

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO. Revisión

Belinda Hómez de Delgado

Hospital Dr. Manuel Noriega Trigo. Maracaibo, Edo. Zulia, Venezuela.

RESUMEN

En condiciones normales, el calcio principalmente, y el fósforo y el calcitriol secundariamente, son los reguladores de la parathormona (PTH). El reciente descubrimiento del receptor - sensor de calcio (R-SCa) ha permitido un avance importante en el conocimiento de los mecanismos reguladores de la PTH. El manejo del hiperparatiroidismo (HPT) primario ha evolucionado paralelamente a los cambios en la presentación de la enfermedad, pues aunque la única alternativa de cura del HPT primario es la cirugía, recientemente se han propuesto otras alternativas terapéuticas, dependiendo de la severidad de las manifestaciones producidas por la enfermedad. Los criterios al respecto fueron publicados por el Instituto Nacional de Salud de Norteamérica. La complejidad e irreversibilidad en la evolución del HPT secundario, obligan a tomar medidas preventivas precoces, lo que requiere asesoría del paciente en lo que respecta a una dieta baja en fósforo y un aporte adecuado de calcio y vitamina D. Los calcimiméticos y nuevos análogos de la vitamina D constituyen opciones terapéuticas prometedoras en el manejo del paciente con insuficiencia renal terminal. A pesar de los avances actualmente disponibles, el manejo del HPT secundario es difícil y complejo, en muchos casos debido a un tratamiento tardío y poco individualizado. En este artículo se presentará una revisión sobre el tema.

Palabras claves: Hiperparatiroidismo primario, hiperparatiroidismo secundario.

ABSTRACT

Under normal conditions, primarily calcium and secondarily phosphorus and calcitriol, are the regulators of the parathyroid hormone (PTH). The recent discovery of the receptor-sensor of calcium (R-SCA) has allowed a major advance to understand the regulatory mechanisms of PTH. The management of the primary hyperparathyroidism (HPT) has evolved in parallel with changes in the presentation of the disease. Although the only cure of the primary HPT is surgery, there has been recently proposed other forms of therapy, depending on the presentation of the disease. The criteria in this regard were published by the National Institute of Health of America. The complexity and irreversibility in the evolution of the secondary HPT, forces to take preventive early measures, which requires recommendation to the patient about a diet low in phosphorus and an adequate supplementation of calcium and vitamin D. Calcimimetics and new analogues of vitamin D are promising therapeutic options to manage the patient with end-stage renal failure. Despite of currently available advances, the management of secondary HPT is difficult and complex, in many cases, because of a late and not individualized treatment. A review on the subject will be presented in this article.

Key words: Primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism.

Las glándulas paratiroides regulan la concentración del calcio sérico y el metabolismo óseo a través de la secreción de la parathormona (PTH). En esta revisión se presentan algunos aspectos fisiopatológicos y clínicos del hiperparatiroidismo que nos permitirán una mejor comprensión del manejo de esta patología.

FUNCIONES DE LA PTH

Las glándulas paratiroides regulan la concentración del calcio sérico y el metabolismo óseo a través de la secreción de PTH y sus

acciones sobre el hueso, estimulando la liberación de calcio y fósforo sobre el riñón; favoreciendo la reabsorción de calcio y la excreción de fósforo, así como la activación de la 1α hidroxilasa para producir $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (calcitriol), que a su vez promueve la absorción intestinal de calcio y fósforo. Todas estas acciones de la PTH tienen como objetivo final la elevación de los niveles de calcio en el líquido extracelular.

REGULACIÓN DE LA PTH

En condiciones normales, el calcio

Artículo recibido en: Febrero 2008. Aceptado para publicación en: Mayo 2008.

Dirigir correspondencia a: Dra. Belinda Hómez. belindahomez@hotmail.com

principalmente y el fósforo y el calcitriol, secundariamente, son los reguladores de la PTH. Existen situaciones patológicas, como la insuficiencia renal crónica (IRC), donde las paratiroides presentan una regulación anormal por el calcio, lo cual se explica por la alteración conjugada de varios de sus reguladores, como es la presencia de niveles elevados de fósforo y toxinas urémicas junto a disminución del calcio y el calcitriol, lo que origina una elevación del umbral del calcio para el control de la PTH, observándose que niveles normales de calcio se acompañan de valores de PTH anormalmente altos^{1,2}.

Estas evidencias hicieron sospechar la existencia de un receptor-sensor de calcio (R-SCa) en las membranas de las células paratiroides, capaz de regular la secreción de PTH en función de los niveles de calcio extracelular. Este R-SCa recientemente descubierto, es un receptor transmembrana acoplado a proteínas G, que se expresa en múltiples tejidos además de las paratiroides, como riñón, hueso, tracto gastrointestinal, cerebro y sistema monocito-macrófago, posee una gran región extracelular amino-terminal que es capaz de responder a elevaciones de calcio extracelular activando una serie de cascadas intracelulares en las células paratiroides cuyo resultado final es la inhibición de la secreción de PTH; en el riñón, el R-SCa regula la excreción de calcio y de otros iones divalentes^{1,2}.

Estudios en humanos han mostrado que en la IRC la expresión del R-SCa en las glándulas paratiroides se encuentra reducida^{1,2}, lo que podría explicar, al menos en parte, la baja sensibilidad de la glándula a la acción del calcio. En otro estudio se encontró que la baja expresión del R-SCa es más acentuada en las zonas nodulares características del hiperparatiroidismo (HPT) secundario severo autónomo³.

Dado que los principales reguladores de la función de las glándulas paratiroides son el calcio, el fósforo y el calcitriol, es de esperar que exista una relación entre estos y la expresión del R-SCa. Aunque se trata de un R-SCa su expresión en las glándulas paratiroides y en el riñón parecen no depender de los niveles de calcio. En dos estudios realizados en ratas suplementadas con calcio se obtuvo un amplio rango de niveles de calcio sérico que no se correlacionaron con la expresión del R-SCa en las paratiroides o el riñón^{4,5}. La regulación del

R-SCa por el calcitriol ha mostrado resultados contradictorios; mientras un estudio en ratas no mostró correlación entre ambos niveles⁴, en otro se observó una correlación positiva⁵. Los resultados de los estudios que evalúan la influencia del fosfato en la expresión del R-SCa han sido inconsistentes. Dos estudios iniciales no mostraron relación entre la expresión del R-SCa y una dieta alta⁶ o baja en fósforo⁷; sin embargo, en un estudio más reciente se encontró que una dieta alta en fósforo fue capaz de disminuir la expresión del R-SCa en zonas de proliferación aumentada⁸.

HIPERPARATIROIDISMO

Se define como la hiperfunción de las glándulas paratiroides. El HPT se clasifica en:

Primario: Caracterizado por niveles elevados de PTH que coexisten con valores altos de calcio sérico, debido a una inapropiada secreción de PTH por parte de la glándula paratiroides. Desde el punto de vista histopatológico, es causado por un adenoma benigno (75-80%), por hiperplasia difusa resultado de uno de los 2 tipos de neoplasias endocrinas múltiples (NEM) (15-20%) o por un carcinoma (0,5-1%).

Secundario: Caracterizado por elevaciones de PTH en respuesta a las variaciones de sus reguladores como son el calcio, el fósforo y el calcitriol. Desde el punto de vista histopatológico comienza con una hiperplasia difusa en respuesta a factores externos, en esta fase es totalmente reversible si se corrige la alteración de sus reguladores; sin embargo, cuando persisten en forma prolongada ocurre la mutación genética sobre oncogenes o genes supresores y aparece la nodularidad con proliferación celular agresiva y autonomía funcional. Se cree que el R-SCa junto al receptor para la vitamina D (R-Vit.D), regulan la proliferación, diferenciación y apoptosis en las células paratiroides tanto en situaciones normales como patológicas; sin embargo, no está clara su participación en las mutaciones responsables de la aparición de la nodularidad de la glándula^{3,9}.

Terciario: Es el HPT secundario de muy larga data que da origen a mutaciones genéticas con la aparición de autonomía, nodularidad e irreversibilidad. Se presenta en aquellos pacientes que tienen varios años en diálisis e incluso luego de un trasplante renal exitoso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas son dependientes de:

- Hipercalcemia (polidipsia, poliuria, náuseas, vómitos, alteraciones neuromusculares, neuropsiquiátricas, gastrointestinales y cardíacas).
- Manifestaciones renales (nefrolitiasis en 10-25 % de los pacientes y nefrocalcinosis)¹⁰
- Alteraciones esqueléticas (osteitis fibrosa quística, osteoporosis)¹¹
- Otras: Hipertensión arterial en 50% de los pacientes debido a las alteraciones en el metabolismo del calcio y del efecto vasoconstrictor de la PTH, anemia, úlcera péptica, pancreatitis y otros¹². El seguimiento de largas cohortes ha mostrado aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con hipercalcemia crónica debido a HPT severo, especialmente cuando se encuentra asociado a hipertensión arterial, hiperuricemia e intolerancia a los carbohidratos. Algunos estudios han encontrado elevaciones de citoquinas inflamatorias como la IL-6 en casos de HPT y se ha propuesto a ésta como la posible conexión entre el HPT y las complicaciones cardiovasculares¹³. Asimismo, se ha encontrado incremento de malignidad en 40% de los pacientes con formas severas de HPT según resultados de un estudio sueco¹⁴.

MANEJO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El manejo del HPT primario ha evolucionado paralelamente a los cambios en la presentación de la enfermedad. En el pasado era un diagnóstico muy raro asociado con serias complicaciones que tenían como única opción terapéutica la paratiroidectomía. A partir de 1970, con la determinación rutinaria de calcio sérico, la incidencia se incrementó hasta alcanzar cifras de 1/500 a 1/1000 personas, con manifestaciones muy discretas de la enfermedad que incluyeron opciones de manejo médico. La recomendación del Instituto Nacional de Salud Norteamericano (INS) en su mesa de trabajo sobre HPT primario asintomático, actualizada en el 2002¹⁵, concluyó que la cirugía debe ser considerada siempre una opción apropiada, pero muchos pacientes con HPT primario asintomático pueden ser adecuadamente monitorizados sin necesidad de realizar cirugía.

Las indicaciones actuales para cirugía son:

presencia de manifestaciones clínicas, litiasis o nefrocalcinosis, fracturas o hallazgos de osteitis fibrosa, enfermedad neuromuscular clásica, hipercalcemia sintomática, calcio sérico > de 1 mg/dL por encima de lo normal, calcio urinario > de 400 mg/24horas, depuración de creatinina < de 70%, densidad mineral ósea con T score \leq 2,5 en cualquier sitio, edad < de 50 años y condiciones que impidan un adecuado seguimiento¹⁵.

La evaluación pre-operatoria actual de un paciente con diagnóstico de HPT primario debe incluir:

- Ecograma de cuello: que con frecuencia detecta enfermedad paratiroidea y orienta sobre el estado de la tiroides y nos permite detectar enfermedad nodular de la misma para evitar confusiones cuando coexiste con enfermedad paratiroidea
- Gammagrama con ^{99m}Tc sestamibi: con adquisición de imágenes a los 10 min. y 2 horas, que nos da información acerca de captación única en un 80-90% de los casos; casos de captación múltiple en un 50%, donde la sensibilidad es pobre; o una captación ectópica de las paratiroides, en cuyo caso es de gran utilidad porque evita exploraciones innecesarias del cuello y la cirugía va dirigida al sitio de la captación ectópica¹⁶.

La gammagrafía con sestamibi es de elección especialmente en pacientes que van a ser reintervenidos por recidivas de HPT.

En relación al abordaje quirúrgico, tradicionalmente ha involucrado una gran incisión en cuello para explorar ambos lados con anestesia general, la cual produce un alto porcentaje de éxito (90-97%). En lo que respecta a las complicaciones, dependerán en gran medida de la experiencia del cirujano, pudiendo ocurrir parálisis de las cuerdas vocales (1%), hipoparatiroidismo permanente (4%) e hiperparatiroidismo persistente o recidivante (3%)¹⁶.

Con el advenimiento del gammagrama con ^{99m}Tc sestamibi, que puede localizar 80-90% de los adenomas únicos, se ha despertado el interés en realizar una exploración unilateral del cuello con una técnica denominada paratiroidectomía mínimamente invasiva radioguiada con ^{99m}Tc sestamibi, que reduce el tiempo quirúrgico y de recuperación, así como las complicaciones post operatorias y los costos, incluso puede detectar adenomas ectópicos y de esta manera evitar

exploraciones innecesarias del cuello. Con ésta técnica, se deben administrar aproximadamente 3 horas antes de la intervención quirúrgica, 20mCi de sestamibi endovenoso obteniendo imágenes a los 10 min y 2 horas. Posteriormente se mide con una sonda de telurato de cadmio la radioactividad en cada cuadrante cada 10 segundos, lo que nos permite confirmar la glándula afectada porque generalmente posee un 30-50% más radioactividad que las glándulas restantes y generalmente coincide con la captación del gammagrama pre-operatorio. Inmediatamente después de extraer la glándula afectada, se realiza en la misma un conteo y se corrobora el conteo en la zona intervenida, para así obtener un alto grado de seguridad de éxito. Se debe explorar la glándula homolateral, pues una segunda glándula agrandada obliga a realizar una exploración bilateral.

Los inconvenientes de la cirugía mínimamente invasiva son los siguientes: 1.-Requiere tecnología adicional (sonda); 2.-Tiene una mayor tasa de persistencia (3,6-7,9%)¹⁷; 3.-Requiere reconvertir a cirugía tradicional en caso de: carcinoma, la no identificación de glándula patológica, identificación de una segunda glándula patológica y falta de descenso significativo de la PTH intraoperatoria.

Las contraindicaciones de la cirugía mínimamente invasiva son: 1.-Gammagrama con ^{99m}Tc sestamibi negativo; 2.-Reintervención por persistencia de HPT; 3.-Patología tiroidea concomitante y 4.-Enfermedad poliglandular sospechada (captación múltiple) o conocida (NEM o HPT renal) ya que pueden haber adenomas dobles (5%), hiperplasia de las 4 glándulas (9%) o glándulas ectópicas (15-20%)¹⁸. Hay divergencia en relación a la utilidad de la determinación de PTH intra-operatoria (basal y 30-60 min. post-extirpación). Quienes la recomiendan consideran que una disminución del 75% de los valores entre la primera y la última determinación es muy útil en la demostración del éxito quirúrgico. Los que no justifican su uso, se basan en casos en los que ha habido una disminución significativa en el post-operatorio pero que en el seguimiento, a los pocos meses, se observan elevaciones patológicas que han ameritado reintervenciones.

El cuidado post-operatorio amerita vigilar el nivel de calcio durante las siguientes 48 horas, por la posibilidad de hipocalcemia; hay quienes recomiendan en los casos ambulatorios

administrar calcio y calcitriol en forma rutinaria; sin embargo, otros lo desaconsejan por el riesgo de hipercalcemia y porque alarga el período de recuperación del tejido remanente.

La indicación para manejo médico del HPT primario se reserva para el paciente asintomático que no tiene criterio quirúrgico según las pautas del INS. Los fundamentos para este manejo son los siguientes: la falta de progresión de la enfermedad en la mayoría de los casos, el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y malignidad se limita a casos de HPT severo, la falta de evidencia que la paratiroidectomía elimina el incremento de la mortalidad por causa cardiovascular o malignidad y la existencia de técnicas de monitoreo sencillas.

En caso de manejo médico se recomienda:

- Evaluación cada 6 – 12 meses de tensión arterial, calcio sérico y urinario, creatinina, y densidad mineral ósea
- Mantenerse hidratado
- Evitar inmovilización prolongada
- Restringir el calcio de la dieta a menos de 800 mg/diario, aunque un estudio a corto plazo en pacientes con 1,25 (OH)₂ D elevado, encontró que una dieta alta en calcio disminuyó 1,25 (OH)₂ D y la PTH a expensas de un incremento de calcio sérico y urinario¹⁹

Se han descrito otras alternativas terapéuticas como las hormonas sexuales, el raloxifeno y los bifosfonatos. En relación a las hormonas sexuales, se ha observado en mujeres post-menopáusicas que el reemplazo con estrógenos y progestágenos puede reducir el calcio y fósforo sérico, calcio urinario e hidroxiprolina y la resorción ósea¹⁹. El Raloxifeno puede disminuir el calcio sérico y el recambio óseo²⁰. Los Bifosfonatos, utilizados por vía endovenosa, disminuyen la hipercalcemia en forma aguda, y por vía oral, el alendronato ha mostrado incrementar la densidad ósea con pocos cambios en el nivel de calcio^{21,22}. Los calcimiméticos (Cinacalcet), representan una nueva clase de agentes terapéuticos que aumentan la sensibilidad del R-SCa al calcio extracelular y esto conlleva a una disminución de la PTH y del calcio sérico; aunque solo ha sido avalado para el tratamiento del HPT secundario, también ha mostrado efecto en HPT primario²³. Algunos grupos han propuesto utilizar en casos seleccionados calcimiméticos como una prueba que predice respuesta a la cirugía, ya que pequeños estudios prospectivos han mostrado que un 25% de los pacientes que no reunían

criterios para cirugía según el INS al cabo de 5-10 años clasifican para ella²⁴.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO POR IRC

La complejidad e irreversibilidad en la evolución del HPT secundario obliga a tomar medidas preventivas precoces, comenzando por cambiar el concepto de que el HPT secundario es parte de la evolución de la IRC y esto amerita un manejo precoz de las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico para evitar la proliferación y modificación de las células paratiroides.

Los pilares fundamentales de la prevención y tratamiento del HPT secundario se basan en 3 puntos principales: control de la hiperfosfatemia, normalización de los niveles de calcio y normalización de los niveles de vitamina D. El manejo de cada una de estas alteraciones dependerá de la severidad del daño renal.

1.-Control de la hiperfosfatemia:

Objetivo: Mantener el fosfato sérico entre 2,5-4,8mg/mL (0,8-1,5 mm/L)

Si la filtración glomerular es alrededor de 60 mL/min, se puede manejar únicamente con dieta baja en fósforo, esta es difícil de lograr, ya que en una dieta mediterránea se deben restringir los lácteos, legumbres y proteínas. Hay evidencia de que este tipo de dieta retarda la aparición de HPT secundario²⁴. En la medida que la filtración glomerular va cayendo y se acerca a 30 mL/min, la dieta suele ser insuficiente y se requiere la administración de secuestradores de fosfato, de los cuales existen varios tipos: los que contienen sales de calcio, los compuestos que contienen aluminio y las resinas secuestradoras de fosfato, la selección del tipo a utilizar dependerá de los niveles de calcio y la disminución de la filtración glomerular.

2.-Normalizar los niveles de calcio

Objetivo: Mantener el calcio entre 8,4-10,2 mg/dL (2-2,5mmol/L)

En las fases iniciales de la IRC se puede lograr con el uso de secuestradores de fosfato que contienen sales de calcio, siempre que el producto fosfo-cálcico se mantenga normal (<55 mg²/dl²). En la medida que avanza la IRC los niveles de calcio se normalizan o incluso se elevan y en este momento las sales de calcio deben retirarse ya

que aumentan el producto fosfo-cálcico y con ello las calcificaciones vasculares. A este respecto es importante considerar que en la medida que progresa la IRC se requieren niveles más altos de PTH en forma compensadora para lograr mantener normal el recambio óseo, debido a que existe disminución en la sensibilidad a la PTH. De manera que si los valores de PTH se llevan a lo normal con suplementos de calcio y vitamina D se puede originar una enfermedad ósea adinámica, y como consecuencia, las temidas calcificaciones extra-esqueléticas. Por tal motivo, los valores de PTH incrementan de forma inversa a la disminución del filtrado glomerular y cuando un paciente llega a requerir diálisis los valores no deben ser < de 250 pmol/L²⁶.

En las fases avanzadas de la IRC terminal o cuando están en diálisis, los niveles de calcio suelen estar elevados y en este caso los calciomiméticos o los análogos de la vitamina D son de utilidad.

3.- Normalizar los niveles de vitamina D

Objetivo: Mantener niveles de 25 (OH)D > 30ng/mL (75 nmol/l) (esta es la que se determina como medida del estado de la vitamina D en sangre), siempre que el producto fosfo-cálcico lo permita, ya que la administración de vitamina D no sólo aumenta la absorción intestinal de calcio sino también la de fósforo, lo que obliga a un monitoreo estricto del calcio y fósforo sérico. Tradicionalmente se ha utilizado el calcitriol. Hoy se dispone de nuevos análogos de la vitamina D como son el paricalcitol y el doxercalciferol, que producen adecuado control de la PTH sin grandes cambios en los niveles de calcio y fósforo sérico^{27,28}; y también se ha asociado con una mayor sobrevida²⁹. Sin embargo, no se dispone de grandes estudios comparativos directos con el calcitriol, tampoco se han evaluado los efectos de estos nuevos análogos de la vitamina D en lo que respecta a calcificaciones vasculares y respuesta esquelética.

Si a pesar de los tratamientos mencionados, los niveles de PTH continúan elevados, debe recurrirse a la paratiroidectomía³⁰ después de la localización de la glándula con sestamibi. Existe discusión acerca de cual sería la extensión más adecuada de la cirugía, así como, si debe realizarse implante o no. Cualquiera de los casos puede terminar en HPT recidivante, situación en la que deben aplicarse las mismas medidas que al inicio de la IRC.

CONCLUSIONES

El reciente descubrimiento de los R-SCa ha permitido un avance importante en el conocimiento de los mecanismos reguladores de la PTH.

Aunque la única alternativa de cura del HPT primario es la cirugía, los cambios en la presentación de la enfermedad debido a una detección precoz, permiten un manejo médico como opción al paciente asintomático.

El advenimiento del gammagrama con ^{99m}Tc sestamibi que puede localizar 80-90% de los adenomas únicos ha despertado el interés en realizar una técnica quirúrgica para el tratamiento del hiperparatiroidismo denominada paratiroidectomía mínimamente invasiva radioguiada con ^{99m}Tc sestamibi.

La complejidad e irreversibilidad en la evolución del HPT secundario, obligan a tomar medidas preventivas precoces, lo que requiere asesoría al paciente en lo que respecta a una dieta baja en fósforo y un aporte adecuado de calcio y vitamina D. Los calciomiméticos y nuevos análogos de la vitamina D constituyen opciones terapéuticas prometedoras en el manejo del paciente con insuficiencia renal terminal.

El manejo del HPT, a pesar de los avances actualmente disponibles, es difícil y complejo, en muchos casos debido a un tratamiento tardío y poco individualizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kifor O, Moore FD, Jr, Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, Hebert SC, Brown EM: Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺ sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1598-1606.
2. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, Druke TB: Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328-336.
3. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Chiara K, Kobayashi A, Kitasawa S, Maeda S, Kitasawa R: Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; 58:1980-1986.
4. Rogers KV, Dunn CK, Conklin RL, Hadfield S, Petty BA, Brown EM, Hebert SC, Nemeth EF, Fox J: Calcium receptor messenger ribonucleic acid levels in the parathyroid glands and kidney of vitamin D-deficient rats are not regulated by plasma

- calcium or 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 1995;136: 499-504.
5. Brown AJ, Zhong M, Finch J, Ritter C, McCracken R, Morrissey J, Slatopolsky E: Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamin D but not by calcium. *Am J Physiol* 1996; 270:454-460.
6. Kuizon BD, Salusky IB, Shoback D, Cambia E, Jueppner H, Goodman WG: Increased calcium-sensing receptor expression in calcium-supplemented rats with renal failure. *Bone* 2001; 28: 134-141.
7. Caride AJ, Chini EN, Homma S, Dousa TP, Penniston JT: mRNAs coding for the calcium-sensing receptor along the rat nephron: effect of a low-phosphate diet. *Kidney Blood Press Res* 1998; 21: 305-309.
8. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA: Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999; 55: 1284-1292.
9. Messa P, Sindici C, Cannella G, Mioti V, Risaliti A, Gropusso M, Di Loreto PL, Bresadola F, Mioni G. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54: 1704-1713.
10. Mitlak B, Daly M, Potts JJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6:S103-110.
11. 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.
12. Alon U.S., Monzavi R., Lilien M., Rasoulpour M., Geffner M.E., Yadin O. Hypertension in hypophosphatemic rickets : role of secondary hyperparathyroidism. *IPNA* 2003; 1000 -1007.
13. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2275-2285.
14. Palmer M, Adami HO, Krusemo UB, Ljunghall S. Increased risk of malignant diseases after surgery for primary hyperparathyroidism. A nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 1988; 127:1031-1040.
15. Bilezikian JP, Potts Jr JT, Fuleihan Gel H: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5353-5361.
16. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack Jr BC: A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:359-372.
17. Mitchell BK, Merrel RC, Kinder BK. Localization studies in patients with hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 483-498.

18. Akerstom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984; 95: 14-21.
19. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ: Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1174-1178.
20. Insogna KL, Mitnick ME, Stewart AF, Burtis WJ, Mallette LE, Broadus AE: Sensitivity of the parathyroid hormone-1,25-dihydroxyvitamin D axis to variations in calcium intake in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1985; 313:1126-1130.
21. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3319-3325.
22. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, Lo KW : Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:581-587.
23. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D: Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:135-141.
24. Silverberg SJ, Brown I, Bilezikian JP: Age as a criterion for surgery in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2002; 113:681-684.
25. Slatopolsky E, Finch J.L., Denda M. : Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97; 2534-2540.
26. Guerin A.P., London G.M., Marchais S.J., Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end stage renal disease. *NDT* 2000; 342: 1478-1483.
27. Sprague SM, Lerma E, McCormick D, Abraham M, Battle D. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients: comparison of paricalcitol with calcitriol. *Am J Kidney Dis* 2001;38:S51-S56.
28. Frazao J, Chesney RW, Coburn JW. Intermittent oral 1alpha-hydroxyvitamin D2 is effective and safe for the suppression of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. 1alpha D2 Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 Suppl 3:68-72.
29. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofshun N, Lazarus JM, Thadhani R.: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-456.
30. Kaye M., Rosenthal L., Hill R.O., Tabah R.J. Long-term outcome following total parathyroidectomy in patients with end stage renal disease. *Clin Nephrol* 1993; 39: 192-197.