 ml/h
- monitoraggio Ca e K ogni 6 ore, per titolare velocità di infusione
- infusione sospesa alla scomparsa dei sintomi e al raggiungimento di Ca > 7.5 mg/dl



Roma, 8-11 novembre 2018

La storia di Giacomo



ITALIAN CHAPTER



Durante il ricovero:

P 6 mg/dl

Ca 8.5 mg/dl

PTH 6.9 pg/ml

25OHvitD 23 ng/ml

creatinina 1.2 mg/dl

UCa 86 mg/24 ore

UP 433 mg/24 ore (v.n. 400-1300),

magnesemia 1.6 mg/dl

TSH 1.6 mcUI/ml

Ca x P 51



Roma, 8-11 novembre 2018

La storia di Giacomo



ITALIAN CHAPTER

Dimesso con calcitriolo 0.50 mcg 1 cp x 3; calcio (carbonato) cp 1 g x 3; magnesio pidolato 1 bustina.

Prosegue furosemide, ACEI, BB. Sospende PPI.

Paziente asintomatico.

Peso 96 Kg. PAO 100/70 mmHg.

Controllo a un mese:

Ca⁺⁺ 1.23 mmol/L

Ca tot 10.2 mg/dl

P 6 mg/dl

Mg 1.7 mg/dl

creatinina 1.1 mg/dl

TSH 1.2 mcUI/ml



Roma, 8-11 novembre 2018

Domanda al pubblico



ITALIAN CHAPTER

Cosa fareste ora?

- Ridurrei calcio
- Ridurrei calcitriolo
- Ridurrei calcio e calcitriolo
- Imposterei dieta povera di P





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



La parola a: Dr.ssa Pellegrino

Come ottimizzare la terapia?

Cosa monitorare?



Roma, 8-11 novembre 2018

Quando trattare



ITALIAN CHAPTER



- a) tutti i pazienti con
 - a) IpoPHT sintomatico
 - b) e/o **calcemia totale < 8-8.5 mg/dl (2-2.12 mmol/l) - Ca++ < 4-4.5 mg/dl (1-1.12 mmol/l)**

- b) suggerito nei pazienti con IpoPHT **asintomatico** e calcemia minore del limite inferiore di norma

IPOALBUMINEMIA

calcemia corretta =
calcemia totale + (0.8 x (4.0 - albumina))



Quale terapia



ITALIAN CHAPTER

- **Supplementi dietetici di calcio e calcio orale**
- **Vitamina D attiva o analoghi**
- Magnesio
- Diuretici tiazidici quando necessario per aiutare a gestire l'ipercalciuria e dieta a basso contenuto di sale
- Leganti del fosfato e dieta povera di fosfato, se necessario per controllare l'iperfosfatemia

Brandi ML, *et al.* J Clin Endocrinol Metab, 2016



- Employ calcium doses sufficient to **overwhelm the ability of the kidney to clear this calcium load, thus allowing serum calcium to increase**
- A daily intake of **800–2000 mg elemental calcium**, from **diet** and/or **supplements (carbonate/citrate)** in **divided doses (3 or more)**, is advisable



Roma, 8-11 novembre 2018

FONTI ALIMENTARI DI CALCIO



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Alimento	Contenuto di calcio
Parmigiano	1300 mg/100g
Pecorino	1200 mg/100 g
Latte vaccino intero	120 mg/100 g
Yogurt di latte intero	125 mg/100 g
Nocciole	250 mg/100 g
Sarde	150 mg/100g

forniscono più calcio, proteine, magnesio, potassio, zinco e fosforo per calorie rispetto a qualsiasi altro cibo

il CALCIO ingerito durante un pasto contenente proteine viene assorbito meglio





Roma, 8-11 novembre 2018

Calcio



ITALIAN CHAPTER



Sale	% elemento contenuto	Elemento contenuto in 1 g	mg di sale necessari per ottenere 1 g di calcio elementare
Calcio carbonato	40	400	2500
Calcio fosfato	38	380	2600
Calcio cloruro	27	273	3700
Calcio acetato	25	253	4000
Calcio citrato	21	211	4800
Calcio lattato	13	130	7700
Calcio gluconato	9	93	11100

Apporto medio
1-2 g/die
(sino a 4-6 g/
die)

Preferibile se
acloridria, PPI



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



- **Frazionare le dosi** nella giornata (500 mg satura la capacità di assorbimento intestinale)
- In caso di esercizio fisico spesso è necessario **un supplemento di calcio dopo l'attività**
- **Separare l'assunzione di calcio dalla tiroxina di almeno un'ora**

Bollerslev J, et al. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:G1-20.



Vitamina D



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

FARMACO	DOSE MEDIA	INIZIO AZIONE	DURATA D'AZIONE
Vitamina D ₂ (ergocalciferolo) o vitamina D ₃ (colecalciferolo)	25.000-100.000 U/die	10-14 giorni	14-75 giorni
Diidrotachisterolo	0.2-1 mcg/die	4-7 giorni	7-21 giorni
1alfa(OH)D (alfacalcidiolo)	0.5-3 mcg	1-2 giorni	5-7 giorni
1,25(OH)₂D (calcitriolo)	0.25- 2 mcg	1-2 giorni	2-3 giorni

Il calcitriolo è la formulazione di scelta nell'ipoparatiroidismo

insorgenza d'azione più rapida

minor durata d'azione in caso di sovradosaggio

*Shoback, NEJM 2008
Bollerslvev et al EJE 2015*



Clinical Practice Guideline

J Bollerslev, L Rejnmark and
others

ESE guideline on treatment of
chronic HypoPT

173:2

G1–G20

European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults

Jens Bollerslev^{1,2,*}, Lars Rejnmark^{3,*}, Claudio Marcocci⁴, Dolores M Shoback⁵,
Antonio Sitges-Serra⁶, Wim van Biesen⁷ and Olaf M Dekkers^{8,9,10}

J Clin Endocrinol Metab, 2016:Jun;101(6):2273-83

Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines.

Brandi ML, *et al.*



Roma, 8-11 novembre 2018

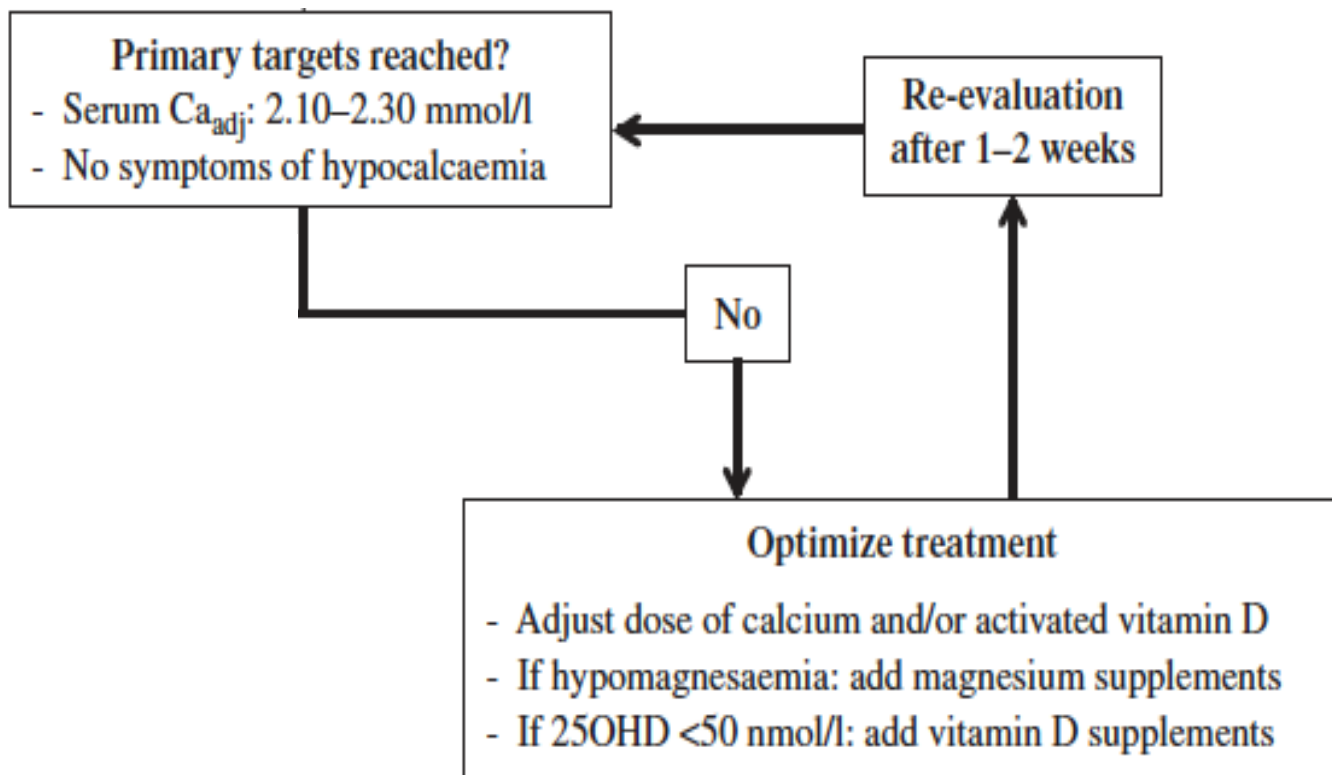


ITALIAN CHAPTER



Quali parametri biochimici occorre misurare nella valutazione iniziale della terapia?

Calcemia





Roma, 8-11 novembre 2018

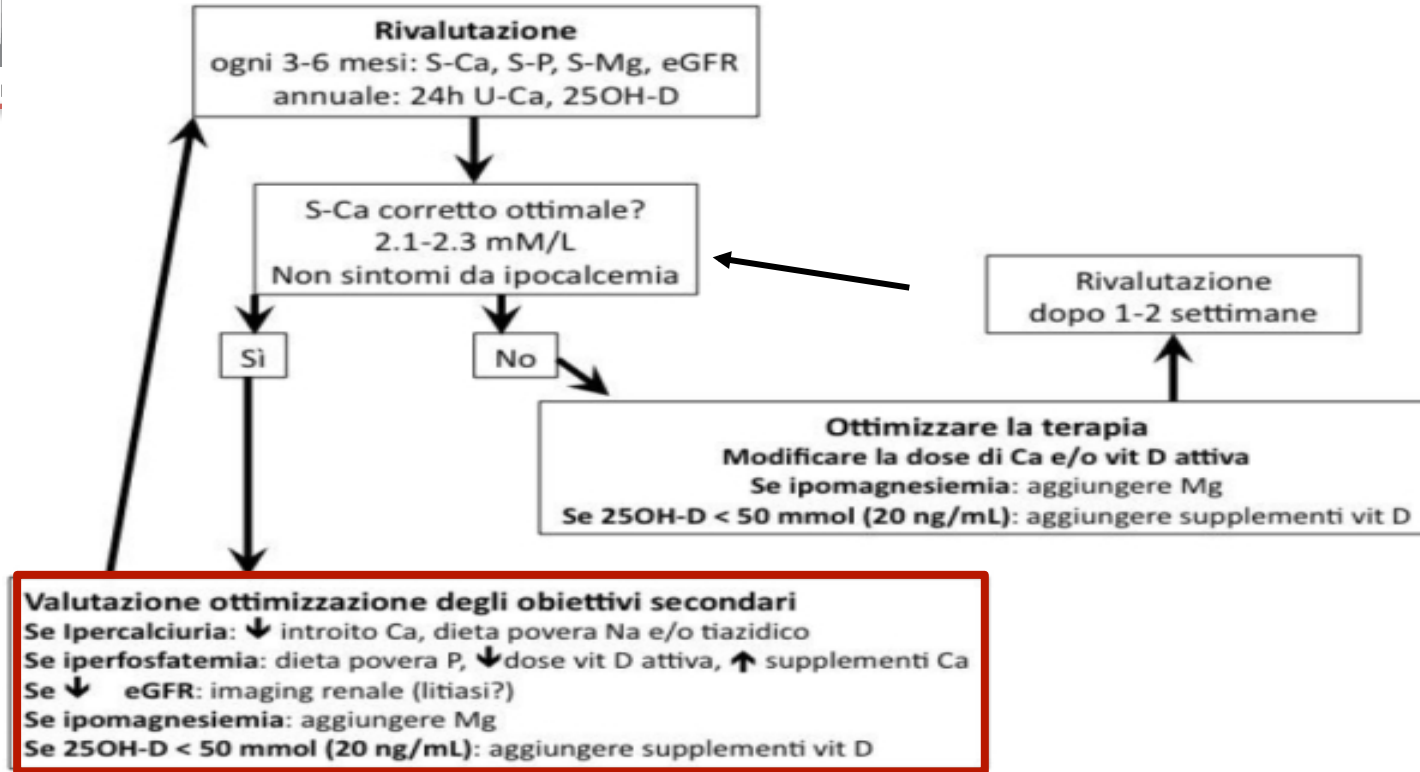


ITALIAN CHAPTER





- RDA: 420 mg/die per gli uomini, 320 mg/die per le donne
- **ipomagnesiemia grave**: 0.5 mmol di Mg^{++} /kg in 500 mL di soluzione fisiologica, per via ev ogni 6 h
- Se **sali di magnesio** po mal tollerati: amiloride (azione magnesio-risparmiatrice)



Trattamento dell'ipoparatiroidismo cronico: linee guida della Società Europea di Endocrinologia. Eur J Endocrinol, 2015; 173: G1-20

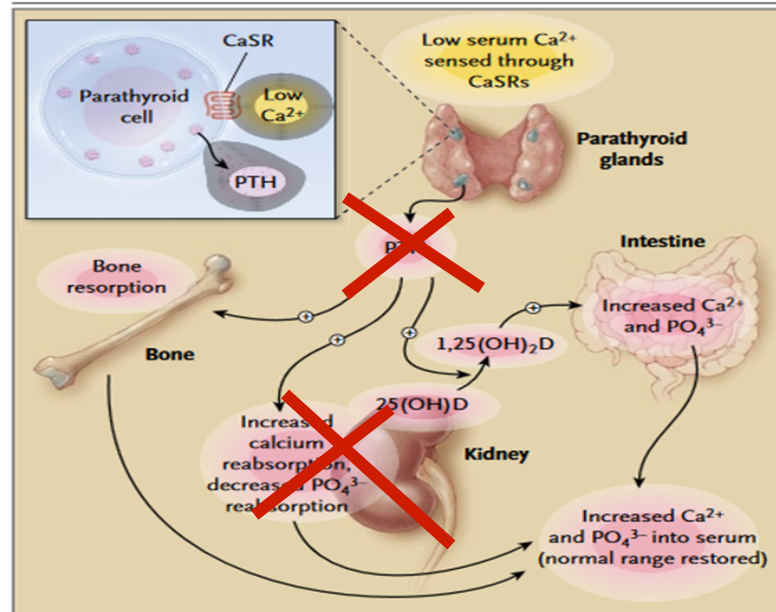


Se si sviluppa ipercalciuria prima di raggiungere livelli soddisfacenti di calcio:

- dieta povera di sodio
- associato diuretico tiazidico (es. idroclorotiazide 25-100 mg/die)
- eventualmente aggiungo amiloride per ridurre il rischio di ipopotassiemia e ipomagnesemia



Calcio x Fosforo < 55





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



In media l'assorbimento intestinale netto del fosforo alimentare in una dieta mista è di circa il 60%.

Il carbonato di calcio viene assorbito (20-40%) in un ambiente acido (dopo il pasto). Assunto **dopo il pasto** quindi è utile per il trattamento dell'ipocalcemia mentre **a distanza dal pasto** funziona per lo più come chelante del fosforo non essendo assorbito



Roma, 8-11 novembre 2018

Gli obiettivi della terapia



ITALIAN CHAPTER



Calcio

Limite inferiore di normalità (8-8.5 mg/dl)

Fosforo

Range di normalità
Interventi dietetici/chelanti per P > 6.5 mg/dl

Magnesio

Range di normalità
Supplementazione in caso di livelli < range

Calciuria

< 300 mg/die (uomini) e < 250 (donne)

25(OH)D

? / > 20 ng/ml



Roma, 8-11 novembre 2018

Management della terapia convenzionale



ITALIAN CHAPTER



- Calcio, fosfato, magnesio, creatinina e eGFR: almeno annuale
- **Calciuria** annuale
- Se clinicamente indicato:
 - imaging renale (per nefrolitiasi / nefrocalcinosi) ogni 5 anni
 - esame oftalmologico (cataratta)
 - imaging del sistema nervoso centrale (gangli basali e altri siti di calcificazione)
 - BMD



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Fluttuazioni dei valori di calcemia

Rischio di ipo/ipercalcemie minacciose e ridotta QoL

**Table 5** Drug therapy and diseases may interfere with calcium homeostasis and necessitate changes in monitoring and therapy.

Drug/disease	Mechanism	Possible adverse effects in HypoPT	Action
→ { Loop diuretics	Increased urinary calcium losses	May aggravate hypercalciuria and lower serum calcium levels	Avoid if possible
→ { Thiazide diuretics	Decreased urinary calcium losses	May increase serum calcium levels	May be used in a patient with HypoPT (see section 'Treatment')
→ Systemic glucocorticoids	Decreased intestinal calcium absorption and increased urinary calcium losses	May cause hypocalcaemia	Avoid if possible
Antiresorptive drugs	Decreased bone turnover	May cause hypocalcaemia	Rarely needed, as HypoPT is a state of (very) low bone turnover
→ Proton pump inhibitors	May cause hypomagnesaemia	May lower serum calcium levels and cause symptoms similar to hypocalcaemia	Avoid if possible – otherwise magnesium supplements as needed
Chemotherapy: cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin	May cause hypomagnesaemia	May lower serum calcium levels and cause symptoms similar to hypocalcaemia	Magnesium supplements, as needed
Cardiac glycosides (e.g. digoxin)	Hypercalcaemia may predispose to digoxin toxicity Hypocalcaemia may reduce the efficacy of digoxin	Arrhythmias	Avoid if possible. If needed, close monitoring by a cardiologist
→ Diarrhea/gastrointestinal disease	May reduce intestinal absorption of calcium and vitamin D	May cause hypocalcaemia	Close monitoring of serum calcium levels with dose adjustments as needed
Changes in (correction of) acid–base balance ^a	The affinity of calcium to bind to proteins in serum is highly pH dependent – only the free fraction in physiological active	Correction of metabolic acidosis may cause hypocalcaemia Correction of metabolic alkalosis may cause hypercalcaemia	
→ Immobilization	Increased bone resorption. In healthy individuals, PTH and 1,25-dihydroxyvitamin D levels are suppressed	May cause hypercalcaemia	



Gravidanza



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Controllo mensile della calcemia. I livelli vanno mantenuti nella parte bassa del *range* di normalità
- III trimestre: placenta acquisisce attività 1- α -idrossilasica PTH-indipendente, con possibile formazione di metaboliti attivi di vit D
- Può essere necessario ridurre posologia di vit D



Allattamento



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

- Attento monitoraggio calcemia
- Prolattina
 - stimola attività idrossilasica renale
 - promuove la sintesi di vit D attiva
- Può essere necessario ridurre la dose



Roma, 8-11 novembre 2018

Cosa è stato fatto...



ITALIAN CHAPTER



Ca carbonato cp 0.5 g a colazione e cena mangiando e 1 g a pranzo mangiando; 0.5 g metà mattina e metà pomeriggio = 3 g/die

Calcitriolo cp 0.50 x 2 mcg

Sospense Magnesio pidolato





La storia di Giacomo



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Controllo a 1 mese Benessere soggettivo

Ca ++ 1.15 mmol/L

Ca tot 9.8 mg/dl

P 5.9 mg/dl

TSH 1 mU/L

creatinina 1.1 mg/dl

UCa 356 mg/24ore

Ca x P = 58



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



La parola all'esperto: Dr. Marcocci

Come prevenire e gestire le complicanze croniche
dell'ipoparatiroidismo cronico?



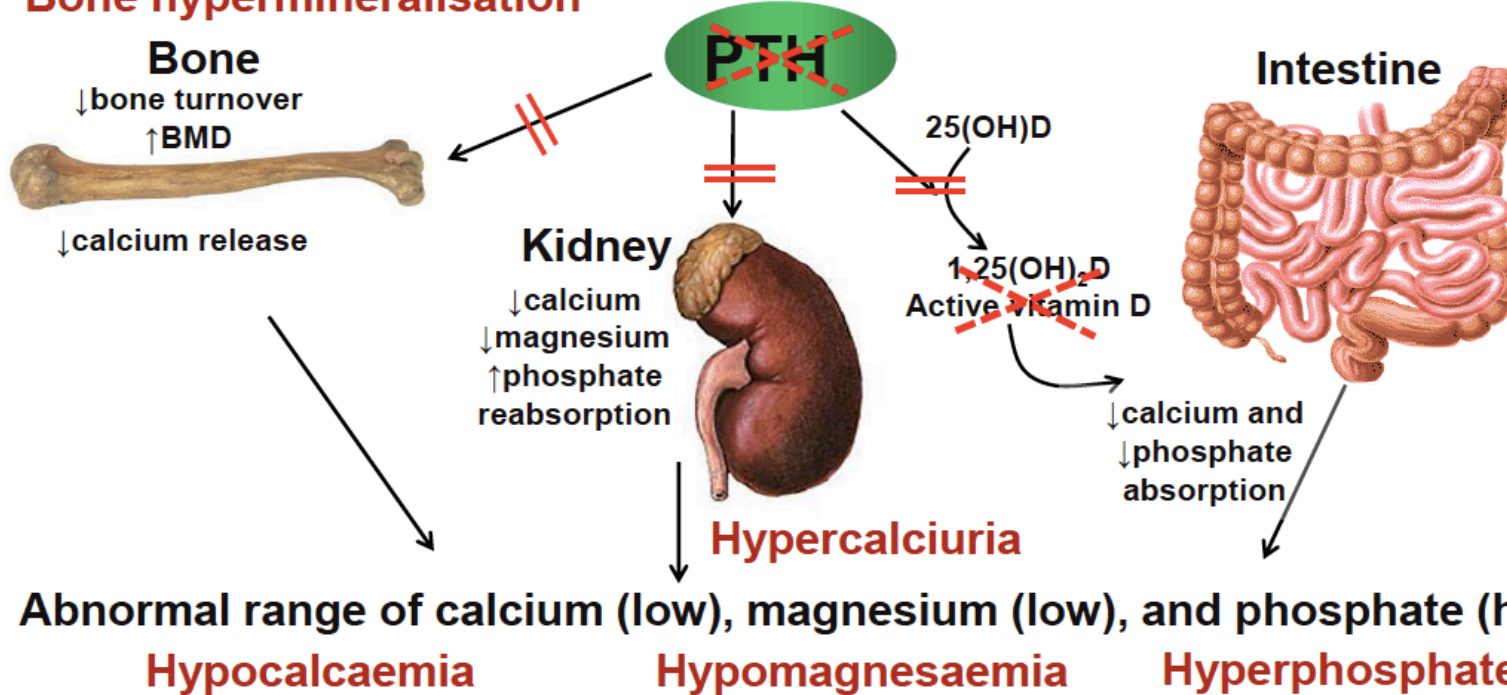
Ipoparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Bone hypermineralisation





Ipoparatiroidismo: come gestirlo e come prevenire le complicanze



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Cardiovascular and Renal Complications to Postsurgical Hypoparathyroidism: A Danish Nationwide Controlled Historic Follow-Up Study

Line Underbjerg, Tanja Sikjaer, Leif Mosekilde, and Lars Rejnmark

Table 2. Number of Subjects Who Died or Were Diagnosed With a Cardiovascular or Renal Disease During Follow-Up

	Cases (n = 688)	Controls (n = 2064)	p
Death, n (%)	79 (11.5)	235 (11.4)	0.95
Acute myocardial infarction, n (%)	18 (2.6)	52 (2.5)	0.89
Ischemic heart disease, n (%)	77 (11.2)	162 (7.8)	0.01
Stroke, n (%)	35 (5.1)	80 (3.9)	0.19
Arrhythmia, n (%)	50 (7.2)	110 (5.3)	0.07
Arrhythmia-induced deaths, n (%)	2 (0.3)	8 (0.4)	1.00
Cardiovascular diseases, n (%)	101 (14.7)	221 (10.7)	<0.01
Death or CVD, n (%)	138 (20.1)	374 (18.1)	0.26
Seizures, n (%)	76 (3.8)	21 (1.0)	<0.001
Renal stones, n (%)	13 (1.9)	8 (0.4)	<0.001
Renal insufficiency, n (%)	75 (5.1)	21 (1.0)	<0.001
Renal diseases, n (%)	54 (7.8)	38 (1.8)	<0.01
Dialysis, n (%)	2 (0.3)	2(0.1)	0.26

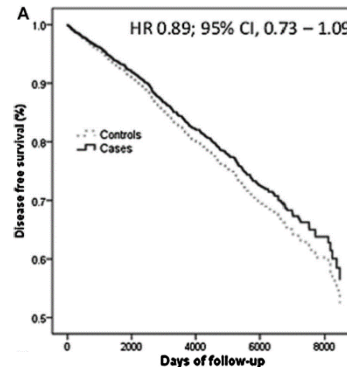
CVD = cardiovascular disease.

Table 3. Risk of Cardiovascular and Renal Diseases in Patients With Postsurgical Hypoparathyroidism

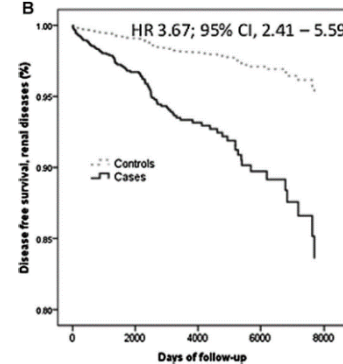
	Crude	Adjustment model 1	Adjustment model 2
Myocardial infarction, acute	1.00 (0.59–1.72)	0.86 (0.50–1.49) ^a	0.77 (0.44–1.34) ^c
Ischemic heart disease	1.40 (1.07–1.84)	1.16 (0.88–1.52) ^a	1.09 (0.83–1.45) ^c
Stroke	1.30 (0.87–1.93)	1.20 (0.81–1.80) ^a	1.09 (0.73–1.64) ^c
Arrhythmia	1.32 (0.95–1.86)	1.14 (0.83–1.60) ^a	1.11 (0.79–1.57) ^d
Cardiac arrest	0.72 (0.15–3.41)	0.75 (0.16–3.54) ^a	0.68 (0.15–3.23) ^c
Renal stones	4.82 (2.00–11.64)	4.22 (1.73–10.30) ^b	4.02 (1.64–9.90) ^d
Renal insufficiency	4.95 (2.88–8.50)	4.54 (2.63–7.84) ^b	3.10 (1.73–5.55) ^d
Renal disease	4.31 (2.84–6.52)	3.97 (2.61–6.03) ^b	3.67 (2.41–5.59) ^d
Seizures	3.77 (2.12–6.70)	3.82 (2.15–6.79) ^e	

Values are HR (95% CI).

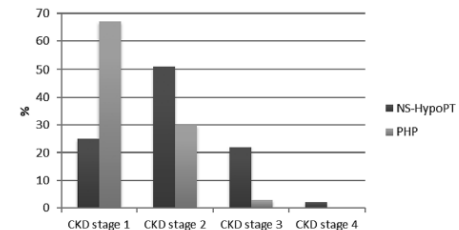
hospitalization for a cardiovascular disease (A)



hospitalization due to renal diseases



% of patients in CKD stages





Ipoparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze



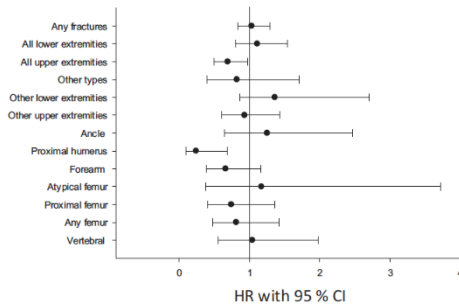
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

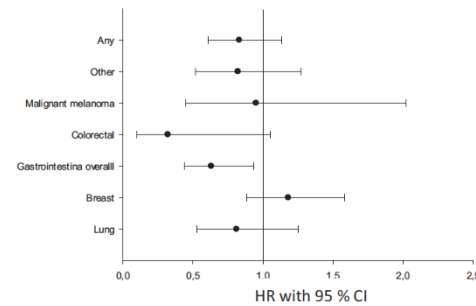
Postsurgical Hypoparathyroidism—Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections

Line Underbjerg, Tanja Sikjaer, Leif Mosekilde, and Lars Rejnmark

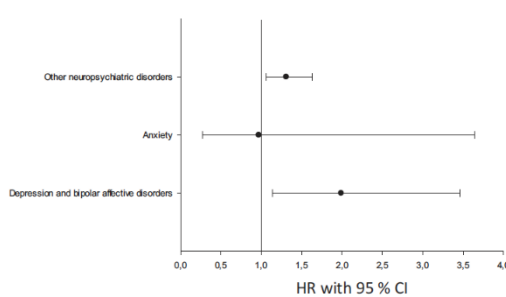
Fractures



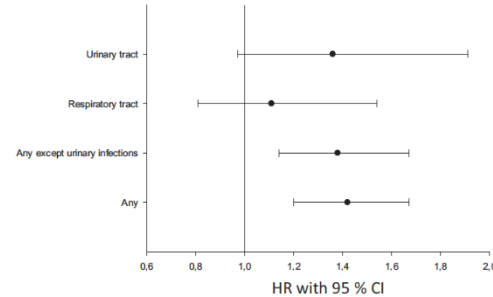
Malignancies



Neuropsychiatric disorders



Infections



Cumulated number of infections

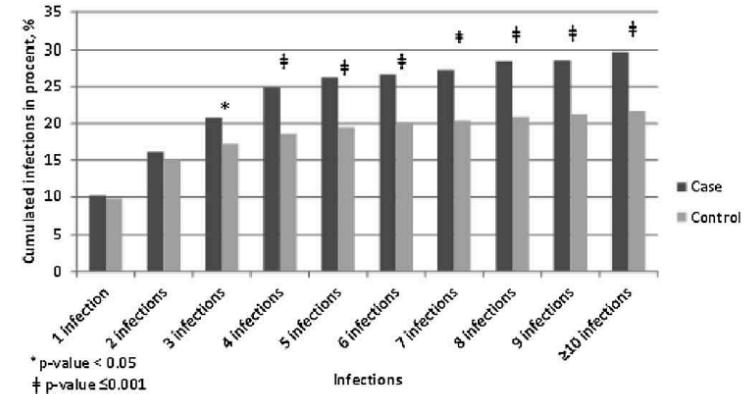


Fig. 2. Risk of complications, HR_{crude} with 95% CI.



Ipoparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze



ITALIAN CHAPTER

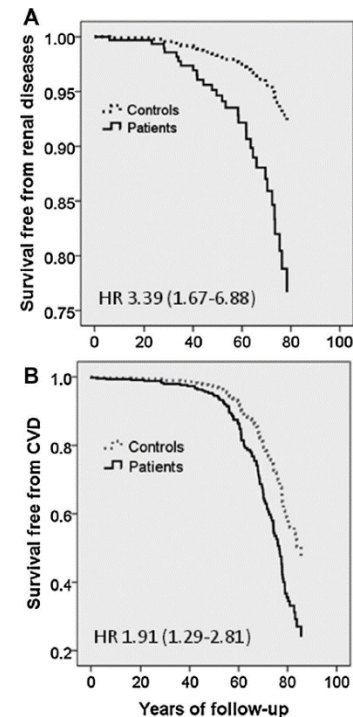
Roma, 8-11 novembre 2018

The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study

Line Underbjerg, Tanja Sikjaer, Leif Mosekilde, and Lars Rejnmark

Table 2. Complications Following Nonsurgical Hypoparathyroidism

	Cases (n = 180) ^a	Controls (n = 540) ^a	p	HR (95% CI)
Mortality	53 (29.4)	120 (22.2)	0.06	1.25 (0.90–1.73)
Cataract	20 (11.1)	14 (2.59)	<0.00	4.21 (2.13–8.34)
Renal complications				
Nephrolithiasis	2 (1.1)	7 (1.3)	1.00	0.80 (0.17–3.85)
Renal insufficiency	15 (8.3)	8 (1.5)	<0.01	6.01 (2.45–14.75)
Any renal disease	17 (9.4)	15 (2.8)	<0.01	3.39 (1.67–6.88)
Cardiovascular disease				
Ischemic heart disease	35 (19.4)	52 (9.6)	0.01	2.01 (1.31–3.09)
Acute myocardial infarct	10 (5.6)	22 (4.1)	0.41	1.29 (0.61–2.72)
Stroke	15 (8.3)	22 (4.1)	0.03	1.84 (0.95–3.54)
Arrhythmia	17 (9.4)	25 (4.6)	0.03	1.78 (0.96–3.30)
Cardiac arrest	2 (1.1)	2 (0.37)	0.26	2.84 (0.40–20.13)
Any cardiovascular disease	42 (23.3)	66 (12.2)	0.01	1.91 (1.29–2.81)
Seizures	42 (23.3)	13 (2.4)	<0.01	10.05 (5.39–18.72)
Neuropsychiatry				
Anxiety	2 (1.1)	4 (0.74)	0.64	1.42 (0.26–7.76)
Depression	7 (3.9)	7 (1.3)	0.05	2.76 (0.97–7.90)
Other types of neuropsychiatric disorders	69 (38.3)	84 (15.6)	<0.01	2.53 (1.84–3.48)
Any neuropsychiatric disease	71 (39.4)	89 (16.8)	<0.01	2.45 (1.78–3.35)
Cancer				
Breast cancer	2 (1.1)	14 (2.59)	0.38	0.39 (0.09–1.71)
Malignant melanoma	2 (1.1)	3 (0.6)	0.60	1.89 (0.31–11.26)
Lung cancer	3 (1.7)	11 (2.0)	1.00	0.74 (0.21–2.67)
Gastrointestinal cancer	2 (2.2)	18 (3.3)	0.19	0.29 (0.07–1.25)
Other types of cancer	5 (2.7)	37 (6.9)	0.04	0.36 (0.14–0.91)
Any cancer	12 (6.7)	71 (13.1)	0.02	0.44 (0.24–0.82)
Fractures				
Vertebral fractures	5 (2.7)	11 (2.0)	0.56	1.25 (0.43–3.59)
Pelvic fractures	1 (0.6)	0 (0.0)	0.25	NA
Proximal femur fractures	9 (5.0)	15 (2.8)	0.15	1.78 (0.77–4.12)
Atypical femur fractures	2 (2.2)	4 (0.7)	0.64	1.35 (0.35–7.36)
Ankle fracture incl. fractures in the foot	6 (3.3)	10 (1.9)	0.25	1.70 (0.61–4.65)
Other lower extremities fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
Any lower extremities fracture	13 (7.2)	29 (5.4)	0.36	1.28 (0.66–2.47)
Forearm fracture	16 (8.9)	17 (3.1)	<0.01	2.83 (1.43–5.63)
Proximal humerus	14 (7.8)	14 (2.6)	<0.01	2.81 (1.34–5.85)
Other upper extremities fracture	23 (12.8)	44 (8.1)	0.08	1.54 (0.93–2.55)
Any upper extremities fracture	42 (23.3)	65 (12.0)	<0.01	1.93 (1.31–2.85)
Other types of fracture	7 (3.9)	25 (4.6)	0.84	0.81 (0.35–1.86)
Any fractures	34 (18.9)	70 (13.0)	0.07	1.40 (0.93–2.11)
Infections				
Infections in the upper airways	75 (41.7)	80 (14.8)	<0.01	2.90 (2.12–3.99)
Urinary tract infections (UTI)	31 (17.2)	23 (4.3)	<0.01	3.84 (2.24–6.60)
All infections without UTIs	91 (50.6)	177 (32.8)	<0.01	1.51 (1.18–1.95)
Any infection	122 (55.5)	200 (37.0)	<0.01	1.94 (1.55–2.44)





Ipoparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Risk of comorbidities in hypoparathyroid patients^{1,2,3}

	Postsurgical	Non-surgical
Mortality	0.98 (0.76 - 1.26) ¹	1.25 (0.90 - 1.73) ³
Renal insufficiency	3.10 (1.73 - 5.55)* ¹	6.01 (2.45 - 14.75)* ³
Nephrolithiasis	4.02 (1.64 - 9.90)* ¹	0.80 (0.17 - 3.85) ³
Ischemic heart disease	1.09 (0.83 - 1.45) ¹	2.01 (1.31 - 3.09)* ³
Stroke	1.09 (0.73 - 1.64) ¹	1.84 (0.95 - 3.54) ³
Arrhythmia	1.11 (0.79 - 1.57) ¹	1.78 (0.96 - 3.30) ³
Seizures	3.8 (2.2 - 6.8)* ²	10.1 (5.4 - 18.7)* ³
Cataract	1.17 (0.66 - 2.09) ²	4.21 (2.13 - 8.34)* ³
Neuropsychiatric	2.01 (1.16 - 3.50)* ²	2.45 (1.78 - 3.35)* ³
Infections	1.42 (1.20 - 1.67)* ²	1.94 (1.55 - 2.44)* ³
Fractures	1.03 (0.83 - 1.29) ²	1.40 (0.93 - 2.11) ³
Any cancer	0.83 (0.61 - 1.13) ²	0.44 (0.24 - 0.82)* ³
GI cancer	0.63 (0.44 - 0.93)* ²	0.29 (0.07 - 1.25) ³

* P < 0.05

¹ Underbjerg L, et al. *JBMR*. 2013;28:2277. ² Underbjerg L, et al. *JBMR*. 2014;29:2504. ³ Underbjerg L, et al. *JBMR*. 2015;30:1738.



Ipoparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study

Line Underbjerg, Tanja Sikjaer, and Lars Rejnmark

Patients: 431 (88% post-surgical: 81% women)
Time-weighted Ca²⁺ 1.17 mmol/L and CaxP 2.8

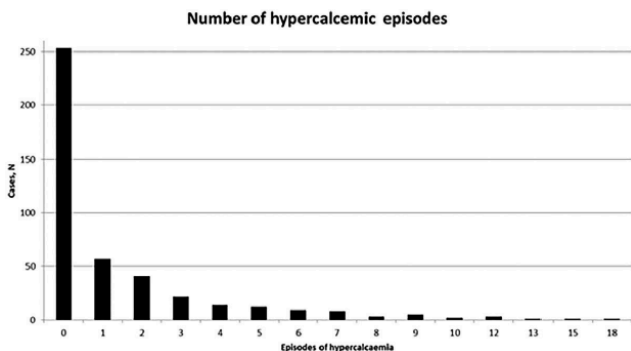


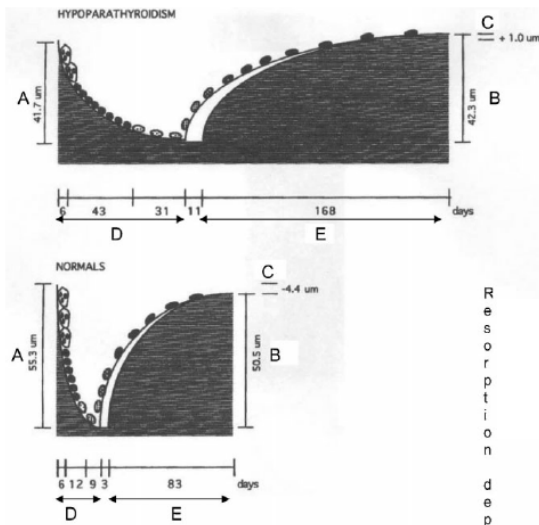
Table 3. Risk of Studied Complications According to Tertiles of Time-Weighted Averages of Plasma Concentrations of Ionized Calcium, Phosphate, and the Calcium-Phosphate Product, and the Number of Episodes of Hypercalcaemia

	Mortality	Any cardiovascular disease	Any renal disease	Any infection
Ionized calcium_{tw} (mmol/L)^a				
≤1.15	0.70 (0.22–2.28)	3.01 (1.03–8.82)	0.98 (0.51–1.90)	0.71 (0.37–1.36)
1.16–1.19	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>
≥1.20	0.99 (0.29–3.41)	3.01 (0.96–9.48)	1.32 (0.70–2.48)	0.95 (0.50–1.79)
Phosphate_{tw} (mmol/L)^b				
≤1.14	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>
1.15–1.27	2.42 (0.66–8.86)	1.42 (0.52–3.85)	1.37 (0.72–2.62)	1.53 (0.77–3.04)
≥1.28	8.43 (2.26–31.53)	1.35 (0.50–3.68)	1.24 (0.65–2.40)	2.18 (1.12–4.26)
Calcium phosphate product_{tw} (mmol²/L²)^c				
≤2.61	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>
2.62–2.92	4.47 (1.11–17.94)	0.50 (0.17–1.44)	1.02 (0.49–2.11)	0.76 (0.37–1.55)
≥2.93	6.85 (1.75–28.88)	0.65 (0.24–1.78)	2.07 (1.04–4.14)	1.28 (0.64–2.55)
Hypercalcemic episodes^d				
0	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>
1 to 3	3.39 (1.05–10.91)	1.19 (0.47–3.06)	3.05 (1.56–5.97)	1.65 (0.85–3.18)
≥4	2.09 (0.48–9.11)	9.69 (2.63–35.79)	3.31 (1.55–7.08)	2.74 (1.19–5.14)
Duration of disease (years)^e				
≤7.2	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>	<i>Reference</i>
7.3–20.1	1.29 (0.33–5.09)	0.52 (0.16–1.76)	1.52 (0.77–3.02)	2.36 (1.17–4.77)
≥20.2	4.72 (1.09–20.43)	3.67 (1.11–12.05)	3.32 (1.58–6.96)	1.89 (0.88–4.05)



Ipoperatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze

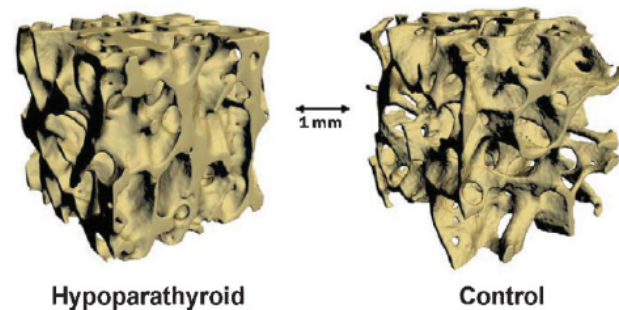
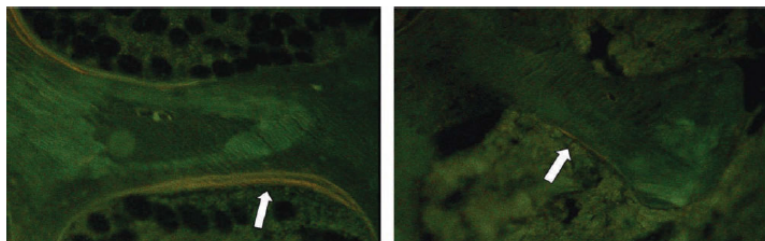
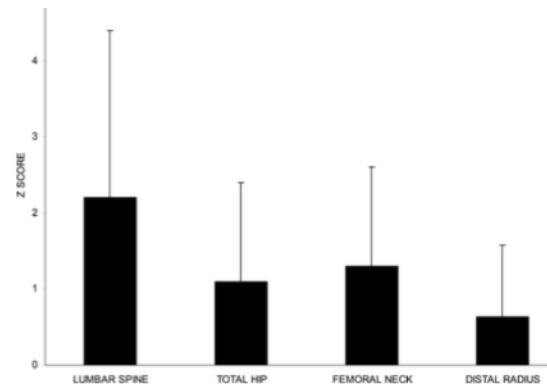
Roma, 8-11 novembre 2018



Bone Turnover Markers

Marker	Z-score
P1NP	-1.5
Osteocalcin	-1.7
BALP	-1.6
CTX	-0.6
TRAP	-2.0

Minisola et al., Osteoporosis Int 2002





Ipoparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

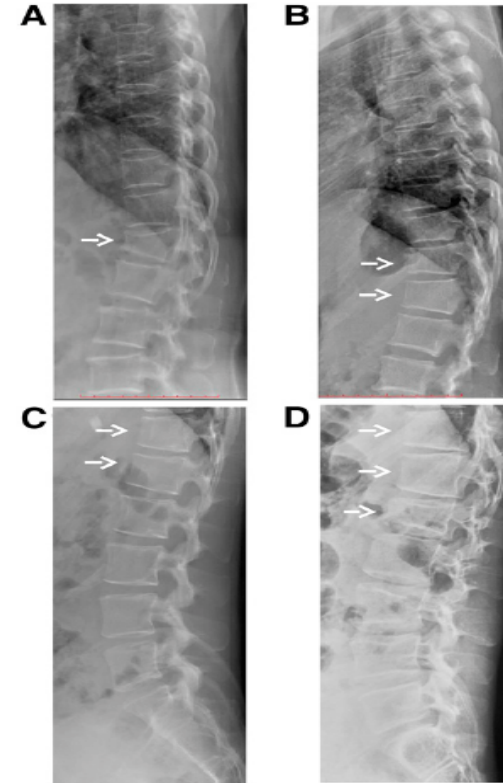
Vertebral Fractures and Bone Mineral Density in Patients With Idiopathic Hypoparathyroidism on Long-Term Follow-Up

Study group: 144 adult patients with chronic HypoPT and 64 controls followed on optimal control with conventional therapy for a mean of 10 years

Table 1. Clinical Characteristics, BMD at Various Sites, and Prevalence of VFs in Patients With IH and Controls

Parameters	IH (n = 104)	Controls (n = 64)	P	P ^a
Age, y	37.2 ± 1.45	37.53 ± 1.59	0.90	—
M:F (n)	56:48	39:25	0.37	—
BMI, kg/m ²	24.0 ± 4.63	25.9 ± 4.27	<0.01	—
Serum calcium, mg/dL	7.0 ± 1.31	9.1 ± 0.39	<0.001	—
Serum inorganic phosphorus, mg/dL	5.5 ± 1.15	3.7 ± 0.74	<0.001	—
Serum alkaline phosphatase, IU/L	214.2 ± 78.43	206.2 ± 62.0	0.49	—
Serum iPTH, pg/mL	8.2 ± 8.13	63.8 ± 26.11	<0.001	—
Median (IQR)	5.5 (3.1–11.1)	56.8 (43.5–86)		
Serum 25(OH) D, ng/mL	33.9 ± 19.76	10.7 ± 6.7	<0.001	—
BMD, g/cm ²				
L1-4 AP spine	1.183 ± 0.206	0.974 ± 0.122	<0.001	<0.001
Femoral neck	0.893 ± 0.174	0.790 ± 0.123	<0.001	<0.001
Trochanter	0.734 ± 0.123	0.667 ± 0.089	<0.001	<0.001
Total hip	1.005 ± 0.151	0.925 ± 0.121	<0.001	<0.001
Ultradistal forearm	0.421 ± 0.072	0.441 ± 0.071	0.08	0.30
Mid-forearm	0.593 ± 0.083	0.619 ± 0.072	0.04	0.08
Proximal forearm	0.717 ± 0.089	0.722 ± 0.091	0.71	0.93
Total forearm	0.565 ± 0.132	0.594 ± 0.070	0.10	0.20
History of fractures at any site in the past	17 (18.3)	5 (7.8)	0.11	—
Vertebral fractures				
At least 1 vertebra	19 (18.3)	3 (4.7)	0.01	—
Multiple vertebrae	11 (10.6)	0 (0)	<0.01	—

Values are mean ± SD, n (%), or as otherwise indicated.





Ipoparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- In a longitudinal chart review of 120 patients with chronic HypoPT in a tertiary-care hospital in Boston (mean follow-up 7.4 yrs)¹
 - 33% had ≥ 1 hospital admission related to HypoPT
 - Hypocalcemia (62%)
 - Hypercalcemia (12%)
 - Nephrolithiasis, complications of hemodialysis or IV calcium extravasation (26%)
- In a long-term follow-up study of patients with post-surgical HypoPT in Denmark (mean follow up 8.4 yrs)²
 - Increased risk of hospitalization due to seizures (HR = 3.82)
- In a patient survey in USA, 79% of patients chronic HypoPT reported hospital stays or emergency department visits³

1. Mitchell DM, et al *JCEM*. 2012;97:4507-4514.
2. Underbjerg L, et al *JBMR*. 2013;28:2277-2285.
3. Hadker N, et al *Endocr Pract*. 2014;20:671-679.



Roma, 8-11 novembre 2018

Ipparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze



ITALIAN CHAPTER



Quality of life is reduced in HypoPT

Arlt W, et al. (Wuerzburg, Germany) (*Eur J Endocrinol.* 2002;146:215-222.

- Significantly worse in SCL-90 domains compared to normative data

Cusano N, et al. (Columbia, USA) n=54 (*J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2356-2361

- Significantly worse in all SF-36 domains compared with normative data

Cho NL, et al. (Harvard, USA) n=340 and controls (n=240) (*Endo Practice.* 2014;20:427-446.

- Scores lower in all 8 domains of SF-36

Sikjaker T, et al. (Denmark) n=62 (*Osteoporos Int.* 2014;25:1717-1726.

- QoL significantly reduced

Astor MC, et al. (Bergen, Norway) n=283 (*J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3045-3053.

- Lower scores than normative population in all SF-36 dimension;
female worse than males

Vokes TJ, et al. (Chicago, USA) N=122 (*J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103:722-731.

- Several SF-36 domains scores lower than those of norm-based population, although the differences were small

Underbjerg L, et al. (Denmark) (*Clin Endocrinol* 2018; 88:838-847.

- Significantly reduced in SF36v2 and WHO-5



Ipoparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism

A. Meola¹ · E. Vignali¹ · A. Matrone¹ · F. Cetani¹ · C. Marcocci¹

	Patients (n=90)	Controls (n=142)	P
Sex			
Females	68	91	
Males	22	51	0.07
Age (years)			
Females	50 ± 14	53 ± 8	
Males	57 ± 14	50 ± 6	0.7
Body weight (kg)	75 ± 16	–	
Body mass index	27 ± 5	–	
Age at thyroid surgery (years)	52 ± 11	–	
Duration of hypoparathyroidism (years)	9 ± 7	–	
Diagnosis			
Differentiated thyroid carcinoma	83		
Nontoxic goiter	5		
Graves' disease	2		
Comorbidities	21 ^a		
Arterial hypertension	16		
Type 2 diabetes	1		
Hypercholesterolemia	3		
Depression	4		

^aThree patients had two comorbidities



Ipoperatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze

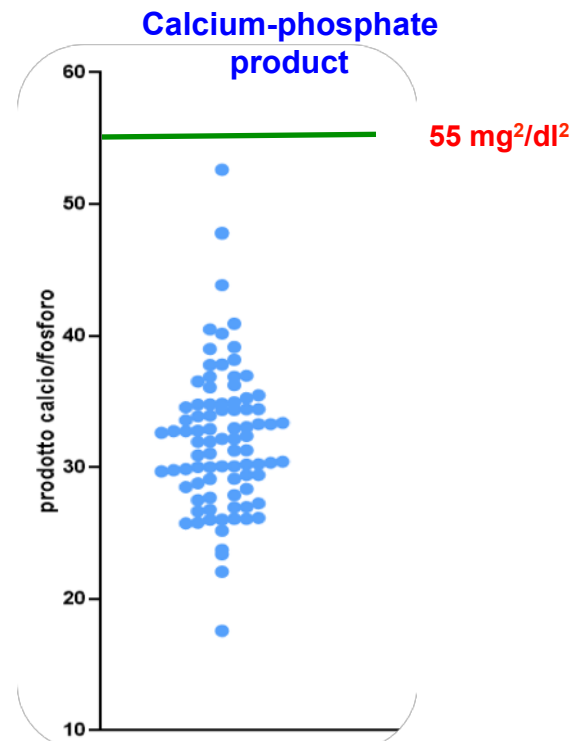
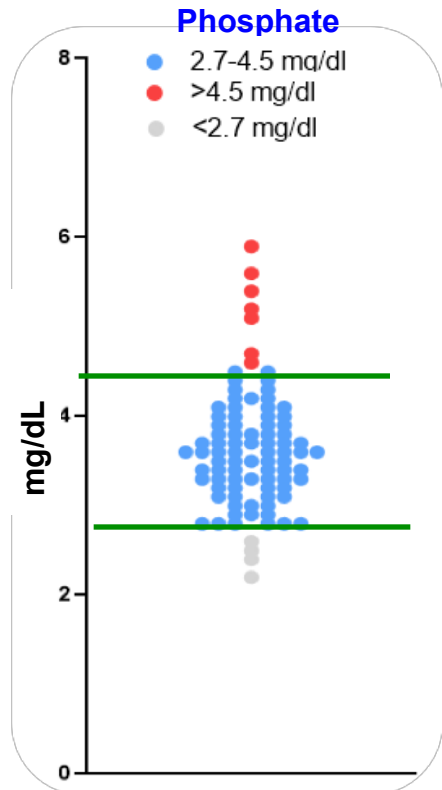
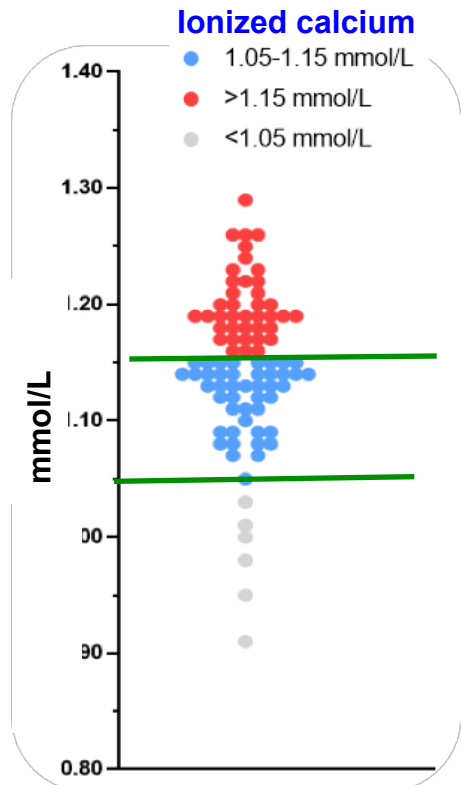


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism

A. Meola¹ · E. Vignali¹ · A. Matrone¹ · F. Cetani¹ · C. Marcocci¹



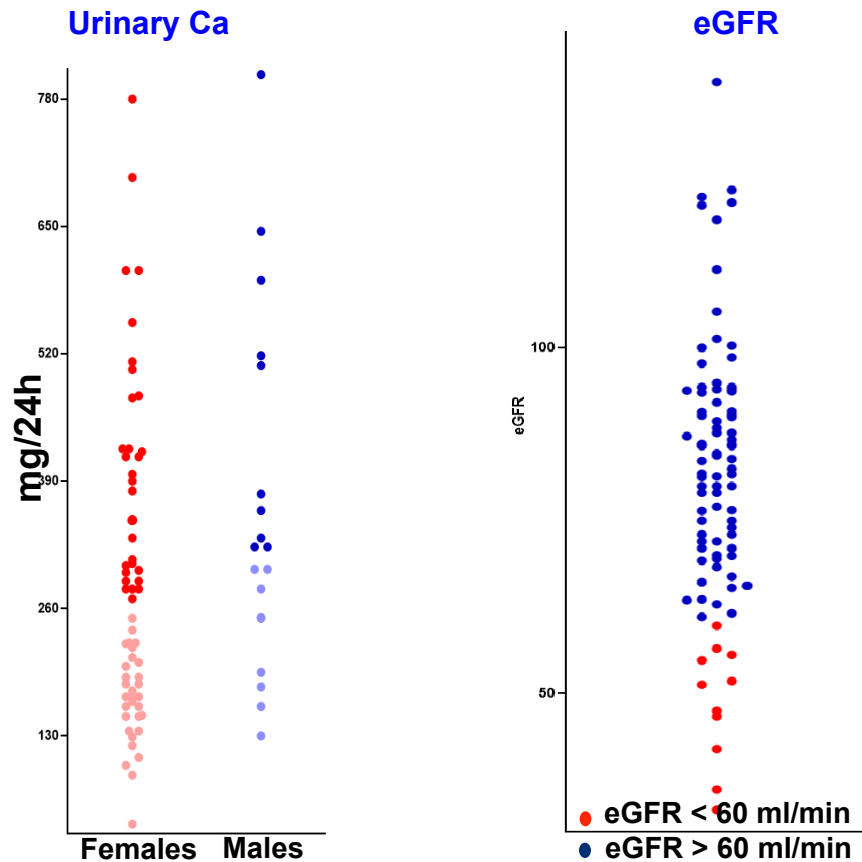


Ipoparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Renal calcifications

- Patients 27/90 (30%)
- Controls 7/142 (5%)

OR = 8.2 (3.4-19.9)



Ipoparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze



ITALIAN CHAPTER

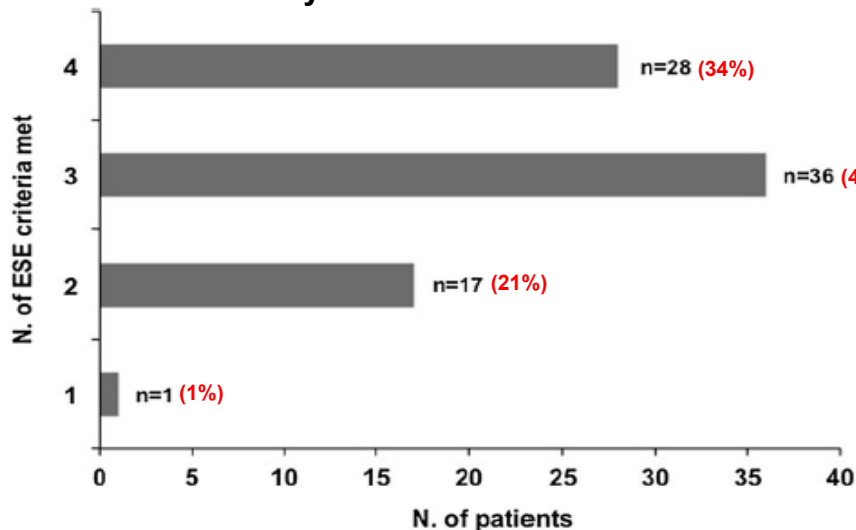
Roma, 8-11 novembre 2018

Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism

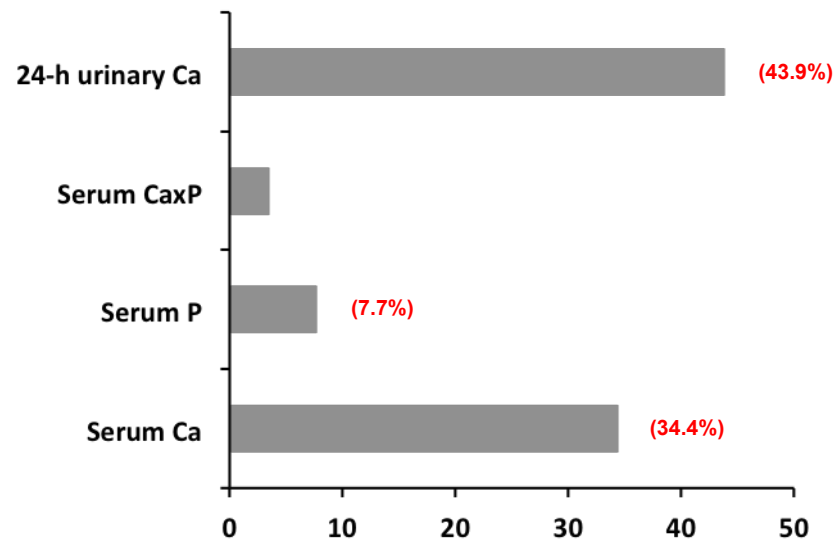
A. Meola¹ · E. Vignali¹ · A. Matrone¹ · F. Cetani¹ · C. Marcocci¹

ESE criteria:

- Albumin-corrected serum calcium
- Serum phosphate
- Calcium-phosphate product
- 24-h urinary calcium



Frequency of unmet ESE goals among the 54 patients who did not meet all four criteria





Ipoparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze



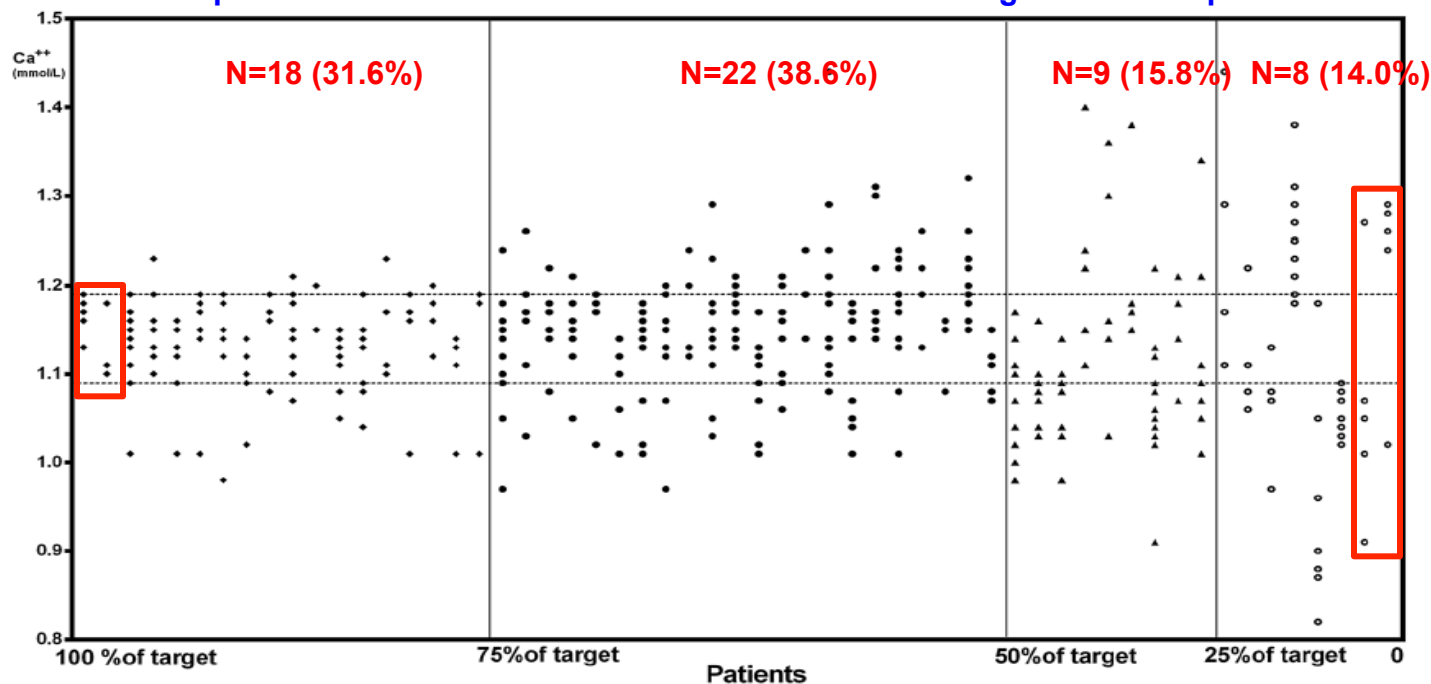
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism

A. Meola¹ · E. Vignali¹ · A. Matrone¹ · F. Cetani¹ · C. Marcocci¹

57 patients had ≥ 4 ionized calcium measurement during the follow-up





Roma, 8-11 novembre 2018

Ipoparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze



ITALIAN CHAPTER



Summary and Conclusions

- Not all patients achieve an adequate control on conventional therapy, with reduction of the QoL
- Patients with chronic HypoPT are at risk of significant comorbidities and complications
- Identification of patients with inadequately controlled HypoPT may allow targeted therapy, with improvement long-term outcomes and QoL
- Will therapy with rhPTH 1-84 improve management and decrease the risk of comorbidities and complications?



Roma, 8-11 novembre 2018

La storia di Giacomo



ITALIAN CHAPTER



Il paziente va incontro a variazioni terapeutiche frequenti per instabilità dei livelli di Ca; inoltre $Ca \times P > 55$.

Lamenta sintomatologia caratterizzata da astenia, disturbi della capacità di concentrazione, umore deflesso.



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



La parola all'esperto: Dr.ssa Santonati

Oltre la terapia standard



Roma, 8-11 novembre 2018

Quali sono le caratteristiche del paziente non adeguatamente controllato dalla terapia standard



ITALIAN CHAPTER



ESE e Linee Guida

- Inadeguato controllo della calcemia
- Alto fabbisogno di calcio e vitamina D richiesto per il controllo dei sintomi (Ca > 2.5 gr, 1-alfa vit D > 3 µg, Vit D attiva > 1.5 µg)
- Ipercalciuria, calcolosi, riduzione clearance renale o GFR < ml/min
- Iperfosfatemia e/o prodotto Ca/P > 55 mg²/dl²
- Condizioni che possono condizionare l'assorbimento GI di Ca/Vit D
- **Riduzione della QoL**

EMA CHMP expert group

- Severi e persistenti sintomi di ipoparatiroidismo
- Iperfosfatemia (P sierico > 1.6mmol/L)
- Ipercalciuria (Ca urine > 8 o 10 mmol/24/h)
- Valori di Ca sierico al di sotto del range desiderato a dispetto di un sovradosaggio di 1-alfa vit D > 3µg o equivalenti, o fluttuazioni rilevanti senza apparente causa



Roma, 8-11 novembre 2018

Terapia convenzionale



ITALIAN CHAPTER



- ❖ Rischio di **ipercalciuria, nefrolitiasi, nefrocalcinosi** e calcificazione ectopica dei tessuti molli per uso prolungato di calcio e vitamina D attiva ad alte dosi
- ❖ La terapia convenzionale con calcio e vitamina D attiva **non allevia l'alterazione della qualità della vita (QoL)**
- ❖ Non incide sulle **anormalità di rimodellamento osseo** caratteristico della malattia

La terapia convenzionale non fornisce un rimedio fisiologico sostitutivo per la mancanza di PTH nell'ipoparatiroidismo.



PTH e SNC



ITALIAN CHAPTER

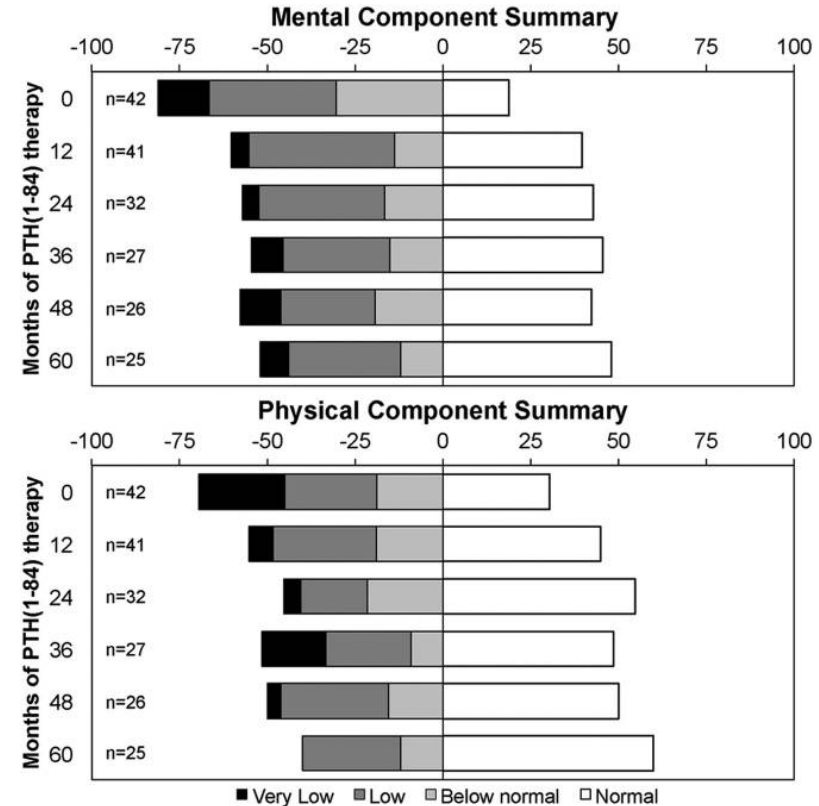
Roma, 8-11 novembre 2018

J Clin Endocrinol Metab, October 2014, 99(10):3694–3699

PTH(1–84) Is Associated With Improved Quality of Life in Hypoparathyroidism Through 5 Years of Therapy

Natalie E. Cusano, Mishaela R. Rubin, Donald J. McMahon, Dinaz Irani, Laura Anderson, Elizabeth Levy, and John P. Bilezikian

Il PTH può avere effetti sul sistema nervoso centrale, che possono fornire una spiegazione per la riduzione della QoL nei soggetti ipoparatiroidi, nonostante l'eucalcemia relativa, e per la capacità della terapia con PTH di alleviare alcuni di questi disturbi.





It is Time for Replacement Therapy



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Table 1 Studies on the effects of PTH-RT in HypoPT

Study	Design	Patients	Intervention
Winer et al. [27], 1996	Randomized, crossover trial	N=10 adults, aged 27–70 years	10 weeks of treatment with PTH _{1–34} (once daily) vs. conventional treatment
Winer et al. [28], 1998	Randomized, crossover trial	N=17 adults, aged 19–64 years	14 weeks of treatment with PTH _{1–34} once daily compared with twice-daily injections
Winer et al. [29], 2003	Randomized, parallel group design	N=27 adults, aged 18–70 years	3 years of treatment with PTH _{1–34} (twice daily) vs. conventional treatment; doses individualized to maintain normocalcemia
Winer et al. [30], 2008	Randomized, crossover trial	N=14 children, aged 4–17 years	14 weeks of treatment with PTH _{1–34} once daily compared with administration twice daily
Winer et al. [31], 2010	Randomized, parallel group design	N=12 children, aged 5–14 years	3 years of treatment with PTH _{1–34} (twice daily) vs. conventional treatment
Rubin et al. [37], 2010	Cohort study	N=30 adults, aged 25–68 years	2 years of treatment with 100µg PTH _{1–84} (every second day)
Sikjaer et al. [35], 2011	Double-blind, randomized, parallel group design	N=62 adults, aged 31–78 years	6 months of treatment with 100 µg PTH _{1–84} (once daily) vs. conventional treatment.
Winer et al. [32], 2012	Randomized, crossover trial	N=8 adults, aged 37–55 years	3 months of continuous PTH _{1–34} delivery, by pump, compared with twice-daily injections
Gafni et al. [33], 2012	Cohort study	N=5 adults, aged 15–49 years	1.5 years of treatment with PTH _{1–34} (two or three times daily)

PTH
1-34

PTH
1-84

In all studies on PTH_{1–34}, doses have been individualized to maintain normocalcemia. In studies on PTH_{1–84}, a fixed dose of 100 µg had been administered



Roma, 8-11 novembre 2018

Ipoparatiroidismo cronico: terapia sostitutiva con PTH 1-34



ITALIAN CHAPTER

Induce il raggiungimento e il mantenimento di normali livelli sierici di calcio e l'abolizione o la riduzione della supplementazione di calcio e vitamina D attiva

MA.....



- ✓ **Diverse cause di ipoparatiroidismo**
- ✓ **Piccolo campione**
- ✓ **Nessuna valutazione circa l'impatto della QoL**



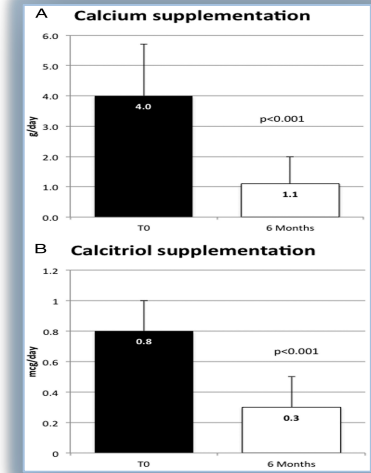
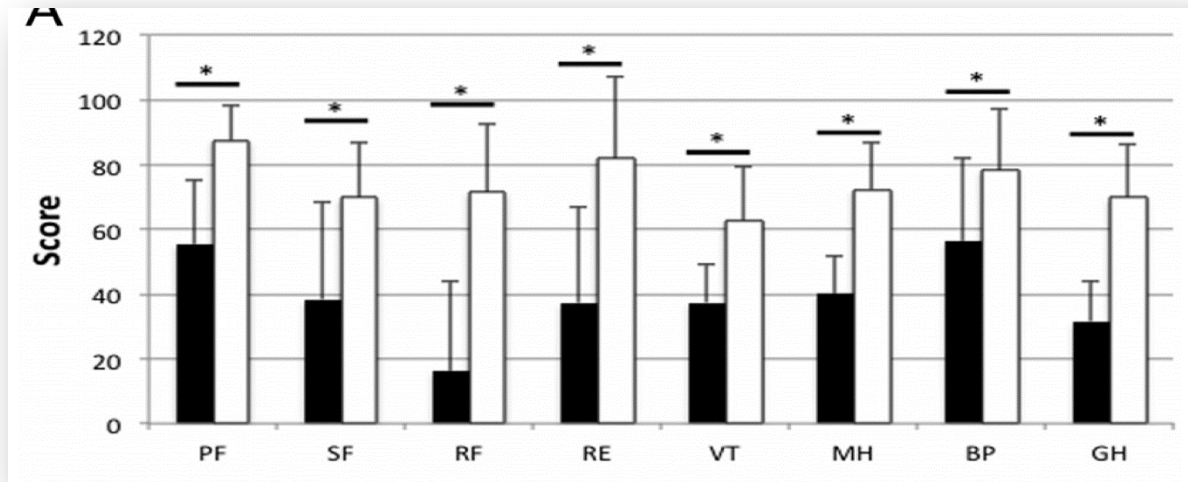
PTH(1-34) for Surgical Hypoparathyroidism: A Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life

Assunta Santonati,* Andrea Palermo,* Ernesto Maddaloni, Daniela Bosco,
Antonio Spada, Franco Grimaldi, Bruno Raggiunti, Raffaele Volpe,
Silvia Manfrini,* Fabio Vescini,* and the Hypoparathyroidism AME Group



ITALIAN CHAPTER

PTH 1-34 **ripristina i livelli sierici di calcio**,
riduce la richiesta di calcio e calcitriolo in
pazienti affetti da ipoPT



**Significativo miglioramento
degli aspetti correlati alle
funzioni fisiche e mentali**

PF, physical functioning; **SF**, social functioning; **RF**, role limitations caused by physical health problems;
RE, role limitations due to emotional; **VT**, vitality; **MH**, mental health; **BP**, bodily pain; **GH**, perception of general health.



It is Time for Replacement Therapy



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Table 1 Studies on the effects of PTH-RT in HypoPT

Study	Design	Patients	Intervention
Winer et al. [27], 1996	Randomized, crossover trial	N=10 adults, aged 27–70 years	10 weeks of treatment with PTH _{1–34} (once daily) vs. conventional treatment
Winer et al. [28], 1998	Randomized, crossover trial	N=17 adults, aged 19–64 years	14 weeks of treatment with PTH _{1–34} once daily compared with twice-daily injections
Winer et al. [29], 2003	Randomized, parallel group design	N=27 adults, aged 18–70 years	3 years of treatment with PTH _{1–34} (twice daily) vs. conventional treatment; doses individualized to maintain normocalcemia
Winer et al. [30], 2008	Randomized, crossover trial	N=14 children, aged 4–17 years	14 weeks of treatment with PTH _{1–34} once daily compared with administration twice daily
Winer et al. [31], 2010	Randomized, parallel group design	N=12 children, aged 5–14 years	3 years of treatment with PTH _{1–34} (twice daily) vs. conventional treatment
Rubin et al. [37], 2010	Cohort study	N=30 adults, aged 25–68 years	2 years of treatment with 100µg PTH _{1–84} (every second day)
Sikjaer et al. [35], 2011	Double-blind, randomized, parallel group design	N=62 adults, aged 31–78 years	6 months of treatment with 100 µg PTH _{1–84} (once daily) vs. conventional treatment.
Winer et al. [32], 2012	Randomized, crossover trial	N=8 adults, aged 37–55 years	3 months of continuous PTH _{1–34} delivery, by pump, compared with twice-daily injections
Gafni et al. [33], 2012	Cohort study	N=5 adults, aged 15–49 years	1.5 years of treatment with PTH _{1–34} (two or three times daily)

PTH
1-34

PTH
1-84

In all studies on PTH_{1–34}, doses have been individualized to maintain normocalcemia. In studies on PTH_{1–84}, a fixed dose of 100 µg had been administered



Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone

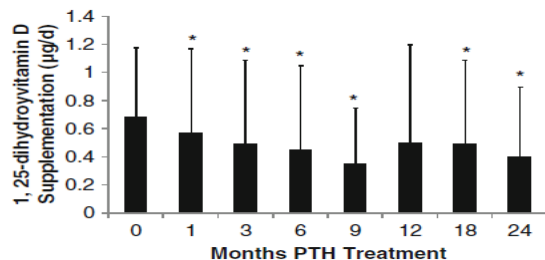
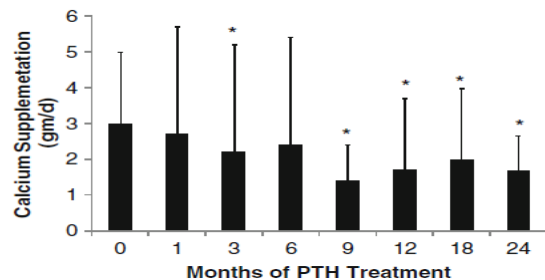
M. R. Rubin · J. Sliney Jr. · D. J. McMahon ·
S. J. Silverberg · J. P. Bilezikian

2010



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



1) PTH(1–84) 100 µg ogni giorno per 2 anni riduce significativamente la richiesta di calcio e 1,25-diidrossivitamina, mantenendo stabili i livelli calcemici

2) Riduce l'escrezione urinaria di calcio ad eccezione del 3° – 24° mese, nel quale aumenta in maniera transitoria.

Table 2 Doses of hypoparathyroid treatments

	Mean±SD (N=30)	Median (N=30)	Cohort range
Calcium supplement dose (mg/day)	3,030±2,325	2,000	0–9,000
1,25-dihydroxyvitamin D supplement dose (µg/day)	0.68±0.5	0.5	0–3
Daily chole- or ergocalciferol (vitamin D) dose (IU/day; n=13 ^a)	5,909±10,748	4,000	400–28,571
Thiazide dose (mg/day; n=10)	25±11	25	6.25–50

^a Twelve patients were taking both daily chole- or ergocalciferol (vitamin D) and 1,25-dihydroxyvitamin D supplement



Roma, 8-11 novembre 2018

18 giugno 2013



ITALIAN CHAPTER



www.assoziazionemediciendocrinologi.it

Breaking news

nr. 14 - giugno 2013

TERIPARATIDE NELL'IPOPARIROIIDISMO CRONICO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Teriparatide è diventato disponibile come terapia sostitutiva ormonale dell'ipoparatiroidismo cronico grave.

Questa innovazione terapeutica è un grande successo della Commissione Scientifica AME, che si è attivata presso AIFA, come potete vedere dalla documentazione allegata, per ottenere questa autorizzazione!

18-6-2013

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 141

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

Italia, unico paese al mondo che utilizza
**Teriparatide 1-34: prolungamento a 3 anni per i
pazienti in trattamento**



DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

Roma, 8-11 novembre 2018

Criteri di inclusione:

Pazienti di età > 18 anni che rientrino in una o più seguenti categorie

1. Ipoparatiroidi permanenti (post tiroidectomia), che con terapia convenzionale sviluppino calcoli o nefrocalcinosi
2. Difetto di funzionalità renale pre intervento che potrebbe aggravarsi con Ca e Vit D
3. Non responder vit D : grave ipocalcemia e ipomagnesiemia risolta con PTH
4. Mutazioni del Calcium-sensing receptor (CaR)
5. Forme congenite di insufficienza ghiandola paratiroidea (Di George, ipoparatiroidismo autoimmune [SPA], metastasi, emocromatosi)



POSOLOGIA : 20 mcg ogni 12 ore (adattare la posologia alle esigenze del paziente)

Ridurre progressivamente la somministrazione di Calcio e Vitamina D attivata



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1–84) in hypoparathyroidism **(REPLACE)**: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study

M.Mannstadt, et al 2013

50 mcg, 75 mcg o 100 mcg di PTH die s.c :


efficaci e molto ben tollerati per ripristinare l'attività endogena del PTH.

Il trattamento :

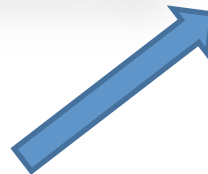
- ❖ migliora i valori fisiologici di calcio sierico
- ❖ riduce o elimina la necessità di assumere calcio per via orale e vitamina D attiva
- ❖ riduce la iperfosfatemia
- ❖ riconduce il metabolismo osseo verso la normalità.



Roma, 8-11 novembre 2018

 **Natpara**[®]
(parathyroid hormone)
for Injection
25 • 50 • 75 • 100 mcg per dose strength

Approvato il Natpara per il trattamento a lungo termine dei pazienti con ipoparatiroidismo negli USA (Food and Drug Administration on **January 23, 2015**).



L'EMA approva il NATPAR in Europa
24/2/2017



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

???

4.3 Controindicazioni

Natpar è controindicato in pazienti:

- con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- attualmente in trattamento o precedentemente trattati con radioterapia allo scheletro
- con neoplasie maligne a carico dello scheletro o metastasi ossee
- ad aumentato rischio basale di osteosarcoma come i pazienti con malattia ossea di Paget o patologie ereditarie
- con innalzamenti inspiegati della fosfatasi alcalina ossea
- con pseudoipoparatiroidismo.

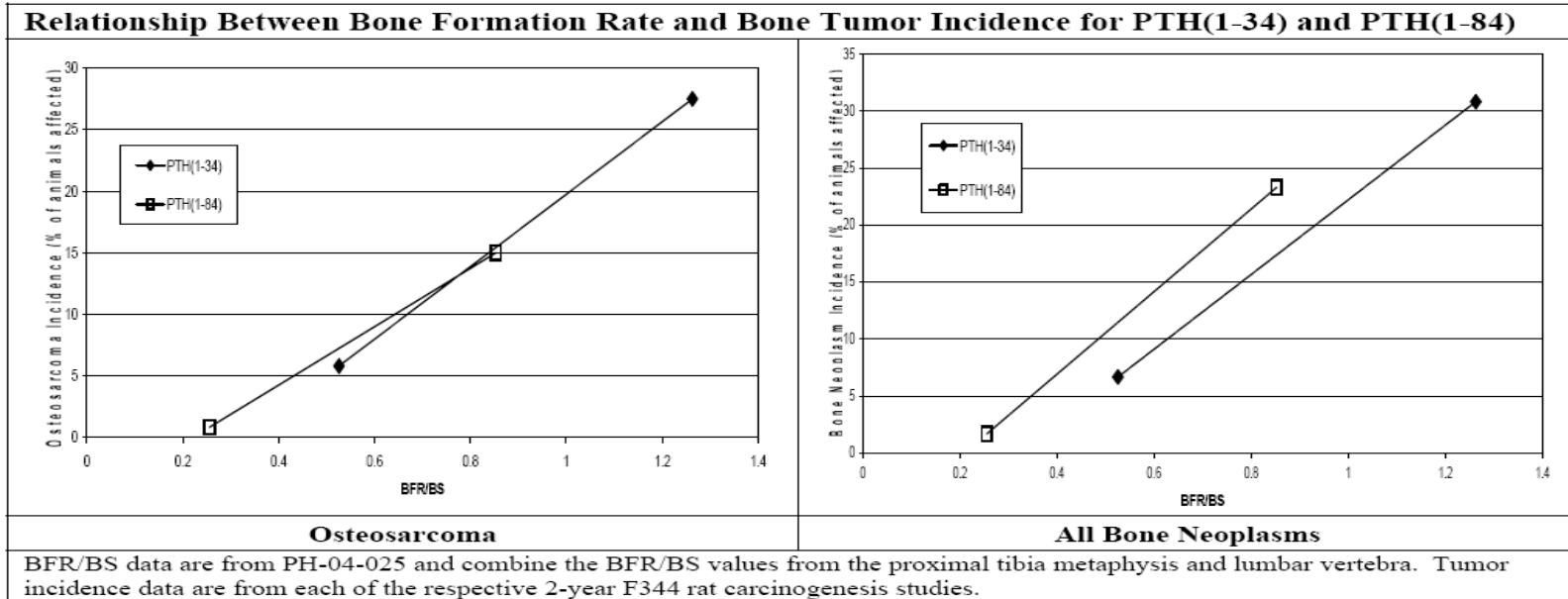


CARCINOGENICITA' STUDIO REPLACE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



I dati di carcinogenesi nel ratto indicano un aumento dell'incidenza di neoplasie ossee dose-dipendente nei ratti trattati con Natpara. Effetto simile a quello osservato con teriparatide (PTH 1-34).
Alla dose di 10 mcg/kg non c'è aumento della carcinogenicità



Roma, 8-11 novembre 2018


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH



ITALIAN CHAPTER

Posologia

Inizio della terapia con Natpar

1. Iniziare il trattamento con 50 microgrammi una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea nella coscia (alternando ogni giorno la coscia). In presenza di livelli pre-dose di calcio sierico $>2,25$ mmol/L è possibile prendere in considerazione una dose iniziale di 25 microgrammi.
2. Nei pazienti che assumono una forma attiva della vitamina D, la dose di quest'ultima deve essere ridotta del 50% se il livello pre-dose di calcio sierico è superiore a 1,87 mmol/L.
3. Nei pazienti che assumono integratori di calcio, la dose dell'integratore resta invariata.
4. Misurare la concentrazione sierica pre-dose di calcio entro 2-5 giorni. Se il valore è inferiore a 1,87 mmol/L o superiore a 2,55 mmol/L, questa misurazione deve essere ripetuta il giorno seguente.
5. Aggiustare la dose della forma attiva della vitamina D o dell'integratore di calcio oppure entrambi sulla base del calcio sierico e della valutazione clinica (per esempio, segni e sintomi di ipo- o ipercalcemia). Gli aggiustamenti consigliati della dose di Natpar, della forma attiva della vitamina D e degli integratori di calcio sulla base del calcio sierico sono riportati di seguito:





Therapy of Hypoparathyroidism With PTH(1-84): A Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety.

Rubin *MR et al* 2016 Jul

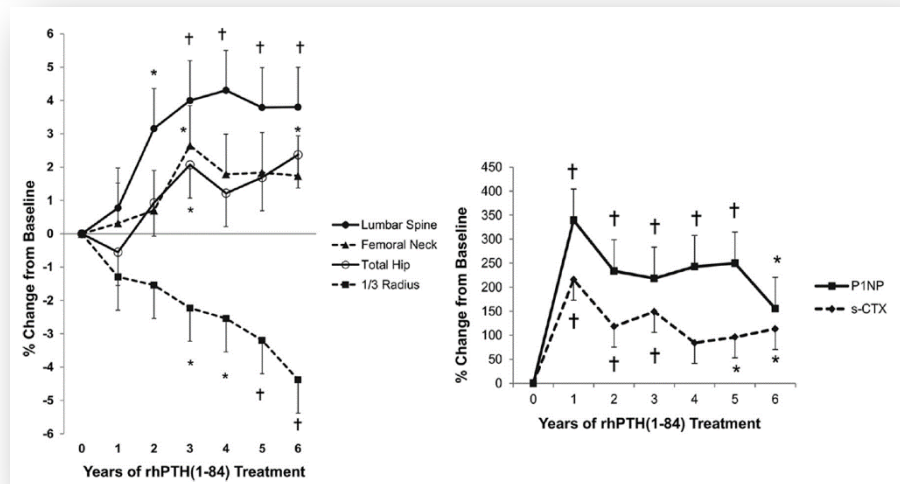
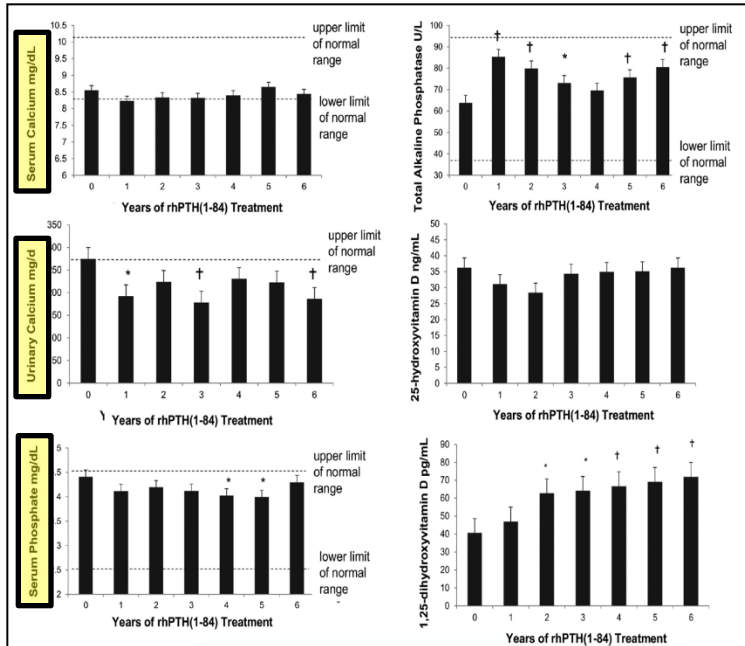
JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Il trattamento con rhPTH(1-84) riduce la supplementazione di calcio in 6 anni del 53% ($P < 0.0001$) e la richiesta di vitamina D del 67% ($P < 0.0001$). Il 48% dei soggetti sospese completamente la supplementazione di Ca e Vit D



BMD incremento della colonna lombare ($3.8 \pm 1\%$, $P 0.004$)
 collo femore rimane stabile
 riduzione del terzo distale del radio ($-4.4 \pm 1\%$, $P < 0.0001$)
Marker di BT aumentarono significativamente (> di 3 volte a 1 anno poi declino ma con valori superiori alla partenza)

Tabella delle reazioni avverse

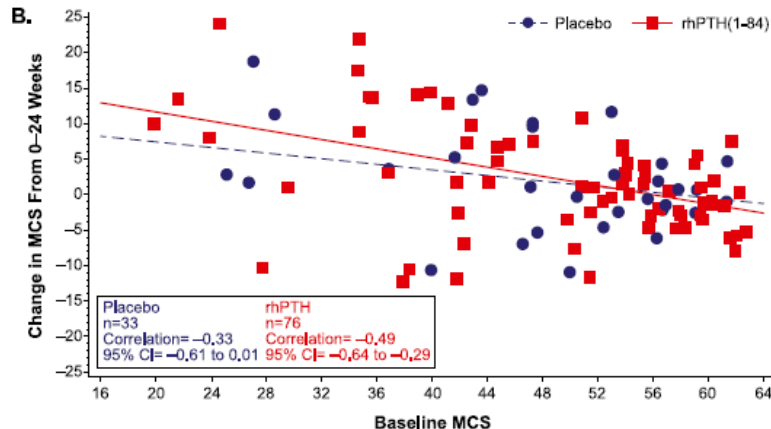
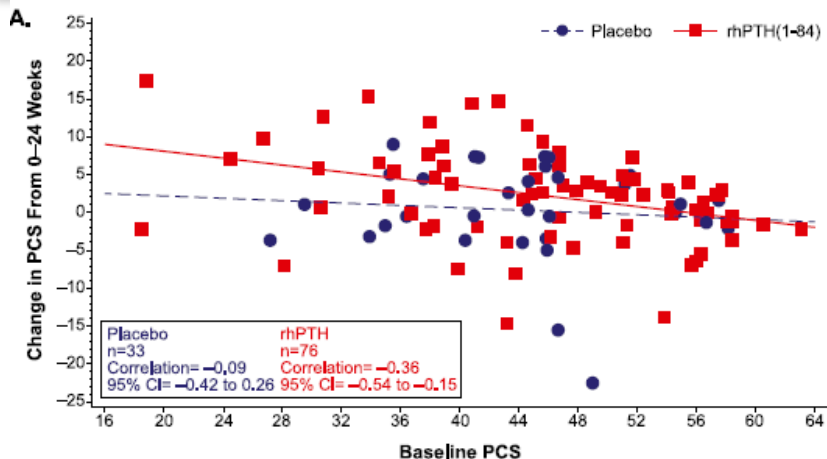
Le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con Natpar nello studio controllato con placebo sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$) e comune ($\geq 1/100, < 1/10$).



Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercalcemia, ipocalcemia	Ipomagnesemia [†] , tetania [†]
Disturbi psichiatrici		Ansia [†] , insonnia*
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^{*,†} , ipoestesia [†] , parestesia [†]	Sonnolenza*
Patologie cardiache		Palpitazioni ^{*,†}
Patologie vascolari		Iperensione*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse [†]
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{*,†} , nausea*, vomito*	Dolore addominale superiore*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia*, spasmi muscolari [†]	Contrazioni muscolari [†] , dolore muscolo-scheletrico [†] , mialgia [†] , dolore al collo [†] , dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie		Ipercalciuria [†] , pollachiuria [†]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia*, dolore toracico [†] , affaticamento, reazioni in sede di iniezione, sete*
Esami diagnostici		Positività agli anticorpi anti-PTH, riduzione del 25-idrossicolecalciferolo ematico [†] , riduzione della vitamina D

*Segni e sintomi potenzialmente associati a ipercalcemia, osservati nell'ambito di studi clinici.

†Segni e sintomi potenzialmente associati a ipocalcemia, osservati nell'ambito di studi clinici.



Calcio siero

- ❖ Nessuna correlazione significativa tra valori di base HRQoL e livelli sierici di calcio al basale
- ❖ I cambiamenti in HRQoL durante la fase di trattamento non erano correlati con modificazioni dei livelli sierici di calcio

L' incremento HRQoL in studi precedenti era maggiore di quello osservato in REPLACE: periodo di ottimizzazione da 2 a 16 settimane prima della randomizzazione, con correzione di ipovitaminosi D e ipomagnesiemia

Tanto più bassi valori di HRQoL tanto maggiore l' aspettativa di miglioramento indotto dalla terapia



Roma, 8-11 novembre 2018

Modulazione della terapia con PTH e della supplementazione con Ca e Vit D attivata



ITALIAN CHAPTER



Livello sierico pre-dose di calcio	Aggiustare in primo luogo	Aggiustare in secondo luogo	Aggiustare in terzo luogo
	Natpar	Forme attive della vitamina D	Integratore di calcio
<u>Al di sopra</u> del limite superiore del valore normale (upper limit of normal, ULN) (2,55 mmol/L)*	Prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con Natpar e rivalutare sulla base di una misurazione del livello sierico di calcio	Ridurre o interrompere**	Ridurre
Superiore a 2,25 mmol/L e <u>inferiore</u> al limite superiore del valore normale (2,55 mmol/L)*	Prendere in considerazione una riduzione	Ridurre o interrompere**	Non sono necessarie modifiche o riduzioni se l'assunzione della forma attiva della vitamina D è già stata interrotta prima di questo passaggio di titolazione
Inferiore o uguale a 2,25 mmol/L e <u>superiore a 2 mmol/L</u>	Nessuna modifica	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Inferiore a 2 mmol/L	Prendere in considerazione un aumento dopo almeno 2-4 settimane a una dose stabile	Aumentare	Aumentare

*Il valore di ULN può variare a seconda del laboratorio
 **Interrompere nei pazienti trattati con la dose minima disponibile





Roma, 8-11 novembre 2018

JCEM
THE JOURNAL
OF CLINICAL
ENDOCRINOLOGY
& METABOLISM



ITALIAN CHAPTER

SPECIAL FEATURE

Clinical Case Seminar

Recovery of Parathyroid Hormone Secretion and Function in Postoperative Hypoparathyroidism: A Case Series

Natalie E. Cusano, Laura Anderson, Mishaela R. Rubin, Barbara C. Silva, Aline G. Costa, Dinaz Irani, James Sliney Jr., and John P. Bilezikian

Division of Endocrinology, Department of Medicine, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York 10032



direct trophic effects of PTH on parathyroid tissue, triggering pathways leading to enhanced vascularization PTH could be influencing parathyroid cell function indirectly by stimulating factors such as vascular endothelial growth factor

Calcium and vitamin D are known to negatively regulate parathyroid function. Reduced supplement requirements may have decreased these inhibitory actions, resulting in parathyroid recovery

Remaining parathyroid tissue would have had ample time to be stimulated by hypocalcemic events that inevitably must have occurred in their long history of frank hypoparathyroidism

in situ parathyroid tissue may have gradually become revascularized and functional on its own, in the absence of any possible effect of exogenous PTH administration
A remote possibility is a non parathyroid source of the PTH



Conclusioni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

L'uso del rhPTH 1-84 per le sue peculiarità cambierà la storia naturale dell'ipoparatiroidismo grave non controllato da terapia convenzionale

- ❖ L'Italia, è l'unico paese al mondo che utilizza teriparatide 1-34: LIMITE 3 ANNI
- ❖ L'AIFA sta ancora valutando l'approvazione del PTH 1-84 (Natpar) in Italia
- ❖ Mancano ancora dati di evidenza:
 - gravidanza, allattamento
 - insufficienza renale ed epatica grave
 - bambino
- ❖ Se il paziente contrae una neoplasia durante il trattamento, sospendiamo il trattamento: ma il PTH non è somministrato in terapia sostitutiva?





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



La grande onda

Katsushika Hokusai



Take home messages



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



www.assoziazioneendocrinologia.it

ITALIAN CHAPTER

17° Congresso Nazionale AME

Joint Meeting with AAACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

8-11 novembre 2018

Roma



Minicorso 4

Ipoparatiroidismo cronico: come gestirlo e come prevenire le complicanze

Massimo Procopio

SCDU Endocrinologia, Diabetologia e
Metabolismo

A.O.U. Città della Salute e della Scienza
Torino

Minicorso 4

**Ipoparatiroidismo cronico:
come gestirlo e come
prevenire le complicanze**

Moderatori:

M. Procopio, M. Zini

Real clinical practice

E. Castellano

Le complicanze

C. Marcocci

La terapia standard

M. Pellegrino

Oltre la terapia standard

A. Santonati

Take home messages

M. Procopio



Epidemiologia dell'ipoparatiroidismo

Prevalenza



24 e 37/100.000



24/100.000



9/100.000



5 e 27/100.000

- 75% etiologia **post-chirurgica**
- 75% **Sesso femminile**
- 75% **eta \geq 45 aa**

1. Clarke BL et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:2284-2299
2. Powers J et al. J Bone Miner Res. 2013; 28:2570-2576.
3. Underbjerg L et al. J Bone Miner Res. 2013; 28:2277-2285.

4. Underbjerg L et al. J Bone Miner Res. 2015; 30:1738-1744.
5. Astor CA et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:3045-3053
6. Cipriani C et al. Calcif Tissue Int. 2017; 100:278-285
7. Cianferotti L et al. Calcif Tissue Int. 2018;103:144-150



Cause di Ipoparatiroidismo



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Agenesia/disgenesia	Distruzione delle paratiroidi	Ridotta secrezione di PTH	Resistenza degli organi -bersaglio
X-linked	Ipoparatiroidismo postchirurgico	Mutazione del gene del PTH	Pseudo ipoparatiroidismi (1A,1B, 1C, 2)
Autosomico recessivo	Ipoparatiroidismo post-radioterapia metabolica	Mutazioni attivanti del gene del CaSR	Ipomagnesiemia
Sindrome di Di George	Ipoparatiroidismo post-radioterapia esterna	Iperparatiroidismo primario materno	
Sindrome ipoparatiroidismo/ displasia renale/sordità Sindrome ipoparatiroidismo/ritardo/ dismorfismo Sindrome di Kenny-Caffey Neuromiopatie mitocondriali	Disordini infiltrativi: Emocromatosi Sindrome di Wilson Malattie granulomatose Metastasi	Ipomagnesiemia	
	Cause autoimmuni		



Diagnosi di ipoparatiroidismo

Si basa sulla determinazione dei seguenti **parametri di laboratorio:**

• **Calcio**
PTH (↓)

IMPORTANZA DELL'ANAMNESI PATOLOGICA FAMILIARE
E PERSONALE E DELL'ESAME OBIETTIVO
per discriminare forme familiari, sindromiche, autoimmuni,
post-chirurgiche, post-radioterapia ed infiltrative....

ici di

In almeno 2 occasioni a distanza di almeno 2 settimane

• Fosfatemia, 25OH vitamina D, magnesiemia, creatininemia, calciuria 24 ore.



Complicanze acute

Sistemi ed organi	Manifestazioni
Encefalo	Crisi comiziali
Neuromuscolare	Crampi, tetania
Cuore	Scompenso cardiaco, aritmie, intervallo Q-T lungo, ipotensione
Respiratorio	Spasmo laringeo, crisi di broncospasmo
Gastrointestinale	Crampi addominali



THM Gestione dell'ipoparatiroidismo cronico

Complicanze a lungo termine



ITALIAN CHAPTER

Roma 8-11 novembre 2018

Sistemi ed organi	Manifestazioni
Neuromuscolare	↑ Eccitabilità neuromuscolare, parestesie
Extrapiramidale	Parkinsonismo e altri sintomi extrapiramidali
Encefalo	Difficoltà alla concentrazione e riduzione dell'acuità mentale "brain fog", somatizzazione, depressione, ansia, ostilità, ansia fobica e tendenza psicotica
Cuore	Prolungamento del tratto QTc, cardiomiopatia ed insufficienza cardiaca congestizia (resistenza al trattamento). cardiopatia dilatativa con ipocinesia. riduzione della frazione di eiezione
Gastrointestinale	Stipsi, steatorrea
Rene	Nefrolitiasi, nefrocalinosi, insufficienza renale cronica
Osso	Ridotto turnover osseo, aumento densità ossea, fratture ?
Occhio	Cataratta corticale, papilledema
Cute	Cute secca, diradamento del capillizio e dei peli ascellari e pubici, fragilità ungueale



THM Gestione dell'ipoparatiroidismo cronico

Terapia convenzionale



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

OBIETTIVI GENERALI PER LA GESTIONE DELLA TERAPIA NELL' IPOCALCEMIA CRONICA

- Prevenire segni e sintomi dell' ipocalcemia mantenendo i livelli di calcio ai limiti inferiori di normalità
- Evitare l'ipercalcemia e l'ipercalciuria
- Mantenere il prodotto calcio - fosforo < 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/L²) e la fosfatemia nel range di normalità
- Evitare nefrolitiasi, nefrocalcinosi e deposizione di fosfati di calcio nei tessuti molli
- Correggere l'ipomagnesiemia
- Correggere l'ipovitaminosi D

TRATTAMENTO CONVENZIONALE IPOPARATIROIDISMO (ipoPTH)

- ✓ Dieta con adeguato contenuto di calcio e calcio carbonato o citrato per os (1-3 g di calcio elementare)
- ✓ calcitriolo 0.25-2.0 mcg/die o alfacalcidolo 0.5-4.0 mcg/die
- ✓ Diuretici tiazidici (per controllare ipercalciuria): idroclorotiazide 12.5-100 mg/d, clortalidone 25-100 mg/die
- ✓ Dieta iposodica
- ✓ Chelanti del fosfato o dieta povera di fosfati (per controllare l'iperfosfatemia)
- ✓ Supplementi di Magnesio se ipomagnesiemia
- ✓ colecalfiferolo 400-800 UI/die anche in corso di terapia con metaboliti attivi della vitamina D.

Personalizzazione della terapia
Educazione del paziente



Monitoraggio della terapia convenzionale

Accertamenti	Frequenza
Esami biochimici: Ca, P, Mg, creatinina + Valutazione Sintomi	3-6 mesi
Dopo ogni modifica terapeutica	1-2 settimane
Calciuria 24 ore	1-2 anni
Imaging renale	Se sintomi di calcolosi o aumento della creatinina
Sintomi o segni di comorbidità	1 anno



Roma, 8-11 novembre 2018

THM Gestione dell'ipoparatiroidismo

Terapia con analoghi del PTH: PTH (1-34)



ITALIAN CHAPTER



Approvato in pazienti di età > 18 anni affetti da Ipoparatiroidismo Cronico grave che presentano:

1. Ipoparatiroidismo post chirurgico con calcolosi o nefrocalinosi in corso di terapia convenzionale
2. Difetto di funzionalità renale con rischio di peggioramento
3. Pazienti “non responders” che hanno presentato episodi di ipocalcemia/ipomagnesiemia risoltisi solo con PTH
4. Mutazioni attivanti del calcium-sensing receptor (CaR)
5. Forme congenite, autoimmuni, da accumulo

Gazzetta ufficiale
4/8/2017
(modifica del 2013)



Erogabile a carico SSN ai sensi della legge 648/96 (off label)



THM Gestione dell'ipoparatiroidismo

Terapia con analoghi del PTH: PTH(1-84)



Table 5. Indications for Considering the Use of rhPTH (1-84) in Hypoparathyroidism

1. Inadequate control of the serum calcium concentration (this could be due to intercurrent illness, compliance, absorption, or intrinsic changes in requirements that are beyond facile correction with calcium and active vitamin D)
2. Oral calcium/vitamin D medications required to control the

Il PTH 1-84 approvato in USA, è già introdotto in Europa (Germania) ed è di probabile prossima introduzione in Italia

3. Hypercalcaemia, renal stones, nephrocalcinosis, stone risk, or reduced creatinine clearance or eGFR (<60 mL/min)
4. Hyperphosphatemia and/or calcium-phosphate product that exceeds $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ ($4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$)
5. A gastrointestinal tract disorder that is associated with malabsorption
6. Reduced quality of life



Roma, 8-11 novembre 2018

THM Gestione dell'ipoparatiroidismo



ITALIAN CHAPTER



www.associazionemediciendocrinologi.it



ITALIAN CHAPTER

17° Congresso Nazionale AME

Joint Meeting with AAACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

8-11 novembre 2018

Roma



Grazie dell'attenzione