

# Hiperparatiroidismo normocalcémico, ¿qué sabemos de esta entidad?

## NORMOCALCEMIC HYPERPARATHYROIDISM, WHAT DO WE KNOW THIS DISEASE?

Antonia García Martín (1), José Miguel García Castro (2), Rebeca Reyes García (1), Fernando Escobar Jiménez (1), Manuel Muñoz Torres (1)

1) Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

2) Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

### Resumen

La evaluación de pacientes con niveles de PTH persistentemente elevados y concentraciones séricas de calcio dentro de la normalidad es cada vez más frecuente en la práctica clínica habitual. Esta situación se conoce como hiperparatiroidismo normocalcémico, término acuñado por Wills en 1962. Las evidencias existentes sobre su historia natural son escasas y sugieren una amplia heterogeneidad clínica. En esta revisión repasamos los estudios que analizan su etiopatogenia, sus posibles consecuencias clínicas y su evolución. Asimismo destacamos la importancia del diagnóstico diferencial con las causas tanto habituales como poco frecuentes del hiperparatiroidismo secundario. En este sentido, la determinación de los niveles de vitamina D es fundamental. Por último, concluimos que, para definir esta entidad y establecer el seguimiento de estos pacientes, se precisan estudios más amplios y diseñados específicamente con tales fines.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo, normocalcemia, vitamina D, litiasis renal, osteoporosis.

### Abstract

The evaluation of patients with persistently elevated PTH levels and normal serum calcium is increasingly common in clinical practice. This situation is known as normocalcemic hyperparathyroidism, a term coined by Wills in 1962. The existing evidence about its natural history is little and suggests a wide clinical heterogeneity. In this paper, we review studies examining its pathogenesis, clinical consequences and evolution. Also, we emphasize the importance of differential diagnosis for the common such as infrequent causes of secondary hyperparathyroidism. So, the determination of vitamin D levels is essential. Finally, we conclude that larger studies are needed to define this entity and setting up monitoring of these patients.

Keywords: Hyperparathyroidism, normocalcemia, vitamin D, kidney stones, osteoporosis.

## 1. Introducción

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno frecuente del metabolismo mineral caracterizado por una producción aumentada de parathormona (PTH).

En la visión histórica de esta enfermedad se describen dos etapas (1). La primera, cuando fue descubierta, con clínica florida de litiasis renal, enfermedad ósea y síntomas de hipercalcemia franca y la segunda, hace unos 40 años con la medición de la calcemia

mediante analizadores multicanal, en la que pasa a detectarse ante hipercalcemias leves y ausencia de las características clínicas clásicas.

En la actualidad, podemos estar entrando en una tercera etapa en la que los pacientes presentan concentraciones séricas de calcio dentro de los rangos de normalidad y niveles de PTH persistentemente elevados, constituyendo la entidad conocida como hiperparatiroidismo normocalcémico, término acuñado por Wills en 1969 (2).

## 2. Etiopatogenia

La causa más frecuente de hiperparatiroidismo primario, en el 80% de los casos, es la existencia de un adenoma paratiroideo. En el hiperparatiroidismo normocalcémico, se han considerado dos teorías sobre su etiopatogenia. Por un lado, que constituya una primera fase o una variedad más leve del hiperparatiroidismo primario (3, 4). Por otro lado, se ha barajado la posibilidad de que pudiera ser consecuencia de una resistencia ósea y renal a la acción de la PTH (5, 6).

**Estadio precoz del hiperparatiroidismo primario.** La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo asintomático presentan una estabilidad en las determinaciones bioquímicas y en la medición de la densidad mineral ósea en el seguimiento a 10 años (7). Esta observación ha hecho que se plantee la hipótesis de un curso bifásico de la enfermedad en el que en una primera fase se produce la reducción de la densidad mineral ósea, de predominio cortical, antes de una segunda fase en la que se manifieste clínicamente y se produzca la hipercalcemia. Por ello, diversos autores postulan que el hiperparatiroidismo normocalcémico constituye una fase temprana de la forma hipercalcémica asintomática del hiperparatiroidismo primario, constituyendo una forma incipiente o una variante más leve (8).

El grupo de Bilezikian ha publicado varios trabajos en los que se analizaron las características clínicas y bioquímicas de esta entidad. En el primero (3), se estudiaron 22 pacientes con criterios de hiperparatiroidismo normocalcémico evaluados por osteoporosis, aplastamientos vertebrales y litiasis renal. Como resultados destacaron la ausencia de relación entre los niveles de PTH y la calciuria, función renal, niveles de vitamina D o densidad mineral ósea, mientras que la relación con la calcemia fue positiva e idéntica a la de pacientes con hiperparatiroidismo primario (en individuos normales, relación inversa entre calcio y niveles de PTH). No obstante, el patrón de pérdida ósea de estos pacientes difirió del de hiperparatiroidismo primario sin afectación predominante del hueso cortical. En el seguimiento llevado a cabo al año, sólo tres pacientes desarrollaron hipercalcemia requiriendo paratiroidectomía. En otro estudio posterior (4), analizaron la frecuencia y progresión de los síntomas clásicos de hiperparatiroidismo primario (hipercalcemia, litiasis renal, hipercalciuria,

fracturas por fragilidad y pérdida de >10% de densidad mineral ósea) en pacientes con normocalcemia. Éstos presentaron una afectación ósea mayor y que con el tiempo una alta proporción desarrollaron otros síntomas y complicaciones.

Otro argumento a favor es que se ha constatado que algunos pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico intervenidos presentaron adenomas paratiroideos, siendo éstos además de menor peso que en las formas hipercalcémicas (9). Sin embargo, no existen datos disponibles que relacionen el tamaño del adenoma con la duración de la enfermedad en el hiperparatiroidismo primario.

**Resistencia parcial a la acción de PTH.** En un estudio publicado en 1984 (5) se demostró que la reabsorción de calcio a nivel del túbulo renal en los pacientes con normocalcemia y elevación de PTH seguía una distribución normal, a diferencia del hiperparatiroidismo primario donde ésta se encuentra aumentada en proporción con los niveles de calcio sérico. Por ello, los autores postularon que el aumento de PTH podría ser consecuencia de una resistencia tubular renal a la acción de la misma. Este trabajo adolecía de algunas limitaciones destacando que no se midieron los niveles de vitamina D.

Con posterioridad han aparecido estudios con mayor consistencia como el de Maruani y cols. (6) en el que se analizaron las diferencias en parámetros renales y óseos entre 34 pacientes con normocalcemia, considerando el calcio ionizado, frente a 34 pacientes con hipercalcemia. Como resultados destacaron las diferencias entre ambos grupos en el aumento de la calcemia en función de los incrementos de la secreción de PTH (diferenciando con los resultados de Bilezikian), en la calciuria y en la reabsorción de calcio a nivel tubular (menores en normocalcémicos). Asimismo los marcadores de remodelado óseo también fueron más bajos en los normocalcémicos sin existencia de discrepancias en niveles de vitamina D, excreción urinaria de sodio, pH plasmático y concentraciones de bicarbonato y magnesio. Los autores concluyeron que la normocalcemia de estos pacientes se justificaba en parte por una disminución de la sensibilidad a nivel óseo y renal a la acción biológica de la PTH.

Respecto a las características tisulares de las

glándulas paratiroides también existen estudios en los que se encuentran diferencias respecto a los pacientes con hipercalcemia (10). El análisis anatomopatológico e inmunohistoquímico del tejido paratiroideo en pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico y litiasis renal recurrente se aproxima más a las características de una glándula paratiroidea normal (índice proliferativo Ki67, funcionalidad del receptor sensor del calcio, cromogranina A y PTH) que a las de los adenomas e hiperplasias. No obstante, se encontraron alteraciones en el receptor de vitamina D y aumento de ciclina D1 (en el 4% adenomas paratiroides se involucra el gen ciclina D1) indicando anomalías funcionales inherentes a esta entidad en las células paratiroides.

### 3. Repercusiones clínicas

Los síntomas o signos clásicos del hiperparatiroidismo primario incluyen los derivados de la afectación renal, la afectación ósea y la hipercalcemia. Éstos son raros en la actualidad ante una detección temprana como ya hemos mencionado tomando importancia las consecuencias a nivel cardiovascular, neuromuscular o psicológico. En el hiperparatiroidismo normocalcémico la evidencia científica respecto a las repercusiones clínicas es escasa, estando centrada en la descripción de casos aislados (11) y existiendo diferencias considerables y limitaciones metodológicas en el resto de estudios publicados. Al fin y al cabo, estamos ante una entidad clínica aún por definir.

**Litiasis renoureteral.** En la actualidad, la hipercalcemia no se considera indicación de paratiroidectomía reservándose la cirugía para aquellos pacientes con filtrado glomerular <60 ml/min o con litiasis recurrente (12). Las razones son, por un lado, que no se encuentra claramente establecido que la hipercalcemia sea un factor clave en la litiasis renal de estos pacientes y por otro lado, que existen variaciones de la excreción urinaria de calcio en función de la edad, sexo y raza.

En 2002 se publicó un estudio en el que se describieron los hallazgos clínicos de los pacientes con litiasis renal, elevación de PTH y normocalcemia (13). De los 414 pacientes con litiasis y normofunción renal, 40 presentaron aumento de PTH con calcemia, calcio ionizado y calciuria dentro de los rangos de referencia.

En el análisis de los factores de riesgo, en 26 pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico sólo destacaba la elevación de PTH. Asimismo no se encontraron predictores clínicos o bioquímicos en relación con los niveles de PTH.

#### **Osteoporosis y fracturas por fragilidad.**

La osteoporosis y fracturas por fragilidad en los pacientes con hiperparatiroidismo primario constituyen una indicación para la cirugía paratiroidea (12). Los hallazgos óseos descritos en el hiperparatiroidismo normocalcémico difieren de los del primario, ya que la disminución de la masa ósea no es de predominio cortical (3, 4).

En un estudio retrospectivo (14) se evaluó la prevalencia de osteoporosis densitométrica en una cohorte de 140 pacientes con hiperparatiroidismo primario remitidos a cirugía paratiroidea. El 46% presentó osteoporosis y de éstos, 15 presentaron cifras de calcio total normales o intermitentemente elevadas.

Posteriormente otro trabajo (15) analizó el riesgo de fractura en pacientes posmenopáusicas con aumento de PTH y normocalcemia llevando a cabo un seguimiento a 16 años. En el mismo, los niveles de PTH en el tercil superior del rango de referencia (> 4.5 mmol/L) se asociaron a un incremento del riesgo de fractura en presencia de hipovitaminosis D (< 80 nmol/L), sin que los bajos niveles de 25OH vitamina D por si solos afectaran al riesgo de fractura.

**Riesgo cardiovascular.** Existen numerosas observaciones que relacionan el hiperparatiroidismo primario con un mayor riesgo cardiovascular. La asociación con la hipertensión arterial (16) es conocida desde hace tiempo, aunque no se considera una manifestación específica de la enfermedad y los resultados son contradictorios en lo que respecta a la respuesta a la paratiroidectomía (17, 18). También se ha comprobado que el hiperparatiroidismo primario induce hipertrofia del ventrículo izquierdo en ausencia de hipertensión arterial y que los niveles de PTH se correlacionan con la masa del ventrículo izquierdo. Tras la cirugía, la hipertrofia regresa en un tiempo variable que va de 1 a 5 años (19). Otro factor de riesgo vascular conocido, la diabetes, se relaciona también con la elevación de PTH. La paratiroidectomía facilita el control de la

diabetes y lo mejora en el 77% de los casos, lo que ha llevado a proponerla como criterio quirúrgico (20).

En el hiperparatiroidismo normocalcémico existen algunos trabajos que valoran las consecuencias cardiovasculares. Recientemente se ha estudiado la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión arterial, dislipemia y alteraciones del metabolismo hidrogenado) y parámetros no invasivos de rigidez arterial en los pacientes con PTH elevada y normocalcemia encontrándose resultados similares a los de los pacientes con hipercalcemia (21).

#### 4. Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Consideramos esta entidad cuando el paciente presente elevación de PTH con cifras de calcio persistentemente normales y una vez sean descartadas causas secundarias de hiperparatiroidismo.

Para el diagnóstico hay que tener al menos dos consideraciones iniciales que se centran en la determinación bioquímica de calcio y PTH.

En primer lugar, que la concentración de calcio sérico total no refleja de forma fiable la fracción libre, biológicamente relevante en los niveles séricos de calcio, lo que justificaría la necesidad de la medición directa en suero del calcio ionizado en pacientes con PTH elevada (22). Sin embargo, su determinación en la práctica clínica habitual es difícil y poco fiable. En segundo lugar, deberemos tener en cuenta el método de medida de PTH y la variabilidad del mismo. La PTH se midió por primera vez mediante radioinmunoensayo (RIA) utilizando diferentes anticuerpos policlonales dirigidos contra epítopes ubicados en el fragmento carboxi medio y terminal de la molécula de PTH, es decir, la porción no activa (23). El radioinmunoanálisis se sustituyó por inmunometría (IMA, técnica sándwich) que utiliza dos anticuerpos diferentes dirigidos contra epítopes distintos dentro de la misma molécula de PTH, ensayos de segunda y tercera generación que tienen una mayor sensibilidad y especificidad. Los de segunda generación miden PTH 1-84 y otros grandes fragmentos C-terminales mientras que los de tercera generación o bioactivos sólo detectan

PTH 1-84 y fragmentos no C-terminales (24). Éstos últimos parecen ser superiores en pacientes con insuficiencia renal, monitorización de PTH intraoperatoria y en casos de sospecha de hiperparatiroidismo primario con concentraciones de PTH inapropiadamente normales.

Respecto al diagnóstico diferencial es sumamente importante descartar las principales causas secundarias de hiperparatiroidismo (25, 26). El hiperparatiroidismo secundario ocurre cuando las glándulas paratiroides responden de forma inapropiada a los bajos niveles de calcio extracelular. Se produce un aumento de las concentraciones de PTH, aumenta la absorción intestinal de calcio y la resorción ósea. Bioquímicamente se caracteriza por PTH elevada con calcemias normales o bajas.

**Insuficiencia de vitamina D.** Ante PTH elevada y normocalcemia es esencial conocer el estatus de vitamina D ya lo más frecuente es un hiperparatiroidismo primario asociado a deficiencia de vitamina D. Estos pacientes presentan niveles de calcio similares a los que tienen suficiencia de vitamina D, concentraciones de PTH más altas, niveles de fosfato sérico más bajo y aumento de marcadores de remodelado óseo y tamaño de las glándulas paratiroides. El tratamiento con suplementos de vitamina D hasta su normalización (25-hidroxivitamina D >20 ng/ml) incrementa los niveles de calcio facilitando el diagnóstico (27, 28).

**Insuficiencia renal crónica.** Con la reducción del filtrado glomerular se produce una disminución de la excreción de fosfato que si permanece en el tiempo conlleva un aumento plasmático del mismo. Ésta situación de moderada hiperfosfatemia está íntimamente relacionada con el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica (29). El mecanismo fisiopatológico no se conoce exhaustivamente. Por un lado, la reacción química con el calcio (formación de fosfato cálcico) supone un descenso del calcio ionizado con el consiguiente estímulo de la PTH. Por otro lado, la retención de fosfato y la insuficiencia renal conllevan un descenso en la hidroxilación renal de calcidiol (25-hidroxivitamina D) a calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D), metabolito activo de la vitamina D, con lo que disminuye la absorción intestinal de calcio y aumenta la PTH. Con el tiempo, el desarrollo de hiperparatiroidismo

supone la aparición de una enfermedad ósea característica, la osteitis fibrosa. Asimismo, la combinación de la hiperfosfatemia y la concentración normal o baja de calcio supone un producto calcio-fósforo alto, facilitando la precipitación de fosfato cálcico en arterias, tejidos blandos y articulaciones, proceso conocido como calcificación metastásica o ectópica. La PTH comienza a aumentar a partir de un filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min (insuficiencia renal grado 3) y ésta pierde su capacidad para mantener la normofosfatemia cuando está por debajo de 30 ml/min (insuficiencia renal grado 4).

**Malabsorción.** Los cuadros clínicos digestivos con malabsorción crónica conllevan un descenso de la calcemia y deficiencia de vitamina D. Entre ellos destacan la enfermedad celiaca, la fibrosis quística, la cirugía bariátrica y las enfermedades pancreáticas (malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles como la D). Una historia clínica detallada excluiría estas entidades.

**Fármacos.** Entre los mismos destacan:

- Bifosfonatos: análogos sintéticos del pirofosfato que se unen a la hidroxiapatita inhibiendo su destrucción. Son utilizados como tratamiento médico en el hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, el tratamiento crónico se ha mostrado ineficaz ya que produce un discreto aumento de los niveles de PTH y del tamaño tumoral al conservarse la sensibilidad a los niveles de calcio extracelular.
- Diuréticos de asa como la furosemida producen una hipercalcemia normocalcémica.
- Fosfatos: utilizados por primera vez por Albright para descender la calcemia, aumentan la PTH por los mecanismos similares a los de la insuficiencia renal.
- Tiazidas: diuréticos que reducen la excreción urinaria de calcio y pueden causar hipercalcemia moderada junto a elevaciones de PTH.
- Litio: altera la sensibilidad de la glándula paratiroidea al calcio desviando la curva de calcio-PTH a la derecha (necesidad de concentraciones más bajas de calcio para obtener una respuesta de PTH). Aparece hipercalcemia, hipocalciuria y elevación de PTH.

**Otras enfermedades.** La litiasis renal cálcica es la causa más frecuente de litiasis renal y puede asociarse a hipercalcemia (asociada o no a hipercalcemia), hiperuricosuria, hiperoxaluria, hipocitruuria o cursar sin anomalías metabólicas conocidas, forma denominada hipercalcemia renal idiopática presente en el 5-10% de los pacientes. Esta última tiende a ser familiar, de predominio en varones, inicio en la tercera década de la vida y con formas monogénicas entre las que se encuentra la enfermedad de Dent.

El pseudohipoparatiroidismo tipo 1b es un trastorno genético autosómico dominante producido por una mutación inactivadora de una de las subunidades de la proteína G que se acopla al receptor de PTH para su acción. Supone un estado de resistencia a PTH con hipocalcemia e hiperfosfatemia con elevación de PTH e hiperplasia paratiroidea (a diferencia del hipoparatiroidismo). Se diagnostica al no aumentar el AMPc urinario ni la fosfatemia con la administración de PTH exógena. Ésta variante no se acompaña del fenotipo de Albright y la resistencia se expresa sobre todo a nivel renal produciendo en el hueso una osteitis fibrosa quística similar a la del hiperparatiroidismo primario (30).

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna es un trastorno genético autosómico dominante producido por una mutación inactivadora del gen del receptor sensible al calcio (CaSR). Se caracteriza por hipercalcemia leve, hipocalciuria, aclaramiento calcio/creatinina menor de 0.01 (mayor de 0.02 en el hiperparatiroidismo primario) y los valores de PTH se sitúan en el límite superior de la normalidad. Su identificación es importante porque la paratiroidectomía está contraindicada en esta situación (31).

## 5. Evolución

En dos trabajos se han seguido longitudinalmente a los pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico. El primero incluyó 32 pacientes, 12 fueron intervenidos ante el hallazgo de adenoma paratiroideo y los 20 restantes se siguieron durante una media de 4 años, periodo en el que ninguno desarrolló hipercalcemia y no hubo cambios significativos en la excreción urinaria de calcio ni en los niveles de PTH (32). En el otro estudio observacional (4), se

siguieron 37 pacientes durante una media de 3 años, en un 40% aparecieron síntomas y signos como hipercalcemia, hipercalciuria, litiasis renal, descenso de la masa ósea >10% y fracturas. Se intervino quirúrgicamente a 7 pacientes, 3 por hipercalcemia y el resto por otros motivos.

## 6. Conclusiones

Según el consenso de 2009 sobre el manejo del hiperparatiroidismo primario (33), no existen en la actualidad evidencias suficientes que permitan conocer la historia natural del hiperparatiroidismo normocalcémico. Los datos existentes son escasos y sugieren que existe heterogeneidad clínica. Para su diagnóstico toma importancia descartar causas secundarias de hiperparatiroidismo. Por tanto, se necesitan estudios más amplios y diseñados específicamente para determinar el fenotipo clínico y la evolución de esta entidad y establecer el seguimiento de estos pacientes.

## Referencias

1. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54:106-109.
2. Wills MR, Pak CYC, Hammond WG, Bartter FC. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1969;47:384-391.
3. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: A "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 5348-5352.
4. 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;92:3001-3005.
5. Gardin JP, Paillard M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: resistance to PTH effect on tubular reabsorption of calcium. *Miner Electrolyte Metab* 1984;10:301-308.
6. Maurani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4641-4648.
7. 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;341:1249-1255.
8. Bilezikian JP, Silverberg S. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54:106-109.
9. Lundgren E, Ridefelt P, Akerström G, Ljunghall S, Rastad J. Parathyroid tissue in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism recruited by health screening. *World J Surg* 1996;20:727-735.
10. Yang AH, Hsu CW, Chen JY, Tseng LM, Won GS, Lee CH. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in patients with recurrent kidney stones: pathological analysis of parathyroid glands. *Virchows Arch* 2006;449:62-68.
11. Messerer CL, Bugis SP, Baliski C, Wiseman SM. Normocalcemic parathyroid carcinoma: an unusual clinical presentation. *World J Surg Oncol* 2006;21:4-10.
12. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary Statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335-339.
13. Dimkovic NB, Wallene AA, Oreopoulos DG. Renal stone disease, elevated iPTH level and normocalcemia. *Int Urol Nephrol* 2002;34:135-141.
14. Monchik JM, Gorgun E. Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with osteoporosis. *Surgery* 2004;136:1242-1246.
15. Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Mosekilde L. Increased fracture risk in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels: a 16-year follow-up study. *Calif Tissue Int*. 2011;88:238-245.
16. Rapado A. Arterial hypertension and primary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 1986;6:49-50.
17. Broulik PD, Brouliková A, Adámek S, Libanský P, Tvrdón J, Broulikova K et al. Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol Epub* 2011 Feb 20.
18. Feldstein CA, Akopian M, Pietrobelli D, Olivieri A, Garrido D. Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism. *Clin Exp Hypertens* 2010;32:154-8.
19. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol* 1999;50:321-328.
20. Richards ML, Thompson NW. Diabetes mellitus with hyperparathyroidism: another indication for parathyroidectomy? *Surgery* 1999;126:1160-1166.
21. Tordjman KM, Yaron M, Izkhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010;162:925-933.
22. Forster J, Monchik JM, Martin HF. A comparative study of serum ultrafiltrable, ionized, and total calcium in the diagnosis of primary hyperparathyroidism in patients with intermittent or no elevation in total calcium. *Surgery* 1988;104:1137-1142.
23. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone.

Proc Natl Acad Sci USA 1963;49:613-617.

24. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 1987;33:1364-1367.

25. Eastell R, Arnold ML, 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;94:340-350.

26. El-Hajj Fuleihan G, Silverberg SJ. Diagnosis and differential diagnosis of primary hyperparathyroidism. In: *UptoDate in Medicine*, Rosen CJ (Ed), UptoDate, Wellesley, MA, 2011.

27. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D deficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1999;107:561-567.

28. Souberbielle JC, Cornier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3086-3090.

29. Rose BD, Post TW. Calcium and phosphate metabolism in renal failure. In: *UptoDate in Medicine*, Rose BD (Ed), UptoDate, Wellesley, MA, 2011.

30. Mantovani G, Spada A. Mutations in the Gs alpha gene causing hormone resistance. *Best Pract Res Clin Endocr Metab* 2006;20:501-513.

31. Fuleihan G-H. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 2002;17:51-56.

32. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, Shenkerman G, Sern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2004;117:861-863.

33. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceeding of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:351-365.