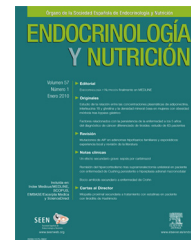




ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



DOCUMENTO DE CONSENSO

Hiperparatiroidismo primario normocalcémico: recomendaciones acerca del manejo y seguimiento

Guillermo Martínez Díaz-Guerra^a, Esteban Jódar Gimeno^b, Rebeca Reyes García^{c,*}, José Manuel Gómez Sáez^d y Manuel Muñoz-Torres^e, en representación de Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral y Óseo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

^a Servicio de Endocrinología, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Quirón Madrid, Madrid, España

^c Unidad de Endocrinología, Hospital General Universitario Rafael Méndez, Murcia, España

^d Servicio de Endocrinología, Endocrinología, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

^e Servicio de Endocrinología, Unidad de Metabolismo Óseo, Endocrinología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Recibido el 26 de diciembre de 2012; aceptado el 8 de enero de 2013

Disponibile en Internet el 7 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Hiperparatiroidismo primario normocalcémico; Recomendaciones; Seguimiento

Resumen

Objetivo: Proporcionar unas recomendaciones prácticas para la evaluación y seguimiento de los pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico.

Participantes: Miembros del Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE de la evidencia disponible usando los siguientes palabras clave: *normocalcemic primary hyperparathyroidism* and *primary hyperparathyroidism*. Se revisaron artículos escritos en inglés con fecha de inclusión hasta el 22 de noviembre de 2012. La bibliografía fue revisada por 2 miembros del Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, y tras la formulación de recomendaciones el manuscrito fue revisado por el resto de los integrantes del Grupo con incorporación de las sugerencias realizadas.

Conclusiones: El documento establece unas recomendaciones prácticas acerca de la evaluación y seguimiento de los pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico. No obstante, y dada la escasa evidencia disponible acerca de diferentes aspectos de esta situación (tasa de progresión y repercusiones clínicas, fundamentalmente), son necesarios más datos antes de poder establecer recomendaciones definitivas.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rebecarg@yahoo.com (R. Reyes García).

KEYWORDS

Normocalcemic
primary
hyperparathyroidism;
Recommendations;
Follow-up

Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Recommendations for management and follow-up

Abstract

Objective: To provide practical recommendations for evaluation and follow-up of patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism.

Participants: Members of the Bone Metabolism Working Group of the Spanish Society of Endocrinology.

Methods: A systematic search was made in MEDLINE (PubMed), using the terms *normocalcemic primary hyperparathyroidism* and *primary hyperparathyroidism*, for articles in English published before 22 November 2012. Literature was reviewed by 2 members of the Bone Metabolism Working Group of the Spanish Society of Endocrinology, and after development of recommendations, the manuscript was reviewed by all other members of the Group, and their suggestions were incorporated.

Conclusions: The document provides practical recommendations for evaluation and follow-up of patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. There is however little evidence available about different aspects of this disease, mainly progression rate and clinical impact. More data are therefore needed before definite recommendations may be made.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Sumario de recomendaciones

- El hiperparatiroidismo primario (HP) normocalcémico se considera un nuevo fenotipo de la enfermedad, caracterizado por concentraciones persistentemente elevadas de hormona paratiroidea (PTH) con valores de calcemia normales, y en ausencia de causas identificables de hiperparatiroidismo secundario o elevación de PTH.
- El mecanismo biológico subyacente no se conoce con precisión. Podría tratarse de una particular variante de resistencia renal y ósea a la acción de la PTH.
- Se trata de una entidad de diagnóstico creciente, detectada particularmente durante la evaluación de mujeres perimenopáusicas con masa ósea disminuida, o en la evaluación o seguimiento de pacientes con osteoporosis.
- El HP normocalcémico tiene un fenotipo heterogéneo y variable que comprende desde la ausencia de los rasgos típicos del HP, hasta casos sintomáticos con complicaciones específicas.
- El abordaje diagnóstico debe centrarse en la exclusión de todas las causas de hiperparatiroidismo secundario, particularmente la deficiencia de vitamina D (25-OH vitamina D inferior a 30 ng/ml) y el deterioro de la función renal (filtrado glomerular inferior a 60 ml/min calculado por CKD-EPI). El papel de los fármacos anticatabólicos potentes debe también ser considerado.
- Las causas tratables de hiperparatiroidismo secundario deben corregirse: se deben administrar suplementos de vitamina D para mantener concentraciones superiores a 30 mg/dl de 25-OH vitamina D (con monitorización de la calcemia por la posibilidad de desarrollar una hipercalcemia leve si se tratase de un HP); tratamiento con dosis bajas de hidrocloruro de clacifosfato (12,5 a 25 mg/d) si existiese hipercalcemia, especialmente en presencia de nefrolitiasis; tratamiento con citrato cálcico (tras las comidas) si hubiese una ingestión de calcio baja o malabsorción. En los casos de insuficiencia renal se puede probar el

efecto de dosis bajas de 1,25-dihidroxivitamina D (0,125 a 0,25 mcg/48 h), mientras que en los pacientes tratados con anticatabólicos potentes estos pueden retirarse durante unas 12-24 sem antes de repetir el estudio (en el caso de denosumab, repetir 7-9 meses tras la última administración del fármaco).

- La historia natural no es bien conocida. Algunos casos evolucionan hacia la hipercalcemia, mientras que la mayoría (más del 75%) no lo hacen. No parecen existir predictores del desarrollo de hipercalcemia, por lo que recomendamos un seguimiento anual con determinación de calcemia total y corregida. Aunque la determinación de calcio iónico forma parte de la definición de HP normocalcémico y según algunos autores estaría indicado realizarlo en el seguimiento, presenta una serie de limitaciones prácticas que hay que tener en cuenta.
- En cuanto a la medición de masa ósea por DXA, no existe evidencia clara para recomendarla a todos los pacientes. Sin embargo, cuando menos, parece razonable realizarla en aquellos con una edad próxima a la recomendada para población general (65 años en mujeres y 70 en varones), o a partir de los 50 años en aquellos casos en los que existan otros factores de riesgo de baja masa ósea y/o fracturas.

Justificación

El HP es un trastorno endocrinológico común, caracterizado por una secreción excesiva e incompletamente regulada de PTH, procedente de una o más glándulas paratiroideas. Actualmente la forma de presentación más habitual (80%) es la asintomática, con hipercalcemia leve o intermitente y ausencia de síntomas de hipercalcemia marcada. En el estudio de pacientes con osteoporosis y otras alteraciones del metabolismo mineral cada vez son más frecuentes los casos en los que se descubren concentraciones de PTH elevadas en

presencia de concentraciones de calcio total e iónico normales. Esta condición recibe el nombre de HP normocalcémico y en estos casos es fundamental distinguir si se trata de un hiperparatiroidismo secundario o una forma precoz de HP, ya que los hallazgos bioquímicos pueden ser similares en ambos casos. La amplia disponibilidad de los ensayos de PTH automatizados ha hecho que esta condición emerja como uno de los motivos más frecuentes de consulta en nuestra especialidad, y justifica la elaboración de un documento de consenso por el Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral de la SEEN para abordar de forma homogénea su diagnóstico y manejo.

Metodología

Para la formulación de estas recomendaciones se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE de la evidencia disponible usando las siguientes palabras clave: *normocalcemic primary hyperparathyroidism* y *primary hyperparathyroidism*. Se revisaron artículos escritos en inglés con fecha de inclusión hasta el 22 de noviembre de 2012. La bibliografía fue revisada por 2 miembros del Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral de la SEEN, y tras la formulación de recomendaciones el manuscrito fue revisado por el resto de integrantes del Grupo, con incorporación de las sugerencias realizadas.

Definición de hiperparatiroidismo primario normocalcémico

En el tercer *Workshop* internacional sobre el manejo del HP asintomático se reconoce oficialmente por primera vez la entidad del normocalcémico, definiéndose como la presencia confirmada de concentraciones séricas de PTH elevadas en presencia de concentraciones normales de calcio sérico, habiéndose descartado de forma rigurosa todas las causas posibles de hiperparatiroidismo secundario¹. Debe remarcar que las concentraciones de calcio sérico (y calcio iónico) deben ser normales siempre, ya que en el HP, y especialmente en el asintomático, la hipercalcemia puede ser intermitente.

Diagnóstico

Se realiza en base a concentraciones elevadas de PTH, confirmadas al menos en 2 ocasiones, en ausencia de hipercalcemia (calcio sérico total e iónico normales). Sin embargo, la determinación de calcio iónico plantea una serie de dificultades prácticas que hay que tener en cuenta (problemas de precisión, ausencia de estandarización, necesidad de manejo especial de la muestra y coste elevado)².

Otro aspecto importante es el punto de corte para considerar que existe una elevación de PTH, ya que este varía en función del método de medición de la PTH. El método más ampliamente utilizado es el *immunoradiometric assay* de segunda generación y sus variantes, que se introdujo por Nichols en 1987. Este método utiliza un doble anticuerpo dirigido contra la región PTH 1-34 y otro frente a la región PTH 39-84. Tiene el inconveniente de que detecta fragmentos c-terminales largos de PTH que representan entre el 20

Tabla 1 Causas de hiperparatiroidismo secundario

<i>Insuficiencia renal</i>
Disminución de la síntesis de calcitriol
Hiperfosfatemia
<i>Ingesta de calcio disminuida</i>
<i>Disminución en la absorción intestinal de calcio</i>
Deficiencia de vitamina D
Cirugía bariátrica
Enfermedad celíaca
Enfermedad pancreática (malabsorción de grasa)
<i>Pérdida renal de calcio</i>
Hipercalcemia idiopática
Diuréticos de asa
<i>Fármacos inhibidores de la resorción ósea</i>
Bisfosfonatos
Denosumab
<i>Síndrome de hueso hambriento</i>

y el 44,8% de la inmunorreactividad de PTH en sujetos normales. Los métodos más recientes de tercera generación que detectan PTH «completa» utilizan un anticuerpo dirigido contra el epítipo PTH 1-4 y otro frente al PTH 39-84, y ofrecen valores un 20% inferiores a los de segunda generación. La sensibilidad para detectar aumentos de PTH es similar a la de los de segunda generación, y técnicamente es más laborioso³. Es importante destacar que el nivel de PTH no permite hacer el diagnóstico diferencial entre HP normocalcémico e hipercalcémico, al existir un gran solapamiento de los valores individuales de PTH⁴.

Para el diagnóstico de HP normocalcémico es fundamental descartar las causas de hiperparatiroidismo secundario (tabla 1). De ellas, la deficiencia de vitamina D es la causa más frecuente de PTH elevada y calcio sérico normal. Las concentraciones de 25-OH vitamina D que definen la situación de suficiencia no están universalmente establecidas. Recientemente se ha definido como deficiencia un valor inferior a 20 ng/ml (50 mmol/L); se considera insuficiencia las concentraciones de 25-OH vitamina D entre 21-29 ng/ml (52,5-72,5 mmol/L), y por encima de 30 ng/ml se habla de suficiencia de vitamina D⁵. En los límites de 30 a 40 ng/ml, la relación exponencial entre concentraciones de 25-OH vitamina D y PTH comienza a aplanarse⁵. Se discute el impacto que puedan tener las concentraciones de 25-OH vitamina D en la población general a la hora de establecer los límites de referencia de PTH^{7,8}.

En base a los criterios mencionados para el diagnóstico de HP normocalcémico, las concentraciones de 25-OH vitamina D deben ser superiores a 30 ng/ml⁵. Además, existen datos que muestran que estos son los valores de 25-OH vitamina D que permiten una mineralización del osteoide adecuada⁹. Para ello, puede ser necesario administrar vitamina D durante un corto período de tiempo (2 o 3 meses) hasta que se normalice el calcio de mantenimiento. Si persistiese elevada y el calcio se mantuviera normal, tras descartar todas las posibles causas de hiperparatiroidismo secundario puede hacerse el diagnóstico de HP normocalcémico. Al administrar vitamina D debemos realizar un

Tabla 2 Diagnóstico diferencial del hiperparatiroidismo primario: datos característicos de laboratorio

	PTH i	Calcio sérico	Calciuria (mg/24 h)	CCa/CCr	25-OH vitamina D
HP	N ↑, ↑↑	↑	≥ 200	0,01-0,05 (> 0,02)	N, N ↓
HPF	N, ↑ (15-20%)	↑	↓ (< 100)	< 0,01	N
HP + deficiencia vitamina D	↑	N, ↑	N ↓, ↓ (< 200)		↓ (inferior a 20 ng/ml)
HP normocalcémico	↑	N	N		N
Hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D	↑	N, ↓	↓		↓ (inferior a 20 ng/ml)

CCa/CCr: aclaramiento calcio/aclaramiento creatinina; HPF: hipercalcemia hipocalciúrica familiar; HP: hiperparatiroidismo primario; N: normal; PTH i: hormona paratiroidea intacta; 25-OH vitamina D: 25-hidroxivitamina D.

seguimiento analítico ante la posibilidad de que la deficiencia de vitamina D estuviera enmascarando la hipercalcemia.

En cuanto a la pauta necesaria para corregir el déficit de vitamina D, no existe una recomendación específica en pacientes con HP. Por lo tanto, parece razonable usar una pauta similar a la recomendada en pacientes con déficit de vitamina D: 16.000 UI de calcifediol (Hidroferol® 0,266 mg, un vial) semanales durante 8 semanas, seguidas de un tratamiento de mantenimiento con 1.000-1.500 UI/día (Hidroferol® 0,266 mg, un vial cada 10 o 15 días).

Además de la deficiencia de vitamina D, las causas más frecuentes de aumento de la PTH son la hipercalcemia idiopática y la disminución del filtrado glomerular (inferior a 60 ml/min calculado por CKD-EPI), aunque se ha descrito elevación de PTH con valores de filtrado glomerular de 75-80 ml/min⁹. Los fármacos anticatabólicos (bisfosfonatos y denosumab) ampliamente utilizados para el tratamiento de la osteoporosis son una causa frecuente de aumento moderado de las concentraciones de PTH sin hipercalcemia¹⁰. Debe evaluarse la presencia de tratamiento con estos fármacos, ya que su efecto inhibitor sobre la reabsorción ósea es muy prolongado, especialmente para los aminobisfosfonatos más potentes¹¹. Denosumab es un anticuerpo monoclonal anti-RANKL con un efecto anticatabólico potente, y también produce aumentos marcados, aunque transitorios, de PTH detectables en el primer mes de tratamiento¹².

Existen otras causas de hiperparatiroidismo secundario, entre las que destacan la malabsorción, el tratamiento con litio, diuréticos tiazídicos o fosfatos, y la hipomagnesemia. Una causa menos frecuente es el pseudohipoparatiroidismo *ib*, que asocia hipocalcemia secundaria a resistencia a la PTH en tejidos periféricos, por lo que habitualmente las concentraciones de PTH son muy elevadas. En algunos casos puede existir normocalcemia en presencia de las concentraciones moderadamente elevadas de PTH.

Algunos autores han propuesto la realización de tests de estímulo y supresión para el diagnóstico diferencial entre HP normocalcémico e hiperparatiroidismo secundario^{13,14}. Sin embargo, no son fácilmente realizables en la práctica clínica, por lo que suelen llevarse a cabo solo en el ámbito de la investigación clínica.

En la [tabla 2](#) se exponen los datos típicos de laboratorio para el diagnóstico diferencial de las distintas formas

de HP (hipercalcémico, normocalcémico, con deficiencia asociada de vitamina D) e hiperparatiroidismo secundario.

Epidemiología

Considerando únicamente los estudios en los que se han descartado adecuadamente las causas de hiperparatiroidismo secundario, se ha reportado una prevalencia de HP normocalcémico del 0,7% en una cohorte de 1.504 varones mayores de 65 años¹⁵, del 16,7% (17,4% en las mujeres y 15% en varones) en una cohorte de 1.305 mujeres y 566 varones (de 31 a 97 años), pertenecientes a un estudio de base poblacional, el *Canadian Multicentre Osteoporosis Study*¹⁶, y del 6% en un grupo de mujeres posmenopáusicas sanas¹⁷.

Fisiopatología

Algunos datos sugieren que el HP normocalcémico es una forma leve de HP hipercalcémico, caracterizada por una secreción algo menor de PTH, aunque con sustrato similar anatomopatológico (adenoma) en la mayoría de los casos. En este aspecto, los sujetos con HP normocalcémico respecto a los HP con hipercalcemia presentan menores concentraciones de PTH y un tamaño del adenoma menor, aunque la presencia de adenomas en sujetos intervenidos fue similar (100% en HP con hipercalcemia y 92% en HP normocalcémico)⁴. Otros autores también han demostrado la presencia de adenomas en el 100% de los pacientes con HP normocalcémico intervenido, aunque el número de sujetos incluido fue bajo (n = 30)¹⁸.

Por el contrario, se ha postulado la existencia de una resistencia al efecto de la PTH sobre la reabsorción tubular de calcio específico del HP normocalcémico^{4,19}. Se ha descrito también un menor efecto de la PTH a nivel óseo, reflejado por niveles más bajos de marcadores de remodelación ósea y calciuria más baja⁴. Aunque la causa de la menor sensibilidad del túbulo renal a la PTH no se ha identificado, se ha señalado que la elevada ingesta de sodio, la hipofosforemia o un nivel alto de estrógenos podrían contribuir. Por último, no se han encontrado modificaciones en la expresión del CaSR en tejido paratiroideo procedente de pacientes con HP normocalcémico²⁰.

Cuadro clínico

La ausencia de hipercalcemia no presupone que los pacientes estén asintomáticos. De hecho, un porcentaje significativo puede tener signos y síntomas similares a los que se encuentran en la forma hipercalcémica de la enfermedad, constituyendo una variante del HP sintomático, y en cuyo caso podría estar indicado valorar el tratamiento quirúrgico. Así, se ha propuesto que la incidencia de litiasis podría ser similar a la que se encuentra en el HP hipercalcémico (20%). En una serie de 34 pacientes con HP normocalcémico la manifestación clínica más frecuente fue la nefrolitiasis (35% de los casos). Un 18% presentaban hipercalcemia, 18% osteoporosis y 6% tenían condrocalcinosis⁴. En otro grupo de HP normocalcémico (59 años de edad media, 95% mujeres, 16% premenopáusicas) la osteoporosis fue el síntoma más frecuente (59%), un 11% presentaban fracturas por fragilidad, y un 14%, litiasis renal. Sin embargo, a diferencia del HP hipercalcémico, en el que la afectación ósea predominante era en el radio, en este caso era más frecuente la osteoporosis lumbar (38%) y femoral (41%) que en el tercio distal del radio (22%)²¹.

De forma similar al HP hipercalcémico se han encontrado alteraciones metabólicas frecuentes en el HP normocalcémico. Comparado con controles, estos pacientes tienen un índice de masa corporal mayor, así como concentraciones más elevadas de glucosa, colesterol-VLDL, colesterol-LDL/HDL, triglicéridos y ácido úrico, y concentraciones más bajas de colesterol-HDL¹⁸. La paratiroidectomía en estos pacientes mejoró las concentraciones de colesterol total, colesterol-LDL y la relación LDL/HDL. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hiperlipidemia, alteraciones del metabolismo de la glucosa) es similar a la del HP hipercalcémico, pero la prevalencia de enfermedad cardiovascular parece ser menor²². Por último, es muy posible que exista otra forma de HP normocalcémico en la que los sujetos estén completamente asintomáticos, y que dicha forma pudiera ser la fase inicial de la forma hipercalcémica asintomática del HP, que es la forma clínica más frecuente. Para detectar estos sujetos y conocer la prevalencia real habría que determinar calcio sérico y PTH a una cohorte de individuos que no fuera remitida para valoración de osteoporosis o masa ósea disminuida.

En resumen, bajo el diagnóstico de HP normocalcémico existe una heterogeneidad clínica importante, lo que hace necesaria una mejor caracterización clínica de este trastorno.

Curso evolutivo

Existen pocos datos acerca de la evolución del HP normocalcémico, aunque la evolución lógica a la hipercalcemia no parece ocurrir siempre. Así, Tordjman et al. siguieron 20 pacientes con HP normocalcémico no intervenidos durante un período de $4,1 \pm 3,2$ años (límites 1-13), sin que ninguno de ellos presentase hipercalcemia durante el tiempo de seguimiento²². De igual forma, las concentraciones de PTH en la serie de 37 pacientes de la *Columbia University*, el tiempo de seguimiento fue de $4 \pm 0,3$ años (límites 1-9), durante el cual un 22% (8 pacientes) presentaron hipercalcemia²¹.

Basalmente, los pacientes que desarrollaron hipercalcemia en el seguimiento tenían concentraciones de calcio sérico y calciuria significativamente mayores (aunque dentro de los límites normales) que el subgrupo que se mantuvo normocalcémico. También tenían concentraciones basales más bajas de 25-OH vitamina D, aunque dentro de lo normal. El 40% de los pacientes presentaron evidencia de progresión de la enfermedad, cumpliendo así alguno de los requisitos para paratiroidectomía recogidos en las guías clínicas del momento. Por último, en un estudio reciente en un grupo de mujeres posmenopáusicas con HP normocalcémico no se observó progresión de la hipercalcemia al año de seguimiento¹⁷.

Esto pone de manifiesto que debe seguirse de forma periódica a estos pacientes, ya que no es posible predecir de forma fiable la progresión a la hipercalcemia.

Riesgo de fracturas

Existe muy poca información acerca del riesgo de fracturas en el HP normocalcémico. En una cohorte de 1.097 mujeres perimenopáusicas pertenecientes al *Danish Osteoporosis Prevention Study*, con un seguimiento de 16 años, las que tenían la PTH basal en el tercil más alto tenían un riesgo aumentado de cualquier fractura (*hazard ratio* 1,41, IC 95% 1,11-1,79) y de fracturas osteoporóticas (*hazard ratio* 1,59, IC 95% 1,2-2,1) respecto a las que tenían PTH basal inferior. Las concentraciones de 25-OH vitamina D *per se* no afectaron el riesgo de fractura, si bien concentraciones elevadas de PTH solo se asociaron con un mayor riesgo de fractura en mujeres con 25-OH vitamina D inferior a 50 nmol/L (20 ng/ml) y en las que tenían valores plasmáticos de esta entre 50 y 80 nmol/L (20-32 ng/ml), mientras que la elevación de PTH en presencia de 25-OH vitamina D mayor de 80 nmol/L no se asoció con un mayor riesgo de fractura o menor masa ósea en estas mujeres²³. Sin embargo, la no consideración de concentraciones bajas de vitamina D como causa de hiperparatiroidismo secundario hace que estos resultados no sean generalizables a todos los pacientes con HP normocalcémico.

En resumen, el HP normocalcémico es una entidad de diagnóstico creciente como consecuencia de la determinación de rutina de PTH para la evaluación de diferentes situaciones, particularmente en pacientes estudiados por osteoporosis y otras enfermedades del metabolismo mineral. La escasa evidencia disponible acerca de su curso clínico y repercusión clínica justifica el seguimiento bioquímico de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:351-65.
2. Calvi LM, Bushinsky DA. When is it appropriate to order an ionized calcium? *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1257-60.

3. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:340–50.
4. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Evidence for a generalized target-tissue response to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4641–8.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al., Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–30.
6. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:142–6.
7. Souberbielle JC, Maury E, Friedlander G, Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121:199–203.
8. Rejnmark L, Vestergaard P, Heckendorff L, Mosekilde L. Determinants of plasma PTH and their implication for defining a reference interval. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74:37–44.
9. Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res.* 2010;25:305–12.
10. Vasikaran SD. Bisphosphonates: An overview with special reference to alendronate. *Ann Clin Biochem.* 2001;38:608–23.
11. Grey A, Bollrand MJ, Wattie D, Horne G, Gamble DR, Reid IR. The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: A randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:538–44.
12. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821–31.
13. Lips P, Netelenbos JC, van Doorn L, Hackeng WH, Lips CJ. Stimulation and suppression of intact parathyroid hormone (PTH1-84) in normal subjects and hyperparathyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35:35–40.
14. Invernizzi M, Carda S, Righini V, Baricich A, Cisari C, Bevilacqua M. Different PTH response to oral peptide load and oral calcium load in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism, primary hyperparathyroidism, and healthy subjects. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:491–7.
15. Cusano N, Wang P, Cremers S, Heaney E, Bauer D, Orwoll E, et al. Characterization of a new phenotype of normocalcemic primary hyperparathyroidism. American Society Bone Mineral Research. 2011. Annual Meeting, SU0167.
16. Berger C, Langsetmo L, Hanley D, Adachi J, Kovacs C, Brown J, et al. Relative prevalence of normocalcemic and hypercalcemic hyperparathyroidism in a community-dwelling cohort. American Society Bone Mineral Research. 2011. Annual Meeting, SU0173.
17. García-Martín A, Reyes-García R, Muñoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: One-year follow-up in one hundred postmenopausal women. *Endocrine.* 2012;42:764–6.
18. Hägström E, Lundgren E, Hellman P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:33–9.
19. Gardin JP, Paillard M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Resistance to PTH effect on tubular reabsorption of calcium. *Miner Electrolyte Metab.* 1984;10:301–8.
20. Yang A, Hsu CW, Chen JY, Tseng LM, Won GS, Lee CH. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in patients with recurrent renal stones: Pathological analysis of parathyroid glands. *Virchows Arch.* 2006;449:62–8.
21. Häg H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3001–5.
22. 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;162:925–33.
23. Rejnmark L, Vestergaard P, Brot Mosekilde L. Increased fracture risk in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels: A 16-year follow-up study. *Calcif Tissue Int.* 2011;88:238–45.