

Nuevo consenso de actitud ante el hiperparatiroidismo primario

CARLES VILLABONA

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

En las últimas décadas, la determinación sistemática del calcio en suero en los países desarrollados dio lugar, en primer lugar, a un incremento llamativo de la prevalencia y la incidencia del hiperparatiroidismo primario (HPTP). Además produjo un cambio significativo en la presentación de esta entidad, de manera que desde entonces la forma más frecuente es la llamada asintomática. Como consecuencia de ello, en 1990 se llevó a cabo el primer consenso sobre el manejo del HPTP asintomático, que estableció los criterios quirúrgicos¹. En los años siguientes se produjeron diferentes avances en varios aspectos del diagnóstico y el tratamiento del HPTP. Hubo una mejora notable en la determinación de la paratirina (PTH), lo que condujo a un progreso en el diagnóstico bioquímico. Igualmente, las técnicas de localización —hasta el momento reservadas sobre todo a los casos de HPTP persistente o recurrente— mejoraron considerablemente, de forma que su uso se extendió y se incluyó en la habitual valoración prequirúrgica de los pacientes. Ello contribuyó en parte a que de manera paulatina se fuera introduciendo la cirugía mínimamente invasiva (CMI). Por su lado, el tratamiento médico quedaba muy limitado por la falta de conocimientos de su eficacia y su seguridad^{2,3}.

Todo ello generó en 2002 un segundo consenso, que incidía igualmente en el manejo del HPTP asintomático⁴. Ese consenso ha guiado la conducta en el manejo de los pacientes con HPTP hasta la actualidad. En los países desarrollados la mayor parte de los pacientes afectados de HPTP todavía se diagnostican tras el hallazgo de hipercalcemia detectada en una análisis de con-

trol o en el estudio de osteoporosis. Tan sólo 1 de cada 5 pacientes presenta los datos clínicos clásicos del HPTP como nefrolitiasis o enfermedad ósea^{5,6}. Sin embargo, en países orientales la enfermedad sintomática continúa siendo la más frecuente, coincidiendo con una prevalencia alta de deficiencia de vitamina D, que determina una forma más grave de la enfermedad⁷.

En los últimos años se ha llamado la atención en varios foros respecto a que, en algunos países occidentales, diversas modificaciones en la asistencia sanitaria no cubierta por el sistema de salud pública, como no incluyen la determinación sistemática de la calcemia, podrían alterar la detección asintomática de hipercalcemia, lo que podría conducir de nuevo a una disminución en la incidencia y la prevalencia de la enfermedad⁸.

A mediados de la década de los ochenta, el grupo de Bilezikian, de la Universidad de Columbia, emprendió un estudio en 121 individuos con HPTP⁹. En una primera fase, el análisis incluía un seguimiento de un grupo de 57 pacientes sin cirugía a los que se siguió durante 10 años; la mayor parte de ellos estaban asintomáticos, con análisis periódicos tanto de la calcemia como de la calciuria, la PTH sérica y la densidad mineral ósea, que en la mayoría permanecían estables. No obstante, a los 10 años del inicio del estudio, un 27% de los pacientes habían desarrollado al menos un criterio inequívoco para indicar la cirugía, y se observó pérdida de masa ósea en 11 (21%) de 52 pacientes. Se concluía que en los pacientes con HPTP no sometidos a cirugía se podía adoptar una conducta expectante con monitorización periódica de diferentes parámetros. En el análisis a los 10 años, la calcemia más elevada en el inicio y el comienzo de la menopausia eran factores predictores de pérdida de masa ósea y la edad más joven predecía una progresión de la enfermedad¹⁰. De igual forma, el grupo que experimentó la mayor pérdida de masa ósea tenía mayores incrementos de la calcemia, pero no se detectaron otros predictores de la pérdida de masa ósea o progresión de la enfermedad¹⁰. Los pacientes sometidos a paratiroidectomía normalizaron los parámetros bioquímicos y experimentaron una ganancia de masa ósea.

Correspondencia: Dr. C. Villabona.
Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L' Hospitalet de Llobregat.
Barcelona. España.
Correo electrónico: 13861cva@comb.es

Manuscrito recibido el 26-5-2009 y aceptado para su publicación el 3-6-2009.

La misma cohorte ha sido seguida 5 años más, hasta alcanzar un seguimiento de hasta 15 años en algunos pacientes, y el análisis de sus resultados han visto la luz en 2008¹⁰. De un total de 116 pacientes, se siguió sin intervención a 57, 49 estaban asintomáticos y 11 fallecieron durante el seguimiento. Veinte pacientes cumplían desde el inicio criterios quirúrgicos, pero rechazaron la cirugía, aunque finalmente se intervino a casi la mitad de este subgrupo. Se constató que el 37% de los pacientes asintomáticos que no se sometieron a cirugía mostraban progresión de la enfermedad con aparición de uno o más criterios quirúrgicos. En la cohorte, la calcemia se incrementó 0,6 mg/dl al final de los 15 años respecto a las concentraciones iniciales. Por el contrario, no hubo cambios significativos en las concentraciones séricas de PTH ni en la calciuria. En cuanto a la densidad mineral ósea, si bien en columna lumbar los valores se mantuvieron estables los 15 años, en cuello femoral y radio se apreció una disminución significativa, con una disminución del 10% en cuello femoral y hasta un 35% en el tercio distal del radio. En concreto, un 59% de los pacientes mostraron una disminución de más del 10%, que se puso de manifiesto en la mayor parte de los pacientes ya a partir de los 8 años. Aproximadamente 1 de cada 3 pacientes presentó pérdida de densidad mineral ósea (DMO) a partir de los 10 años. Por lo tanto, en la cohorte estudiada la reducción mayor era en hueso cortical, con relativa preservación del hueso trabecular, que es el patrón que aparece con más frecuencia en el HPTP y se atribuye a un efecto protector de la PTH contra la pérdida de hueso trabecular. No obstante, algunos pacientes pueden tener una mayor pérdida en hueso trabecular¹¹. Por el contrario, los pacientes que se sometieron a paratiroidectomía mostraron, además de la normalización de los parámetros bioquímicos, un incremento en la DMO que oscilaba entre el 4 y el 12%; el lugar de mayor ganancia fue la columna lumbar, seguida del cuello femoral y el tercio distal del radio. Es decir, el mayor incremento aparecía en hueso trabecular. Esta mejora se mantuvo de forma estable los 15 años. El estudio tiene, entre otras limitaciones, el pequeño número de pacientes que alcanzaron los 10 años de seguimiento (n = 11) y a los 15 años (n = 6), y que, en casi la mitad de los pacientes seguidos sin cirugía, el estudio de la masa ósea se realizó con densitómetros diferentes¹⁰. Los datos derivados de esta cohorte han modificado sustancialmente nuestros conocimientos respecto a la historia natural del HPTP asintomático no sometido a intervención^{9,10}.

De forma similar, otros estudios también muestran que la DMO en pacientes con HPTP se mantiene estable inicialmente, aunque la mayor parte adolece de periodos de seguimiento cortos, así como de gran heterogeneidad en cuanto a edad y sexo de los diferentes grupos de estudio y especialmente la ausencia de grupo control^{12,13}. En conjunto, los datos aportados por tres

estudios realizados en los últimos años, todos ellos aleatorizados, que han analizado la historia natural del HPTP indican que la estabilidad de la DMO no es indefinida y que la cirugía es adecuada en la mayor parte de los pacientes con HPTP asintomático¹⁴⁻¹⁶.

Los hallazgos de los cambios en la DMO en hueso trabecular y cortical del estudio de la Universidad de Columbia se correlacionan con los hallazgos de histomorfometría¹⁷. La preservación del hueso trabecular junto con el adelgazamiento del cortical determinaría un aumento del riesgo de fractura en el hueso cortical¹⁷. Sin embargo, algunos estudios muestran un aumento en el riesgo de fracturas tanto en hueso cortical como en el trabecular, mientras que la paratiroidectomía protege de ese riesgo¹⁸. En relación con la DMO, si bien la mayor parte de los estudios mencionados constatan una reducción de la masa ósea, no todos muestran progresión en esta reducción, lo que justificaría para algunos, incluso en el momento actual, un seguimiento sin paratiroidectomía especialmente de los pacientes asintomáticos^{9,12,15,16}. Algunos estudios indican que el tratamiento con fármacos antiosteoclastos en el HPTP estabiliza la DMO, sin bien no modifican de forma apreciable la hipercalcemia y, por lo tanto, la repercusión de ésta en el riñón^{19,20}. Por el contrario, los calciomiméticos logran reducir la hipercalcemia y la PTH sérica sin incremento apreciable de la DMO²¹⁻²³. La paratiroidectomía, en cambio, da lugar a un incremento sustancial en la masa ósea¹⁰. Este hecho, junto con la reducción en el riesgo de litiasis renal, ha reforzado la idea de la cirugía como opción de elección en la mayor parte de los casos.

Todos los datos acumulados en la última década sobre la progresión de la enfermedad en el HPTP asintomático, especialmente de la repercusión en la masa ósea, junto con avances tanto en los nuevos métodos de determinación de PTH como un refinamiento en las técnicas de localización preoperatoria de las glándulas paratiroides y una mejora sustancial en las técnicas quirúrgicas, han conducido a un nuevo consenso, celebrado en Florida (Estados Unidos) en abril de 2008 y publicado en febrero de este año²⁴. Este último consenso, al igual que los dos anteriores, se centró en el manejo del HPTP asintomático. La indicación de la cirugía paratiroidea en los pacientes con síntomas o signos específicos de la enfermedad, como nefrolitiasis, afectación ósea manifiesta o enfermedad neuromuscular, no fue motivo de debate. En el HPTP sintomático se acepta que la paratiroidectomía es el único tratamiento definitivo de la enfermedad.

Una de las primeras cuestiones que se planteó en este último consenso y coincidiendo con la aparición de los ensayos de PTH de tercera generación, que miden únicamente la PTH intacta (1-84)^{25,26}, fue si este último método tiene un mejor rendimiento diagnóstico que los ensayos previos, y se concluyó que en la actualidad no es superior a los métodos anteriores²⁷. Tam-

bién en relación con la PTH se discutió si los valores de referencia de PTH tienen en consideración la elevada prevalencia de la deficiencia de vitamina D. En el momento actual es un punto por resolver, y en el futuro los límites de referencia de los nuevos análisis de PTH de tercera generación deberán estratificarse según edad, sexo, etnia, filtrado glomerular e índice de masa corporal de individuos con depósitos de vitamina D adecuadamente replecionados²⁷. De especial interés fue el debate de las relaciones de la vitamina D y el HPTP. Se destacó la elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D tanto en la población general como en el HPTP y la implicación de la vitamina D en diferentes aspectos del HPTP como la tumorigénesis, la gravedad de la enfermedad, y el mayor desarrollo de hipocalcemia y síndrome del hueso hambriento tras la cirugía paratiroidea²⁸⁻³⁰. Se puso especial énfasis en la cuantificación sistemática de la 25 (OH) vitamina D en la evaluación inicial de cualquier paciente con HPTP. Igualmente, se recomendó el tratamiento de la deficiencia de vitamina D antes de iniciar cualquier decisión del manejo quirúrgico o médico del HPTP²⁷. La reposición de vitamina D se debe hacer con cautela y una monitorización estrecha²⁷.

En el apartado del estudio de los genes implicados en algunas formas de HPTP como los genes de las neoplasias endocrinas múltiples tipo I y II (menina y RET, respectivamente), el gen del sensor de calcio (CaSR) con mutaciones que originan la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) y el gen *HPTP2* del síndrome del HPTP asociado a tumores mandibulares, las directrices del nuevo consenso señalan que no está justificado el estudio sistemático de estos genes, y se reserva a situaciones en que el contexto clínico así lo aconseje²⁷.

En los últimos años ha emergido la entidad del HPTP normocalcémico, caracterizado por calcemia normal y elevación de la PTH sérica, descartados los estados de hiperparatiroidismo secundario^{31,32}. No obstante, no se conoce con exactitud la frecuencia, la historia natural y el manejo óptimo de esta entidad, temas que se deberá elucidar en un futuro próximo. Algunos pacientes, pero no todos, progresan de un HPTP normocalcémico a un HPTP hipercalcémico. Parece pues que se trata de una entidad heterogénea que precisa más estudios para perfilar sus características. Por este motivo no se ha incluido en las recomendaciones de manejo actuales²⁷.

En la última década diversos autores han cuestionado que HPTP asintomático sea un término adecuado, ya que el trastorno no es realmente asintomático³³⁻³⁵. Los pacientes con HPTP asintomático tienen mayor riesgo de trastornos cognitivos y psiquiátricos y también de sufrir otros trastornos metabólicos como obesidad, dislipemia e intolerancia a la glucosa³⁶. De igual forma, algunos estudios epidemiológicos señalan un mayor riesgo de cáncer y de enfermedad cardiovascular en pacientes con HPTP asintomático³⁷. Sin embar-

go, el impacto de la paratiroidectomía en estos trastornos no está bien elucidado y los estudios no son concluyentes al respecto³⁷.

En el consenso se debatió en profundidad las manifestaciones no clásicas del HPTP, en concreto la afección cardiovascular y las funciones cognitivas y neuropsiquiátricas. A pesar de numerosas evidencias de que el HPTP con hipercalcemia grave da lugar a un mayor riesgo cardiovascular, la relación con la hipercalcemia leve parece menos comprobada^{36,38}. No obstante, en el HPTP hay leves cambios en la función endotelial, aumento en la rigidez vascular y disfunción diastólica que requieren confirmación con estudios más extensos³⁹. A mayor abundamiento, la demostración de la reversibilidad de estos sutiles cambios cardiovasculares tras la paratiroidectomía, en el futuro, podría hacer que se reconsiderara la afección cardiovascular como un criterio de indicación quirúrgica³⁷. Por lo que respecta a las alteraciones neuropsiquiátricas, los estudios realizados hasta la fecha no permiten concluir que su existencia indique paratiroidectomía. Algunos estudios apuntan al hecho de una mejora leve en algunos casos tras la cirugía paratiroidea en la calidad de vida y las funciones psicológicas^{15,16}. Se deben realizar estudios bien controlados prospectivos y aleatorizados para elucidar definitivamente este punto³⁷.

Respecto a las técnicas de imagen, la mejora en los últimos años en la sensibilidad de la mayor parte de ellas ha dado lugar a que, aunque no es obligada su realización en todos los sujetos con HPTP, dado que puede condicionar la realización de la CMI, debe llevarse a cabo en la mayor parte de los casos^{40,41}. Las técnicas más extendidas son la ecografía y la gammagrafía con sestamibi, si bien están sujetas a la experiencia de cada centro con cada una de ellas^{40,42}. La negatividad de las técnicas de localización no debe modificar la indicación quirúrgica. De hecho, incluso con la mejora en la sensibilidad de las técnicas de localización, éstas todavía son inferiores a las del cirujano^{40,42}.

Cuando se indique cirugía paratiroidea, deberá realizarla un cirujano experimentado, ya que reduce considerablemente la morbilidad y asegura una tasa elevada de éxitos^{43,44}. En la mayor parte de los centros cada vez se halla más extendida la CMI frente a la cirugía convencional^{40,45}. En la actualidad hasta el 80% de los pacientes pueden beneficiarse de esta modalidad quirúrgica⁴⁴. La forma más tradicional incluye anestesia local o regional, abordaje unilateral con identificación de la glándula paratiroidea patológica y la determinación de la PTH intraoperatoria para confirmar la exéresis adecuada^{40,46}. Otras técnicas menos empleadas, como la paratiroidectomía videoasistida o la gammagrafía con sestamibi y sonda gamma, gozan de menos predicamento y no parecen tener ventajas adicionales⁴⁰. El consenso subraya el hecho de que el tipo de cirugía a emplear es altamente variable en función del centro y

se debe basar en la experiencia del equipo multidisciplinario que se ocupa del manejo de esta patología⁴⁰.

Desde el anterior consenso del año 2002 ha habido considerables progresos en el tratamiento farmacológico del HPTP. El arsenal terapéutico incluye los bisfosfonatos, el tratamiento hormonal sustitutivo (THS), el raloxifeno y los calcimiméticos⁴⁷. Se dispone de estudios aleatorizados y controlados con placebo de los bisfosfonatos y del THS que demuestran que estos fármacos disminuyen el recambio óseo de forma efectiva e incrementan la DMO en el HPTP²⁰. Sin embargo, no se dispone de datos sobre el riesgo de fractura.

Tanto los bisfosfonatos como el THS son opciones a considerar en pacientes con HPTP en los que la protección del hueso sea la principal razón para plantear la intervención. De estos dos, los bisfosfonatos son de elección por los efectos extraóseos a largo plazo del THS⁴⁷. No existen estudios del efecto del raloxifeno en la DMO en el HPTP⁴⁷. Como se ha comentado, estos fármacos apenas modifican de forma significativa la calcemia o la PTH⁴⁸. Por el contrario, el calcimimético cinacalcet disminuye de forma efectiva la calcemia y la PTH sérica en estudios a largo plazo en el HPTP, pero no altera el recambio óseo o incrementa la DMO^{21-23,49}. El empleo de este último fármaco se restringe a casos de hipercalcemia sintomática en que no pueda emplearse el tratamiento quirúrgico⁴⁷.

Entre los criterios para indicar la paratiroidectomía en el HPTP se mantiene los valores de calcemia > 1 mg/dl por encima de los límites superiores de normalidad⁵⁰.

En los dos anteriores consensos de 1991 y 2002, la hipercalcemia era criterio de indicación quirúrgica cuando era > 400 mg/día, dado que se consideraba que era el factor determinante en la aparición de litiasis renal. Sin embargo, el último consenso no considera la hipercalcemia criterio de paratiroidectomía^{37,50}. Ello se debe a que en la patogenia de la litiasis renal participan además otros mecanismos y a que la calciuria depende de numerosos factores como edad, sexo y raza³⁷. Sin embargo, la cuantificación de la calciuria tiene interés especialmente para establecer el diagnóstico diferencial entre el HPTP y la HHF, y se recomienda su determinación siempre aunque tan sólo en la evaluación inicial del paciente con sospecha de HPTP⁵⁰.

Un aspecto que se matizó respecto a los consensos previos fue el grado de disminución del filtrado glomerular como criterio de indicación quirúrgica. Se modificó la reducción del 30% del filtrado que aparecía en el consenso previo²⁷ a un valor calculado por MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ≤ 60 ml/min.

Por lo que respecta a la reducción de la masa ósea, el último consenso recomienda la cirugía paratiroidea cuando el *T-score* sea ≤ -2,5 en columna lumbar, cuello femoral, cadera o en el tercio distal del radio en mujeres perimenopáusicas y en varones con edad superior a 50 años. En mujeres premenopáusicas o varones

con edad inferior a 50 años, se tiene en consideración los mismos lugares con valores < -2,5 del *Z-score*^{37,50}.

Como último criterio quirúrgico se mantiene, al igual que en los anteriores consensos, la edad inferior a 50 años, dado que se considera que la evolución es más agresiva y el riesgo de complicaciones del HPTP es mayor⁵⁰⁻⁵².

La monitorización de los pacientes con HPTP asintomático que no se someten a cirugía se ha ido simplificando considerablemente, y en el último consenso tan sólo se aconseja la determinación anual de la calcemia y la creatinina sérica y la determinación de la DMO cada 1 o 2 años, en las tres localizaciones, cuello femoral, columna lumbar y tercio distal del radio. No se recomienda, al igual que ocurría en el anterior consenso de 2002, la determinación de calciuria y aclaramiento de creatinina y la realización de radiografía abdominal o ecografía. En el consenso actual también se cuestiona la variabilidad a largo plazo de los parámetros empleados en el seguimiento. Se trata de distinguir el error intrínseco en la medición de un parámetro de los cambios biológicos genuinos. Por ejemplo, se recomienda que la cirugía se debe considerar cuando la reducción en la DMO es igual o mayor que el menor cambio significativo calculado, un valor que se deriva del cálculo de la precisión del método. Respecto a la creatinina sérica, ésta no parece ser un marcador fiable de progresión de la enfermedad.

En conclusión, si bien a partir de los primeros dos consensos la observación sin intervención de los pacientes con HPTP asintomático se aceptó como una opción válida, con base a los datos más recientes de pérdida de masa ósea y progresión de la enfermedad en una buena proporción de casos, junto con la ausencia de predictores claros de estos efectos adversos, a lo que se añade la mejoría observada tras la paratiroidectomía especialmente en la DMO, la escasa morbilidad que representa la CMI en un gran número de casos y que en la mayoría se lleva a cabo en régimen ambulatorio, todo ello da lugar a que se aconseje la intervención en la mayor parte de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med.* 1991;113:593-7.
2. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ, Stewart AF. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2275-85.
3. Bilezikian JP, Potts JT. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions-bridging the past with the future. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N57-67.
4. Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan Gel H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism; a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N2-11.

5. Nilsson IL, Yin L, Liundgren E, Rastad J, Eklom A. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe-national cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Mineral Res.* 2002;17 Suppl 2:N68-74.
6. Bilezikian J, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities —New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med.* 2000;45:158.
7. Mishra SK, Agarwal G, Kar DK, Gupta SK, Mithal A, Rastad J. Unique clinical characteristics of primary hyperparathyroidism in India. *Br J Surg.* 2001;88:708-14.
8. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester Minnesota 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006;21:171-7.
9. 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.
10. Rubin MR, Bilezikian JO, 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.
11. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4007-12.
12. Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:1294-8.
13. Guo CY, Thomas WE, Al-Dehaimi AW, Assiri AM, Eastell R. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3487-91.
14. Rao DS, Phillips ER, Divind GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery with mild PHPT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5415-22.
15. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Torring O, et al; on behalf of the SIPH Study Group. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1687-92.
16. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3114-21.
17. Eriksen EF. Primary hyperparathyroidism: lessons from bone histomorphometry. *J Bone Miner Res.* 2002;Suppl 2:N95-7.
18. Khosla S, Melton J. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002 Suppl 2:N103-7.
19. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2004;350:1746-51.
20. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AYY, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3319-25.
21. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:135-41.
22. Peacock M, Scumpia S, Bolognese MA, Borofsky MA, Olson K, McCary LC, et al. Long-term control of primary hyperparathyroidism with cinacalcet HCl. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 1:S38.
23. Antoniucci D, Shoback D. Calcimimetics in the treatment of primary hyperparathyroidism. *J Bone Mineral Res.* 2002;17 Suppl 2:N141-5.
24. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT. Guest Editors for the Third International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:333-4.
25. Aloia JF, Feuerman M, Yeh JK. Reference range for serum parathyroid hormone. *Endocr Pract.* 2006;12:137-44.
26. Souberbielle JC, Boudou P, Cormier C. Lessons from second- and third generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:463-9.
27. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:340-50.
28. Rao DS, Agarwal G, Talpos GB, Phillips ER, Bandeira F, Mishra SK, et al. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective. *J Bone Mineral Res.* 2002;17 Suppl 2:N75-80.
29. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, Sarfati E, Souberbielle JC. A very high frequency of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:511.
30. Beyer TD, Chen TD, Nilubol N, Prinz RA, Solorzano CC. Short-term outcomes of parathyroidectomy in patients with or without 25-hydroxyvitamin D insufficiency. *J Surg Res.* 2007;143:145-50.
31. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of and old disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5348-52.
32. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3001-5.
33. Eigelberger MS, Cheah WK, Ituarte PHG, Streja L, Duh QY, Clark OH. The NIH criteria for parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2004;239:528-35.
34. Hasse C, Sitter H, Bachmann S, Zielke A, Koller M, Nies C, et al. How asymptomatic is asymptomatic primary hyperparathyroidism? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108:265-74.
35. Perrier ND. Asymptomatic hyperparathyroidism: a medical misnomer? *Surgery.* 2005;137:127-31.
36. Hedback GM, Oden AS. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Intern Med.* 2002;28:108-11.
37. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:351-65.
38. Wemers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon M, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med.* 1998;104:115-22.
39. Lumachi F, Ermani M, Frego M, Pilon F, Filosa T, Di Cristofaro L, et al. Intima-media thickness measurement of the carotid artery in patients with primary hyperparathyroidism. A prospective case-control study and long-term follow-up. *In Vivo.* 2006;20:887-90.
40. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JEM, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:366-72.
41. Chen H, Mack E, Starling JR. A comprehensive evaluation of perioperative adjuncts during minimally invasive parathyroidectomy: which is most reliable? *Ann Surg.* 2005;242:375-80.

42. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid-imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:1706-15.
43. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman S. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg.* 1998;228:320-30.
44. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2002;235:665-70.
45. Westerdahl J, Bergenfelz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2007;246:976-80.
46. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Ambrosini CE, Fregoli L, Donatini G. Endoscopic bilateral neck exploration versus quick intraoperative parathormone assay (qPTHa) during endoscopic parathyroidectomy: a prospective randomized trial. *Surg Endosc.* 2008;22:398-400.
47. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:373-81.
48. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1174-8.
49. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, Fox J, Balandrin MF, Van Wagenen BC, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *Pharm Exp Ther.* 2004;308:627-35.
50. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:335-9.
51. Silverberg SJ, Brown I, Bilezikian JP. Age as a criterion for surgery in primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 2002;113:681-4.
52. Cupisti K, Raffel A, Dotzenrath C, Krausch M, Röher HD, Sculte KM. Primary hyperparathyroidism in the young age group: particularities of diagnostic and therapeutic schemes. *W J Surg.* 2004;28:1153-6.