

Manifestaciones clínicas y formas asintomáticas del hiperparatiroidismo primario

JOSÉ MANUEL GÓMEZ SÁEZ

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

CLINICAL MANIFESTATIONS AND ASYMPTOMATIC FORMS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

The clinical profile of primary hyperparathyroidism (PHPT) has changed considerably, especially since the introduction of autoanalyzers in the laboratory, allowing calcium to be determined more frequently and a large number of cases of hypercalcemia to be detected. The most frequent causes are PHPT and cancer-related hypercalcemia. All of these factors have modified the prevalence of the clinical manifestations and currently the presence of recurrent kidney stones is observed in 20% of patients, while bone lesions, even the most subtle, are infrequent. Differentiating and establishing the limits between symptomatic and asymptomatic PHPT is difficult and many asymptomatic cases will never show disease progression, such as severe hypercalcemia, bone disease, hypercalciuria and/or kidney stones. An important question is whether patients not showing the classical manifestations of PHPT will benefit from surgery. This question is all the more important since, among patients not surgically treated, many are lost to follow-up after 5 to 10 years and the cost of follow-up exceeds that of surgery. Those against intervention base their arguments on the lack of progression in many patients and the possibility of alternative treatments.

Key words: Primary hyperparathyroidism. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. Hypercalcemia. Parathormone. Nephrolithiasis.

El perfil clínico del hiperparatiroidismo primario (HP) ha variado mucho, especialmente desde que se introdujeron los autoanalizadores en el laboratorio, con lo que el calcio se determina con más frecuencia y, además, se detecta un gran número de hipercalcemias, de cuyas causas las más frecuentes son el HP y las relacionadas con los cánceres. Todo esto ha modificado la prevalencia de las manifestaciones clínicas y hoy día la presencia de litiasis renal recidivante se observa en el 20% de los casos y las lesiones óseas, incluso las más sutiles, son poco frecuentes; de todos modos, es difícil diferenciar y establecer los límites entre el HP sintomático y asintomático, y en muchos de los casos asintomáticos la enfermedad, como hipercalcemia grave, enfermedad ósea, hipercalciuria y/o nefrolitiasis, nunca progresará.

Una de las cuestiones importantes que se plantea es si los casos que no presentan manifestaciones clásicas de HP se beneficiarían de la intervención quirúrgica, ya que, además de los no tratados quirúrgicamente, muchos interrumpen el seguimiento entre los 5 y los 10 años, y hay que tener en cuenta que el coste económico del seguimiento es superior al de la intervención quirúrgica. Los no intervencionistas se basan en la falta de progresión de muchos casos y en la posibilidad de tratamientos alternativos.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo primario. Hiperparatiroidismo primario asintomático. Hipercalcemia. Parathormona. Nefrolitiasis.

INTRODUCCIÓN

La parathormona (PTH) se excreta de forma instantánea en respuesta a pequeños descensos del calcio iónico, detectados por el receptor sensible al calcio, y pocos minutos después de que aumente se produce la reabsorción ósea producida por esta hormona. En cambio, el incremento en la absorción de calcio en el intestino, mediada por el aumento de la síntesis de calcitriol regulada por la PTH, tiene lugar días después de la elevación de ésta. La disminución de la excreción del calcio por el riñón tiene lugar minutos después del aumento de PTH, aunque posteriormente, a causa de la movilización del calcio óseo, la oferta de calcio al riñón aumenta, con lo cual en muchos casos de hiperparatiroidismo primario (HP) se observa hipercalciuria. Con todos estos cambios, se normaliza el calcio iónico, el cual tiene un sistema de contrarregulación muy estricto con la PTH¹ y sigue una relación en curva sigmoide inversa².

Correspondencia: Dr. J.M. Gómez Sáez.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: jmgs@bellvitgehospital.cat

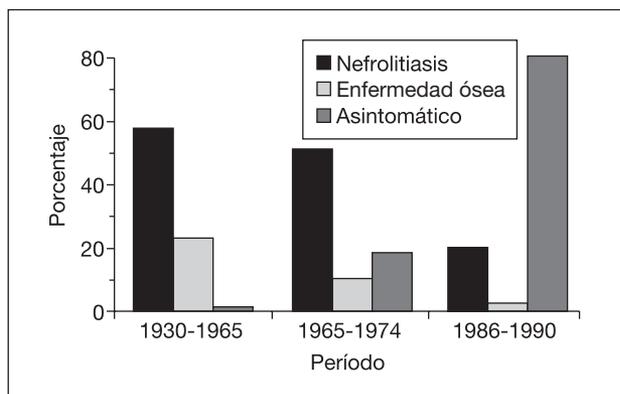


Fig. 1. Patrones diferentes de presentación del hiperparatiroidismo primario en períodos distintos a lo largo de los años, donde se aprecia el aumento de las formas asintomáticas³⁻⁵.

La mayoría de los pacientes con HP presenta concentraciones de calcio de 11 y 11,5 mg/dl o inferiores; y en el paciente asintomático son de 11,1 mg/dl como media y además se encuentran las formas normocalcémicas; es más frecuente en mujeres alrededor de los 50 años de edad. El perfil clínico de la enfermedad ha variado mucho, especialmente desde que se introdujeron los autoanalizadores en el laboratorio, con lo que el calcio se determina con más frecuencia y se detecta un gran número de hipercalcemias, de cuyas causas las más frecuentes son el HP y la relacionadas con los cánceres. Todo esto ha modificado la prevalencia de las manifestaciones clínicas y hoy día la presencia de litiasis renal recidivante se observa en el 20% de los casos, y las lesiones óseas son raras, incluso las más sutiles, y es una excepción la osteítis fibrosa quística que sirvió para su descripción en el siglo XIX³⁻⁵ (fig. 1).

De todos modos, es difícil diferenciar y establecer los límites entre el HP sintomático y asintomático, y en muchos casos asintomáticos, la enfermedad, como hipercalcemia grave, enfermedad ósea, hipercalcemia y/o nefrolitiasis, nunca progresará.

Una de las cuestiones importantes que se plantea es si los casos que no presentan manifestaciones clásicas de HP se beneficiarían de la intervención quirúrgica, ya que, además de los no tratados quirúrgicamente, muchos interrumpen el seguimiento entre los 5 y los 10 años, y hay que tener en cuenta que el coste económico del seguimiento es superior al de la intervención quirúrgica. Los no intervencionistas se basan en la falta de progresión de muchos casos y en la posibilidad de tratamientos alternativos^{6,7}.

ETIOLOGÍA Y PATOLOGÍA DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

La etiología y la patología del HP es identificable en pocos casos. Uno de ellos es la radiación de cabeza y cuello 30-40 años antes del diagnóstico, especialmente si se superaron los 1.200 rads⁸.

Las células de las paratiroides anómalas suelen ser monoclonales y, en ellas, hay aumento de función de genes relativamente frecuente, como el ciclina D1/PRAD1⁹. La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) se debe al clásico gen supresor que contribuye a la supervivencia selectiva mediante la inactivación bialélica. La MEN tipo 2 (MEN2) está condicionada por la mutación del RET protooncogén. Hay otros genes involucrados, como la mutación en el HRPT2, defecto del cromosoma 1 frecuente en el HP con tumores maxilares, el producto del gen del retinoblastoma y otros. El HP familiar asociado o no a tumores maxilares o adenomatosis quística^{10,11} conforma los casos familiares, junto con los casos de MEN1 y MEN2.

El 89% de los casos son adenomas y el 5%, adenomas dobles. El 5-6% son hiperplasias, generalmente, de células principales y el 1-2%, carcinomas^{12,13}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Hay diferencias geográficas en cuanto a las manifestaciones clínicas del HP, debidas a las diferencias en el aporte de vitamina D, así como a las diferencias en el cribado diagnóstico de las hipercalcemias.

El denominado HP "asintomático" no tiene una definición clara y no siempre se puede diferenciar del sintomático. Su diagnóstico se puede enmascarar por la deficiencia frecuente de vitamina D¹⁴. En algunos casos, esta deficiencia comporta la presencia de adenomas de tamaño mayor, con PTH más elevada, recambio óseo aumentado y tasa mayor de fracturas óseas. En países desarrollados, el 80% de los casos son "asintomáticos" y presentan síntomas "subclínicos". Los signos y los síntomas del HP pueden deberse, por un lado, al exceso de PTH y, por el otro, a la hipercalcemia (tabla 1).

SIGNOS Y SÍNTOMAS DEBIDOS AL EXCESO DE PARATHORMONA

En el HP, los signos y los síntomas de exceso de PTH son hipercalcemia, hipofosforemia, enfermedad ósea, disminución del filtrado glomerular, nefrolitiasis, aumento de producción de calcitriol, acidosis tubular renal proximal, hipomagnesemia, hiperuricemia, gota y anemia.

La osteítis fibrosa quística, clásica, muy rara en la actualidad, los tumores de células pardas y la reabsorción subperióstica en el tercio distal del radio y falanges medias, sólo se aprecian en casos de larga evolución o enfermedad muy activa. La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es diferente a la de la osteoporosis y afecta más a los huesos ricos en hueso cortical, tercio distal del radio y, después, a la cadera y las vértebras. Por lo tanto, las fracturas son más frecuentes en huesos con predominio cortical, aunque

TABLA 1. Manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo primario

Signos y síntomas debidos al exceso de parathormona	Manifestaciones debidas a la hipercalcemia
Signos y síntomas de hipercalcemia Hipofosforemia Enfermedad ósea Disminución del filtrado glomerular Nefrolitiasis Aumento de producción de calcitriol Acidosis tubular renal proximal Hipomagnesemia Hiperuricemia y gota Anemia	Nefrolitiasis Disfunción del sistema nervioso central Debilidad muscular Estreñimiento Aumento de la secreción de gastrina Pancreatitis Insuficiencia renal aguda y crónica Diabetes insípida nefrogénica Acidosis renal tubular distal Acortamiento del intervalo QT Queratopatía en banda

hay estudios retrospectivos de 28 años de duración que demuestran un aumento de fracturas vertebrales, de las cuales la edad y el sexo femenino son predictores¹⁵. La serie más larga es la de Uppsala (Suecia), con 1.800 pacientes controlados, en la que no se observó aumento de fracturas de cadera en mujeres, pero sí en varones¹⁶. Después de la intervención quirúrgica mejora la DMO, sobre todo, en el primer año, en la columna y, en el segundo, en la cadera, y no cambia en los no operados. En grupos con HP asintomático, los estudios observacionales demuestran que hay un aumento del riesgo de fracturas en múltiples huesos, sobre todo corticales. Los datos de seguimiento muestran también que el riesgo disminuye después de la intervención quirúrgica, pero no hay información definitiva con grupos aleatorizados para este objetivo^{17,18}.

Recientemente se ha observado un aumento de la DMO en población japonesa, tanto en la columna, como en el radio¹⁹, así como el hecho de que, en un tercera parte de los pacientes con HP sin intervención quirúrgica, la pérdida de DMO progresa a partir de los 15 años y, en la mayoría, se produce con pérdida cortical, lo que plantea el interrogante de hasta cuándo deberá realizarse el seguimiento de los pacientes no operados²⁰.

MANIFESTACIONES DE LA HIPERCALCEMIA

Son múltiples y la más frecuente es la nefrolitiasis, seguida de la disfunción del sistema nervioso central y debilidad muscular. Otras manifestaciones son estreñimiento, aumento de secreción de gastrina, pancreatitis –poco frecuente–, insuficiencia renal aguda y crónica, diabetes insípida nefrogénica, acidosis renal tubular distal, acortamiento del intervalo QT y queratopatía en banda.

MANIFESTACIONES NEFROUROLÓGICAS

Las más importantes son: la nefrolitiasis (15-20% de los casos) que, además, en el 5% de los pacientes con nefrolitiasis se debe a HP. La mayoría de los cál-

culos están compuestos de oxalato cálcico, a veces, fosfato cálcico, y un factor determinante de ella es la hipercalcemia, que se observa en el 35-40% de los casos con HP. También puede contribuir a ello el aumento de síntesis de calcitriol inducido por la PTH. Después de la cirugía la formación de cálculos disminuye y la historia de nefrolitiasis activa se contempla como una indicación de intervención quirúrgica²¹. En la actualidad, la nefrocalcinosis, la insuficiencia renal crónica y las anomalías de la función tubular son menos frecuentes.

TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS Y NEUROMUSCULARES

No son específicos y se presentan como astenia, debilidad y depresión leve. Es difícil de evaluar su reversión después de la cirugía, debido al sesgo en la selección en los estudios de pacientes seleccionados para ello. La información actual indica que se deben al aumento de PTH. Muchos de los estudios son de seguimiento y limitados, sin grupo control y sin instrumentos válidos para describir los síntomas²²⁻²⁴. En 2 estudios, en los que se asignó a los pacientes de forma aleatorizada a cirugía o a observación y realizados mediante el test Short Form-36 (SF-36) Health Survey, a los 42 meses no se observó el beneficio de la intervención quirúrgica²⁵. En conjunto, los estudios demuestran una ligera mejoría en algunos puntos de la prueba SF-36, pero con significado clínico incierto, por lo que se necesitarán estudios con un número mayor de pacientes y más prolongados.

Son frecuentes las manifestaciones neuromusculares, como debilidad, astenia, aunque la miopatía es rara y suele producirse por atrofia de las fibras musculares tipo II^{26,27}.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

El HP puede afectar a la función cardíaca, pero los datos que disponemos son de seguimiento y no hay evidencias de mejoría de esta función después de la

paratiroidectomía, salvo en casos en que se asocia la NEM. En algún estudio se ha demostrado la presencia de rigidez arterial, que puede desarrollar hipertrofia ventricular izquierda, independientemente de la presencia o no de hipertensión arterial²⁸.

La prevalencia de hipertensión arterial es mayor en el paciente con HP que en la población general, sin que se haya podido establecer la relación causa efecto entre ambas entidades²⁹.

MORTALIDAD

En Europa se ha demostrado un aumento de la morbilidad y la mortalidad en el HP³⁰, pero no así en Estados Unidos³¹. En Suecia y Dinamarca se ha observado un aumento de la supervivencia de los pacientes después de la cirugía de HP, pero 15 años después de ella³². De modo sorprendente, en otro estudio realizado también en Suecia llevado a cabo en el mismo período, entre 1987 y 1994, con 4.461 pacientes, sí se demostró un aumento de la mortalidad en ambos sexos³³. Con la información actual se debería aclarar la relación causa-efecto entre la mortalidad y el HP antes de recomendar una intervención quirúrgica basada en esta consideración.

OTRAS MANIFESTACIONES

La prevalencia de diabetes mellitus es mayor en el paciente con HP en algunos estudios, pero no en todos^{34,35}, y sí el sobrepeso. Así, en un metaanálisis de 13 estudios, los pacientes con HP presentaban como promedio un peso superior a 3,3 kg y un aumento del índice de masa corporal de 1,1 kg/m²; este aumento podría ser el nexo de unión entre el HP, la hipertensión arterial, la intolerancia hidrocárbónica y la enfermedad cardiovascular³⁶.

¿Son más frecuentes la hiperuricemia, la gota úrica y la pseudogota? La calcificación de los cartílagos articulares o pseudogota es más frecuente en estos pacientes, como se ha demostrado en estudios controlados³⁷, y con frecuencia da manifestaciones clínicas articulares.

¿El riesgo de cáncer es mayor? Los datos obtenidos hasta la actualidad son contradictorios y algunos muestran un aumento del cáncer, incluso después de la paratiroidectomía, pero en cambio, según los datos de un estudio epidemiológico no seleccionado, la mortalidad por cáncer es inferior a la esperada en estos pacientes, muchos de los cuales no habían sido intervenidos³¹.

DATOS DEL LABORATORIO

Los estudios de seguimiento de más de 15 años de duración muestran que son estables, algunos se vuelven normocalcémicos y otros empeoran y precisarán intervención quirúrgica. La edad más joven (menos de

50 años) al diagnóstico es un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad y constituye un criterio para la indicación de cirugía.

La insuficiencia renal está en relación con la duración de la hipercalcemia y las formas leves no suelen presentarla; su aparición está en relación con formas en las que el HP se presenta con más manifestaciones y, especialmente, con una disminución mayor de la DMO³⁸.

La hipofosfatemia se presenta en algunos pacientes debido a la disminución en la reabsorción del fosfato con hiperfosfaturia, a causa de la reducción de la actividad del cotransportador de sodio-fosfato en la membrana luminal. El magnesio es estimulado en su reabsorción por la PTH e inhibido por la hipercalcemia, con lo cual suele estar algo elevado, pero en algunos casos también se puede observar hipomagnesemia³⁹.

La PTH inhibe la reabsorción tubular proximal de bicarbonato con tendencia a la acidosis metabólica, parcialmente compensada por la liberación de sustancias alcalinas desde el hueso y por el aumento de reabsorción de bicarbonato inducida por la hipercalcemia⁴⁰.

La gammapatía monoclonal es más frecuente que en la población general adulta, y se estima que si en controles es del 1%, en el HP oscila entre el 1 y el 10%, e incluso se han descrito algunos casos con mieloma múltiple. En la actualidad se desconoce la consistencia de esta correlación⁴¹.

EXPLORACIÓN FÍSICA

No hay datos clínicos específicos de HP, por lo que los adenomas pocas veces son palpables, aunque los carcinomas sí se pueden palpar. La queratopatía en banda, que está constituida por depósitos de fosfato cálcico en la córnea, es rara y sólo sucede en casos en los que el calcio y el fosfato están elevados¹¹.

CRISIS HIPERCALCÉMICA

La crisis hipercalcémica o crisis paratiroidea es rara y se cataloga como tal cuando la calcemia es superior a 15 mg/dl, el PTH se halla aumentado alrededor de 20 veces de lo normal y se observan síntomas múltiples, sobre todo en el sistema nervioso central en pacientes que generalmente presentan enfermedad ósea y nefrolitiasis. Como desencadenantes suelen estar presentes una enfermedad intercurrente, depleción de volumen o infarto del adenoma paratiroideo, sin que se haya demostrado una relación clara con el tamaño tumoral. Debe tratarse con corrección rápida de la hipovolemia y plantearse paratiroidectomía con urgencia, dado que es una situación médica grave. Además, previamente se pueden administrar fármacos como furosemida, pamidronato y zolendronato⁴².

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown EM. Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev.* 1991;71:371-411.
2. Brown EM. Four parameters model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:572-81.
3. Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 1966;274:1174-82.
4. Heath H 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med.* 1980;302:189-93.
5. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Gartenberg F, Seldin D, et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1990;89:327-34.
6. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *Surg Clin North Am.* 2004;84:787-801.
7. Mack LA, Pasieka JL. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a medical perspective. *Surg Clin North Am.* 2004;84:803-16.
8. Schneider AB, Gierlowski TC, Shore-Freeman, Stovall M, Ron E, Lulin J. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:254-7.
9. Hendy GN. Molecular mechanisms of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1:297-305.
10. Cetani F, Pardi E, Borsari S, Viacava P, Dipollina G, Cianferrotti L, et al. Genetic analysis of the HRPT gene in primary hyperparathyroidism: germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5583-91.
11. Ruda JM, Hollenbeck CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:359-72.
12. Wynne AG, Van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathological features in 43 patients. *Medicine.* 1992;71:197-205.
13. Teh BT, Farnebo F, Twigg S, Hoog A, Kytölä S, Korpi-Hyövälti E, et al. Familial isolated hyperparathyroidism maps to the hyperparathyroidism-jaw tumor locus in iq21-q32 in a subset of families. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2114-20.
14. Christiansen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Rejnmark P, Brixen K, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in familial hypocalciuric hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:719-27.
15. Khosla S, Melton LJ 3rd, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1700-7.
16. Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, Naessen T, Lindt E, Persson I. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort. *J Intern Med.* 1993;234:585-93.
17. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2003;327:530-4.
18. 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;341:1249-55.
19. Nomura R, Sugimoto T, Tsukamoto T, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Marked and sustained increase in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism; a six-year longitudinal study with or without parathyroidectomy in a Japanese population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:335-42.
20. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3462-70.
21. Parks J, Coe F, Favus M. Hyperparathyroidism in nephrolithiasis. *Arch Intern Med.* 1980;140:1479-81.
22. Joborn C, Hetta J, Lind L, Rastad J, Akerström G, Ljunghall S. Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia. *Surgery.* 1989;105:72-8.
23. McAllion SJ, Paterson CR. Psychiatric morbidity in primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J.* 1989;65:628-31.
24. Walker MD, Silverberg SJ. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: improves "bones" but not "psychic moans". *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1613-5.
25. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5415-22.
26. Lundgren E, Ljunghall S, Akerström G, Hetta J, Mallmin H, Rastad J. Case-control study on symptoms and signs of "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1998;124:980-5.
27. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenström J, Lundgren E, Tørring O, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1687-92.
28. Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3326-30.
29. Lind L, Hvarfner A, Palmer M, Grimelius L, Akerström G, Ljunghall S. Hypertension in primary hyperparathyroidism in relation to histopathology. *Eur J Surg.* 1991;157:457-9.
30. Hedbäck G, Tisell LE, Bengtsson BA, Hedman I, Oden A. Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1990;14:829-35.
31. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med.* 1998;104:115-22.
32. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, Rastad J, Ekblom A. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe: nation wide cohort analysis on mortality from non-malignant causes. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N68.
33. Hedbäck G, Tisell LE, Bengtsson BA, Hedman I, Oden A. Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1990;14:829-35.
34. Valdemarsson S, Lindblom P, Bergenfeld A. Metabolic abnormalities related to cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: effects of surgical treatment. *J Intern Med.* 1998;244:241-9.
35. Procopio M, Magro G, Cesario F, Piovesan A, Pia A, Molineri N, et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med.* 2002;19:958-61.
36. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1525-30.
37. Alexander GM, Dieppe PA, Doherty M, Scott DG. Pyrophosphate arthropathy: a study of metabolic associations and laboratory data. *Ann Rheum Dis.* 1982;41:377-81.
38. Gianotti L, Tassone F, Cesario F, Pia A, Razzore P, Magro G, et al. A slight decrease in renal function further impairs bone mi-

- neral density in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3011-6.
39. Murer H. Homer Smith Award. Cellular mechanisms in proximal tubular Pi reabsorption: some answers and more questions. *J Am Soc Nephrol.* 1992;2:1649-65.
 40. Hulter HN, Peterson JC. Acid-base homeostasis during chronic PTH excess in humans. *Kidney Int.* 1985;28:187-92.
 41. Arnaulf B, Bengoufa D, Sarfati E, Toubert ME, Meignin V, Brouet JC, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2002;162:464-7.
 42. Lew JI, Solorzano CC, Irvin GL 3rd. Long-term results of parathyroidectomy for hypercalcemic crisis. *Arch Surg.* 2006;141:696-9.