

LA PARATIROIDECTOMÍA AUMENTA LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. UN ESTUDIO PRELIMINAR

M. SOSA, D. HERNÁNDEZ, E. DE MIGUEL, J. GÓMEZ, P. DE PABLOS, E. PÉREZ Y P. BETANCOR

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. UNIDAD METABÓLICA ÓSEA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR.
LAS PALMAS DE GRAN CANARIA.

Fundamento. Aunque en general se acepta que la cirugía del hiperparatiroidismo primario (HPT) produce una mejoría de la densidad mineral ósea (DMO), algunos estudios han mostrado recuperaciones incompletas de ésta. Presentamos en este trabajo los cambios en la DMO en un grupo de mujeres afectas de HPT un año después de la extirpación del adenoma, comparando los mismos con un grupo control formado por pacientes con HPT que no fueron intervenidas.

Diseño. Estudio abierto, prospectivo, con seguimiento durante un año.

Pacientes. Setenta y ocho mujeres diagnosticadas de HPT fueron clasificadas en 2 grupos: grupo quirúrgico, compuesto por 55 pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico y grupo conservador, formado por 23 pacientes que no fueron intervenidas.

Método. Se determinó el calcio sérico y la parathormona intacta (PTH). Se realizó una radiografía lateral de la columna dorsolumbar. La DMO se estimó por absorciometría radiológica dual (DEXA), en la columna lumbar y en la extremidad proximal del fémur.

Resultados. La DMO basal de ambos grupos fue similar, pero tras un año de seguimiento, la DMO aumentó en el grupo quirúrgico en cada una de las localizaciones anatómicas donde se midió, mientras que las pacientes del grupo conservador mostraron un incremento en la DMO en algunos lugares y pérdida en otros. En su conjunto, el incremento en la DMO fue mayor en las pacientes que recibieron cirugía.

Conclusiones. En mujeres postmenopáusicas afectas de HPT, la paratiroidectomía produce una mejoría estadísticamente significativa de la DMO tanto en la columna lumbar como en la extremidad proximal del fémur tras un año de seguimiento, en comparación con aquellas que no fueron intervenidas quirúrgicamente.

PALABRAS CLAVE: hiperparatiroidismo primario, tratamiento, cirugía, seguimiento, densidad mineral ósea.

Background. Although it is generally accepted that primary hyperparathyroidism (PHP) surgery increases bone mineral density (BMD), some studies have shown incomplete recovery of it. We present in this study the BMD changes we found in a group of women who were suffering from PHP one year after the surgical intervention and we compared these results with those found in a control group composed by women with PHP who did not receive surgery.

Experimental design. An open, prospective study with follow-up of one year.

Patients. 78 females diagnosed with PHP. They were classified into surgery group, composed of 55 patients who underwent surgery, and conservative group composed of 23 patients who had no surgery.

Methods. Serum calcium and parathyroid hormone (PTH) were determined. A lateral dorsolumbar radiograph of the spine was performed. Bone mineral density (BMD) was measured by Dual X-ray Absorptiometry (DXA) in the lumbar spine and in the proximal femur.

Results. Basal BMD were similar in both groups, but after one year of follow-up, increased in Surgery Group at every site were bone mass was measured, while patients in Conservative Group showed an increase of BMD in some sites but a decrease in others. Overall, the rate of change was higher in those patients who underwent surgery than in those who did not.

Conclusions. Parathyroidectomy produces an improvement of BMD both in the lumbar spine and in the proximal femur after one year of follow-up.

KEY WORDS: primary hyperparathyroidism, treatment, surgery, bone mineral density, follow-up.

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPT) es una endocrinopatía frecuente cuya incidencia anual se estima en 1 caso cada 500 personas e incluso en 1 caso cada 1.000 personas¹. En más del 95% de los casos, la enfermedad está producida por un adenoma esporádico.

Existe una importante controversia sobre si el HPT produce o no pérdida de masa ósea. Algunos autores han descrito una mayor prevalencia de osteopenia y de osteoporosis densitométrica en los pacientes con HPT al compararlos con los controles^{2,3}, lo que podría sugerir la presencia de un mayor riesgo para la aparición de fracturas en comparación con los controles⁴, pero este mismo grupo de trabajo sugiere que este riesgo de fracturas es mayor antes del diagnóstico del HPT, pero no posteriormente⁵. Por otra parte, algunos investigadores han encontrado valores normales de densidad mineral ósea (DMO) en el HPT⁶ y otros niegan la asociación entre esta enfermedad y un mayor riesgo de fracturas⁷⁻⁹. La controversia también

existe cuando se ha estudiado el efecto de la paratiroidectomía sobre la DMO, puesto que algunos autores han descrito un incremento en la DMO después de la intervención quirúrgica¹⁰, otros no encuentran cambios¹¹ e incluso algunos describen una reducción en la DMO tras la cirugía¹².

Por todo ello, hemos efectuado el presente estudio.

MÉTODO

PACIENTES

De un total de 86 pacientes diagnosticados de HPT de manera consecutiva en nues-

Correspondencia: M. Sosa Henríquez.
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
Centro de Ciencias de la Salud.
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.
Unidad Metabólica Ósea.
Apartado 550.
35080 Las Palmas de Gran Canaria.
Correo electrónico: msosa@cicei.ulpgc.es

Aceptado para su publicación el 17-IV-2001.

tra Unidad de Metabolismo Óseo entre enero de 1993 y septiembre de 1999, excluimos a 3 varones y a 5 mujeres premenopáusicas. El grupo estudio quedó finalmente constituido por 78 mujeres postmenopáusicas. Ninguna tenía una historia familiar de hipercalcemia ni de síndromes de neoplasia endocrina múltiple. Fueron diagnosticadas de HPT de acuerdo con los criterios de la Conferencia de Consenso¹⁵. A todas las pacientes se les realizó una exploración física completa. La talla y el peso se obtuvieron en una báscula/tallímetro previamente calibrada, con las pacientes descalzas y con ropa ligera. Los años fértiles se definieron como aquellos entre la menarquía y la menopausia.

Las pruebas realizadas en el estudio son las protocolizadas por nuestra Unidad para el estudio del HPT y aprobadas por las Comisiones de Investigación y de Historias Clínicas del Hospital Universitario Insular. No obstante, todas las pacientes fueron debidamente informadas y se solicitó su consentimiento para efectuar el estudio. Todas ellas completaron el seguimiento durante el primer año.

RECOGIDA DE MUESTRAS Y TÉCNICAS

A todas las pacientes se les extrajo sangre y se les recogió orina de 2 horas en ayunas. La sangre se recogió entre las 8 y las 9 de la mañana en *vacutainers* sin aditivos. Después de centrifugarse a 1.500 g durante 10 minutos, las alícuotas de suero fueron inmediatamente almacenadas a -80 °C. La orina fue también inmediatamente congelada a -20 °C hasta que se efectuaran las oportunas determinaciones.

La parathormona inmunorreactiva (PTH) fue medida por el inmunoanálisis de Allegro para la PTH intacta. Las variaciones intra e interensayo fueron inferiores al 3,5% y 6% respectivamente. La sensibilidad ha sido estimada en 1 pg/ml. Las determinaciones de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, creatinina y proteínas totales se efectuaron en un autoanализador Kodak Ektachem, por métodos colorimétricos automatizados.

DENSITOMETRÍA

La DMO se midió por absorciometría radiológica dual (DEXA), utilizando un densitómetro Hologic QDR 1000 (Hologic, España). Se midió en columna lumbar, en proyección AP, L2-L4 y en la extremidad proximal del fémur donde se estimó: cuello femoral, trocánter, intertrocánter, triángulo de Ward además del total de la cadera. Los programas informáticos suministrados por el fabricante permiten la separación de las citadas regiones anatómicas. Los resultados vienen expresados en g/cm². La precisión del sistema (coeficiente de variación) la hemos establecido previamente en el 0,5% *in vitro* y en el 0,9% *in vivo* (12 pacientes medidos 2 veces el mismo día). El mismo operador realizó todas las determinaciones, por lo que no existen variaciones interobservador.

Para el cálculo del T-score se empleó la siguiente fórmula:

$$T\text{-score} = \text{valor observado} - \text{valor máximo teórico} / \text{desviación típica valor máximo teórico}$$

ESTUDIO ESTADÍSTICO

Para la realización del estudio estadístico se utilizó el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows 95. Inicialmente se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnoff para analizar si las variables seguían o no una distribución normal. La comparación entre los distintos grupos se realizó por medio de la prueba de la «t» de Student. Se estableció el nivel de significación en el 5% ($p < 0,05$). Los resultados se expresan como media \pm desviación típica.

OTROS

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) a partir de la fórmula: $\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$.

El calcio sérico se corrigió con las proteínas totales de acuerdo a la fórmula de Parfitt: $\text{calcio corregido} = \text{calcio previo} / (0,55 + \text{proteínas} / 16)$. La superficie corporal se calculó a partir de un nomograma estándar. La tasa máxima de filtración del fosfato en

función de la filtración glomerular, (TmPO₄/GFR), se calculó siguiendo el método de Walton and Bijvoet¹³ a partir de una fórmula previamente validada¹⁴.

RESULTADOS

Las características de las pacientes se muestran en la tabla 1. Todas ellas eran postmenopáusicas. No presentaron diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a las variables demográficas al comienzo del estudio: la edad, talla, peso, superficie corporal, IMC y años fértiles grupos fueron similares. A todas las pacientes se les informó detalladamente del debate existente sobre la necesidad o no de cirugía, especialmente en aquellos casos de HPT leves o asintomáticos. En 57 pacientes (73%) de las 78 que componían nuestra cohorte de pacientes la decisión final de ser o no intervenidas se estableció siguiendo los criterios de intervención tomados por consenso¹⁵ y en los restantes 21 (27%), la decisión se tomó conjuntamente entre los médicos y las pacientes.

En la tabla 2 se muestran los datos bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral. Las pacientes del grupo quirúrgico tenían mayores niveles de los siguientes parámetros que aquellas del grupo conservador: calcio (11,9 mg/dl frente a 11,1 mg/dl; $p < 0,001$) y PTH: 156,9 ng/ml frente a 113,6 ng/ml. Por otra parte, también mostraron valores inferiores de fósforo sérico (2,5 mg/dl frente a 2,9 mg/dl, $p < 0,01$) y de la TmPO₄/GFR (1,9 mg/dl frente a 2,2 mg/dl, $p < 0,01$). Estos resultados probablemente reflejen la existencia de una forma más grave de HPT en las mujeres del grupo quirúrgico, que fue precisamente la razón por la que fueron intervenidas. La función renal estaba conservada en ambos grupos de pacientes, estimándose ésta por los valores séricos de creatinina.

En la tabla 3 se muestra la comparación de los valores de DMO entre ambos grupos de pacientes afectadas de HPT. Hemos encontrado unos valores basales de DMO similares en ambos grupos, tanto en la columna lumbar, como en la extremidad proximal del fémur, con diferencias estadísticamente significativas en el intertrocánter y el total de la cadera. Las pa-

Tabla 1
Características basales de las pacientes

	Grupo quirúrgico	Grupo conservador	Valor de p
Número de pacientes	55	23	
Edad (años)	58,9 ± 11	63 ± 11,7	NS
Talla (cm)	156,5 ± 6,5	153,6 ± 5,8	NS
Peso (cm)	70,1 ± 10,9	70,3 ± 12,3	NS
Superficie corporal (m ²)	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,1	NS
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,6 ± 4,1	29,7 ± 4,8	NS
Años fértiles	34,6 ± 4,5	33,5 ± 5,8	NS

NS: no significativo.

Tabla 2
Comparación de los valores basales de algunos parámetros bioquímicos entre ambos grupos de pacientes afectadas de hiperparatiroidismo primario

	Grupo quirúrgico	Grupo conservador	Valor de p
Calcio sérico (mg/dl)	11,9 ± 0,9	11,1 ± 0,5	0,001
Proteínas totales (g/dl)	7,4 ± 0,5	7,4 ± 0,4	NS
Calcio corregido* (mg/dl)	11,7 ± 0,9	11 ± 0,7	NS
PTH sérica (ng/ml)	156,9 ± 95,7	113,6 ± 39,8	0,01
Fosfato sérico (mg/dl)	2,5 ± 0,3	2,9 ± 0,5	0,01
Creatinina sérica (mg/dl)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	NS
TmPO ₄ /GFR (mg/dl)	1,9 ± 1,1	2,2 ± 0,6	0,01

* Corregido con las proteínas totales según la fórmula de Parfitt; PTH: parathormona inmunoreactiva; TmPO₄/GFR: tasa máxima de filtración del fosfato en función de la filtración glomerular; NS: no significativo.

Tabla 3
Comparación de los valores basales de densidad mineral ósea entre ambos grupos de pacientes afectadas de hiperparatiroidismo primario

	Grupo quirúrgico	Grupo conservador	Valor de p
Columna lumbar			
L2-L4 (g/cm ²)	0,857 ± 0,149	0,834 ± 0,195	NS
Cadera			
Cuello femoral (g/cm ²)	0,686 ± 0,122	0,644 ± 0,105	NS
Trocánter (g/cm ²)	0,593 ± 0,120	0,543 ± 0,113	NS
Intertrocánter (g/cm ²)	0,922 ± 0,159	0,832 ± 0,158	0,03
Total (g/cm ²)	0,777 ± 0,130	0,710 ± 0,131	0,05
Triángulo de Ward (g/cm ²)	0,501 ± 0,148	0,449 ± 0,119	NS
T-score L2L4	-1,7 ± 1,3	-1,9 ± 1,4	NS
T-score cuello femoral	-1,4 ± 1,2	-1,7 ± 1,3	NS

NS: no significativo.

cientos que no fueron intervenidas mostraron valores inferiores de DMO en la región intertrocanterea (0,922 g/cm² frente a 0,832 g/cm², p = 0,03) y en la región del fémur total (0,777 g/cm² frente a 0,710 g/cm², p = 0,05).

De acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la clasificación de la DMO¹⁶, la media obtenida en ambos grupos de pacientes co-

rresponde al rango de osteopenia, según los valores de referencia de la población española¹⁷. Las pacientes del grupo quirúrgico tenían en la columna lumbar (L2L4) una media del T-score de -1,7 y en el cuello femoral de -1,4, mientras que en el cuello femoral, en las pacientes del grupo quirúrgico su T-score era de -1,9 en la columna lumbar y de -1,7 en el cuello femoral.

En la tabla 4 se muestran los valores de DMO en ambos grupos de pacientes después de un año de seguimiento. Las mujeres que fueron intervenidas quirúrgicamente mostraron al cabo de un año valores de DMO superiores a los basales en todas y cada una de las localizaciones anatómicas en donde ésta fue determinada, mientras que las pacientes que no fueron intervenidas presentaron incrementos menores e incluso sufrieron pérdidas estadísticamente significativas en la columna lumbar, cuello femoral, total de cadera y triángulo de Ward.

DISCUSIÓN

Hoy en día el HPT es diagnosticado en un gran número de casos, cuando el paciente se encuentra asintomático^{1,2,15} y en algunos otros casos es necesario plantearse la necesidad o no de intervención quirúrgica, especialmente en los denominados HPT ligeros o suaves. Aunque *a priori* es razonable esperar obtener una mejoría en la DMO después de extirparse el adenoma, este hecho debe demostrarse, incluso para tener un argumento más a la hora de ofertar la intervención quirúrgica a los pacientes. Sin embargo, en unos estudios se ha descrito la ganancia de DMO tras la intervención¹⁰, pero en otros no se encuentran cambios¹¹ e incluso algunos describen una reducción en la DMO tras la cirugía¹². Por ello hemos efectuado este estudio utilizando 2 grupos de mujeres afectadas de HPT: unas que fueron intervenidas quirúrgicamente y otras que recibieron tratamiento conservador que fueron las consideradas controles.

Para evitar la posible influencia de factores de confusión que afectan al metabolismo mineral óseo, como el sexo o el estatus hormonal¹⁶, excluimos a 3 varones y a 5 mujeres premenopáusicas. El estudio fue finalmente realizado en 78 mujeres afectadas de HPT. Como se muestra en la tabla 1, las características basales de las pacientes fueron similares en ambos grupos. Todas ellas eran mujeres postmenopáusicas, de similar edad, talla, peso, superficie corporal, IMC y años fértiles. Las pacientes fueron incluidas en el grupo quirúrgico o en el grupo conservador, siguiendo las indicaciones de la conferencia de consenso

Tabla 4
Valores de densidad mineral ósea tras un año de seguimiento y cambio porcentual anual en ambos grupos de pacientes

	Grupo quirúrgico (g/cm ²)	Porcentaje de cambio anual con respecto al valor basal	Grupo conservador (g/cm ²)	Porcentaje de cambio anual con respecto al valor basal	Valor de p
Columna lumbar					
L2-L4 (g/cm ²)	0,907 ± 0,146	4,7	0,830 ± 0,165	- 0,1	NS
Cadera					
Cuello femoral (g/cm ²)	0,709 ± 0,121	2,3	0,636 ± 0,095	-2	0,03
Trocánter (g/cm ²)	0,613 ± 0,136	2,8	0,556 ± 0,106	1	NS
Intertrocánter (g/cm ²)	0,975 ± 0,142	4,1	0,845 ± 0,156	1,4	0,004
Total (g/cm ²)	0,820 ± 0,123	4,1	0,719 ± 0,123	0,5	0,01
Triángulo de Ward (g/cm ²)	0,519 ± 0,144	3,2	0,438 ± 0,103	-2,3	0,04

NS: no significativo.

sobre el diagnóstico y tratamiento del HPT¹⁵. En 21 casos (27%) la decisión fue tomada conjuntamente entre el equipo médico y las pacientes. Las pacientes del grupo quirúrgico mostraron superiores niveles basales de calcio sérico y de PTH intacta e inferiores de fósforo sérico y de la TmPO₄/GFR, lo que quizá refleje la existencia de una forma más severa de HPT, que fue precisamente la razón que motivó la indicación de tratamiento quirúrgico.

Con respecto a la DMO al inicio del estudio, hemos obtenido unos valores densitométricos muy similares en ambos grupos en la columna lumbar, cuello femoral, triángulo de Ward e intertrocánter, mientras que estaba en el límite de la significación en el total de la cadera ($p = 0,05$) y diferentes en la región trocántera. No obstante, en su conjunto consideramos que ambos grupos mostraban unos valores de DMO similares. Cuando calculamos el T-score, obtuvimos un valor medio de osteopenia, de acuerdo con los criterios densitométricos actualmente vigentes de la OMS¹⁶, ya que las pacientes del grupo quirúrgico tenían un valor medio del T-score en la columna lumbar de $-1,7 \pm 1,2$ y de $-1,4$ en el cuello femoral mientras que las pacientes del grupo conservador mostraron un valor medio de $-1,9 \pm 1,4$ en la columna lumbar y de $-1,7 \pm 1,3$ en el cuello femoral, sin observarse diferencias estadísticamente significativas. Existe una importante controversia sobre si el HPT primario altera la masa ósea y aumenta el riesgo de fractura o no²⁻⁶. En un reciente metaanálisis realizado por Syed y Khan, tras estudiar todas las publicaciones en las que

se referenciaba a la DMO y el HPT, llegaron a la conclusión de que, aún existiendo resultados discrepantes, en el HPT no hay pérdida de masa ósea, sobre todo en el hueso cortical, aunque reconocen el efecto beneficioso sobre la misma del tratamiento quirúrgico²⁶. Confirmando esta opinión, el valor densitométrico medio de nuestras pacientes fue similar al descrito como normales para su edad y sexo en la población canaria²⁷ ($0,877 \pm 0,150$ g/cm² en los controles frente a $0,857 \pm 0,149$ en las pacientes del grupo quirúrgico y $0,830 \pm 0,165$ g/cm² en las pacientes del grupo conservador. Sin embargo, existen opiniones contrarias y, en nuestro país, Muñoz Torres et al²⁸ encuentran valores de DMO bajos en las pacientes afectadas de HPT con una prevalencia de osteoporosis densitométrica de más del 71%.

También existen discrepancias sobre si el tratamiento quirúrgico del HPT produce o no una mejoría de la DMO en las pacientes afectadas de HPT¹⁰⁻¹². En el metaanálisis anteriormente mencionado se indicaba con claridad que la paratiroidectomía produce un aumento de la DMO²⁶, que es precisamente lo que hemos obtenido en nuestro estudio. Nuestras pacientes tuvieron un importante incremento en la DMO al cabo de un año, sobre todo en la columna lumbar, que llegó a alcanzar el 4,7%, pero fue también importante en la región intertrocántera con un 4%, mientras que las pacientes que no fueron intervenidas mostraron incrementos más ligeros (1,4% en la región intertrocántera) e incluso pérdidas en otras regiones anatómicas, como el triángulo de Ward, donde la pérdida alcanzó el 2,3%, tal y como

puede observarse en la tabla 4. En líneas generales podemos afirmar que las pacientes que son intervenidas ganan DMO en todas las localizaciones anatómicas, mientras que las que no lo son, muestran sobre todo pérdidas.

De acuerdo con nuestros resultados, varios estudios longitudinales han mostrado incrementos en la DMO después de la paratiroidectomía¹⁹⁻²², que en algunos casos llegó a ser del 12% en el primer año²⁹, aunque Garton et al²³ siguieron a 10 pacientes durante 6 meses y encontraron un incremento en la DMO del cuello femoral, trocánter, cuerpo total y calcáneo, pero no en la columna lumbar. Por otra parte, otros investigadores no han obtenido cambios en la DMO¹¹ e incluso hay quienes observan un empeoramiento de la misma después de la cirugía¹². Aún más confusos son los resultados sobre la DMO cuando los pacientes no son intervenidos. Determinando el contenido total de calcio óseo, Jiménez et al²⁴ no obtuvieron cambios al tercer mes de seguimiento, pero sí un posterior descenso aproximadamente a los 12 meses. Silverberg et al publicaron que el tratamiento conservador de los pacientes con HPT ligero o suave no produce progresión de la enfermedad ósea²⁵, aunque posteriormente en el mismo estudio se indicó que un 25% de los pacientes mostraron alguna progresión de la enfermedad²². En nuestras pacientes no intervenidas quirúrgicamente (grupo conservador) hemos observado que existe un incremento de la DMO en algunas localizaciones anatómicas, como en el trocánter, intertrocánter y el total de cadera, mientras que en otras localizaciones como en el triángulo de

Ward, el cuello femoral y la columna lumbar se produce un descenso. Valorado en su conjunto y a la vista de nuestros resultados, consideramos que las pacientes afectadas de HPT que no son intervenidas pierden DMO al cabo de un año, lo cual constituye uno de los hallazgos de nuestro estudio.

Estos resultados deben ser interpretados con cautela. Aunque nuestros hallazgos sugieren que la paratiroidectomía aumenta la masa ósea en las pacientes afectadas de HPT después de un año de seguimiento, reconocemos que se trata de un seguimiento muy corto, de tan sólo un año, y en los estudios sobre metabolismo mineral óseo, éstos deben efectuarse a un plazo más largo, de al menos 3 años, y comprobar si esta ganancia se mantiene entonces, de acuerdo con lo postulado por Silverberg et al²².

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por medio de una beca FIS (Fondo de Investigación Sanitaria), número 99/0351.

BIBLIOGRAFÍA

- Silverberg SJ, Fitzpatrick LA, Bilezikian JP. Hyperparathyroidism. En: Becker KL, ed. Principles and practice of endocrinology and metabolism (2.ª ed.). Philadelphia: JB Lippincott, 1995; 512-519.
- Díaz Curiel M, Turbí Disla C, Peramo B, Rapado A. Tipos de afectación ósea en el hiperparatiroidismo primario. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1995; 4: 50-52.
- Wishart J, Horowitz M, Need A, Nordin BEC. Relationship between forearm and vertebral mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1.329-1.331.
- Khosla S, Melton LJ III, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon WM, Riggs BL. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: A population-based study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.700-1.707.
- Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon M, Heath H III. Risk of age-related fractures in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2.269-2.273.
- Grey AB, Evans MC, Stapleton JP, Reid IR. Body weight and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1994; 121: 745-749.
- Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity and potential economic impact on a community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189-193.
- Wilson RJ, Rao DS, Ellis M, Kleerekoper M, Parfitt AM. Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures. *Ann Intern Med* 1988; 109: 930-938.
- Larsson K, Lungjhall S, Krusemo UB, Naessen T, Lindch E, Persson I. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study and with a follow-up of 19 years. *J Intern Med* 1993; 234: 585-593.
- Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 729-734.
- Martín P, Bergmann P, Giller C, Fuss M, Corvilain J, Van Geertruden J. Long-term irreversibility of bone loss after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1.495-1.497.
- Leppä DC, Zinder W, Pak CYC. Sequential changes in bone density before and after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Invest Radiol* 1982; 17: 604-606.
- Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975; ii:309-310.
- Sosa Henríquez M, González Pacheco A, Castellot Martín A, Villaba García J, Cabrera Correa R, Rodríguez Cruz M, et al. Una alternativa sencilla para calcular la tasa máxima de reabsorción de fósforo en relación con la filtración glomerular. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1995; 4: 47-50.
- Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1991; 114: 593-597.
- Report of a WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO Technical Report Series 843. World Health Organization, 1994.
- Díaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Pérez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I on behalf the Multicentre Research Project on Osteoporosis. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 59-64.
- Eastell R. Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. En: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (4.ª ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 260-262.
- Fuleihan GEH, Moore F Jr, LeBoff MS, Hurwitz S, Gundberg CM, Angell J, et al. Longitudinal changes in bone density in primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitometry* 1999; 2: 153-162.
- Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 80: 729-734.
- Mole PA, Walkinshaw MH, Gunn A, Paterson CR. Bone mineral content in patients with primary hyperparathyroidism: a comparison of conservative management with surgical treatment. *Br J Surg* 1992; 79: 263-265.
- Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1.249-1.255.
- Garton M, Martin J, Stewart A, Krukowski Z, Matheson N, Robins S, et al. Changes in bone mass and metabolism after surgery for primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 493-500.
- Jimenez LE, Spinks TJ, Ranicar ASO, Joplin GF. Total body calcium mass in primary hyperparathyroidism and long-term changes. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 14-18.
- Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, et al. Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:723-728.
- Syed Z, Khan A. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2000; 6: 385-388.
- Sosa M, Hernández D, Estévez S, Limiñana JM, Saavedra P, Láinez P, et al: The Range of Bone Mineral Density in Healthy Canarian Women by Dual X-Ray Absorptiometry Radiography and Quantitative Computer Tomography. *J Clin Densitometry* 1998; 1: 385-393.
- Muñoz-Torres M, Ventosa Viñas M, Mezquita Raya P, Luna V, López Rodríguez F, Becerra D, et al. Utilidad de la densitometría ósea en la evaluación del hiperparatiroidismo primario. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 521-524.
- Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Evaluation of changes in bone density and biochemical parameters after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 2000; 47: 231-237.