

**HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN MUJERES  
POSTMENOPÁUSICAS: EVOLUCIÓN DE LA DENSIDAD  
MINERAL ÓSEA TRAS TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

AUTORA: **LIDIA GARCIA GIBERT**

DIRECTOR DEL TRABAJO: **FRANCESC XAVIER NOGUÉS SOLAN**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN, SEPTIEMBRE 2011

DEPARTAMENT DE MEDICINA. UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE  
BARCELONA

## **ÍNDICE**

RESUMEN.....	pag 3
INTRODUCCIÓN .....	pag 4
MATERIAL Y MÉTODOS .....	pag 5
RESULTADOS.....	pag 9
DISCUSIÓN .....	pag 15
CONCLUSIÓN.....	pag 20
BIBLIOGRAFÍA.....	pag 21

## RESUMEN

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se asocia a una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y a un incremento del riesgo de fractura. El subgrupo de población más afectado por dicha patología son las mujeres postmenopáusicas (prevalencia: 1-3%).

Se realiza un estudio prospectivo observacional cuyo objetivo es describir la evolución de la DMO tras paratiroidectomía (PTx) en este subgrupo de población. Se realiza densitometría y analítica antes de la PTx, al año y a los dos años de la cirugía.

Resultados: La prevalencia de osteoporosis a nivel de columna lumbar (CL) es del 41.14%, en cuello femoral (CF) del 22.78%, en cadera total (CT) del 21.52%, en tercio proximal de la zona distal del radio (1/3PR) del 46.15% y del 46.75% en la zona ultradistal del radio (UD). Al año de la PTx se observa un aumento significativo de la DMO a nivel de CL ( $p<0,001$ ), CF ( $p=0.010$ ), CT ( $p<0,001$ ) y UD ( $p<0,001$ ). El 1/3PR no muestra variación significativa. Estos hallazgos se mantienen a los dos años de la PTx.

La reducción de hormona paratiroidea (PTH) tras PTx se relaciona con un aumento de DMO tras cirugía en todas las localizaciones ( $p<0,001$ ). El déficit de 25-OH Vitamina D se relaciona con un mayor aumento de DMO tras PTx a nivel de CF ( $p=0,03$ ).

Conclusión: El hueso más afectado por el HPTP es el hueso cortical pero el que mejor responde tras PTx es el trabecular. Las pacientes con un HPTP más severo presentan una mayor recuperación de DMO tras PTx.

## INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es el tercer diagnóstico endocrinológico más frecuente y afecta a un 0.3% de la población general, pero su prevalencia aumenta hasta un 1-3% si hablamos de mujeres postmenopáusicas<sup>(1,2,3,4)</sup>. Así mismo, la osteoporosis es una enfermedad que afecta al 20-25% de estas mujeres<sup>(5,6)</sup>, por lo que estamos delante de un subgrupo de población con un alto riesgo de patología ósea que habitualmente se manifiesta como una disminución de densidad mineral ósea (DMO) y por lo tanto con un mayor riesgo de fractura<sup>(9)</sup>.

En los últimos años se han revisado los criterios quirúrgicos del hiperparatiroidismo y la presencia de osteoporosis en cualquier localización, definida como una T-score inferior a -2.5 desviaciones estándar por debajo de la media juvenil, forma parte de ellos<sup>(7)</sup>. Sin embargo, la respuesta tras la paratiroidectomía (PTx), en cuanto a la recuperación de masa ósea, no se produce de forma generalizada en todos los casos.

Los datos de los que se disponen provienen de estudios con muestras de población pequeñas y muy heterogéneas, cosa que dificulta la interpretación de los mismos. Sin embargo, el meta-análisis realizado por Sankaran et al. en 2010<sup>(8)</sup> concluye que la cirugía tiene un efecto beneficioso sobre la recuperación de la masa ósea.

El objetivo de este estudio es describir la evolución de la DMO tras paratiroidectomía en el subgrupo de población más afectada por esta patología (mujeres postmenopáusicas). Así mismo, valorar la posible influencia que tienen en dicha evolución diferentes parámetros como la edad, los hábitos tóxicos, la ingesta diaria de calcio, la edad de menopausia, los hijos, el déficit de vitamina D, etc.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo observacional realizado entre abril de 1999 y abril del 2011. Se incluyen todas aquellas mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de HPTP y que son sometidas a una paratiroidectomía en la Unidad de Cirugía Endocrina del Hospital de Mar. La indicación quirúrgica viene determinada por los consensos internacionales de 1990, 2002 y 2008 respectivamente<sup>(7,36)</sup>.

Se excluyen las pacientes que han recibido tratamiento con bifosfonatos y/o tratamiento hormonal sustitutivo previo a la intervención quirúrgica. Tampoco se incluyen las pacientes de las que no se dispone de densitometría basal, la mayoría de las cuales han sido remitidas desde otros centros para realización únicamente de la PTx.

El diagnóstico ha sido confirmado histológicamente en todas la pacientes.

### Pacientes:

Se trata de 158 mujeres postmenopáusicas de las que se posee estudio bioquímico y densitométrico basal. Tras intervención quirúrgica se realiza un control clínico, analítico y densitométrico al año (n=124) y a los dos años del tratamiento (n=77).

**Tabla 1: Características demográficas de la muestra en el momento de la intervención quirúrgica**

<b>Edad * (años)</b>	$65,5 \pm 9,9$
<b>Peso * (Kg)</b>	$68,0 \pm 10,9$
<b>Talla * (cm)</b>	$156 \pm 6$
<b>Edad menarquia * (años)</b>	$13 \pm 1,6$
<b>Edad menopausia * (años)</b>	$47,3 \pm 6,5$
<b>Hijos *</b>	$2,5 \pm 1,4$
<b>Ingesta diaria de calcio * (mg)</b>	$898,1 \pm 270,7$
<b>Fumadora ** (SI/NO/Ex fumadora)</b>	7 / 87 /6
<b>Hábito enólico ** (SI/NO)</b>	0 / 100

\*Datos presentados como media ± desviación estándar

\*\* Porcentajes

Los datos demográficos (Tabla 1) se han obtenido de la historia clínica. Aquellos parámetros que no constan en la historia son recuperados mediante una entrevista telefónica.

*Datos de laboratorio:*

Se han realizado determinaciones analíticas preintervención, al año y a los dos años de seguimiento (Tabla 2). Se ha determinado el calcio sérico total (Ca), el fósforo (P), la 25-hidroxivitamina D (25-OH VitD), la 1,25-hidroxivitamina D (1,25-OH VitD), la parathormona intacta (PTH), la osteocalcina (OC), el N-Telopéptido (NTx), la calciuria en orina de 24 horas ( $\text{Ca}_o$ ) y la fosfaturia en orina de 24 horas ( $\text{P}_o$ ).

**Tabla 2: Datos de laboratorio expresados mediante media ± desviación estándar**

Datos de laboratorio	Datos basales (pre-PTx)	Datos al año de la PTx	Datos a los 2 años de la PTx	Rango de normalidad
Ca (mg/dl)	11,1 ± 1	9,5 ± 0,5	9,4 ± 0,4	8,5-10,5
P (mg/dl)	2,8 ± 0,6	3,4 ± 0,5	3,6 ± 0,5	2,5-4,8
25-OH VitD (ng/ml)	19,6 ± 13,1	22 ± 13,2	31,6 ± 47,7	30-80
1,25-OH VitD (pg/ml)	60,6 ± 24,6	44 ± 17,2	40,8 ± 17	16-56
PTH (pg/ml)	193,5 ± 233,8	56,9 ± 35,4	53,1 ± 30,7	12-65
OC (ng/ml)	11,2 ± 14,9	3,8 ± 2,2	3,8 ± 2	2-22
NTx (nmol/mmol Cr)	66 ± 42,3	35,1 ± 21,8	32,4 ± 24,7	17-94
$\text{Ca}_o$ (mg/24h)	344,7 ± 186,5	175,6 ± 94,4	175,7 ± 131,9	42-353
$\text{P}_o$ (mg/24h)	885,7 ± 360,1	691 ± 334	694,4 ± 342	400-1300

El Ca y el P se han medido mediante colorimetría, utilizando un autoanalizador Roche MODULAR® ANALYTICS D/P (Coeficiente de variación (CV) interserie: < 4,6% y < 5% respectivamente), la  $\text{Ca}_o$  y la  $\text{P}_o$  son determinadas mediante la misma técnica, la 25-OH VitD se ha medido mediante inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) con el autoanalizador DiaSorin LIAISON® (CV interserie: < 16%), la 1,25-OH VitD mediante radioinmunoensayo (RIA) con el autoanalizador DiaSorin RIA® (CV interserie: 11.1%), la

PTH y la OC se han medido mediante inmunoensayo quimioluminiscente en fase sólida con el autoanalizador Siemens IMMULITE® (CV interserie: <8% y OC <20% respectivamente), el NTx se ha medido en orina reciente de la mañana mediante inmunoensayo por quimioluminiscencia amplificada en el autoanalizador VITROS ECI® de Ortho-Clinical-Diagnostics (CV interserie: <12%).

*Datos densitométricos:*

La medición de la masa ósea se ha realizado mediante densitometría por absorciometría dual fotónica (DEXA) con fuente de energía de doble haz de rayos X, utilizando un densímetro HOLOGIC QDR 4500 SL con software APEX® versión 12,7.3 (Hologic, Walthman, Mass, USA).

Se ha realizado una densitometría previa PTx a todas las mujeres incluidas en el estudio. Inicialmente se realizó la determinación de la DMO a nivel de columna lumbar (CL) total (L1-L4), cuello femoral (CF) y cadera total (CT). La DMO se expresa en g/cm<sup>2</sup> y en nuestro centro dicha técnica tiene un coeficiente de variación “in vivo” del 1,00 % a nivel de CL, del 1,65 % a nivel de CF y del 1,60 % a nivel de CT.

Desde 2005-2006 se ha añadido a la densitometría basal la medición de la DMO a nivel de antebrazo (tercio proximal del extremo distal del radio (1/3 PR) y zona ultradistal del radio (UD)). Esto nos permite disponer de los datos de las tres localizaciones (columna, fémur y antebrazo) en 78 de las 158 mujeres incluidas en el estudio (Tabla 3). El coeficiente de variación “in vivo” de la técnica es del 1,00% tanto en el 1/3PR como en la UD.

**Tabla 3: Seguimiento densitométrico de las pacientes incluidas en el estudio**

	Número de pacientes pre PTx	Número de pacientes al año de la PTx	Número de pacientes a los dos años de la PTx
<b>DEXA a nivel de columna y fémur</b>	158	124	77
<b>DEXA a nivel de columna, fémur y antebrazo</b>	78	42	25

El estudio densitométrico se repitió al año y a los dos años de la intervención quirúrgica

*Análisis estadístico:*

Para el análisis de los datos se ha utilizado el programa estadístico SPSS v.13.0 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois, USA). Para la comparación de variables cuantitativas se ha usado la t-student para datos apareados. Se han realizado análisis de regresión lineal univariante y multivariante para determinar las posibles variables independientes que influyen en la recuperación de la DMO tras PTx. Todos los valores de p inferiores a 0,05 se han considerado estadísticamente significativos.

## RESULTADOS:

La población estudiada presenta unas características bioquímicas basales que son las típicas del HPTP. Existe una hipercalcemia inicial ( $11,1 \pm 1$  mg/dl) asociada a un fósforo en sangre en el rango normal-bajo ( $2,8 \pm 0,6$  mg/dl). La 25-OH Vit D se encuentra en el límite bajo de la normalidad ( $19,6 \pm 13,1$  ng/ml) y la 1,25-OH Vit D ( $60,6 \pm 24,6$  pg/ml) en el límite alto a causa de la sobreestimulación de la 1  $\alpha$ -hidroxilasa renal provocada por el exceso de PTH. Tanto la calciuria como la fosfaturia se encuentran en el límite alto de la normalidad ( $344,7 \pm 186,5$  mg/24h y  $885,7 \pm 360,1$  mg/24h respectivamente).

**Tabla 4: Parámetros bioquímicos y densitométricos preintervención quirúrgica y al año de la paratiroidectomía.**

	Pre-PTx	Post-PTx (al año)	p
<b>Ca (mg/dl)</b>	$11 \pm 1$	$9,5 \pm 0,5$	0,000
<b>P (mg/dl)</b>	$2,9 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,5$	0,000
<b>25-OH VitD (ng/ml)</b>	$19,6 \pm 13,2$	$21,7 \pm 13,1$	0,194
<b>1,25-OH VitD (pg/ml)</b>	$63 \pm 23,7$	$43,1 \pm 16,8$	0,000
<b>PTH (pg/ml)</b>	$176 \pm 153,7$	$56,9 \pm 35,7$	0,000
<b>OC (ng/ml)</b>	$8,1 \pm 5,6$	$3,5 \pm 1,9$	0,006
<b>NTx (nmol/mmol Cr)</b>	$72,6 \pm 35,6$	$43,3 \pm 26,7$	0,011
<b>Ca <sub>o</sub> (mg/24h)</b>	$369,4 \pm 110,1$	$195,1 \pm 80$	0,000
<b>P <sub>o</sub> (mg/24h)</b>	$959,7 \pm 134,2$	$646 \pm 303,9$	0,014
<b>DMO a nivel de CL (g/cm<sup>2</sup>)</b>	$0,814 \pm 0,141$	$0,843 \pm 0,147$	0,000
<b>DMO a nivel de CF (g/cm<sup>2</sup>)</b>	$0,638 \pm 0,113$	$0,650 \pm 0,105$	0,010
<b>DMO a nivel de CT (g/cm<sup>2</sup>)</b>	$0,768 \pm 0,121$	$0,790 \pm 0,123$	0,000
<b>DMO a nivel de 1/3 PR (g/cm<sup>2</sup>)</b>	$0,552 \pm 0,078$	$0,553 \pm 0,078$	0,623
<b>DMO a nivel de UD (g/cm<sup>2</sup>)</b>	$0,299 \pm 0,062$	$0,310 \pm 0,063$	0,000

Los marcadores de remodelado óseo se encuentran dentro de los límites de la normalidad ( $OC\ 11,2 \pm 14,9\ ng/ml$  y  $NTx\ 66 \pm 42,3\ nmol/mmol\ Cr$ ) aunque presentan una disminución significativa tras la PTx.

Al año de la intervención quirúrgica destaca la normalización de la calcemia y la PTH en sangre siendo su disminución estadísticamente significativa (Tabla 4).

**Tabla 5: Prevalencia de osteoporosis y osteopenia, previa intervención quirúrgica, en los cinco territorios explorados.**

	OSTEOPENIA	OSTEOPOROSIS
<b>Columna lumbar*</b>	37,34%	41,14%
<b>Cuello femoral*</b>	60,76%	22,78%
<b>Cadera total*</b>	52,53%	21,52%
<b>1/3 proximal del tercio distal del radio**</b>	33,33%	46,15%
<b>Zona ultradistal del tercio distal del radio**</b>	40,26%	46,75%

\*Valores de osteopenia y osteoporosis en función de la DMO ( $g/cm^2$ ) tomados del Estudio del Grupo de Trabajo Español sobre Osteoporosis<sup>(10,11,12)</sup>

\*\* Valores de osteopenia y osteoporosis en función de la T-score individual

El estudio densitométrico basal (Tabla 5) muestra que a nivel de columna lumbar un 41,14% de las pacientes intervenidas presentan osteoporosis (T-score < -2.5) y un 37,34% presentan osteopenia (T-score entre -1.0 y -2.5). A nivel de columna lumbar la DMO que corresponde a una T-score de -2.5 es  $0,768\ g/cm^2$  y a una T-score -1.0 es  $0,927\ g/cm^2$ <sup>(10,11,12)</sup>. A nivel de cuello femoral un 60,76% presentan osteopenia y un 22,78% presentan osteoporosis (T-score -1.0:  $0,731\ g/cm^2$  y T-score -2.5:  $0.567\ g/cm^2$ ). A nivel de cadera total un 52,53% presentan osteopenia y un 21,52% presentan osteoporosis (T-score -1.0:  $0.822\ g/cm^2$  y T-score -2.5:  $0.676\ g/cm^2$ ).

A nivel del estudio del tercio distal del radio, en su 1/3 proximal un 33,33 % de las pacientes presentan osteopenia y un 46,15% presentan osteoporosis (T-score -1.0:  $0.637\ g/cm^2$  y T-score -2.5:  $0.547\ g/cm^2$ ). A nivel de la zona ultradistal un 40,26% presentan osteopenia y un 46,75% presentan osteoporosis (T-score -1.0:  $0.390\ g/cm^2$  y T-score -2.5:  $0.296\ g/cm^2$  respectivamente).

Al primer año de la intervención quirúrgica se objetiva un aumento significativo de la DMO a nivel de columna lumbar ( $p < 0,001$ ), cuello femoral ( $p = 0.010$ ), cadera total ( $p < 0,001$ ) y zona ultradistal ( $p < 0,001$ ) del radio. La zona proximal del tercio distal del radio no muestra variación significativa entre la DMO previa PTx y post PTx (Tabla 4).

Si analizamos la evolución de la DMO teniendo en cuenta parámetros demográficos como la edad, años de menopausia, índice de masa corporal (IMC), hábito tabáquico e ingesta diaria de calcio mediante un modelo de análisis de regresión lineal univariable (Tabla 6), vemos que sólo en el estudio de cadera total existe una relación significativa entre la edad y los años de menopausia y la recuperación de la masa ósea. A menor edad existe una mayor recuperación de DMO tras la intervención quirúrgica (por cada año menos de edad respecto a la media basal hay un incremento de  $0.0008565 \text{ g/cm}^2$  de DMO con una  $p < 0.01$ ) y a más años de menopausia en el momento de la intervención quirúrgica menor recuperación de la DMO tras la PTx (por cada año de más de menopausia respecto a la media basal se recuperan  $0.000722 \text{ g/cm}^2$  menos de DMO tras PTx con una  $p < 0.005$ ). En definitiva, las mujeres más jóvenes y las que presentan una menopausia más tardía presentan una mayor recuperación de la DMO a nivel de cadera total tras el tratamiento quirúrgico.

Si utilizamos el mismo modelo de regresión lineal univariable para analizar la posible influencia de los parámetros analíticos basales en el cambio de DMO tras la intervención quirúrgica, vemos que a nivel de cadera total y cuello femoral una mayor PTH en el momento del diagnóstico, así como una mayor disminución de la PTH tras la cirugía, se relaciona con un mayor incremento de la DMO tras la PTx. En cuanto a los metabolitos de la vitamina D, a nivel de cadera total existe una relación entre una 1,25-OH VitD basal elevada y una mayor recuperación de la DMO y a nivel de cuello femoral entre una 25-OH VitD basal baja y un mayor incremento de la DMO tras la PTx. Estos resultados sugieren que aquellas pacientes con un HPTP más severo (mayor PTH, menor 25-OH VitD y mayor 1,25-OH VitD) presentan una mayor recuperación de la DMO tras el tratamiento quirúrgico.

Al realizar un análisis mediante un modelo de regresión lineal multivariante (Tabla 7), observamos que a nivel de columna lumbar los dos parámetros que actúan como variables independientes en la recuperación de la DMO tras la PTx, son la reducción de PTH tras la intervención quirúrgica y el índice de masa corporal (IMC). A mayor IMC y a mayor disminución de PTH tras PTx, mayor aumento de DMO. A nivel de cadera total sólo la disminución de la PTH funciona como variable independiente.

A nivel de cuello femoral el análisis multivariante presenta la reducción de la PTH tras la intervención quirúrgica, los niveles de 25-OH VitD basales y su aumento tras la PTx como variables independientes en la recuperación de la DMO. A mayor disminución de PTH tras PTx mayor recuperación de DMO, a menor 25-OH VitD basal mayor recuperación de DMO y a mayor recuperación de 25-OH VitD tras PTx mayor recuperación de DMO.

**Tabla 6: Análisis de regresión lineal univariable en relación con el cambio de DMO tras PTx y las variables clínicas/bioquímicas de pacientes con HPTP**

Variables	Columna lumbar			Cuello femoral			Cadera total		
	$\Delta$ DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )	r	p	$\Delta$ DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )	r	p	$\Delta$ DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )	r	p
<b>Edad</b>	0.0002011	-0.006617	0.6571	-0.000335	-0.003658	0.4620	-0.0008565	0.04595	0.0093514
<b>Años de menopausia</b>	0.0002849	-0.008021	0.6059	-0.0002616	-0.00783	0.6100	-0.000722	0.03227	0.04486
<b>IMC</b>	0.0007585	-0.003459	0.4480	-0.0008596	-0.002229	0.3971	-0.0002532	-0.007165	0.7319
<b>Hábito tabáquico</b>	-0.001679	-0.01028	0.908	0.016147	0.003547	0.2470	0.005751	-0.006768	0.5643
<b>Ingesta diaria de Calcio</b>	0.00002975	0.01327	0.1536	-0.00002367	0.005915	0.22511	-0.000009348	-0.006349	0.48922
<b>PTH basal</b>	0.00004441	0.01234	0.1165	0.0000978	0.08524	0.0005867	0.0001004	0.1781	0.0000006960
<b>PTH al año de PTx</b>	-0.0002253	0.01218	0.1161	-0.0001540	0.0007101	0.2988	-0.000009349	-0.008068	0.930918
<b>Dif. PTH tras PTx</b>	-0.00005276	0.02109	0.0607	0.0001026	0.09548	0.0002821	0.00009971	0.1771	0.0000007506
<b>25-OH VitD basal</b>	-0.0002175	-0.005175	0.5191	-0.001055	0.06397	0.0034340	-0.0001091	-0.007011	0.6560856
<b>25-OH VitD al año de PTx</b>	0.0004882	0.008685	0.1611	0.0006623	0.02285	0.05646	-0.000051	-0.008404	0.8388306
<b>Dif. 25-OH VitD tras PTx</b>	-0.0003371	0.00581	0.2068	-0.000966	0.09714	0.0005691	-0.00005857	-0.008506	0.7555
<b>1,25-OH Vit D basal</b>	0.0001574	-0.003516	0.4209	0.0002470	0.003278	0.2506	0.0003095	0.03821	0.02739
<b>1,25-OH Vit D al año de PTx</b>	-0.000198	-0.004732	0.46677	-0.0001624	-0.006996	0.5862	0.000001477	-0.0101	0.99454
<b>Dif. 1,25-OH VitD tras PTx</b>	0.00007462	-0.01072	0.7194	-	-	-	0.0002238	0.01081	0.171014

Δ DMO: Cambio en la DMO tras PTx por cada unidad por encima de la media de las variables analizadas  
Dif: Diferencia entre la variable basal y la variable al año de la PTx

**Tabla 7: Análisis de regresión lineal multivariable en relación con el cambio de DMO tras PTx y las variables clínicas/bioquímicas de pacientes con HPTP**

Variables	Columna lumbar			Cuello femoral			Cadera total		
	$\Delta$ DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )	r	p	$\Delta$ DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )	r	p	$\Delta$ DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )	r	p
<b>Edad</b>	0.0001517	0.1023	0.89472	-0.001105	0.2289	0.294443	-0.00002539	0.1622	0.9701265
<b>Años de menopausia</b>	-0.0004941		0.61717	0.0001238		0.886865	-0.0006170		0.2733125
<b>IMC</b>	0.003302		0.02309	0.002596		0.064233	0.0004370		0.6508370
<b>Ingesta diaria de Calcio</b>	0.00003898		0.07933	-0.000003774		0.853456	0.00001183		0.3801174
<b>Dif. PTH tras PTx</b>	0.00007206		0.04840	0.00008277		0.012897	0.00007551		0.0005578
<b>25-OH VitD basal</b>	-0.0002023		0.63050	-0.0006421		0.101653*	0.0003724		0.1394939
<b>25-OH VitD al año de PTx</b>	0.0004098		0.32470	0.0002522		0.478480	0.03041		0.5161488
<b>Dif. 25-OH VitD tras PTx</b>	-0.0004098		0.32470	-0.0004270		0.1305197**	0.0003492		0.0576720
<b>1,25-OH Vit D basal</b>	-		-	-		-	-0.0002613		0.255483
<b>1,25-OH Vit D al año de PTx</b>	-		-	-		-	0.08340		0.235434
<b>Dif. 1,25-OH VitD tras PTx</b>	-		-	-		-	-0.0002136		0.285795

\*: Si realizamos el análisis sin corregir por PTH se encuentra una relación estadísticamente significativa entre la 25-OH VitD basal y el cambio de DMO ( $\Delta$  DMO: -0.0008422  $\text{g}/\text{cm}^2$  con  $r=0.1537$  y  $p=0.037735$ )  
\*\*: Si realizamos el análisis sin corregir por PTH se encuentra una relación estadísticamente significativa entre la dif. 25-OH VitD tras PTx y el cambio de DMO ( $\Delta$  DMO: -0.0006125  $\text{g}/\text{cm}^2$  con  $r=0.1578$  y  $p=0.034639$ )

**Tabla 8: Parámetros bioquímicos y densitométricos preintervención quirúrgica y a los dos años de la paratiroidectomía.**

	Pre-PTx	Post-PTx (a los 2 años)	p
<b>Ca (mg/dl)</b>	$11,1 \pm 1$	$9,4 \pm 0,4$	0,000
<b>P (mg/dl)</b>	$2,9 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,5$	0,000
<b>25-OH VitD (ng/ml)</b>	$20,2 \pm 13$	$32 \pm 49,1$	0,031
<b>1,25-OH VitD (pg/ml)</b>	$63,1 \pm 24,4$	$40,1 \pm 16$	0,000
<b>PTH (pg/ml)</b>	$175,9 \pm 149,7$	$53,3 \pm 31$	0,000
<b>OC (ng/ml)</b>	$8,7 \pm 5,8$	$3,6 \pm 1,6$	0,003
<b>NTx (nmol/mmol Cr)</b>	$87,3 \pm 41$	$42,6 \pm 33,7$	0,036
<b>Ca<sub>o</sub> (mg/24h)</b>	$339,7 \pm 180,7$	$187,3 \pm 146,6$	0,000
<b>P<sub>o</sub> (mg/24h)</b>	$1097,43 \pm 464$	$775,3 \pm 327,1$	0,046
<b>DMO a nivel de CL (g/cm<sup>2</sup>)</b>	$0,808 \pm 0,143$	$0,835 \pm 0,145$	0,000
<b>DMO a nivel de CF (g/cm<sup>2</sup>)</b>	$0,641 \pm 0,111$	$0,658 \pm 0,103$	0,000
<b>DMO a nivel de CT (g/cm<sup>2</sup>)</b>	$0,767 \pm 0,116$	$0,793 \pm 0,116$	0,000
<b>DMO a nivel de 1/3 PR (g/cm<sup>2</sup>)</b>	$0,555 \pm 0,732$	$0,538 \pm 0,767$	0,041
<b>DMO a nivel de UD (g/cm<sup>2</sup>)</b>	$0,301 \pm 0,047$	$0,317 \pm 0,556$	0,001

Si analizamos los datos del segundo año de seguimiento (Tabla 8) observamos como el Ca, la PTH, la Ca<sub>o</sub>, la P<sub>o</sub> y los marcadores de remodelado óseo presentan una disminución significativa respecto a los parámetros iniciales. Así mismo, se observa un aumento significativo de la 25-OH VitD secundario a una disminución de su metabolización renal con la consiguiente disminución de la 1,25-OH VitD. La evolución analítica de estas pacientes confirma la curación de la enfermedad tras el tratamiento quirúrgico.

A nivel densitométrico se observa un aumento significativo de la masa ósea a nivel de columna lumbar ( $p < 0,001$ ), cuello de fémur ( $p < 0,001$ ), cadera total ( $p < 0,001$ ) y zona ultradistal del

radio ( $p = 0,001$ ). Paradójicamente se observa una disminución significativa de la DMO a nivel del tercio proximal de la porción distal del radio.

Si analizamos individualmente las 25 pacientes a las que se les ha realizado una DEXA a nivel de antebrazo, al inicio y a los dos años de seguimiento, observamos que, una vez corregidos los parámetros por el coeficiente de variación de la técnica (1,00%), en 4 pacientes existe una disminución significativa de la DMO, en 3 pacientes existe un aumento significativo de la DMO y en el resto de pacientes la variación en la DMO no llega al cambio mínimo significativo (CMS:  $0,022936 \text{ g/cm}^2$ ). A pesar de la disminución en la DMO observada en el análisis de datos apareados mediante la t de Student ( $p = 0,041$ ); no podemos concluir, una vez realizado el estudio individual de cada caso, que existen variaciones significativas de la DMO a nivel del tercio proximal de la porción distal del radio.

No se han realizado análisis de regresión lineal univariante ni multivariante con los datos densitométricos del antebrazo ni a los dos años de seguimiento por no disponer de una muestra lo suficientemente grande como para obtener resultados estadísticamente significativos.

## DISCUSIÓN:

Los efectos de la PTH sobre el hueso son complejos y paradójicos ya que puede tener un efecto catabólico y/o anabólico en función del modo de exposición. Mientras que la exposición continua induce una pérdida de masa ósea predominantemente a nivel de hueso cortical, la administración intermitente aumenta la masa ósea trabecular<sup>(13, 14)</sup>.

Una de las manifestaciones clásicas del HPTP es la osteítis fibrosa quística; dónde el exceso de PTH produce una destrucción ósea a nivel del hueso cortical (predominantemente en huesos largos y mandíbula) que se evidencia a nivel radiológico mediante quistes óseos verdaderos y/o tumores pardos. Actualmente esta forma de presentación es muy poco frecuente ya que la gran mayoría de pacientes se encuentran asintomáticos y el diagnóstico se establece tras hallarse de forma casual una hipercalcemia en analíticas rutinarias. En estos casos la afectación ósea predominante es una disminución en la DMO evidenciada a través del estudio densitométrico.

Clásicamente el estudio densitométrico ha abarcado la medición de la DMO a nivel de columna lumbar y cadera. Dado que el HPTP afecta predominantemente al hueso cortical, desde hace unos años se ha añadido al estudio densitométrico de estos enfermos la medición de la DMO a nivel del antebrazo. Dada la estructura y el tipo de hueso se espera observar una mayor pérdida de masa ósea a nivel de la zona distal del radio (hueso cortical), una pérdida intermedia a nivel de cadera (hueso cortical y trabecular) y una pérdida mucho menor en vértebras (hueso mayoritariamente trabecular)<sup>(35)</sup>.

El estudio de Bandeira et al. realizado en 2009<sup>(3)</sup> muestra una mayor prevalencia de osteoporosis a nivel del antebrazo (71% de los pacientes asintomáticos) respecto a la prevalencia de osteoporosis en columna lumbar y cuello femoral (48% y 20% respectivamente). Nuestra población presenta una prevalencia de osteoporosis del 41,14% a nivel de columna lumbar, 22,78% a nivel de cuello femoral y del 46,15% a nivel de tercio proximal de la zona distal del radio. Comparativamente, en nuestra serie destaca una prevalencia más baja de osteoporosis a nivel de antebrazo aunque sigue siendo la localización con mayor afectación ósea. En los dos estudios se evidencia una mayor prevalencia de osteoporosis a nivel de columna lumbar que a nivel de cuello femoral cosa que no concuerda con lo esperado dada la distribución de hueso cortical/trabecular en estas localizaciones. Sin embargo, si sumamos la prevalencia de osteopenia y osteoporosis, el porcentaje de pacientes con disminución de la DMO a nivel de cuello femoral es del 88% mientras que a nivel de columna lumbar es del 78%.

Lo que muestran y confirman claramente los valores obtenidos en la DEXA basal es que la prevalencia de osteoporosis en estas pacientes es mucho mayor que en la población general, que en este rango de edad presenta una prevalencia de osteoporosis del 24,29% a nivel de columna lumbar y un 5,17% a nivel de cuello de fémur<sup>(6)</sup>.

En la tercera reunión internacional del grupo de trabajo sobre el hiperparatiroidismo primario, realizada en 2008, se mantuvo el diagnóstico de osteoporosis como criterio de indicación quirúrgica<sup>(7)</sup>. El diagnóstico de osteoporosis se realiza mediante criterios densitométricos (DMO por debajo de -2,5 desviaciones estándar de la media juvenil (T-score < -2,5) en cualquier localización) y/o la presencia de fractura patológica (criterio clínico).

Son múltiples los estudios que muestran una mejoría de la DMO tras la realización de PTx<sup>(16-19,21-24,26-27,30-34)</sup>, aunque no todos muestran dicha mejoría en todas las regiones (tabla 9). Estos estudios analizan poblaciones pequeñas y muy heterogéneas por lo que no es posible generalizar los resultados. Así mismo, la variable que se utiliza para estudiar la evolución de la DMO no es igual en todos ellos; unos utilizan la T-score<sup>(23,30,33)</sup>, otros la Z-score<sup>(23,33)</sup>, otros utilizan el valor absoluto de la DMO en forma de g/cm<sup>2</sup><sup>(18,23,27,30,33,34)</sup> y otros analizan el porcentaje de recuperación de masa ósea respecto a la DMO basal<sup>(16,17,19,21,24,26,30,31,32)</sup>. Todo ello dificulta la interpretación y la generalización de los resultados.

Si analizamos individualmente cada uno de los estudios vemos que la mejoría de la DMO es constante a nivel columna lumbar, que es la zona con mayor proporción de hueso trabecular. Sólo uno de los 15 estudios analizados no muestra un aumento significativo de la DMO a este nivel. El estudio realizado por Sitges-Serra et al. en 2004<sup>(23)</sup> valora los cambios de DMO mediante la T-score, la Z-score y en g/cm<sup>2</sup>. El aumento de la DMO no es significativo si se analiza mediante valores absolutos (g/cm<sup>2</sup>), pero si se analiza la evolución de la DMO mediante la T-score y la Z-score, sí se produce un aumento significativo de la DMO ( $p=0.04$  y  $p=0.007$  respectivamente) tras la PTx.

Un aumento significativo de la DMO se evidencia a nivel del cuello femoral en 8 de los 9 estudios que analizan esta localización. A nivel de cadera total 2 de los 7 estudios que incluyen esta localización no muestran un aumento significativo de la DMO. En el metaanálisis realizado por Sankaran et al.<sup>(8)</sup> en 2010 ya se sugiere que los estudios observacionales tienden a magnificar el beneficio de la cirugía en comparación con los estudios randomizados. El hecho de que los tres estudios que difieren del resto<sup>(16,21,34)</sup> se traten de estudios randomizados apoya esta hipótesis. Aún así, se trata de estudios con una muestra de población pequeña (entre 11 y 60 pacientes) por lo que sus resultados deben ser tomados con cautela.

Pero la localización con resultados más contradictorios y divergentes es sin duda el antebrazo. Sólo 4 de los 10 estudios que analizan esta localización muestran una recuperación significativa de la DMO<sup>(16,19,31,32)</sup>. Se trata de dos estudios observacionales y dos randomizados que miden el aumento de la DMO en porcentajes.

La impresión general que se obtiene tras analizar los resultados de estos estudios es que, a pesar de que el hueso cortical es el más afectado en esta patología, la recuperación de la DMO tras PTx se produce mayoritariamente en el hueso trabecular. Esta impresión se ve reforzada con los resultados obtenidos en nuestro estudio. La localización con mayor prevalencia de osteoporosis es el antebrazo (46.15% en 1/3PR y 42.75% en UD), pero al analizar el aumento

**Tabla 9: Publicaciones revisadas que valoran la evolución de la DMO tras intervención quirúrgica**

Primer autor (Ref.Biblio)	Año publicación	Pacientes paratiroidectomizados	Lugares de medición de DMO	Lugar de aumento significativo de DMO tras PTx
Rao (16)*	2004	23	CL,CF, CT, 1/3PR	CL (p<0,001), CF (p=0,031), 1/3PR (p<0,001)
Ambrogini (17) *	2007	24	CL, CT, 1/3PR	CL (p=0,0002), CT (p=0,0001)
Bollerslev (18)*	2007	60	CL,CF, 1/3PR, UD	CL (p<0,01), CF <sup>a</sup> (p=0,048)
Rubin (19)*	2008	59	CL, CF, 1/3PR	CL (p<0,05), CF (p<0,05), 1/3PR (p<0,05)
Tamura (21)*	2007	11	CL, CT, 1/3PR	CL (p<0,01)
Nordenström (22)**	2004	126	CL, CT, CF, 1/3PR	CL (p<0,001), CT (p<0,001), CF (p<0,001)
Sitges-Serra (23)**	2004	52	CL <sup>e</sup> , CT, CF	CT (p<0,0001), CF (p=0,04)
Silverberg (24)*	1999	61	CL, CF, 1/3PR	CL (p<0,005), CF (p<0,002)
Hagström (26)**	2006	49	CL, CF	CL (p<0,002), CF <sup>b</sup> (p=0,013)
Lumachi (27)**	2007	48	CL	CL <sup>c</sup> (p<0,01)
Sitges-Serra (30)**	2010	103	CL, CT, CF	CL (p<0,001), CT (p<0,001), CF (p=0,001)
Nakaoka (31)**	2000	44	CL , 1/3PR	CL (p<0,0001), 1/3PR (p<0,01)
Nomura (32)**	2004	97	CL, 1/3PR	CL (p<0,01), 1/3PR (p<0,01)
Almqvist (33)*	2004	50	CL, CT	CL (p<0,01), CT <sup>d</sup> (p<0,05)
Moosgaard (34) *	2008	60	CL, CF, 1/3PR	CL (p<0,001)

\*Estudios randomizados que valoran la evolución de la DMO en pacientes paratiroidectomizados vs pacientes no intervenidos

\*\* Estudios observacionales

<sup>a</sup> Si solo se analizan las mujeres intervenidas. Si se analizan mujeres + hombres no hay aumento significativo de la DMO

<sup>b</sup> Si solo se analizan las mujeres menores de 67 años. Si se incluyen todos los pacientes no hay aumento significativo de la DMO

<sup>c</sup> Si solo se analizan las mujeres premenopáusicas. Si se analizan todas las pacientes no hay aumento significativo de la DMO

<sup>d</sup> Si solo se analizan los pacientes intervenidos en el momento del diagnóstico. Si se analizan los pacientes intervenidos al año del diagnóstico no se evidencia un aumento significativo de la DMO

<sup>e</sup> Si se analiza la DMO mediante el valor absoluto g/cm<sup>2</sup> no se evidencia aumento significativo de la DMO. Si se analiza la DMO mediante la T-score y la Z-score si se produce un aumento significativo de la DMO (p= 0.04 y p=0.007 respectivamente)

de la DMO producido tras la PTx, vemos que este aumento es significativo en todas las localizaciones excepto en la que presenta mayor porcentaje de hueso cortical, que es el 1/3 proximal de la zona distal del radio.

En el HPTP el remodelado óseo está aumentado un 50-60%<sup>(38)</sup> y la DMO absoluta de estos pacientes se encuentra disminuida. Hay dos procesos básicos que explican esta situación. En primer lugar y teniendo en cuenta que la fase de resorción del remodelado es más rápida que la de formación<sup>(37)</sup> y que estas fases son secuenciales, habrá mucha más superficie de hueso resorbida que todavía no haya iniciado y/o terminado la fase de formación que superficie remodelada. En segundo lugar, el hueso nuevo presenta una mineralización más débil que el hueso resorbido<sup>(20)</sup>. Estas dos situaciones conducen a una disminución reversible de la DMO, ya que una vez disminuye la PTH la velocidad del remodelado óseo vuelve a la normalidad, los ciclos de resorción-formación finalizan y poco a poco el hueso recién formado aumenta su mineralización. Estos procesos ocurren tanto en el hueso trabecular como en el cortical por lo que justificarían la recuperación de la DMO tras PTx en todas las localizaciones.

Son varios los estudios que observan que el ciclo de remodelado óseo a nivel cortical es más largo que a nivel trabecular<sup>(32,46,47)</sup>, y por lo tanto, establecen la idea de que el hueso cortical tarda más en recuperar la DMO que el hueso trabecular. Es decir, se necesitan estudios más largos para valorar la respuesta de la DMO a la cirugía a nivel cortical. De hecho, en el estudio más largo realizado hasta el momento (15 años de seguimiento tras PTx) y llevado a cabo por Rubin et al<sup>(19)</sup>, se observa que el aumento de la DMO a nivel del radio es más lento y progresivo que a nivel de CL y CF.

Otra circunstancia que puede explicar que la DMO del hueso cortical no presente tanta mejoría como la del hueso trabecular tras la realización de la PTx, es que, a este nivel, el incremento de la resorción en la superficie endosteal es tan importante que provoca un adelgazamiento de la cortical. El aumento de la circunferencia endosteal indica una trabeculación del hueso cortical que provoca una disminución prácticamente irreversible del área cortical y como consecuencia, de la DMO de la zona afectada<sup>(25,39-41)</sup>.

Son múltiples los estudios que relacionan el déficit de Vitamina D con un hiperparatiroidismo más severo en forma de calcemia más elevada, mayor concentración de PTH y menor DMO<sup>(34,38,42-45)</sup>. En el análisis de regresión lineal univariante observamos una relación directamente proporcional entre la 1,25-OH VitD basal y la recuperación de DMO tras PTx a nivel de cadera total y una relación inversamente proporcional entre la 25-OH Vit D basal y la recuperación de la DMO a nivel de cuello femoral. Sin embargo, cuando hacemos el estudio de regresión multivariante sólo se mantiene ésta última como variable independiente. Es decir, las pacientes que presentan un mayor déficit de 25-OH VitD basal presentarán una mayor recuperación de la DMO a nivel de cuello femoral tras ser sometidas a tratamiento quirúrgico.

El estudio realizado por Nordenström et al. en 2004<sup>(22)</sup> mostró una correlación significativa entre los niveles de 1,25-OH VitD basal y la recuperación de la DMO tras PTx a nivel de

columna lumbar ( $p=0.03$ ) y cadera total ( $p<0.001$ ). Sin embargo no obtuvo datos significativos sobre la 25-OH VitD y los cambios en el DMO. En el estudio de Moosgaard et al. realizado en 2008<sup>(34)</sup> se encontró que la 1,25-OH VitD se asociaba positivamente con un aumento de DMO tras PTx a nivel de cuello femoral ( $p<0.05$ ) pero no en las otras localizaciones estudiadas (CL:  $p=0.54$  y 1/3PR:  $p=0.14$ ). Tampoco en este caso se evidenció correlación entre la 25-OH VitD y el cambio en la DMO tras PTx. Dada la falta de concordancia entre los estudios realizados hasta el momento, es difícil definir el papel que tiene la Vitamina D en la evolución de la DMO de las pacientes sometidas a PTx.

Son muchos los factores que se han relacionado con la osteoporosis (edad, sexo, peso, talla, hábito tabáquico, edad de menarquía, edad de menopausia, ingesta diaria de calcio...). Tras analizar estos factores en las pacientes de nuestro estudio, sólo el IMC actúa como factor predictor independiente de recuperación de DMO a nivel de columna lumbar. Es decir, las mujeres con un IMC más alto recuperan más DMO tras la PTx a nivel de CL. El estudio de Moosgaard et al.<sup>(34)</sup> encontró una asociación significativa entre el IMC y la DMO basal en todas las localizaciones (a menor IMC menor DMO a nivel de CL, CF y 1/3PR con una  $p<0.001$ ) aunque no estudió su relación con el cambio de DMO tras la PTx.

Dentro de los parámetros analíticos estudiados sólo la disminución de la PTH se correlaciona con un aumento de la DMO a nivel de todas las localizaciones. Este resultado indica que aquellas pacientes que presenten una mayor disminución de la PTH tras la PTx presentarán un mayor aumento de la DMO y sugiere que la respuesta ósea a la PTx será mejor en las pacientes que padecan un HPTP más severo.

## CONCLUSIÓN

El HPTP es una enfermedad cuya afectación ósea se manifiesta, en la actualidad, con una disminución de la densidad mineral ósea y con un incremento del riesgo de fractura secundario. A pesar de que el hueso cortical es el que presenta mayor afectación en esta patología, es el hueso trabecular el que responde mejor y más rápido al tratamiento quirúrgico. Así mismo, las pacientes con un HPTP más severo y con mayor afectación ósea serán las que se beneficiarán más de la cirugía, ya que la respuesta de la DMO a la PTx es mucho mayor en estos casos.

Es necesaria la realización de más estudios, con un mayor tamaño muestral y un seguimiento más largo, para conocer con exactitud el papel que tiene la Vitamina D y sus metabolitos en el hiperparatiroidismo primario, en su afectación ósea y en su respuesta al tratamiento quirúrgico.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, 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: 171-177
2. Mihai R, Wass JA, Sadler GP. Asymptomatic hyperparathyroidism – need for multicentre studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 155-164
3. Bandeira F, Griz LH, Bandeira C, Pinho J, Lucena CS, Alencar C, Thé AC and Diniz ET. Prevalence of cortical osteoporosis in mild and severe primary hyperparathyroidism and its relationship with bone markers and vitamin D status. *J Clin Densitom* 2009; 12: 195-9
4. Adami S, Marconi C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002; 17:18-23
5. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167:S1-34.
6. Díaz-Curriel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001; 116:86-88.
7. Bilezikian JP, Khan AA and Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Sumary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-339
8. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, Reid IR and Grey A. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1653-1662
9. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 1185-94
10. Díaz-Curriel M, Carrasco de la Pena JL, Honorato Pérez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1997; 7: 59-64

11. Gómez Alonso C, Díaz López JB. Métodos de determinación de la densidad mineral ósea. *Rev Clin Esp.* 2009; 209(Supl 1): 15-22
12. Gómez Alonso C. Valores de la densidad mineral ósea (BMD) en columna lumbar y cadera de la población sana española. En: Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C, FHOEMO, SEIOMM, RPR, editores. *Nuevas fronteras en el Estudio de la Densidad Ósea en la Población Española*. Alcorcón, Madrid: Edimsa; 1996. p. 73-94
13. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Sang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1434-41
14. Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clinical Endocrinology.* 2008; 69: 1-19
15. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M and Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the third international Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 351-365.
16. Rao DS, Phillips ER, Divine GW and Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 5415-5422
17. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, Oppo A, Miccoli P, Berti P, Bilezikian JP, Pinchera A and Marcocci C. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3114-3121
18. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenström J, Lundgren E, Torring O, Varhaug JE, Baranowski M, Aanderud S, Franco C, Freyschuss B, Isaksen GA, Ueland T and Rosen T. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1687-1692
19. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J and Silverberg SJ. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:3462-3470
20. Roschger P, Dempster DW, Zhou H, Paschalis EP, Silverberg SJ, Shane E, Bilezikian JP and Klaushofer K. New observations on bone quality in mild primary hyperparathyroidism as determined by quantitative backscattered electron imaging. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 717-723

21. Tamura Y, Araki A, Chiba Y, Mori S, Hosoi T, Horiuchi T. Remarkable increase in lumbar spine bone mineral density and amelioration in biochemical markers of bone turnover after parathyroidectomy in elderly patients with primary hyperparathyroidism: a 5-year follow-up study. *J Bone Miner Metab.* 2007; 25: 226-231
22. Nordenström E, Westerdahl J, Bergenfelz A. Recovery of bone mineral density in 126 patients after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2004; 28: 502-507
23. Sitges-Serra A, Girvent M, Pereira JA, Jimeno J, Nogues X, Cano FJ, Sancho JJ. Bone mineral density in menopausal women with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *World J Surg.* 2004; 28: 1148-52
24. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E and Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1249-1255
25. Adami S, Braga R, Squaranti R, Rossini M, Gatti D. Bone measurements in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Bone.* 1998; 22: 565-570
26. Hagström E, Lundgren E, Mallmin H, Rastad J and Hellman P. Positive effect of parathyroidectomy on bone mineral density in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Intern Med.* 2006; 259: 191-198
27. Lumachi F, Camozzi V, Ermani M, de Lotto F and Luisetto G. Bone mineral density improvement after successful parathyroidectomy in pre- and postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Ann NY Acad Sci.* 2007; 1117: 357-361
28. Bolland MJ, Grey AB, Orr-Walker BJ, Horne AM, Evans MC, Clearwater JM, Gamble GD, Reid IR. Prospective 10-year study of postmenopausal women with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *NZMJ.* 2008; 121: 18-29
29. VanderWalde LH, Amy Liu IL, Haigh PI. Effect of bone mineral density and parathyroidectomy on fracture risk in primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2009; 33: 406-411
30. Sitges-Serra A, Garcia L, Prieto R, Peña MJ, Nogués X and Sancho JJ. Effect of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on bone mineral density in postmenopausal women. *Br J Surg.* 2010; 97: 1013-1019
31. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A and Chihara K. Prediction of bone mass change after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1901-07

32. Nomura R, Sugimoto T, Tsukamoto T, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. 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 Japanese population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 60: 335-42
33. Almqvist EG, Becker C, Bondeson AG, Bondeson L, Svensson J. Early parathyroidectomy increases bone mineral density in patients with mild primary hyperparathyroidism: A prospective and randomized study. *Surgery*. 2004; 136: 1281-8
34. Moosgaard B, Christensen SE, Vestergaard P, Heickendorff L, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D metabolites and skeletal consequences in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68: 707-15
35. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, Jacobs TP, Siris ES, Cafferty M, Parisien MV, Lindsay R, Clemens TL, Bilezikian JP. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1989; 4: 283-91
36. Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan GEH, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21<sup>st</sup> century. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87: 5353-5361
37. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Bone remodeling and balance in primary hyperparathyroidism. *Bone*. 1986; 7: 213-221.
38. Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69: 1-19
39. Charopoulos I, Tournis S, Trovas G, Raptou P, Kaldrymides P, Skarandavos G, Katsalira K, Lyritis GP. Effect of primary hyperparathyroidism on volume tric bone mineral density and bone geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 1748-1753
40. Hansen S, Beck Jensen JE, Rasmussen L, Hauge EM, Brixen K. Effects on bone geometry, density, and microarchitercture in the distal radius but not the tibia in women with primary hyperparathyroidism: A case-control study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res*. 2010, 25: 1941-1947
41. Chen Q, Kaji H, Iu MF, Nomura R, Sowa H, Yamauchi M, Tsukamoto T, Sugimoto T, Chihara K. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003. 88: 4655-58

42. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 63: 506-513
43. Rao DS, Honasoge M, Dewine GW, Phillips ER, Lee MW, Ansari MR, Talpos GB, Parfitt AM. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma Weight: pathogenic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1054-1058
44. Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2007; 22 Suppl 2: V100-4
45. Ozbey N, Erbil Y, Ademoglu E, Ozarmagan S, Barbaros U, Bozbora A. Correlations between vitamin D status and biochemical/clinical and pathological parameters in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2006; 30: 321-326
46. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, McMahon DJ, Bilezikian JP. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 729-734
47. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hessov I, Melsen F, Heickendorff L, Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy on regional bone mineral density in Danish patients: a three-year follow-up study. *Bone*. 1999; 25: 589-595