

Concepto, etiología y epidemiología del hiperparatiroidismo primario

GUILLERMO MARTÍNEZ DÍAZ-GUERRA
Y FEDERICO HAWKINS CARRANZA

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario
12 de Octubre. Madrid. España.*

CONCEPT, ETIOLOGY AND EPIDEMIOLOGY OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is one of the most frequent endocrinological disorders. In PHPT, there is abnormal regulation of parathyroid hormone (PTH) by calcium, which translates into inappropriately high PTH secretion for the level of calcemia. Most patients with PHPT have increased serum PTH levels, with increases in serum calcium, especially ionic calcium. The incidence of PHPT rises with age, the mean age at diagnosis being 55 years. This disorder affects mainly women with a female-to-male ratio of approximately 3:1.

Most (80-85%) of cases are produced by chief cell parathyroid adenomas. The factors involved in the genesis of PHPT are largely unknown. Gene mutations affecting oncogenes (cyclin D1, RET) or tumor suppressor genes (*MEN1*, *HRPT2*) are found in a minority of cases. These mutations are especially important in familial forms of PHPT, such as multiple endocrine neoplasia syndrome (*MEN1*, *MEN2A*). No mutations affecting the calcium-sensing receptor (CaSR) or vitamin D receptor (*VDR*) gene have been found.

In parathyroid adenomas and hyperplasias, there may be abnormal Wnt signalling, with mutations of the coreceptor LRP5 gene and β -catenin accumulation. Expression of the Klotho protein, which intervenes in serum calcium regulation, is reduced. Low levels of 25(OH) vitamin D frequently coexist, although whether vitamin D deficiency plays a pathogenic role in PHPT is unknown.

Key words: Parathyroid adenoma. D1 cyclin. RET. HRPT2. β -catenin. Klotho.

El hiperparatiroidismo primario (HP) es uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes. En el HP se produce una regulación anormal de la secreción de parathormona (PTH) por el calcio, que se traduce en una secreción de PTH inapropiadamente alta para el grado de calcemia. La mayoría de pacientes con HP presentan valores aumentados de PTH sérica, con aumento de las concentraciones de calcio sérico, especialmente el calcio iónico. La incidencia aumenta con la edad, y la edad media al diagnóstico es de 55 años. Afecta predominantemente a las mujeres, con una proporción aproximada de 3:1, respecto a los varones. El 80-85% de los casos están producidos por un adenoma paratiroideo de células principales. Los factores implicados en la génesis del HP son en gran parte desconocidos. En una minoría se encuentran mutaciones genéticas que afectan a oncogenes (ciclina D1, RET) o genes supresores tumorales (*MEN1*, *HRPT2*). Tienen especial relevancia en las formas de HP familiares, como el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (*MEN1*, *MEN2A*). No se han encontrado mutaciones que afecten al sensor-receptor de calcio (CaSR) o al gen del receptor de vitamina D (*VDR*). En los adenomas e hiperplasias paratiroides puede existir una señalización anormal de la vía Wnt, con mutaciones del gen del coreceptor LRP5 y acumulación de β -catenina. La expresión de la proteína Klotho, que interviene en la regulación del calcio sérico, está disminuida. Con frecuencia, pueden coexistir valores bajos de 25(OH) vitamina D, aunque se desconoce si la deficiencia de vitamina D tiene un papel patogénico en el HP.

Palabras clave: Adenoma paratiroideo. Ciclina D1. RET. HRPT2. β -catenina. Klotho.

CONCEPTO DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El hiperparatiroidismo primario (HP) se caracteriza por una regulación anormal en la producción de parathormona (PTH) por el calcio, lo que conduce a una sobreproducción o producción inapropiada de PTH. El aumento en los valores de PTH determina un aumento en la reabsorción renal de calcio, fosfaturia, aumento en la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D_3 [$1,25(OH)_2D_3$], y un aumento en la resorción ósea. Como consecuencia, los pacientes con HP presentan generalmente hipercalcemia, hipofosforemia, hiper calciuria, valores aumentados de PTH en plasma con valores normales de proteína relacionada con la parathormona (PTHrp).

Correspondencia: Dr. G. Martínez Díaz-Guerra.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Residencia General. Planta baja.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: gmdiazguerra@gmail.com

El correcto funcionamiento de numerosos procesos intracelulares y extracelulares depende del mantenimiento de las concentraciones séricas de calcio iónico dentro de un límite muy estrecho. Esto se consigue mediante un sistema homeostático en el que se detectan pequeñas reducciones del calcio iónico gracias al sensor-receptor de calcio (CaSR), lo que permite aumentar casi de forma instantánea (en segundos) la secreción de PTH por las células paratiroides. El CaSR es una proteína ligadora de GTP, con 7 dominios transmembrana localizados en la superficie celular de las células principales paratiroides. La relación entre los valores de calcio iónico sérico y los valores de PTH sigue una curva sigmoidea inversa. El *set-point* es el punto de la curva en que la secreción de PTH alcanza el 50% de su valor máximo, y corresponde a una concentración de calcio iónico sérico de 4 mg/dl (1 mmol/l)¹. Los cambios en la expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de PTH regulan la secreción de PTH de forma más lenta, en un período de horas. La vitamina D₃, y sus metabolitos 25-hidroxitamina D [25(OH)D] y 1,25(OH)₂D₃, actúan en los receptores de vitamina D (VDR), disminuyendo la expresión de ARNm, mientras que la hipocalcemia los aumenta. Por último, la regulación más lenta de la secreción de PTH ocurre en un período de días o meses, y refleja los cambios en el crecimiento de las glándulas paratiroides; la hipocalcemia estimula el crecimiento de las células paratiroides, mientras que los metabolitos de la vitamina D lo inhiben².

En el HP se produce una regulación anormal de la secreción de PTH por el calcio, que se traduce en una secreción de PTH inapropiadamente alta para el grado de calcemia. En el HP, las células paratiroides anormales tienen una inhibición deficiente por el calcio. Como consecuencia, la mayoría de pacientes con HP (75-80%) presentan valores aumentados de PTH sérica, con una elevación de las concentraciones de calcio sérico, especialmente el calcio iónico.

El aumento en la secreción de PTH en parte se debe a una elevación del 15-30% en el *set-point* de la curva calcio-PTH³. También puede producirse un cambio en la pendiente de la curva debido a la relativa no supresibilidad de la secreción de PTH. El grado de hipersecreción y no-supresibilidad guarda relación directa con el tamaño del adenoma paratiroideo. En el ámbito celular, la reducción del número de CaSR en las células paratiroides puede contribuir al aumento en la secreción de PTH. Diversos autores han encontrado una expresión menor de los CaSR en la superficie de las células paratiroides procedentes de pacientes con HP⁴. Hay una correlación entre el grado de expresión de CaSR y la anomalía en el *set-point* de la curva de PTH⁵. No obstante, en adenomas grandes, la hipersecreción de PTH parece más relacionada con la masa celular aumentada que con el grado de expresión de CaSR en las células paratiroides⁶.

La secreción de PTH en el HP no es totalmente autónoma y todavía puede inhibirse con aumentos mayo-

res de la calcemia. Si esto no ocurriese, los pacientes con HP tendrían un grado de hipercalcemia aún mayor del que habitualmente presentan.

EPIDEMIOLOGÍA

El HP es uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes, aunque es difícil establecer la incidencia y la prevalencia reales de la enfermedad por la existencia de numerosos casos asintomáticos no diagnosticados.

La incidencia de la enfermedad se ha modificado en los últimos 30 años. Al principio de la década de los setenta del siglo pasado se produjo un aumento en la incidencia de la enfermedad de 4-5 veces, como consecuencia de la introducción de los autoanalizadores multicanal. Como ejemplo, en Rochester (Minnessota [Estados Unidos]) la incidencia ajustada por edad y sexo era de 121,7/100.000 personas-año en el año 1974 tras la incorporación del calcio sérico a los análisis automatizados de cribado. Posteriormente, la incidencia anual ha ido descendiendo. En esta misma zona de los Estados Unidos, en el período 1974-1982, la incidencia anual fue de 82,5/100.000⁷, y esta tendencia negativa se mantuvo en el período 1993-2001, con una incidencia ajustada de 21,6/100.000 personas-año. Los datos más recientes de Rochester señalan una incidencia ajustada de 15,7/100.000 persona-año en 2001⁸.

Esta posible menor incidencia del HP podría reflejar un efecto de barrido de aquellos casos de HP prevalentes previamente no diagnosticados.

La mayoría de estudios de prevalencia del HP de base poblacional se han llevado a cabo en población escandinava. En un estudio de cribado en 16.000 individuos no seleccionados mayores de 25 años, se encontró hipercalcemia persistente en 2 años sucesivos en el 1,07%⁹. Aunque los casos fueron seguidos durante años y el diagnóstico más probable fue el HP, sólo se hizo paratiroidectomía en 61 individuos¹⁰. En el estudio más reciente, en el que se combinaba la determinación de calcemia, calciuria y PTH intacta, se encontró que un 2,6% de las mujeres entre 55 y 75 años tenían HP, aunque sólo dos tercios de ellas tenían hipercalcemia persistente o intermitente en el tiempo¹¹.

El HP ocurre en cualquier momento de la vida, pero la media de edad al diagnóstico del HP es de 55 años. Wermers et al⁸ han revisado las características clínicas y demográficas de 684 casos de HP diagnosticados entre 1965 y 2001, y han encontrado que la edad media al diagnóstico se mantiene entre 52 y 56 años. La mayoría de los casos se da en mujeres (74%). La ratio de incidencia en mujeres respecto a los varones en el período 1993-2001 era de 2:1, con una incidencia ajustada por edad de 28,4 frente a 13,8/100.000 personas-año, respectivamente. En el período más reciente estudiado (1993-2001), la incidencia anual más alta se encontró en las mujeres de 65-74 años (99/100.000 personas-año). En edades más tempranas, la incidencia en ambos sexos es similar. Antes de los 45 años, la

incidencia en varones es de 7,7/100.000 frente a 6/100.000 personas-año en las mujeres.

Recientemente, Miller et al¹² han revisado la incidencia por edad y sexo del HP a partir de las paratiroidectomías por HP realizadas durante el período 2000-2004. Los datos se obtuvieron de una base de datos nacional (Nationwide Inpatient Sample [NIS]), que incluye una muestra aleatoria del 20% de todas las paratiroidectomías realizadas en los hospitales que participan en el NIS. En total se identificó a 10.190 pacientes, de los cuales 7.513 eran mujeres (74%) y 2.677 eran varones (26%). A partir del sexo y la edad, se construyó una distribución de frecuencias, usando intervalos de 5 años. La edad media de las mujeres era de 56 años y la de los varones, 61 años. Las curvas de incidencia eran similares en forma, y de configuración unimodal en ambos sexos. El pico de incidencia en ambos sexos ocurre en el grupo de edad de 56-60 años (13,4% del total de casos en mujeres, y el 12,2% del total de casos en varones). La *ratio* mujeres:varones crece de forma paulatina desde los 26 años (1,66) hasta los 50 años (3,18), y se mantiene estable durante otros 20 años antes de volver a disminuir. Los autores concluyen que los datos que presentan no apoyan la hipótesis de que la incidencia de HP en mujeres aumente en el momento de la menopausia. La limitación fundamental del estudio es que se toma la paratiroidectomía como marcador subrogado para estimar la incidencia de HP, pero no tiene en cuenta los casos de HP no diagnosticados o los que son sometidos a tratamiento o supervisión médica sin cirugía.

ETIOLOGÍA

Entre el 80 y el 85% de los casos de HP se producen por un adenoma solitario, un 10-15% corresponde a hiperplasia, y menos del 1% corresponde a carcinomas¹³. La mayoría de los adenomas solitarios y también de los casos de hiperplasia corresponden a expansiones clonales. La causa de la proliferación clonal sólo se identifica en una minoría de los casos. Entre los factores causantes se han señalado los siguientes.

Radiaciones ionizantes

En algunos pacientes puede darse el antecedente de irradiación en cabeza y cuello 3-4 décadas antes del diagnóstico de HP¹⁴. Dosis bajas como 0,5 Gy recibidas antes de los 16 años se asocian con un riesgo mayor, aunque sigue siendo un riesgo bajo: 1% a los 35 años y 5% a los 50 años de seguimiento¹⁵. En supervivientes de la bomba atómica, se ha encontrado un riesgo 4 veces mayor de presentar HP¹⁶. Algunos estudios han ligado el tratamiento con I-131 con un riesgo mayor de desarrollar HP, aunque no se ha confirmado en estudios prospectivos¹⁷.

Factores genéticos

Se han descrito varias mutaciones genéticas responsables de la proliferación monoclonal u oligoclonal observada en las neoplasias paratiroides. La mayoría corresponde a genes supresores tumorales, que contribuyen a la formación del tumor a través de la inactivación secuencial de ambas copias del gen. Es probable que, al igual que sucede con otros tumores, puedan existir de forma simultánea 2 o más genes mutados en el mismo adenoma.

Hay múltiples deleciones cromosómicas observadas en las células de adenomas paratiroides. Las más frecuentes (25-30%) afectan al cromosoma 11 (11q). Además se encuentran pérdidas en 1p, 6q, 9p, 11p, 13q y ganancias en 7, 16p y 19p¹⁸.

Una de las primeras anomalías descritas en los adenomas paratiroides afecta al oncogén ciclina D1 (CCND1)/PRAD1 (11q13), que codifica la proteína ciclina D1. Esta proteína es una holoenzima de 35 kDa, que es un importante regulador de la transición de la fase G1 del ciclo celular (que sigue a la mitosis) a la fase S (asociada con la síntesis de ADN), y su expresión se encuentra mutada o amplificada en diversas neoplasias¹⁹. La inversión pericéntrica en el cromosoma 11 hace que el gen *CCND1* quede situado en la proximidad de la región reguladora 5' del gen de la PTH, lo que determina que se produzca una sobreexpresión de la ciclina 1. La sobreexpresión de la proteína ciclina D1 se encuentra en el 20-40% de los adenomas paratiroides esporádicos, aunque las recolocaciones del gen de la ciclina 1 sólo se han encontrado en el 5% de los adenomas²⁰. Otros mecanismos posibles de sobreexpresión de *CCND1* incluyen amplificación, recolocación con otros promotores o activación transcripcional.

La sobreexpresión de ciclina D1 en las paratiroides de ratones transgénicos conduce a la formación de adenomas y, posteriormente, hipercalcemia como consecuencia de la alteración de la regulación en la secreción de PTH por el calcio. Esto indica que el defecto primario en el HP es el efecto tumorigénico y no la alteración en el *set-point* de la curva PTH-calcio²¹.

La segunda anomalía genética importante desde el punto de vista etiológico afecta al gen *MEN1* (11q13). Se trata de un gen supresor tumoral, cuyo producto transcripcional, la proteína menina, inhibe la activación inducida por JunD, un factor de transcripción. Para que se produzca la neoplasia/tumor, es necesaria una inactivación completa del gen (disfunción bialélica). Las mutaciones del *MEN1* en las líneas germinales desencadenan el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1). El síndrome MEN1 tiene herencia autosómica dominante, y asocia HP en el 90% de los casos (hiperplasia), con tumores gastroenteropancreáticos en el 60% y adenomas hipofisarios en el 30%. Las mutaciones homocigotas somáticas del gen *MEN1* se han encontrado también en el 16% de los adenomas paratiroides esporádicos²².

Otros genes, como el protooncogén RET, el gen del VDR y del *CaSR* se han estudiado en los adenomas paratiroides esporádicos, sin encontrar ninguna mutación patogénica, aunque la expresión de *CaSR* puede encontrarse disminuida.

Las mutaciones germinales del protooncogén RET (10q11.2) son la causa del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2). El 20-30% de los pacientes con MEN2A presenta HP, y la mutación más frecuente es la que afecta al codón 634.

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), o hipercalcemia benigna, se caracteriza por hipercalcemia con excreción normal de calcio y valores normales o aumentados de PTH. Tiene herencia autosómica dominante y ocurre por una resistencia parcial a los efectos del calcio en las paratiroides y riñones, lo que provoca una hiperplasia policlonal no neoplásica de las paratiroides. Está causada por mutaciones germinales inactivadoras del gen *CaSR* (3q21.1).

El hiperparatiroidismo neonatal grave representa la forma homocigota de HHF, y se manifiesta en general al nacimiento o en los primeros 6 meses de vida con hipercalcemia grave (> 16 mg/dl), que requiere resección urgente de las paratiroides hiperplásicas²³.

Se han descrito mutaciones germinales inactivadoras del gen *HRPT2* (1q25-32) en una forma rara de HP familiar, el síndrome de hiperparatiroidismo asociado a tumor de mandíbula (*hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome*). Es un síndrome de herencia autosómica dominante. El HP suele aparecer de forma más tardía, producido por adenomas múltiples y/o quísticos asociados a menudo a tumores fibrosos del maxilar o de la mandíbula, y el 10-15% de los pacientes presenta carcinoma paratiroideo. Pueden tener también lesiones renales diversas, como quistes, hamartomas, carcinomas y tumor de Wilms. El producto de transcripción del gen *HRPT2* es una proteína nuclear, la parafibromina, que liga la ARN polimerasa II y regula la expresión génica. Además, la parafibromina puede unirse a β -catenina y actuar como mediador en la vía Wnt. También se encuentran mutaciones inactivadoras del gen *HRPT2* en una proporción importante de los pacientes con carcinoma paratiroideo aparentemente esporádico (10-15%)²⁴. La ausencia de expresión inmunohistoquímica de parafibromina se ha propuesto como marcador diagnóstico del carcinoma paratiroideo, ya que el diagnóstico histológico puede resultar difícil²⁵.

El hiperparatiroidismo familiar aislado se caracteriza por la presencia de enfermedad multiglandular benigna no asociada a otros tumores endocrinos. Se ha asociado con mutaciones en los genes *MEN1*, *CaSR* y más raramente *HRPT2*²⁶.

Papel de la vía Wnt/ β -catenina

Recientemente, se ha encontrado que en adenomas paratiroides procedentes de pacientes con HP, y en glándulas hiperplásicas procedentes de pacientes con hiperparatiroidismo secundario, hay una acumulación

de β -catenina (CTNNB1) activa (no fosforilada)²⁷. En un 15% de los adenomas paratiroides, se produce una mutación estabilizadora en el exón 3 de la β -catenina. Esta proteína expresada de forma ubicua desempeña un papel importante en la adhesión celular y en la vía canónica Wnt, regulando la proliferación y la diferenciación celular. La activación aberrante de la vía Wnt como consecuencia de mutaciones o acumulación de β -catenina está implicada en el 95% de los casos de carcinoma colorrectal y en otros cánceres, como esófago, estómago y hepatocarcinoma. En ausencia de proteínas o ligandos Wnt, un complejo multiproteico fosforila y degrada rápidamente la β -catenina e impide que se acumule. Por el contrario, cuando las proteínas Wnt se unen a un receptor de membrana (Frizzled) y a un correceptor (LRP5), el complejo de inactivación se inhibe y se produce acumulación de β -catenina activa (defosforilada), que actúa como cofactor transcripcional en el núcleo, e induce la transcripción de cerca de 90 genes de otras proteínas (en particular c-Myc) que estimulan el crecimiento y la división celular.

La acumulación de β -catenina en los adenomas y las hiperplasias paratiroides implica una señalización anormal de la vía Wnt en la génesis del HP y probablemente también en el hiperparatiroidismo secundario. Recientemente, Börklund et al²⁸ han demostrado que una delección que afecta a la región central del correceptor LRP5 está presente en el 86% de los adenomas paratiroides y en el 100% de las hiperplasias paratiroides. La expresión de esta forma acortada de LRP5 es necesaria para que se produzca el crecimiento anormal de las células de tumores paratiroides.

Proteína Klotho

La proteína tipo I de membrana Klotho desempeña un papel importante en la homeostasia del calcio. El gen *Klotho* se expresa en tejidos que requieren abundante transporte de calcio, como las glándulas paratiroides, el riñón y el plexo coroideo. Klotho parece regular la concentración de calcio sérico tanto en el ámbito renal como paratiroideo, donde podría ejercer un efecto dual. Ante concentraciones bajas de calcio extracelular, Klotho puede estimular la secreción de PTH por las células principales paratiroides a través de ATPasas Na^+/K^+ . Además, puede inhibir la secreción de PTH a través de la vía del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). Se especula si este mecanismo de secreción de PTH podría servir de refuerzo a la vía convencional (independiente de Klotho) en estados de hipocalcemia²⁹.

La expresión de la proteína Klotho está disminuida o es indetectable en muestras de adenomas paratiroides. La expresión del ARNm de Klotho se correlaciona de forma inversa con la calcemia sérica. No está claro si esta menor expresión de Klotho tiene un papel etiopatogénico en el HP o es la consecuencia de la hipercalcemia típica del HP³⁰. Sin embargo, Klotho podría tener un papel en la tumorigenia, ya que inhibe directamente la vía Wnt.

Vitamina D

Se ha estudiado el gen del *VDR* en adenomas paratiroides. No se han identificado mutaciones en este gen o pérdida de heterocigosidad que apoyen el que este gen pudiera comportarse como un gen supresor tumoral³¹. Sin embargo, sí hay relación entre la deficiencia de vitamina D y la expresión fenotípica de los adenomas paratiroides, aunque no está claro si se trata de relación causa-efecto o mera asociación³². Se ha descrito una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la gravedad del HP. Las manifestaciones clínicas y de laboratorio del HP son más graves en las regiones en las que la deficiencia de vitamina D es endémica. Bilezikian et al³³ han comparado las características clínicas y bioquímicas del HP en Estados Unidos y China. Mientras que menos del 20% de los pacientes de Estados Unidos tenían síntomas del HP (nefrolitiasis), el 94% de los pacientes procedentes de China tenían síntomas clásicos de la enfermedad, incluidas osteítis fibrosa quística y fracturas. Los pacientes chinos tenían hipercalcemia marcada respecto a los estadounidenses (12,4 frente a 10,7 mg/dl), una elevación mayor en los valores de PTH, y valores claramente disminuidos de 25(OH)D₃ (8 frente a 21 ng/ml). Otros autores también han encontrado asociación de las lesiones óseas más graves con valores más altos de PTH y más bajos de 25(OH)D₃.

Por otro lado, Rao et al³⁴ han descrito una relación inversa entre los valores séricos de 25(OH)D₃ y el peso del adenoma paratiroideo en 148 pacientes con HP ($r = -0,365$; $p < 0,0001$). Los autores plantean la hipótesis de que la deficiencia crónica de vitamina D puede producir el crecimiento de un adenoma paratiroideo por un mecanismo independiente de la hipocalcemia o la deficiencia de 1,25(OH)₂D₃. Otros autores han confirmado un aumento en la prevalencia de deficiencia de vitamina D en las formas leves de HP, que no parece deberse a un aumento en la conversión de 25(OH)D₃ a 1,25(OH)₂D₃. Las concentraciones bajas de 25(OH)D₃ en el HP leve se han asociado con una densidad mineral ósea menor en cuello femoral y radio³⁵, aunque estudios similares no han reproducido los mismos resultados³⁶.

Otros factores

Las tiazidas disminuyen la excreción urinaria de calcio y pueden producir hipercalcemia leve. Además, pueden desenmascarar un HP subyacente, que es más probable si la hipercalcemia persiste después de suspender el tratamiento o si la calcemia inicial es mayor de 12 mg/dl³⁷.

Entre un 10 y un 20% de los pacientes en tratamiento con litio pueden desarrollar hipercalcemia e hipocalciuria, y un porcentaje menor, elevación de los valores de PTH. El litio desplaza el *set-point* de la curva de calcio-PTH a la derecha, es decir, disminuye la sensibilidad de las paratiroides al calcio. Se desconoce el mecanismo exacto por el que el litio interfiere con la señalización del CaSR³⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown EM. Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev.* 1991;71:371-411.
2. Marx SJ. Medical Progress: hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med.* 2000;343:1863-75.
3. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:572-81.
4. Kifor O, Moore FD Jr, Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1598-606.
5. Cetani F, Picone A, Cerrai P, Vignali E, Borsari S, Pardi E, et al. Parathyroid expression of calcium-sensing receptor protein and in vivo parathyroid hormone-Ca(2+) set-point in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4789-94.
6. Farnebo F, Enberg U, Grimelius L, Backdahl M, Schalling M, Larsson C, et al. Tumor-specific decreased expression of calcium sensing receptor messenger ribonucleic acid in sporadic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3481-6.
7. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SJ, O'Fallon WM, Melton III LJ. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med.* 1997;126:433-40.
8. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, 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;21:171-7.
9. Palmer M, Jacobsson G, Akerstrom G, Ljunghall S. Prevalence of hypercalcemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values. *Eur J Clin Invest.* 1988;18:39-46.
10. Lundgren E, Ridefelt P, Akerstrom G, Ljunghall S, Rastad J. Parathyroid tissue in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism recruited by health screening. *World J Surg.* 1996;20:727-34.
11. Lundgren E, Rastad J, Thurffjell E, Akerstrom G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery.* 1997;126:433-40.
12. Miller BS, Dimick J, Wainess R, Burney RE. Age- and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2008;32:795-9.
13. DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism. A current perspective. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:1251-62.
14. Beard CM, Heath H III, O'Fallon W, Anderson JA, Earle JD, Melton LJ III. Therapeutic radiation and hyperparathyroidism: a case control study in Rochester, Minn. *Arch Intern Med.* 1989;149:1887-90.
15. Schneider AB, Gierlowski TV, Shore-Freedman E, Stovall M, Ron E, Lubin J. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:254-7.
16. Fujiwara S, Spoto R, Ezaki H, Akiba S, Neriishi K, Kodama K, et al. Hyperparathyroidism among atomic bomb survivors in Hiroshima. *Radiat Res.* 1992;130:372-8.
17. Colaco SM, Si M, Reiff E, Clark OH. Hyperparathyroidism alter radioactive iodine therapy. *Am J Surg.* 2007;194:323.
18. Palanisamy N, Imanishi Y, Rao PH, Tahara H, Chaganti RS, Arnold A. Novel chromosomal abnormalities identified by comparative genomic hybridization in parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1766-70.

19. Fu M, Wang C, Li Z, Sakamaki T, Pestell RG. Mini reviews: cyclin D1: normal and abnormal functions. *Endocrinology*. 2004;145:5439-47.
20. Arnold A, Shattuck TM, Mallya SM, Krebs LJ, Costa J, Gallagher J, et al. Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2002;17:N30-N36.
21. Imanishi Y, Hosokawa Y, Yoshimoto K, Schipani E, Mallya S, Papanikolaou A, et al. Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in transgenic mice. *J Clin Invest*. 2001;107:1093-102.
22. Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Guru SC, et al. Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet*. 1997;16:375-8.
23. Thakker RV. Diseases associated with the extracellular calcium-sensing receptor. *Cell Calcium*. 2004;35:275-82.
24. Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 2003;349:1722-9.
25. Marcocci C, Cetani F, Rubin MR, Silverberg SJ, Pinchera A, Bilezikian JP. Review: Parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1869-80.
26. Simonds WF, James-Newton O, Agarwal AK, Yang B, Skarulis MC, Hendy G, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characterizations of 36 kindreds. *Medicine*. 2002;81:1-26.
27. Börklund P, Akerström G, Westin G. Accumulation of nonphosphorylated beta-catenin and c-myc in primary and uremic secondary hyperparathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:338-44.
28. Börklund P, Akerström G, Westin G. An LRP5 receptor with internal deletion in hyperparathyroid tumors with implications for deregulated Wnt/ β -catenin signalling. *Plos Medicine*. 2007;4:1829-41.
29. Imura A, Tsuji Y, Murata M, Maeda R, Kubota K, Iwano A, et al. Alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science*. 2007;316:1615-8.
30. Börklund P, Krajisnik T, Akerström G, Westin G, Larsson T. Type I membrane klotho expression is decreased and inversely correlated to serum calcium in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4152-7.
31. Samander EH, Arnold A. Mutational analysis of the vitamin D receptor does not support its candidacy as a tumor suppressor gene in parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:5019-21.
32. Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2007;22:S2,V100-V104.
33. Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism in women: New York and Beijing- A tale of two Cities. *Int J Fertil Womens Med*. 2000;45:158-65.
34. Rao DS, Honasoge M, Divine GW, Phillips ER, Lee MW, Ansari MR, et al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1054-8.
35. 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;63:506-13.
36. Carnevale V, Manfredi G, Romagnoli E, DeGeronimo S, Paglia F, Pepe J, et al. Vitamin D status in female patients with primary hyperparathyroidism: Does it play a role in skeletal damage? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:81-6.
37. Wermers RA, Kearns AE, Jenkins GD, Melton LJ 3rd. Incidence and clinical spectrum of thiazide-associated hypercalcemia. *Am J Med*. 2007;120:911.
38. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, Fuleihan G el-H. Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2844-8.