

IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO E RENE

Giorgio Borretta, Laura Gianotti, Flora Cesario, Valentina Borretta, Francesco Tassone

S.C. di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, ASO "S. Croce e Carle", Cuneo

Renal function in primary hyperparathyroidism

The kidney is one of the classical target organs of PTH action. Symptomatic primary hyperparathyroidism (PHPT) is nowadays less frequent but mostly occurs with renal symptoms, in particular kidney stones. Nephrocalcinosis and polyuria, the latter closely related to the severity of hypercalcemia, are uncommon. Parathyroidectomy leads to a marked and long-lasting improvement of nephrolithiasis, whereas it has a limited effect on nephrocalcinosis. Kidney failure is one of the long-term complications of PHPT and is associated with a more severe clinical expression of the disease and a higher risk of morbidity and mortality. Current guidelines on the management of asymptomatic PHPT, the most common presentation of PHPT today, recommend surgical treatment if renal function is decreased. However, in this particular clinical setting it is unclear whether PHPT is really associated with a more rapid decline of renal function or whether successful parathyroidectomy could protect renal function.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Renal function,
Renal failure,
Primary
hyperpara-
thyroidism,
PTH

PAROLE CHIAVE:

Funzione renale,
Insufficienza
renale,
Iperpara-
tiroidismo
primario,
PTH

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Giorgio Borretta
S.C. di Endocrinologia e Malattie
del Ricambio
ASO "S. Croce e Carle"
Via Coppino 26
12100 Cuneo
e-mail: borretta.g@ospedale.cuneo.it

INTRODUZIONE

L'iperparatiroidismo primario (PHPT) è una malattia endocrina frequente, la cui presentazione clinica è radicalmente mutata negli ultimi decenni (1); oggi, infatti, le forme sintomatiche, con la tipica compromissione ossea e/o renale, costituiscono la minoranza delle nuove diagnosi.

Questa rassegna illustra inizialmente le principali caratteristiche cliniche del PHPT e, successivamente, prende in esame le molteplici conseguenze della malattia a livello renale, soffermandosi in particolare sull'impatto della insufficienza renale su presentazione clinica e *management* diagnostico e terapeutico del PHPT.

IL PHPT NEL NUOVO MILLENNIO

Il PHPT è la più frequente causa di ipercalcemia. Fino agli anni '70-'80 del secolo scorso il PHPT era considerato una malattia endocrina abbastanza rara; in seguito, grazie alla diffusione del dosaggio automatico della calcemia mediante esami multicanale, la diagnosi di malattia è divenuta più frequente. Si stima un'incidenza di 20-30/100.000 e una prevalenza di 0.5-1% nella popolazione adulta e di oltre il 2% dopo i 55 anni con un rapporto femmine/maschi di 3 a 1.

La forma sporadica è la più frequente, circa il 95% dei casi, e a tutt'oggi non sono stati identificati sicuri fattori di rischio anche se una pregressa irradiazione di capo/collo può avere un ruolo predisponente.

Le forme ereditarie di PHPT sono relativamente rare (<5%) e comprendono: MEN 1 (*Multiple Endocrine Neoplasia Type 1*) e MEN 2A, HPT-Jaw Tumor syndrome, in cui il PHPT è associato a tumori ossificanti della mandibola, cisti e neoplasie renali, PHPT familiare "isolato" e PHPT neonatale, forma molto rara ma anche molto severa di iperparatiroidismo, dovuta a mutazione omozigote del gene codificante il *calcium-sensing receptor* (CaSR).

L'adenoma paratiroideo singolo è di gran lunga la causa più frequente di malattia (80% circa dei casi); adenomi multipli sono descritti nel 2-4% dei casi, mentre nei restanti la malattia è sostenuta da iperplasia delle 4 ghiandole; il carcinoma è invece molto raro (<0.5%).

Nelle forme eredo-familiari, in particolare nel caso delle MEN, la malattia è spesso plurighiandolare.

La presentazione clinica della malattia è profondamente mutata nelle ultime 3-4 decadi. In passato la maggioranza dei pazienti evidenziava lesioni tipiche della malattia, quali nefro-urolitiasi e/o lesioni ossee radiologicamente evidenti (osteite fibroso-cistica). Più recentemente, invece, le forme tipiche di malattia, cosiddette "sintomatiche", sono divenute minoranza e molto spesso la diagnosi è posta in soggetti del tutto asintomatici.

matici o con manifestazioni sfumate di malattia (2).

Ciò non significa che nella forma cosiddetta "asintomatica" il tessuto osseo sia risparmiato dal PHPT; in molti casi infatti, grazie alle più sofisticate e moderne tecniche diagnostiche come la densitometria ossea, è oggi possibile dimostrare un deficit di massa ossea di grado osteoporotico, più evidente a livello del tessuto osseo corticale.

Come conseguenza della ridotta massa ossea, nel PHPT è stata riportata un'augmentata incidenza di fratture di avambraccio, mentre i dati relativi al rischio di fratture vertebrali sono controversi (3).

La nefrolitiasi, spesso bilaterale, è di osservazione meno frequente rispetto al passato ma resta comunque la complicanza più comune della malattia (circa 20% dei casi). Altre complicanze renali del PHPT comprendono: nefrocalcinosi, ridotta capacità di concentrazione urinaria e un rischio aumentato di insufficienza renale (vedi paragrafo seguente).

Nel PHPT è frequente l'osservazione di altre manifestazioni cliniche, cosiddette "non classiche". Le principali manifestazioni neuromuscolari del PHPT sono correlate alla severità dell'ipercalcemia e sono pertanto di rara osservazione; è invece relativamente comune il riscontro di astenia e maggiore affaticabilità muscolare. Le alterazioni neuropsichiatriche sono invece più frequenti e comprendono depressione, ansietà e difficoltà cognitive.

Le alterazioni cardiovascolari di più frequente osservazione nel PHPT sono l'ipertensione arteriosa, l'ipertrofia ventricolare, le calcificazioni miocardiche e valvolari, una ridotta elasticità della parete arteriosa. Alcuni studi riportano anche una maggiore prevalenza di alterazioni metaboliche, come insulinoresistenza, intolleranza glucidica, ipertrigliceridemia, riduzione dei livelli di HDL-colesterolo e iperuricemia.

È stata ipotizzata una relazione tra la maggiore frequenza di anomalie metaboliche e cardiovascolari e l'aumento della mortalità cardiovascolare nel PHPT riportata in alcuni studi epidemiologici (4). Dati epidemiologici recenti non hanno invece confermato le precedenti osservazioni di un rischio più elevato di neoplasie maligne nel PHPT.

Gli indici biochimici caratteristici della malattia sono l'ipercalcemia e l'aumento, assoluto o relativo, dei livelli circolanti di PTH. Nella maggioranza dei pazienti l'ipercalcemia è di grado lieve (<12 mg%ml), la fosforemia è nella parte bassa del range di normalità mentre solo il 25% dei casi è francamente ipofosforemico. Gli indici di turnover osseo, come osteocalcina, fosfatasi alcalina ossea e desossipiridoline, risultano elevati nel 40-80% dei pazienti a seconda delle casistiche. I livelli di 25(OH)-vitD sono spesso ridotti e, al contrario, quelli di 1.25(OH)₂-vitD risultano normali o elevati per il noto effetto stimolante del PTH sulla conversione di 25 in 1.25(OH)₂-vitD. Nella metà dei pazienti la calciuria è elevata.

La diagnosi di malattia è biochimica e si basa sul rilievo simultaneo di ipercalcemia e di livelli sovranormali di PTH circolante. Con le moderne tecniche di dosaggio le concentrazioni plasmatiche di PTH risultano elevate nel 70-80% dei pazienti. Qualora non risulti elevato, il PTH circolante si colloca comunque nella metà superiore del range normale. I livelli ematici di PTH sono invece soppressi, salvo rare eccezioni come l'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) e l'ipercalcemia correlata all'uso di diuretici tiazidici o di litio, negli stati ipercalcemici sostenuti da altre cause, in particolare quelle di origine maligna.

Una nuova realtà clinica, affermata di recente, quale conseguenza di un uso sempre più diffuso del dosaggio del PTH nella pratica clinica, è il PHPT "normocalcemico", condizione in cui livelli persistentemente sovranormali di PTH non sono associati alle cause note di iperparatiroidismo secondario, quali insufficienza renale cronica (IRC), ipovitaminosi D e sindromi da malassorbimento (5).

Benché la disponibilità di un chirurgo esperto nel settore rappresenti ancora oggi la migliore garanzia di successo terapeutico, l'impiego di test strumentali non invasivi per la localizzazione preoperatoria della lesione paratiroidea è sempre più diffusamente praticato. Tale approccio è peraltro indispensabile in caso di adozione di tecniche chirurgiche cosiddette "mini-invasive". Le indagini più efficaci a questo scopo sono l'ecografia ad alta definizione del collo e la scintigrafia paratiroidea con Tc-99 sestaMIBI (con o senza SPECT).

A tutt'oggi solo il trattamento chirurgico (PTX) è in grado di curare efficacemente e in modo definitivo il PHPT.

La terapia chirurgica è sicuramente indicata nelle forme conclamate o "sintomatiche" di malattia. È invece ancora ampiamente dibattuta tale indicazione per le forme lievi di PHPT. Studi clinici prospettici hanno, infatti, documentato che molti dei pazienti cosiddetti "asintomatici" non peggiorano nel corso degli anni e pertanto un approccio chirurgico generalizzato non sarebbe giustificato. Ma va anche detto che ad oggi non disponiamo di sicuri indicatori predittivi di progressione della malattia e pertanto i pazienti "asintomatici" non operati devono essere monitorati nel tempo mediante valutazione periodica della calcemia, della funzione renale e della densità minerale ossea.

La Tabella I riporta i criteri stabiliti da una recente *consensus* Internazionale di esperti per la scelta chirurgica nel PHPT "asintomatico" (6).

L'approccio terapeutico non chirurgico o conservativo comprende misure non farmacologiche, come adeguato apporto alimentare di calcio (circa 1 g/die), abbondante idratazione, attività fisica regolare e farmacologiche.

Tra le misure farmacologiche (7) i risultati migliori e più evidenti a livello osseo sono stati conseguiti con

TABELLA I - RACCOMANDAZIONI PER LA PARATIROIDECTOMIA NEL PHPT ASINTOMATICO

MISURAZIONI	RACCOMANDAZIONI
GFR	<60 mL/min
BMD	T-score <-2.5 DS in qualunque sito e/o presenza di pregresse fratture da fragilità
Età	<50 anni
Calcio sierico*	>1 mg

*sopra i limiti di normalità

bisfosfonati e con alendronato, in particolare nei pazienti trattati è stato dimostrato un incremento di massa ossea associata a riduzione degli indici di turnover osseo senza però evidenti variazioni della calcemia. Risultati promettenti infine sono stati ottenuti con nuovi farmaci ad azione calciomimetica, in grado cioè di inibire la secrezione di PTH aumentando la sensibilità recettoriale al calcio extracellulare; il cinacalcet, attualmente autorizzato in Italia anche per il trattamento del PHPT, si è infatti rivelato estremamente efficace nel controllo dell'ipercalcemia, anche a lungo termine, in pazienti con PHPT.

COMPLICANZE RENALI DEL PHPT

L'ipercalcemia, principale manifestazione biochimica della malattia, dipende in larga misura dagli effetti renali dell'eccesso di PTH (8). Il rene, infatti, svolge un ruolo centrale nella regolazione dei livelli sierici di calcio mediante il trasporto attivo del calcio a livello tubulare, circa 10 volte maggiore rispetto a quello intestinale e osseo, e in virtù della funzione endocrina di sintesi della 1.25(OH)₂-vitD. I recettori del PTH, diffusamente espressi a livello tubulare, sono coinvolti sia nel trasporto di calcio che nella funzione endocrina del rene.

A livello renale, inoltre, l'eccesso di PTH provoca ipofosforemia, da ridotto riassorbimento tubulare di fosfati, e lieve acidosi metabolica da perdita di bicarbonato; l'incremento dei livelli circolanti di 1.25(OH)₂-vitD, a sua volta, stimola l'assorbimento intestinale di calcio. L'ipercalciuria nel PHPT è pertanto il risultato di un aumento dell'assorbimento intestinale di calcio associato a un incremento del riassorbimento osseo.

Le principali manifestazioni cliniche del PHPT a livello renale sono la nefrolitiasi e la nefrocalcinosi.

La *nefrolitiasi*, spesso sintomatica, bilaterale e recidivante, costituisce ancora oggi la manifestazione "classica" più frequente del PHPT, con un'incidenza variabile tra il 20 e il 40% a seconda delle casistiche. Il PHPT

peraltro è al secondo posto, dopo quella idiopatica, tra le cause più frequenti di calcolosi renale (10% circa). A differenza di quella idiopatica, più frequente nel sesso maschile, nel PHPT la nefrolitiasi colpisce ugualmente maschi e femmine. La composizione chimica dei calcoli evidenzia una prevalenza del fosfato sull'ossalato di calcio; ipercalciuria, iperossaluria e urine più alcaline sono fattori di rischio per la nefrolitiasi. La paratiroidectomia rapidamente inverte il rischio di nefrolitiasi e l'incidenza di recidive diminuisce drasticamente e in modo permanente (9). Nei pazienti non operati, la ricorrenza di calcolosi urinaria può essere in parte contrastata da alcune misure dietetiche (ridotto apporto di ossalati, aggiunta di acidi alla dieta, aumento dell'apporto idrico) e farmacologiche (farmaci antiriassorbitivi). Le Linee Guida raccomandano di eseguire le indagini di *imaging* renale in tutti i pazienti con sospetto di calcolosi; l'esame di prima scelta è l'ecografia, seguita dalla TAC in caso di necessità (6).

Nel PHPT la *nefrocalcinosi*, associata o meno a nefrolitiasi, è di osservazione meno frequente (3% dei casi). I fattori di rischio della nefrocalcinosi non sono noti e gli effetti della paratiroidectomia sono scarsi o assenti (8).

Anche l'*insufficienza renale* è annoverata tra le complicanze a lungo termine del PHPT; l'esposizione prolungata a livelli sovranormali di calcio circolante sarebbe, infatti, responsabile del progressivo deterioramento della funzione renale (10, 11). Nefrolitiasi, nefrocalcinosi e alcune comorbidità, come diabete e ipertensione arteriosa, possono contribuire all'instaurarsi dell'insufficienza renale nel PHPT. Tuttavia, gli studi su incidenza e severità dell'insufficienza renale associata a PHPT riportano dati molto eterogenei (11). La variabilità di risultati è probabilmente da attribuire alla notevole eterogeneità delle casistiche ed alle differenti tecniche di misurazione della funzione renale. Serie chirurgiche non recenti, di pazienti prevalentemente sintomatici, riportano percentuali più elevate di insufficienza renale rispetto alle casistiche attuali in cui prevalgono le forme lievi di malattia. Studi clinici hanno inoltre riportato, a sostegno di un nesso causale fra PHPT e insufficienza renale, una correlazione inversa tra volume del tessuto adenomatoso paratiroideo e GFR (12) e una associazione indipendente tra ipercalcemia e insufficienza renale (13). Peraltro, indagini prospettiche in serie di pazienti prevalentemente asintomatici e non operati, non hanno dimostrato un significativo deterioramento della funzione renale, anche a lungo termine (14-16). L'impatto della paratiroidectomia sull'insufficienza renale associata a PHPT è controverso. La maggioranza degli studi riporta una sostanziale stabilità della funzione renale dopo paratiroidectomia (11), altri, invece, hanno osservato un frequente miglioramento (17) o un ulteriore declino del GFR (18).

Occorre peraltro segnalare, alla luce della presenta-

zione attuale della malattia, la mancanza di evidenze che dimostrino l'associazione tra PHPT pauci-asintomatico e declino della funzione renale da un lato e, dall'altro, che questa tipologia di pazienti benefici in qualche misura della paratiroidectomia in termini di preservazione della funzione renale.

Un'ulteriore complicanza renale del PHPT è la ridotta capacità di concentrazione dell'urina che, nei casi di ipercalcemia più severa, si manifesta clinicamente con la poliuria (11). Studi non recenti (19), su casistiche chirurgiche, riportano una diminuita capacità di concentrare l'urina in oltre il 90% dei pazienti ed una pronta ripresa di tale funzione dopo paratiroidectomia nella quasi totalità dei casi. Questa osservazione è stata successivamente confermata da altri studi (11) che hanno riportato una elevata prevalenza di tale difetto anche in casistiche di pazienti con forme più sfumate di malattia. La correlazione tra ipercalcemia e ridotta capacità di concentrazione dell'urina e il rapido ripristino di tale funzione dopo paratiroidectomia, dimostrerebbero la natura funzionale di questa anomalia (20). Infine, Hedback e Oden (12) hanno riscontrato una correlazione tra volume del tessuto adenomatoso paratiroideo e gravità del difetto di concentrazione urinaria.

IMPATTO DELL'INSUFFICIENZA RENALE NEL PHPT

L'impatto dell'insufficienza renale sulla espressione biochimica e clinica del PHPT è ben documentato. Nel PHPT il declino della funzione renale ha una influenza negativa sul metabolismo osseo, anche in pazienti pauci-asintomatici; l'insufficienza renale, pure di grado lieve, è infatti associata a livelli circolanti più elevati di calcio e di alcuni *markers* di turnover osseo ed a livelli più bassi di calciuria e fosfaturia (13, 21). È stata anche segnalata una correlazione inversa tra GFR e livelli circolanti di PTH, ma i dati relativi all'associazione tra declino della funzione renale e livelli serici di PTH nel PHPT non sono univoci (13, 21, 22). Uno studio condotto dal nostro gruppo (22) in un'ampia casistica di pazienti con PHPT, ha recentemente dimostrato l'impatto negativo di una modesta insufficienza renale (GFR<70 mL/min) sui livelli di massa ossea (BMD), indipendentemente da altri fattori influenti, quali l'età, il BMI e i livelli circolanti di PTH. L'analisi multivariata ha inoltre confermato l'associazione indipendente tra *clearance* della creatinina e BMD a livello dell'avambraccio, la cui compromissione è tipica del PHPT. Infine la correlazione tra insufficienza renale e BMD è risultata significativa anche nel sottogruppo dei pazienti asintomatici; tale osservazione è indicativa di un rischio osteoporotico aumentato e fornisce ulteriore supporto alla raccomandazione delle Linee Guida che prevedono l'indicazione alla paratiroidectomia nei pazienti

asintomatici con ridotta funzionalità renale (6).

L'ultima revisione delle Linee Guida sul *management* del PHPT asintomatico (6), ha identificato nel GFR<60 mL/min il *cut off* per l'indicazione al trattamento chirurgico, ipotizzando che al di sotto di tale soglia, analogamente a quanto osservato nella popolazione generale, i livelli circolanti di PTH aumentino ulteriormente, amplificando così il danno d'organo PTH-correlato. Tale ipotesi fisiopatologica non ha però trovato conferma nei risultati di un nostro recentissimo studio (23) in cui abbiamo esaminato, in 294 pazienti con PHPT neodiagnosticato, la relazione tra secrezione di PTH e funzione renale stimata con la formula MDRD (24). Infatti, i nostri dati dimostrano che un aumento significativo dei livelli circolanti di PTH è evidente solo nei pazienti con insufficienza renale più severa (eGFR<30 mL/min). Possiamo quindi ipotizzare che gli effetti negativi di un modesto declino della funzione renale sulla presentazione clinica del PHPT siano da imputare a meccanismi patogenetici differenti da un rialzo ulteriore del PTH circolante (22).

Altri studi hanno valutato l'impatto dell'insufficienza renale sulla espressione clinica del PHPT, in particolare, una ridotta funzionalità renale è risultata associata a una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa e di diabete mellito (13). Tali comorbidità possono aggravare il rischio cardiovascolare associato al PHPT (4). A questo riguardo, un'indagine di *follow-up* condotta su 845 pazienti operati ha riportato una correlazione tra malattia cardiovascolare e insufficienza renale (25). Gli stessi Autori (12) peraltro avevano in precedenza valutato il rischio per mortalità nella medesima coorte di pazienti individuando, tra i fattori di rischio indipendenti, la riduzione della *clearance* creatinica e della capacità di concentrazione urinaria.

CONCLUSIONI

Il PHPT è oggi una malattia di frequente riscontro. Negli ultimi decenni la presentazione clinica del PHPT è profondamente mutata, risultando pauci-asintomatica nella maggioranza dei casi. Nei pazienti sintomatici, la nefrolitiasi è la manifestazione clinica più frequente, mentre nefrocalcosi e poliuria sono di più rara osservazione. L'insufficienza renale, annoverata tra le complicanze a lungo termine del PHPT, pare associata ad una più severa espressione clinica della malattia e ad un maggior rischio di comorbidità e di mortalità. Le Linee Guida, infatti, raccomandano il trattamento chirurgico anche nei pazienti con PHPT asintomatico quando la funzionalità renale è ridotta. Resta però da dimostrare, in questo specifico *setting* clinico, se il PHPT è effettivamente associato ad un declino più rapido della funzione renale e, soprattutto, se la riso-

luzione chirurgica della malattia aiuta a preservare la funzione renale di questi pazienti.

RIASSUNTO

Il rene è uno dei principali organi bersaglio dell'azione ormonale del PTH. L'iperparatiroidismo primario (PHPT), nella sua forma sintomatica, oggi meno frequente, si presenta spesso con tipiche manifestazioni renali, in particolare la calcolosi urinaria. La nefrocalcinosi e la poliuria, strettamente correlata alla severità dell'ipercalcemia, sono invece meno frequenti. La risoluzione chirurgica della malattia si accompagna ad un drastico e permanente miglioramento della nefrolitiasi, mentre risulta poco efficace sulla nefrocalcinosi. L'insufficienza renale è annoverata tra le complica-

ze a lungo termine del PHPT; il declino della funzione renale è associato ad una espressione clinica più severa del PHPT e ad un maggior rischio di comorbidità e di mortalità. Pertanto le Linee Guida sul management clinico della forma asintomatica di PHPT, oggigiorno più frequentemente diagnosticata, raccomandano il trattamento chirurgico quando la funzione renale è ridotta. Non è stato tuttavia ancora chiarito, in questo specifico setting clinico, se il PHPT è effettivamente associato ad un declino più rapido della funzione renale e, soprattutto, se la risoluzione chirurgica della malattia aiuta a preservare la funzione renale di questi pazienti.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Gartenberg F, et al. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. In: Bilezikian JP, Levine Ma, Marcus R, eds. *The Parathyroids*, New York: Raven Press, 1994; 457-69.
2. 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 (2): 351-65.
3. Khosla S, Melton LJ 3rd. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl. 2): N103-7.
4. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, Rastad J, Elkbom A. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe—nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl. 2): N68-74.
5. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3001-5.
6. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (2): 335-9.
7. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (2): 373-81.
8. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl. 2): N87-94.
9. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjær VG, Mosekilde I, Christiansen P, Blichert-Toft M. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow-up study. *BMJ* 2002; 325: 807.
10. Jones DB, Jones JH, Lloyd HJ, Lucas PA, Wilkins WE, Walker DA. Changes in blood pressure and renal function after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J* 1983; 59: 350-3.
11. Kristoffersson A, Backman C, Granqvist K, Järhult J. Pre- and postoperative evaluation of renal function with five different tests in patients with primary hyperparathyroidism. *J Intern Med* 1990; 227: 317-24.
12. Hedbäck G, Odén A. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 1998; 28 (12): 1011-8.
13. Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, et al. Influence of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 597-602.
14. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5415-22.
15. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3114-21.
16. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3462-70.
17. Lins LE. Reversible renal failure caused by hypercalcemia. A retrospective study. *Acta Med Scand* 1978; 203: 309-14.
18. Freaney F, Casey OM, Muldowney FP. The long-term effect of parathyroidectomy on renal function. *Ir J Med Sci* 1978; 147: 205-9.
19. Hellstrom J, Ivemark BI. Primary hyperparathyroidism. Clinical and structural findings in 138 cases. *Acta Chir Scand Suppl* 1962; 294: 1-113.
20. Hedbäck G, Abrahamsson K, Odén A. The improvement of renal concentration capacity after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 2001; 31 (12): 1048-53.
21. Valdemarsson S, Lindergård B, Tibblin S, Bergenfelz A. Increased biochemical markers of bone formation and resorption in primary hyperparathyroidism with special reference to patients with mild disease. *J Intern Med* 1998; 243: 115-22.
22. Gianotti L, Tassone F, Cesario F, et al. A slight decrease in renal function further impairs bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3011-6.
23. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, Ghio M, Borretta G. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4458-61.
24. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-54.
25. Hedbäck GM, Odén AS. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Intern Med* 2002; 251: 476-83.