

Hiperparatireoidismo primário assintomático – Quando e como tratar?

S. Monteiro¹, J.L. Castedo², J.L. Medina³

1 – Interna Complementar do Serviço de Endocrinologia, Assistente livre da FMP. Hospital S. João, Porto.

2 – Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Endocrinologia. Hospital S. João, Porto.

3 – Professor Associado com Agregação, Director do Serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João, Porto.

Correspondência:

Dr^a Sara Monteiro › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de S. João. Alameda Professor Hernâni Monteiro 4200-319 Porto. E-mail: saraspmonteiro@sapo.pt

RESUMO

No início dos anos 70, com o advento do rastreio bioquímico de rotina, o diagnóstico de Hiperparatireoidismo Primário (HPP) assintomático aumentou cerca de três a quatro vezes. Actualmente, constitui cerca de 80% dos casos de HPP. A forma de actuar perante esta patologia suscita, com frequência, dúvidas entre os clínicos. No sentido de facilitar a sua abordagem clínica, os autores propõem-se fazer uma revisão desta recente entidade, abrangendo os critérios de diagnóstico, as indicações cirúrgicas actuais [resultantes do consenso da *National Institutes of Health* (NIH) de 2002]] e as medidas alternativas à cirurgia, como a monitorização periódica, as medidas preventivas de suporte e a terapêutica farmacológica.

PALAVRAS-CHAVE

Hiperparatireoidismo Primário Assintomático; Terapêutica cirúrgica; Terapêutica não cirúrgica

SUMMARY

In the early 70's, with the widespread use of biochemical screening, the diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism(HPP) increased about three to four times. Nowadays, it forms about 80% of the HPP cases. The best way to act in the presence of this pathology, frequently raises a series of questions among physicians. To make this clinical approach easier, the authors intend to make an examination of this recent entity. In order to do it we will take into account the criteria of diagnosis, the present surgical guidelines (according to the consensus of the National Institutes of Health (NIH) of 2002) and the alternative measures to surgery, like for example periodical monitoring, support preventive measures and pharmacological therapeutics.

KEY-WORDS

Asymptomatic Primary hyperparathyroidism; Surgical therapeutics; Non-surgical therapeutics.

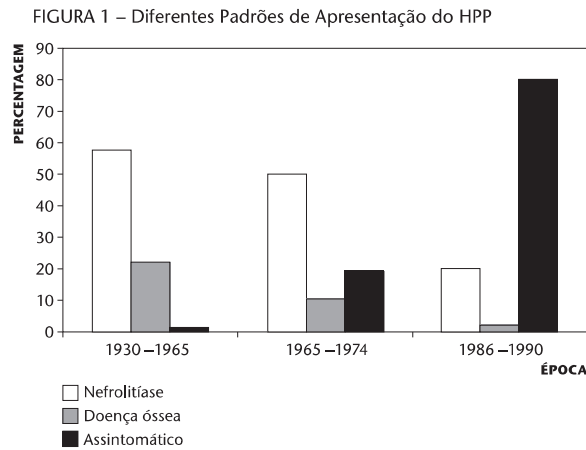
Introdução

As formas de apresentação do hiperparatireoidismo primário (HPP) têm vindo a modificar-se ao longo dos tempos. Actualmente, 80% dos casos são identificados por rastreio bioquímico de rotina, através de um achado acidental de hipercalcémia associada a níveis inapropriadamente elevados de paratormona sérica (Fig. 1)¹. Na maioria dos casos trata-se de

mulheres com mais de 50 anos de idade e com sintomas diminutos ou ausentes, o que levanta a questão do valor do rastreio e da intervenção terapêutica, quando comparada apenas com uma atitude expectante e de vigilância^{2,3}.

MÉTODOS

O processo de revisão foi efectuado através de uma vasta pesquisa bibliográfica de fontes



Data from Cape, O. *NZMJ* 1966; 27:61-174; Heath, H III, et al. *NEM* 1986; 302: 189; and Silverberg, S, et al. *Am J Med* 1996; 89:327

documentais credíveis, de forma a fazer uma revisão actualizada das indicações e opções terapêuticas no HPP assintomático.

CORPO DE REVISÃO

Nos primeiros 40 anos após o reconhecimento do hiperparatireoidismo primário sintomático como uma entidade clínica, na qual a nefrolitíase e a doença óssea eram comuns^{4,5}, a orientação terapêutica não levantava qualquer dúvida, estando a paratireoidectomia sempre indicada. Contudo, no início dos anos 70 o advento do rastreio bioquímico conduziu à era do hiperparatireoidismo primário assintomático e a incidência deste distúrbio aumentou cerca de três a quatro vezes^{6,7}.

Sintomatologia

Em alguns casos, principalmente quando a hipercalcémia é mais grave, verifica-se a existência de queixas de fadiga fácil, astenia, anorexia, dor abdominal vaga, obstipação, bem como disfunção cognitiva ligeira ou mesmo depressão^{8,9}. Uma vez que estes sintomas são inespecíficos e dificilmente atribuíveis ao HPP em particular, não são levados em consideração para decidir a cirurgia como opção terapêutica, nem necessariamente passam a definir estes doentes como sintomáticos.

Características bioquímicas

No HPP assintomático, a concentração do cálcio sérico total está elevada, mas geralmente apenas até 1 mg/dl acima do limite superior da normalidade¹⁰. No entanto, 10-20% destes doentes apresentam concentrações de cálcio

sérico normais. Existem duas hipóteses que podem explicar este facto: uma deficiência concomitante de vitamina D¹¹ ou estarmos perante a variante normocalcémica do HPPA, uma forma menos comum de apresentação, caracterizada por níveis normais de cálcio sérico e elevados de paratormona. Esta condição é tipicamente identificada durante uma avaliação da saúde óssea e o diagnóstico é feito quando não é encontrada nenhuma causa aparente para elevações secundárias da paratormona e os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D não se encontram

abaixo dos limites inferiores da normalidade. Esta variante normocalcémica pode representar uma de três situações: a primeira manifestação do HPP¹², a ocorrência de uma normocalcémia espontânea¹³⁻¹⁵, ou ainda corresponder a uma hipercalcémia intermitente^{16,17}.

Os níveis de PTHi encontram-se geralmente 1,5 a 2 vezes acima do limite superior do normal (60 pg/ml)^{18,19}. No entanto, 10-20% dos doentes apresentam valores de PTHi apenas marginalmente elevados ou normais, oscilando entre 35-65 pg/ml¹⁹. Estes valores “normais” na presença de hipercalcémia são inapropriadamente elevados, uma vez que se a indivíduos normais for administrado cálcio endovenoso, estes irão apresentar níveis de PTH inferiores a 10 pg/ml, e ainda, nos casos em que se trata de uma hipercalcémia não PTH dependente os valores serão invariavelmente inferiores a 25 pg/ml^{20,21}. É raro um doente com HPP comprovado apresentar uma concentração de PTH na metade inferior dos parâmetros de normalidade²².

A hipofosfatémia e a hiperclorémia, achados comuns nos doentes com HPP sintomático, são raras nos doentes com patologia assintomática.

A excreção de cálcio urinário (urina de 24 h) tende a situar-se próximo do limite superior do normal.

Diagnóstico

Apesar de haver vantagens claras na medição da concentração do cálcio ionizado, dada a dificuldade da sua determinação de forma fiável, utiliza-se a concentração de cálcio sérico total corrigido para a albumina do doente (adicionando 0,8 mg/dl ao valor de cálcio sérico total por cada 1 g/dl de albumina abaixo da

concentração de 4 g/dl). Assim, os doentes que não apresentam alterações na concentração de albumina, nem qualquer anomalia no equilíbrio ácido-base, não têm qualquer vantagem na determinação da concentração do cálcio ionizado²³.

Assim, o diagnóstico de HPP primário é feito com base na combinação de elevação do cálcio sérico total e níveis de PTH elevados ou inapropriadamente “normais”²⁴.

Relativamente aos meios complementares de diagnóstico, apesar da radiografia do esqueleto quase nunca demonstrar envolvimento ósseo, a densitometria óssea (DMO) tipicamente revela-o. A maior diminuição da densidade óssea verifica-se no terço distal do rádio, local predominantemente constituído por osso cortical (o mais vulnerável à acção catabólica da PTH). A anca e a coluna lombar, locais onde o osso se torna progressivamente mais rarefeito, apresentam diminuições menores¹⁶. Este padrão de diminuição da densidade óssea difere do padrão usual da fase pós-menopáusia precoce, na qual o osso trabecular da coluna lombar é perdido preferencialmente. Contudo, em mulheres pós-menopáusias com défice de estrogéneos e HPP, a densidade óssea da coluna lombar encontra-se habitualmente bem preservada, enfatizando o efeito anabólico da PTH contra a perda de osso trabecular²⁵.

Existem muitas causas de hipercalecémia, mas poucas se associam a níveis elevados de paratormona, pelo que o diagnóstico de hipercalecémia não causa habitualmente qualquer dificuldade. Quando os níveis de paratormona também se encontram elevados, o diagnóstico diferencial inclui a terapêutica com diuréticos ou lítio, hipercalecemia hipercaleciúrica familiar, hiperparatireoidismo secundário associado a insuficiência renal crónica terminal e hiperparatireoidismo terciário associado ao estágio final da doença renal. Se o doente se encontra a fazer terapêutica com diuréticos tiazídicos ou lítio, e desde que não haja contra-indicação, a terapêutica deve ser descontinuada durante três meses e em seguida o doente ser reavaliado. Se as concentrações de cálcio persistirem elevadas, pode então concluir-se que a hipercalecémia é devida à existência de HPP. A hipercalecémia hipercaleciúrica familiar distingue-se do HPP por uma história familiar de hipercalecémia ligeira com início habitual no adulto jovem e uma ra-

ção cálcio/creatinina urinários inferior a 0,01²⁶. A hipercalecémia humoral da malignidade não deve ser considerado um diagnóstico diferencial do HPP, uma vez que nestes casos o agente hipercalecemiante é a PTHrP (*PTH related protein*), não detectada pelo método IRMA. Se a PTHi estiver elevada num doente com hipercalecémia humoral da malignidade, é mais provável que tenha um HPP concomitante à neoplasia do que uma neoplasia a produzir PTH autêntica.

Medidas terapêuticas

No HPP assintomático persistem várias áreas de incerteza, nomeadamente os riscos a longo prazo da hipercalecémia crónica, a possível associação causal entre HPP e distúrbios cardiovasculares, gastrointestinais e metabólicos, a incidência de fracturas em doentes com HPP e a história natural da variante normocalecémica recentemente reconhecida.

No entanto, a primeira decisão a tomar perante um doente com o diagnóstico de HPP assintomático é se se deve ou não recomendar a cirurgia.

Argumentos contra cirurgia

Aqueles que recomendam apenas observação, quer inclua terapêutica médica ou monitorização seriada sem tratamento, baseiam-se nos seguintes argumentos:

- **Ausência de perda óssea progressiva** – A maioria dos estudos longitudinais sugere que o HPP não se associa a uma perda óssea progressiva. A densidade óssea, tipicamente, mantém-se estável, com preservação da microarquitetura do osso trabecular. Uma explicação para este facto é a PTH prolongar o período de formação óssea durante a remodelação óssea activa^{27,28}.

- **Pouca evidência de progressão da doença** – Na maioria dos doentes seguidos sem cirurgia, os níveis séricos médios de cálcio e PTH, bem como os níveis de calciúria, não se alteram por um período superior a dez anos. A massa óssea média, avaliada por DMO, mantém-se tipicamente estável, com manutenção da microarquitetura do osso trabecular²⁹. No entanto, aproximadamente 25% dos doentes tem doença progressiva com agravamento da hipercalecémia, hipercaleciúria e diminuição da massa óssea. Apenas a idade parece ser preditiva

da progressão, tendo os doentes com menos de 50 anos de idade uma probabilidade cerca de três vezes superior de agravamento da doença³⁰.

- **Risco cirúrgico nos idosos** – Muitos doentes com HPP assintomático são idosos e apresentam várias patologias crónicas, nomeadamente do foro cardiovascular, apresentando um risco aumentado de complicações anestésicas e cirúrgicas.

Argumentos pró-cirurgia

A cirurgia constitui a única terapêutica eficaz permanente nos doentes com hiperparatireoidismo primário. Os argumentos a favor da cirurgia em doentes com HPP assintomático ou minimamente sintomático são os seguintes:

- **Controlo de sintomas** – Existem relatos que evidenciam uma reversão da sintomatologia inespecífica após a cirurgia, o que sugere que, de facto, seria causada pela hipercalcémia ou pela hipersecreção da paratormona³¹⁻³⁹. Também se verificou uma diminuição da formação de cálculos renais e regressão de hipertrofia ventricular esquerda em doentes sem antecedentes de hipertensão^{40,41}.

- **Controlo da doença óssea** – Os doentes com HPP assintomático podem apresentar uma densidade óssea diminuída, a qual aumenta após paratireoidectomia bem sucedida. Após um período de três ou quatro anos verificam-se aumentos de 12-14% da densidade óssea ao nível da coluna lombar e anca, sem necessidade de recurso a qualquer terapêutica e em doentes com osteopenia vertebral este aumento pode atingir os 20%. O terço distal do rádio apenas sofre um aumento pequeno ou mesmo nulo^{30,42}.

- **Taxa de complicações baixa** – Uma paratireoidectomia realizada por um cirurgião experiente tem uma taxa de complicações perioperatórias (lesão transitória do nervo laríngeo recorrente, hematoma ou infecção da ferida cirúrgica) de cerca de 5%.

- **Perda de doentes durante a vigilância** – Os defensores da cirurgia argumentam que, após 5-10 anos de vigilância, se perde o *follow-up* de muitos doentes não tratados, para além de o custo das consultas de seguimento e dos testes realizados poderem ultrapassar os custos cirúrgicos^{43,44}.

Guidelines

Em 2002, o *National Institutes of Health* (NIH) formulou novos critérios de orientação para os doentes com HPP assintomático⁽⁴⁵⁾, após revisão do anterior consenso em 1999⁽⁷⁾. Segundo as novas *guidelines*, a concentração de cálcio sérico acima do qual a cirurgia é recomendada diminuiu para 1 mg/dl acima do limite superior do normal. A DMO deverá ser efectuada em três locais (coluna lombar, anca e terço distal do rádio), o que reflecte o facto de esta doença poder afectar todos os ossos, e de o rádio ser particularmente vulnerável. O uso do T score para a densidade mineral óssea, bem como a recomendação da cirurgia para valores inferiores a -2,5, são consistentes com a definição de osteoporose da Organização Mundial de Saúde.

Alguns dos doentes com HPP assintomático não preenchem estes critérios para cirurgia. Para estes, uma terapêutica conservadora, incluindo monitorização seriada, é considerada uma alternativa eficaz e segura.

TABELA 1 – Comparação entre antigos e novos critérios para paratireoidectomia em doentes com HPP assintomático

Variáveis	Guidelines 1990	Guidelines 2002
Concentração de cálcio sérico	1,0-1,6 mg/dl acima do limite superior do N	1,0 mg/dl acima do limite superior do N
Excreção de cálcio urinário (24H)	> 400 mg/dl	> 400 mg/dl
Redução do Clearance da Creatinina	30%	30%
Densidade Mineral Óssea	Z score < -2,0 no antebraço	T score < -2,5 em qualquer local
Idade	< 50 A	< 50 A

Blackburn JP et al. / *Hum Miner Res* 2002; 17: Suppl2: N2-N11

Alternativas à cirurgia

1 – Monitorização periódica

A monitorização periódica deve ser efectuada com avaliações semestrais do cálcio sérico e anuais da creatinina sérica e DMO (anca, coluna e antebraço) (Tabela 2)².

TABELA 2 – Comparação entre antigas e novas *guidelines* para monitorização de doentes com HPP assintomático que não irão ser submetidos a cirurgia

Variáveis	Monitorização recomendada	
	Guidelines 1990	Guidelines 2002
Concentração de cálcio sérico	6 – 6 meses	6 – 6 meses
Excreção de cálcio urinário (24H)	Anual	Não recomendado
Clearance da Creatinina	Anual	Não recomendado
Densidade Mineral Óssea	Anual	Anual, nos 3 locais
Rx abdominal	Anual	Anual

Bilskian P, et al. J Bone Miner Res 2002; 17: Suppl 2: N2-N11

2 – Medidas preventivas de suporte

• **Ingestão moderada de cálcio (1000 mg/dia)** – É prudente os doentes diminuírem a ingestão de cálcio relativamente à dose recomendada para os adultos (1200-1500 mg/dia) de modo a não exacerbar a hipercalcémia e a hipercalcúria, particularmente em doentes com concentrações séricas altas de calcitriol. Estes devem fazer uma maior restrição na ingestão de cálcio (menos de 800 mg/dia)⁴⁶. No entanto, dietas demasiado pobres em cálcio (menos de 750 mg/dia) podem conduzir a um aumento da PTH e agravar a doença óssea⁴⁷.

• **Ingestão moderada de vitamina D (400 UI/dia)** – A deficiência de vitamina D estimula a secreção de PTH e a reabsorção óssea, constituindo um factor deletério nos doentes com HPP.

• **Evitar potenciais agravantes da hipercalcémia**, incluindo diuréticos tiazídicos, terapêutica com carbonato de lítio, depleção de volume, permanência no leito e inactividade física prolongadas e ainda dieta muito rica em cálcio.

• **A prática de actividade física** deve ser encorajada para minimizar a absorção óssea.

• **Hidratação adequada** de modo a diminuir o risco de nefrolitíase.

3 – Terapêutica farmacológica

Há indicação para efectuar terapêutica farmacológica em doentes com osteopenia ou osteoporose, nos quais a cirurgia não é indicada ou é recusada. Existe, assim, um considerável interesse no desenvolvimento de uma terapêutica médica segura para o HPP assintomático.

• O uso de **terapêutica estro-progestativa** em mulheres pós-menopáusicas com HPP associa-se a pequenas reduções (0,1 a 1 mg/dl) na concentração de cálcio sérico, estabilização dos níveis de paratormona e aumento na densidade óssea⁴⁸. No entanto, os riscos sobejamente conhecidos desta terapêutica (carcinoma da mama, doença cardiovascular) implicam que não possa ser considerada como primeira opção para esta patologia. O **Raloxifeno**, modulador selectivo dos receptores de estrogéneos, é uma potencial alternativa. Num estudo curto, mostrou uma pequena diminuição do cálcio sérico e dos marcadores de *turnover* ósseo⁴⁹.

• Os **Bifosfonatos**, como potentes inibidores da reabsorção óssea, são actualmente os fármacos de primeira escolha nos doentes com HPP e osteopenia ou osteoporose, apesar de ainda não haver documentação de que este efeito benéfico seja sustentado.

• O **cinacalcet**, agente calcimimético, ao aumentar na glândula paratireóide a afinidade do receptor de cálcio para o cálcio extracelular, inibe a secreção de PTH⁵⁰. Vários estudos demonstraram uma normalização prolongada (por mais de três anos) dos níveis de cálcio sérico, mas sem alterar a densidade óssea^{51,52}. Mais estudos são necessários para comprovar se o cinacalcet será a terapêutica médica de futuro para o HPP.

• Outras terapêuticas – Novos fármacos estão no horizonte, incluindo os análogos do calcitriol que inibem directamente a secreção de PTH, mas que não estimulem a absorção de cálcio ou fosfato a nível gastrointestinal⁵³, e fármacos que bloqueiem o receptor de PTH⁵⁴.

RECOMENDAÇÕES E CONCLUSÃO

Muitos doentes com HPP assintomático não necessitam de cirurgia. De acordo com as últimas recomendações da NIH-2002, têm indicação cirúrgica aqueles que apresentam uma concentração de cálcio sérico pelo menos 1 mg/ml acima do limite superior do normal, marcada hipercalcúria (excreção de cálcio urinário superior a 400 mg/dia), densidade óssea reduzida (score T inferior a -2,5 em qualquer

local), e idade inferior a 50 anos. Para aqueles que não preenchem nenhum destes critérios, recomenda-se, para além da monitorização semestral do cálcio sérico e anual da creatinina e da densidade mineral óssea, apenas medidas preventivas de suporte (como manter um estilo de vida activo e uma normal ingestão de cálcio e vitamina D) naqueles com densidade óssea normal, e associação de um bifosfonato naqueles com osteopenia ou osteoporose.

BIBLIOGRAFIA

1. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; 81: 2036.
2. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fulheihan Gel H, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res* 2002; 17: Suppl2: N2-N12.
3. Bilezikian JP, Silverberg SJ. *N Eng J Med* 2004; 350: 1746.
4. Albright F, Reifenstein EF. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins, 1948.
5. Cope O. The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Eng J Med* 1966; 21: 1174-82.
6. Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity and potential economic impact in a community. *N Eng J Med* 1980; 302: 189-93.
7. Potts JT Jr, Fradkin JE, Aurbach GD, Bilezikian JP, Raisz LG, eds. Proceedings of the NIH consensus development conference on diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Res* 1991; 6: Suppl 2.
8. Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC. Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med* 1994; 96: 101-6.
9. Silverberg SJ. Non classic target organs in hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; 17: Suppl 2: N117-N125.
10. Lo Cascio V, Adami S, Galvanini G, et al. Substrate-product relation of 1-hydroxylase activity in primary hyperparathyroidism. *N Eng J Med* 1985; 313: 1123.
11. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5348-52.
12. Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, et al. Survival and renal function in persons with hypercalcemia. Population-based cohort study with 14 year of follow-up. *Lancet* 1987; 1: 59.
13. Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, et al. 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.
14. Lind L, Jacobsson S, Palmer M, et al. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: A 15-year follow-up of operated and unoperated cases. *J Intern Med* 1991; 123: 29.
15. Silverberg SJ, Shane E, De La Cruz L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 283-91.
16. Siperstein AE, Shen W, Chan AK et al. Normocalcemic hyperparathyroidism. Biochemical and symptom profiles before and after surgery. *Arch Surg* 1992; 127: 1157.
17. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF, et al. Immunochemiluminometric and immunoradiometric determinations of intact and total immunoreactive parathyrin: performance in the differential diagnosis of hypercalcemia and hypoparathyroidism. *Clin Chem* 1987; 33: 1364.
18. Nussbaum SR, Zahradnick RJ, Lavign JR, et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluation patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 1987; 33: 1364.
19. Fuleihan GE, Gundberg CM, Gleason R, et al. Racial differences in parathyroid hormone dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1642.
20. Grant FD, Conlin PR, Brown EM. Complete rate and concentration dependence of parathyroid hormone dynamics during stepwise changes in serum ionized calcium in normal humans *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 310.
21. Hollenberg AN, Arnold A. Hypercalcemia with low-normal serum intact PTH: a novel presentation of primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1991; 91: 547.
22. Jüppner H, Potts JT Jr. Immunoassays for the detection of parathyroid hormone. *J Bone Miner Res* 2002; 17: Suppl 2: N81-N86.
23. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in post-menopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med* 2001; 344: 1434-41.

24. EL-Hajji Fuleihan G, Brown EM, Heath H III. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia and neonatal primary hyperparathyroidism. In: Bilzেকian JP, Raisz LG, Rodan GA eds. Principles of bone biology. 2nd ed. San Diego Calif.: Academic Press, 2001: 1031-45.
25. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, et al. Primary hyperparathyroidism: Biochemical markers and bone mineral density at multiple skeletal sites in Danish patients. *Bone* 1997; 21: 93.
26. Wilson RJ, Sudhaker Rao RJ, Ellis B et al. Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures. *Ann Intern Med* 1988; 109: 959.
27. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilzেকian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Eng J Med* 1999; 341: 1249-55.
28. Silverberg SJ, Brown I Bilzেকian JP. Age as a criterion for surgery in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2002; 113: 681-4.
29. Joborn C, Hetta H, Lind L et al. Self-rated psychiatric symptoms in patients with primary hiperparathyroidism. *Surgery* 1989; 105: 72.
30. Kaplan RA, Snyder WH, Stewart A, et al. Metabolic effects of parathyroidectomy in asymptomatic primary hiperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 415.
31. Cogan MG, Covey CM, Arieff AI, et al. Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *Am J Med* 1978; 65: 963.
32. McAllion SJ, Paterson CR. Psychiatric morbidity in primary hiperparathyroidism. *Post Grad Med J* 1989; 65: 628.
33. Roka R, Niederle B, Kovarick J. Clinical long-term results after parathyroidectomy for primary hiperparathyroidism. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 513.
34. Chan AK, Duh QY, Katz et al. Clinical manifestations of primary hiperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 402.
35. Chou FF, Sheenchen SM, Leong CP. Neuromuscular recovery after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1995; 117: 18.
36. Burney RE, Jones KR, Christy B, et al. Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative levels. *Surgery* 1999; 125: 608.
37. Talpos GB, Bone HG, 3rd, Kleerekoper M, et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF 36 health survey. *Surgery* 2000; 128: 1013.
38. Mollerup CL, Vestergaard P, Frokjaer VG, et al. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow-up study. *BMJ* 2002; 325: 807.
39. Stefanelli T, Abela C, Frank H, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: Implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 106.
40. Silverberg SJ, Locker F, Bilzেকian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4007-12.
41. Scholtz DA, Purnell DC. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: 10 year prospective study. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 473.
42. Locker FG, Silverberg SJ, Bilzেকian JP. Optimal dietary calcium intake in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1997; 102: 543.
43. Insogna KL, Mitnick ME, Stewart AF, et al. Sensivity of the parathyroid hormone-1,25 dihydroxyvitamin D axis to variations in calcium intake in patients with primary hyperparathyroidism. *N Eng J Med* 1985; 313: 1126.
44. Marcus R. The role of estrogens and related compounds in the management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; 17: Suppl2: N146-N149.
45. Rubin MA, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in post-menopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1174-8.
46. Silverberg SJ, Bone HG III, Marriot TB, et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Eng J Med* 1997; 337: 1506.
47. Shoback DM, Bilzেকian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5644-9.

48. Peacock M, Scumpia S, Bolognese MA, et al. Long term control of primary hyperparathyroidism with cinacalcet HCL. *J Bone Miner Res* 2003; 18: Suppl 2: S17. Abstract.
49. Finch JL, Brown AJ, Kubodera N, et al. Differential effects of 1,25- (OH)₂D₃ and 22-oxacalcitriol on phosphate and calcium metabolism. *Kidney Int* 1993; 43: 561.
50. Rosen HN, Lim M, GarberJ, et al. The effect of PTH antagonist BIM-44002 on serum calcium and PTH levels in hypercalcemic hyperparathyroid patients. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 445.