

Оригинальные работы

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ*Симакина О.В., Латкина Н.В., Кузнецов Н.С.**ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Министерства здравоохранения России, Москва*

Симакина О.В. – аспирант хирургического отделения ФГБУ ЭНЦ; Латкина Н.В. – канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУ ЭНЦ; Кузнецов Н.С. – профессор, доктор мед. наук, заведующий хирургическим отделением ФГБУ ЭНЦ.

Целью данного проспективного исследования было определить основные факторы, влияющие на развитие послеоперационной гипокальциемии у пациентов с болезнью Грейвса (БГ) после тиреоидэктомии; оценить, действительно ли у больных с БГ чаще развивается послеоперационная гипокальциемия, чем у тех, кому выполнена тиреоидэктомия по поводу многоузлового эутиреоидного зоба (МУЗ). В данное исследование были проспективно включены 54 пациента с БГ, которым с октября 2011 по май 2013 г. была выполнена тиреоидэктомия. Дополнительно в качестве контрольной группы из базы данных было включено 48 пациентов с МУЗ, перенесших тиреоидэктомию в тот же период времени. У всех пациентов обеих групп присутствовал дефицит/недостаточность витамина D (т.е. концентрации 25(OH)D составляли 20/30 нг/мл соответственно). Пациентов разделили на две группы в зависимости от послеоперационных концентраций кальция с поправкой на альбумин в крови: 1-я группа – пациенты с уровнями послеоперационного кальция в крови от 2,0 ммоль/л и ниже; 2-я группа – пациенты с уровнями кальция в крови выше 2,0 ммоль/л. При БГ у пациентов 1-й группы длительность заболевания была значительно выше, концентрации 25(OH)D и послеоперационного паратиреоидного гормона достоверно ниже по сравнению со 2-й группой. Согласно логистическому регрессивному анализу послеоперационный уровень паратиреоидного гормона ниже 10 пг/мл был основным прогностическим фактором послеоперационной гипокальциемии ($p < 0,001$). Пациенты с БГ чаще нуждаются в назначении кальция после операции, у них чаще отмечаются выраженные клинические признаки гипокальциемии, чем у пациентов с МУЗ после тиреоидэктомии.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, паратгормон, 25(OH)витаминD, послеоперационная гипокальциемия, гипопаратиреоз.

Predictors of Postoperative Hypocalcemia after Thyroidectomy for Nontoxic Multinodular Goiter*Simakina O.V., Latkina N.V., Kuznetsov N.S.**Federal Endocrinological Research Center*

The aim of this prospective study was to determine the main factors influencing the development of postoperative hypocalcemia in patients with Graves' disease after thyroidectomy. Assess whether patients with BG likely to develop postoperative hypocalcemia than those who performed thyroidectomy about nontoxic multinodular goiter. In this study were prospectively included 54 patients with Graves' disease, which from October 2011 to May 2013 was performed thyroidectomy. Additionally, as a control group from the database included 48 patients with nontoxic multinodular goiter, who underwent thyroidectomy in the same time.

All patients attended deficit/insufficiency of vitamin D (25(OH)D were 20/30 ng/ml). Patients were divided into 2 groups according to the postoperative calcium concentrations corrected for albumin in the blood: Group 1 – patients with postoperative levels of calcium in the blood of 2.0 mmol/l or less; Group 2 – Patients with blood calcium levels above 2.0 mmol/l. Thus, when patients Graves' disease Group 1 disease duration was significantly higher concentration of 25(OH)D and postoperative parathyroid hormone was significantly lower compared to the 2nd group. According to logistic regression analysis, postoperative PTH level below 10 pg/ml was the main predictors of postoperative hypocalcemia ($p < 0,001$). Patients with Graves' disease increasingly requiring the appointment of calcium after the operation, they are demonstrating a significant clinical signs of hypocalcemia than patients with nontoxic multinodular goiter after thyroidectomy.

Key words: hyperthyroidism, parathyroid hormone, 25(OH)vitaminD, postoperative hypocalcemia, hypoparathyroidism.

Болезнь Грейвса (БГ) — наиболее распространенное аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), которое сопровождается повышенной продукцией тиреоидных гормонов. Лечение БГ может быть медикаментозным (тиреостатическая терапия), радиоактивным (радиойодтерапия) и по показаниям хирургическим. По современным представлениям и согласно мнению большинства международных экспертов в области лечения БГ наиболее оптимальным и рациональным объемом операции является удаление всей ЩЖ (тиреоидэктомия). Одним из осложнений тиреоидэктомии является послеоперационная гипокальциемия. Существует ряд этиологических факторов: гипопаратиреоз, низкая предоперационная концентрация 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), пожилой возраст и тиреотоксикоз с повышенным ремоделированием кости (синдром “голодной кости”) [2, 4, 10].

По данным различных авторов, после тиреоидэктомии транзиторный гипопаратиреоз встречается существенно чаще (в 0,9–68% случаев), чем стойкий гипопаратиреоз (частота 1–10%) [2, 3]. Существует мнение, что вероятность развития послеоперационной гипокальциемии у больных БГ после тиреоидэктомии выше по сравнению с пациентами, перенесшими ту же операцию, с другой патологией [1, 4]. Повышенный метаболизм при БГ в некоторых случаях может также включать повышенный метаболизм костной ткани в сочетании с быстрым ремоделированием кости даже после достижения эутиреоза [6]. По некоторым данным, усиленное ремоделирование кости продолжается, несмотря на поддержание эутиреоза при лечении тиреостатическими препаратами [8]. Концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ) остается на высоком уровне в течение первого года лечения тиреотоксикоза, что позволяет предположить ключевую роль относительно высокой скорости ремоделирования кости даже при эутиреоидном состоянии. Повышенные концентрации ПТГ приводят к поддержанию положительного баланса кальция за счет усиленной абсорбции кальция в почечных канальцах и кишечнике (посредством стимулирования активности почечной 1-гидроксилазы и образования 1,25-дигидроксивитамина D). Таким образом, пациенты с БГ, перенесшие тиреоидэктомию, в большей степени подвержены послеоперационной гипокальциемии за счет нарушения компенсаторных механизмов повышения концентрации ПТГ в результате транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза [8]. Тем не менее продолжающееся быстрое ремоделирование костной ткани до операции может повлиять на возникновение послеоперационной гипокальциемии даже у больных с нормальной концентрацией 25(OH)D и не нарушенной после опера-

ции функцией околощитовидных желез (ОЩЖ). И если уровни ПТГ в данной ситуации находятся в пределах нормы, данное состояние может быть расценено как относительный гипопаратиреоз.

Действительно, некоторые авторы отмечали, что после тиреоидэктомии потребность в приеме препаратов кальция у пациентов с БГ выше, чем у пациентов с многоузловым эутиреоидным зобом (МУЗ) [1, 4, 7]. У этих больных чаще развивается послеоперационная гипокальциемия, в качестве предполагаемых факторов выделяют синдром “голодной кости” (весь внеклеточный кальций уходит на минерализацию костной ткани у пациентов с остеодистрофией); ятрогенный гипопаратиреоз (может быть связан с обильным кровоснабжением и спайками между капсулой ЩЖ и ОЩЖ, особенно при БГ). Спайки и снижение видимости во время хирургического вмешательства иногда из-за диффузного кровотечения из рассеченной ткани ЩЖ могут приводить к повреждениям ОЩЖ [9].

Цель данного проспективного исследования — определить основные факторы, влияющие на развитие послеоперационной гипокальциемии у пациентов с болезнью Грейвса после тиреоидэктомии; оценить, действительно ли у больных с БГ чаще развивается послеоперационная гипокальциемия, чем у тех, кому выполнена тиреоидэктомия по поводу других доброкачественных заболеваний.

Материал и методы

В данное исследование были проспективно включены 54 пациента с БГ, которым с октября 2011 по май 2013 г. в ФГБУ “Эндокринологический научный центр” была выполнена тиреоидэктомия. Дополнительно в качестве контрольной группы из базы данных было включено 48 пациентов с МУЗ, перенесших тиреоидэктомию в тот же период времени.

В исследование не включались больные, ранее перенесшие операцию на ЩЖ или шею, и с сопутствующими заболеваниями ОЩЖ. Никто из пациентов не принимал препараты, влияющие на метаболизм кальция в крови, такие как пероральные добавки кальция/витамина D, антирезорбтивные средства, заместительная гормональная терапия для женщин в постменопаузе, анаболические средства, тиазидные диуретики и противоэпилептические средства.

Средний возраст \pm стандартное отклонение (СО) всех больных составил $38,7 \pm 14$ лет (в диапазоне от 19 до 73 лет). Соотношение женщины/мужчины составило 4/1 ($n = 41/13$). Длительность заболевания на основании продолжительности тиреостатического лечения составила $31,4 \pm 28,5$ мес. Из 54 пациентов 11 лечили пропилтиоурацилом, 43 — метимазолом. В результате медикаментозного лечения у всех был

достигнут эутиреоз до операции. У 26 больных были клинические проявления эндокринной офтальмопатии.

Показаниями для хирургического лечения служили тяжелая офтальмопатия ($n = 26$), зоб больших размеров ($n = 11$), рецидив после медикаментозного лечения тиреостатиками ($n = 17$).

Степень увеличения ЩЖ у пациентов с БГ (по данным УЗИ) была следующей: до 25 мл – у 3 больных (5%), 26–50 мл – у 8 (16,2%), 51–75 мл – у 15 (27,4%), 76–100 мл – у 24 (45,3%), больше 100 мл – у 4 (6,1%).

В контрольной группе было 48 больных с МУЗ. Средний возраст всех больных составил $42,1 \pm 14$ лет (в диапазоне от 23 до 82 лет). Соотношение женщины/мужчины составило 3/1 ($n = 32/16$). Показанием к тиреоидэктомии для этих больных было наличие синдрома компрессии органов шеи.

До операции у всех пациентов определяли уровень 25(ОН)D. Дефицитом считали показатель 25(ОН)D ниже 15 нг/мл, недостаточностью – от 16 до 30 нг/мл, свыше 30 нг/мл принимали за достаточную концентрацию [5]. Уровень ПТГ в крови ниже 10 пг/мл, а также показатель кальция ниже 2,0 ммоль/л рассматривали в качестве маркеров послеоперационного гипопаратиреоза.

За день до проведения операции определяли следующие показатели: кальций, ПТГ, 25(ОН)D, щелочную фосфатазу, альбумин в сыворотке крови. Уровни ПТГ крови были определены непосредственно до операции, через час после операции и на следующие сутки. Кальций крови был повторно определен через 24 ч после операции.

Уровни кальция, щелочной фосфатазы, альбумина в сыворотке крови были определены с помощью автоматического анализатора Hitachi 912 стандартными наборами фирмы Roche (Германия); уровни ПТГ – на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 1010/20110 E170 (Roche), 25(ОН)D – с использованием того же метода на аппарате Liason.

Эталонными диапазонами биохимических показателей сыворотки крови были: для кальция – 2,15–2,55 ммоль/л; щелочной фосфатазы – 90–240 ед/л; альбумина – 40–50 г/л; 25(ОН)D – 15–60 нг/мл и ПТГ – 15–65 пг/мл.

Бессимптомную гипокальциемию определяли по лабораторным показателям, в то время как симптоматическая гипокальциемия, помимо лабораторных данных, сопровождалась клиническими симптомами (т.е. парестезиями, в частности судорогами перiorальных мышц и в тяжелых случаях карпопедальным спазмом). В зависимости от послеоперационной концентрации кальция 54 пациентов разделили на две группы. В группе 1 ($n = 20$) послеоперационный уровень кальция в сыворотке крови составлял

2,0 ммоль/л или меньше, а в группе 2 ($n = 34$) превышал 2,0 ммоль/л. Кальций в сыворотке крови пациентов с гипокальциемией измеряли каждые 24 ч, до тех пор пока не наступала стабилизация показателей. Все пациенты с бессимптомными проявлениями гипокальциемии получали карбонат кальция (1–3 г/сут) перорально. Симптоматическую гипокальциемию лечили парентеральным введением глюконата кальция (с дальнейшим переводом на карбонат кальция 1–3 г/сут перорально) и альфакальцидолом 1–3 мкг/сут перорально. При выписке из стационара (на 3–5-е сутки после операции) больным с бессимптомными проявлениями гипокальциемии назначали пероральный прием карбоната кальция, а при наличии симптоматической гипокальциемии рекомендовали перорально карбонат кальция и/или альфакальцидол в дозах, выбранных в зависимости от концентрации сывороточного кальция. В дальнейшем проводился еженедельный контроль уровней кальция и ПТГ сыворотки крови, пока они не нормализовались. Стойкий гипопаратиреоз не возник ни у кого из пациентов после операции.

Данные были проанализированы с помощью пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Результаты были выражены в виде среднего значения (среднеквадратичное отклонение). Сравнение данных проводилось с помощью знакового критерия Вилкоксона, теста χ^2 и логистического регрессивного анализа. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (двусторонний критерий).

Результаты

Послеоперационная гипокальциемия (уровень кальция ниже 2,0 ммоль/л) развилась у 20 (37%) из 54 пациентов с БГ и у 10 (21%) из 48 больных с МУЗ.

Длительность заболевания, уровень щелочной фосфатазы в крови в 1-й группе пациентов с БГ были достоверно выше, а концентрации 25(ОН)D и послеоперационного ПТГ были достоверно ниже, чем во 2-й группе. В 1-й группе только у 4 мужчин концентрация 25(ОН)D в крови была выше 20 нг/мл, но ниже 30 нг/мл (недостаточность витамина D). У остальных больных концентрация 25(ОН)D была ниже 20 нг/мл (дефицит витамина D). Таким образом, у всех пациентов в исследовании наблюдался дефицит/недостаточность витамина D.

У одного из 4 мужчин с недостаточностью витамина D была диагностирована послеоперационная гипокальциемия. Статистически достоверных отличий в частоте возникновения недостаточности/дефицита витамина D среди пациентов с послеоперационной гипокальциемией и нормокальциемией выявлено не было (1 из 19 по сравнению с 3 из 31;

Таблица 1. Сравнение лабораторных показателей больных БГ с гипокальциемией и нормокальциемией

Параметр	Пациенты с гипокальциемией (n = 20)	Пациенты с нормокальциемией (n = 34)	Величина <i>p</i>
Возраст, лет	36,1 ± 16	40,2 ± 3,8	НЗ
Женщины/мужчины	22/4	19/9	НЗ
Длительность заболевания, мес	67,1 ± 10	10,4 ± 3,8	0,001
Наличие эндокринной офтальмопатии, <i>n</i>	12	14	НЗ
Предоперационный сывороточный кальций, ммоль/л	2,3 ± 0,3	2,4 ± 0,3	НЗ
Послеоперационный сывороточный кальций, ммоль/л	1,8 ± 0,3	2,2 ± 0,4	0,001
Предоперационный сывороточный ПТГ, пг/мл	37,5 ± 7,5	38,4 ± 7,4	НЗ
Послеоперационный сывороточный ПТГ через час, пг/мл	5,3 ± 1,7	42,6 ± 6	0,001
Послеоперационный сывороточный ПТГ на следующие сутки, пг/мл	7,8 ± 1,8	45,6 ± 8	0,001
Предоперационная сывороточная щелочная фосфатаза, ед/л	220,3 ± 90	222,87 ± 114	НЗ
Предоперационный сывороточный 25(ОН)D, нг/мл	9,7 ± 6,2	13,2 ± 5,4	0,01
Количество пациентов с недостаточностью/дефицитом 25(ОН)D, <i>n</i>	1/19	3/31	НЗ

Таблица 2. Сравнение лабораторных показателей больных МУЗ с гипокальциемией и нормокальциемией

Параметр	Пациенты с гипокальциемией (n = 10)	Пациенты с нормокальциемией (n = 38)	Величина <i>p</i>
Возраст, лет	28,1 ± 14	36,2 ± 3,8	НЗ
Женщины/мужчины	13/5	19/11	НЗ
Предоперационный сывороточный кальций, ммоль/л	2,2 ± 0,3	2,3 ± 0,3	0,33
Послеоперационный сывороточный кальций, ммоль/л	1,8 ± 0,2	2,15 ± 0,2	0,001
Предоперационный сывороточный ПТГ, пг/мл	37,5 ± 7,5	38,4 ± 7,4	0,47
Послеоперационный сывороточный ПТГ через час, пг/мл	6,5 ± 1,6	39,4 ± 7,3	0,001
Послеоперационный сывороточный ПТГ на следующие сутки, пг/мл	7,3 ± 1,5	38,7 ± 7,2	0,001
Предоперационная сывороточная щелочная фосфатаза, ед/л	267,6 ± 78,5	118,7 ± 33,2	0,001
Предоперационный сывороточный 25(ОН)D, нг/мл	9,7 ± 3,6	18,2 ± 6,2	0,001
Количество пациентов с недостаточностью/дефицитом 25(ОН)D, <i>n</i>	7/11	24/6	НЗ

$p > 0,05$) (табл. 1). У всех больных 1-й группы концентрация ПТГ была ниже 10 нг/мл на фоне гипокальциемии. Таким образом, у всех больных присутствовал послеоперационный гипопаратиреоз. Во 2-й группе у всех пациентов концентрация ПТГ была выше 10 нг/мл. В исследуемой группе у женщин наблюдался дефицит витамина D (т.е. уровень 25(ОН)D был <20 нг/мл). Концентрации 25(ОН)D у женщин с гипокальциемией и нормокальциемией составили $8,2 \pm 3,4$ нг/мл и $10,7 \pm 3,3$ нг/мл соответственно ($p = 0,06$). Послеоперационные концентрации ПТГ у женщин с гипокальциемией и нормокальциемией составили $5,5 \pm 1,9$ пг/мл и $39,8 \pm 7$ пг/мл соответственно ($p = 0,001$).

Следует отметить, что наиболее значимым параметром в прогнозировании послеоперационной гипокальциемии как у больных с БГ, так и у лиц с МУЗ был уровень ПТГ после операции (через час и на следующие

сутки). Показатель ПТГ в крови ниже 10 пг/мл повышал риск возникновения гипокальциемии в 23 раза (отношение шансов 23; 95% доверительный интервал 3,3–156).

У пациентов с МУЗ средние послеоперационные уровни кальция, ПТГ, щелочной фосфатазы и 25(ОН)D в сыворотке крови составили 2,3 (0,1) ммоль/л, 38,3 (8,4) пг/мл, 104,6 (88,7) ед/л и 16,2 (12,3) нг/мл соответственно. Послеоперационный уровень ПТГ (СО) через час после операции составлял 23,5 (17,3) пг/мл. Через сутки после операции уровень кальция в сыворотке крови составил 2,2 (0,4) ммоль/л (СО), а ПТГ – 31,4 (15,6) пг/мл (СО). Послеоперационные показатели кальция и ПТГ в сыворотке крови были ниже, чем дооперационные (для обеих групп $p = 0,001$) (табл. 2). У всех пациентов (1-й и 2-й группы) в исследовании наблюдался дефицит/недостаточность витамина D.

Таблица 3. Сравнение лабораторных показателей до и после тиреоидэктомии у больных БГ в зависимости от объема ЩЖ (определенного по УЗИ)

Объем ЩЖ, мл	Количество больных	Уровень кальция в крови, ммоль/л		Уровень ПТГ в крови, пг/мл	
		До операции	На следующие сутки после операции	До операции	На следующие сутки после операции
<25	3 (5%)	2,3 ± 0,02	2,1 ± 0,02	38,4 ± 7,4	39,4 ± 7,3
26–50	8 (16,2%)	2,3 ± 0,03	2,1 ± 0,01	47,4 ± 8,4	25,8 ± 8,3
51–75	15 (27,4%)	2,2 ± 0,03	2,0 ± 0,02	29,4 ± 8,7	18,6 ± 2,8
76–100	24 (45,3%)	2,2 ± 0,02	2,0 ± 0,03	42,4 ± 5,4	8,9 ± 1,2
>100	4 (6,1%)	2,2 ± 0,01	1,9 ± 0,03	36,4 ± 6,4	7,3 ± 1,5
Величина <i>p</i>		$p_1 < 0,05$		$p_2 < 0,05$	

Из представленных в табл. 3 данных видно, что чем больше объем ЩЖ при БГ, тем более выражены гипокальциемия и гипопаратиреоз в послеоперационном периоде ($p < 0,05$). При увеличении объема ЩЖ уровень ПТГ на следующие сутки после операции снижается почти в 5 раз (в группе больных с объемом ЩЖ до 25 мл уровень ПТГ составил в среднем $39,4 \pm 7,3$ пг/мл, а в группе пациентов с объемом ЩЖ 76–100 мл – $8,9 \pm 1,2$ пг/мл). Таким образом, чем больше степень увеличения ЩЖ, тем более выражено нарушение кальциевого обмена.

Обсуждение

В данной работе исследовано влияние различных факторов на развитие послеоперационной гипокальциемии. На основании проведенного исследования можно сделать заключение, что у пациентов с БГ уровни сывороточного кальция после операции достоверно ниже, а потребность в назначении препаратов кальция и витамина D при выписке выше, чем у больных с МУЗ.

При исследовании характеристик больных можно определить, что принадлежность к женскому полу является существенным фактором возникновения послеоперационной гипокальциемии, возможно из-за того, что женщины более склонны к дефициту витамина D, чем мужчины [5].

Также, по данным нашего исследования, пациенты с БГ, у которых был дефицит витамина D и повышенный уровень щелочной фосфатазы в крови до операции, подвержены большему риску возникновения операционной тетании. Можно сделать вывод, что обязательно следует проводить мониторинг уровня витамина D и щелочной фосфатазы в крови пациентов с БГ, которым планируется оперативное лечение.

Согласно логистическому регрессивному анализу послеоперационный уровень ПТГ ниже 10 пг/мл был основным прогностическим фактором послеоперационной гипокальциемии ($p < 0,001$). Симптомы гипокальциемии, как правило, проявляются

в течение 24–48 ч после тиреоидэктомии. В связи с этим мы считаем, что необходимо проводить мониторинг послеоперационной концентрации кальция, ПТГ в сыворотке крови в первые сутки после операции для выявления пациентов, у которых развивается гипопаратиреоз, для своевременного назначения дополнительного лечения.

Пациенты с БГ чаще нуждаются в повышенных дозах кальция, а также у них чаще отмечаются выраженные клинические признаки гипокальциемии, чем у пациентов с МУЗ, после тиреоидэктомии. Это, вероятно, связано с нарушением гомеостаза кальция, так как имеется тенденция к более выраженному снижению кальция в крови и развитию синдрома “голодных костей”. Исходя из этого, можно говорить о необходимости тщательного последующего контроля симптомов гипокальциемии у амбулаторных и стационарных пациентов, перенесших операцию при БГ.

Выводы

1. Низкие предоперационные уровни 25(ОН)D и ПТГ в сыворотке крови в значительной мере связаны с развитием послеоперационной гипокальциемии.

2. Больным с БГ после тиреоидэктомии необходимо проводить мониторинг послеоперационной концентрации кальция, ПТГ в сыворотке крови в первые сутки после операции с целью выявления пациентов, у которых развивается гипопаратиреоз, для своевременного назначения препаратов кальция и витамина D.

3. Необходим более тщательный последующий контроль симптомов гипокальциемии у стационарных и амбулаторных пациентов, перенесших операцию по поводу БГ.

4. Всем пациентам до операции на ЩЖ необходимо определять уровень 25(ОН)D и при низких значениях проводить коррекцию. Уровень витамина D должен быть доведен до значения 30 нг/мл или выше, чтобы уменьшить риск послеоперационной гипокальциемии.

Список литературы

1. *Biet A, Zaatar R, Strunski V et al.* Postoperative complications in total thyroidectomy for Graves disease: comparison with multinodular benign goiter surgery. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2009;126:190-195.
2. *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;137:654-658.
3. *Chapman DB, French CC, Leng X et al.* Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia. *Am J Otolaryngol.* 2012;33:216-220.
4. *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;142:1182-1187.
5. *Holick MF.* Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-281.
6. *Pantazi H, Papapetrou PD.* Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1099-1106.
7. *Pesce CE, Shiue Z, Tsai HL et al.* Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid.* 2010;20:1279-1283.
8. *See AC, Soo KC.* Hypocalcaemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br J Surg.* 1997;84:95-97.
9. *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;133:180-185.
10. *Yamashita H, Murakami T, Noguchi S et al.* Postoperative tetany in Graves disease. Important role of vitamin D metabolites. *Ann Surg.* 1998;229:237-245.