



## ORIGINAL

# Aumento de los valores de PTH en la mujer con osteoporosis posmenopáusica

D. Cerdà<sup>a,\*</sup>, P. Peris<sup>b</sup>, A. Monegal<sup>b</sup>, C. Albaladejo<sup>c</sup>, M.J. Martínez de Osaba<sup>d</sup>, X. Surís<sup>a</sup> y N. Guañabens<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Reumatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España

<sup>c</sup> Unidad de Reumatología, CAP Manso, Barcelona, España

<sup>d</sup> Laboratorio Hormonal, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 3 de febrero de 2011; aceptado el 27 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 18 de mayo de 2011

## PALABRAS CLAVE

Osteoporosis  
posmenopáusica;  
PTH;  
25-OH vitamina D

## Resumen

**Objetivos:** Los valores séricos de la hormona paratiroidea (PTH) pueden estar aumentados en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Sin embargo, sus causas y repercusión clínica son poco conocidas. El objetivo de este estudio ha sido analizar la prevalencia y los procesos asociados al aumento de PTH en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

**Métodos:** Se incluyeron mujeres con osteoporosis en las que se determinaron los niveles de PTH, 25-hidroxivitamina D, el filtrado glomerular y la excreción urinaria de calcio. Se evaluó la prevalencia de valores aumentados de PTH y su relación con la deficiencia e insuficiencia de vitamina D, insuficiencia renal, hipercalciuria e ingesta de calcio deficiente, condiciones que pueden aumentar la secreción de PTH.

**Resultados:** Incluimos un total de 204 mujeres con una edad media de 64 años. Observamos valores aumentados de PTH ( $> 65 \text{ pg/ml}$ ) en un 35%. Cinco mujeres padecían un hiperparatiroidismo primario. Las mujeres con valores aumentados de PTH eran mayores ( $67 \pm 9$  años) que las mujeres con niveles de PTH normales ( $63 \pm 11$  años;  $p = 0,03$ ). La elevación de PTH se asoció a una ingesta de calcio deficiente ( $< 800 \text{ mg/24 h}$ ) en el 81% de las mujeres, a una deficiencia e insuficiencia de 25-hidroxivitamina D en el 55 y 86% respectivamente; a insuficiencia renal en el 35% y a hipercalciuria en el 17%. Las frecuencias de dichos procesos fueron similares en las mujeres con valores normales de PTH. Los valores de PTH se relacionaron con la edad ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,01$ ), pero no con los valores de 25-hidroxivitamina D o con el FG.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(D. Cerdà\).](mailto:32318mcg@comb.cat)

**Conclusiones:** Un tercio de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis presentan valores elevados de PTH. En un 10% se debe a un hiperparatiroidismo primario. La prevalencia de procesos asociados al aumento de PTH (ingesta reducida de calcio, déficit de 25-hidroxivitamina D, insuficiencia renal e hipercalciuria) es similar a la observada en mujeres con valores normales de PTH.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Postmenopausal  
osteoporosis;  
PTH;  
25-hydroxyvitamin D

## Increase of PTH in post-menopausal osteoporosis

### Abstract

**Aims:** Increased parathyroid values (PTH) serum values can be observed in postmenopausal women. However, the clinical repercussion and causes of this finding are poorly understood. This study has aimed to analyze the prevalence and conditions associated to the increased serum PTH levels in postmenopausal women with osteoporosis as well as their clinical characteristics.

**Methods:** Post-menopausal women with osteoporosis were included in the study. PTH, 25-hydroxyvitamin D (25OHD), 24-h urinary calcium, glomerular filtration rate (GFR) and calcium intake were evaluated. The prevalence of increased PTH serum values and its relationship with vitamin D deficiency and insufficiency, kidney failure, hypercalciuria and calcium intake deficiency were evaluated, these being conditions that may increase PTH secretion.

**Results:** A total of 204 postmenopausal women with osteoporosis with a mean age of 64 years were included. Increase PTH levels ( $>65 \text{ pg/ml}$ ) were observed in 35% and 5 women had primary hyperparathyroidism. Women with increased serum PTH levels were older ( $67 \pm 9$  years) were old than those with normal PTH levels ( $63 \pm 11$  years) ( $P=0.03$ ). PTH elevation was associated to calcium intake deficiency ( $<800 \text{ mg/d}$ ) in 81% of the women, to a vitamin D deficiency and insufficiency in 55% and 86%, respectively, renal insufficiency in 35% and hypercalciuria in 17% of the patients. These values, however, did not differ when compared with patients with normal PTH serum levels. Serum PTH levels were related to age ( $r=0.19$ ,  $P=0.01$ ) but not to 25OHD or GFR values.

**Conclusions:** One third of the post-menopausal women with osteoporosis had elevated PTH levels. This was due to primary hyperparathyroidism in 10%. The prevalence of conditions associated to the increase in PTH (reduced calcium intake, 25-hydroxyvitamin D, renal failure and hypercalciuria) is similar to that observed in women with normal PTH values.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

En la posmenopausia, además del cese hormonal, pueden coexistir otros procesos que contribuyen de forma adicional a la pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) y por tanto, al aumento del riesgo de fractura<sup>1-3</sup>. Así, entre un 20 y un 30% de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis presentan causas secundarias de pérdida de DMO<sup>4,5</sup>. El hiperparatiroidismo primario es una causa secundaria relativamente frecuente de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y su prevalencia es del orden del 2,1%<sup>6</sup>. Asimismo la presencia de hiperparatiroidismo normocalcémico<sup>7</sup> es un hallazgo frecuente en este grupo de mujeres con una prevalencia que oscila entre el 10 y el 50%<sup>8-11</sup>.

Si bien la mayoría de los estudios indican que el aumento de los valores de PTH se debe principalmente a un déficit de vitamina D<sup>8-13</sup>, otros estudios no han confirmado claramente dicha relación<sup>14</sup>. La disponibilidad y el uso generalizado de la determinación de PTH explicarían, parcialmente, el incremento de la identificación del hiperparatiroidismo normocalcémico. No obstante, para su diagnóstico se recomienda descartar otras causas que puedan ocasionar un aumento de PTH como el déficit de

vitamina D, la insuficiencia renal o la hipercalciuria entre otros<sup>7</sup>.

Independientemente de la causa asociada al incremento de PTH, este factor parece tener un papel adicional en la magnitud de la pérdida de DMO. De hecho, las pacientes con déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario tienen valores inferiores de DMO al compararlas con las que presentan valores normales de PTH<sup>11,15</sup>.

Nosotros también hemos observado que alrededor de un 35% de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis presentan valores elevados de PTH<sup>16</sup>. Por ello, el objetivo de este estudio ha sido analizar las características clínicas y los procesos asociados a un aumento de PTH en esta población.

## Pacientes y métodos

Estudio transversal en el que incluimos consecutivamente a 204 pacientes con un rango de edad de 43-88 años (media:  $64,9 \pm 10$  años), derivadas a una consulta de patología metabólica ósea en el período de un año para valorar el diagnóstico y/o tratamiento de osteoporosis posmenopáusica. Ninguna paciente presentaba una causa secundaria

## ¿Qué sabemos?

Con cierta frecuencia la hormona paratiroidea (PTH) se encuentra elevada tras la menopausia. Este hecho puede deberse a diversas patogenias.

## ¿Qué aporta este estudio?

Un tercio de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis presentan niveles de PTH elevados, pero solo un 10% padece un hiperparatiroidismo primario. En el resto se identifican otras causas como una alimentación deficitaria de calcio, insuficiencia de vitamina D, hipercalciuria e insuficiencia renal.

Los editores

evidente de osteoporosis. El tratamiento con glucocorticoïdes u otros fármacos asociados al desarrollo de osteoporosis, o el antecedente de malabsorción intestinal, artritis inflamatoria, hipertiroidismo o de otras enfermedades asociadas al desarrollo de osteoporosis, fueron considerados criterios de exclusión. Ninguna paciente había recibido tratamiento con bisfosfonatos en el último año; raloxifeno, calcitonina o tratamiento hormonal sustitutivo en los últimos 6 meses, o calcio y vitamina D en los últimos tres meses. A todas las pacientes se les realizó una anamnesis completa con especial referencia a factores de riesgo de osteoporosis<sup>17</sup>, presencia de fracturas previas, edad de menopausia, ingesta de calcio en dieta, antecedentes de litiasis renal, consumo enólico actual o previo, hábito tabáquico y antecedentes familiares de fractura. Asimismo se determinó el peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC) expresado en kg/m<sup>2</sup>.

A todas las pacientes se les realizó una radiografía de columna dorso-lumbar lateral para evaluar la presencia de fracturas vertebrales. Se determinó la densidad mineral ósea de columna lumbar (L2-L4) y fémur proximal (cuello femoral y fémur total) mediante densitometría ósea (Lunar Prodigy). En función de la medición de la densidad mineral ósea, según los criterios de la OMS, se estableció el diagnóstico de osteoporosis (escala T < -2,5), considerando el menor valor detectado en cualquiera de las tres localizaciones<sup>16</sup>.

El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital.

## Determinaciones bioquímicas y hormonales

Se realizó una analítica básica a todas las pacientes que incluía calcio y fósforo sérico, función renal, hemograma completo, proteinograma y calciuria en orina de 24 horas, así como un estudio hormonal que incluía PTH y 25 hidroxivitamina D (25-OHD) (mediante inmuunoquimioluminiscencia de Liasun DiaSorin). El N-telopéptido del colágeno tipo I (NTx) se obtuvo en la segunda orina de la mañana recogida entre las 8 y las 10 de la mañana (determinado por ELISA; Ostex, Seattle, WA, USA) y los resultados se expresaron en función de la excreción de creatinina. El filtrado glomerular (FG) se estimó en todas las pacientes mediante la fórmula de

Cockcroft-Gault<sup>18</sup>. Se consideró que la PTH estaba elevada cuando los valores fueron mayores de 65 pg/mL.

En todas las pacientes se analizaron de forma individualizada los procesos más frecuentes asociados al aumento de PTH: presencia de una deficiencia o insuficiencia de vitamina D (25-OHD < 20 ng/ml y < 30 ng/ml, respectivamente)<sup>19</sup>; presencia de insuficiencia renal (FG < 60 ml/min)<sup>7</sup>; hipercalciuria (> 250 mg/24h)<sup>20</sup> o existencia de una ingesta baja de calcio en la dieta (ingesta de calcio < 800 mg/día)<sup>21</sup>.

El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario se realizó en base a la presencia de valores aumentados de PTH y de calcio (>10,5 mg/dL).

El rango de normalidad de los parámetros bioquímicos y hormonales fue suministrado por el laboratorio de referencia.

## Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como medias y desviaciones estándar (DE) y para el análisis se han utilizado la *t* de Student y la prueba de Kruskal-Wallis. La Chi-cuadrado se ha utilizado para analizar las diferencias entre proporciones y la correlación de Pearson y el análisis de regresión múltiple para evaluar las correlaciones entre variables. Se ha considerado una *p* < 0,05 como estadísticamente significativa. El análisis estadístico se ha realizado con la versión SPSS, versión 14.0.

## Resultados

Se incluyeron un total de 204 mujeres con osteoporosis posmenopáusica con una edad media de 64,9 ± 10 (rango: 43-88). El 52% referían antecedentes de fracturas por fragilidad y un 28% presentaban fracturas vertebrales en las radiografías de columna dorso-lumbar. Las características clínicas de las pacientes han sido previamente descritas<sup>16</sup>.

Setenta y cuatro pacientes (35%) presentaban valores elevados de PTH (> 65 pg/ml). Cinco de estas pacientes cumplían criterios de hiperparatiroidismo primario (incremento de los valores de PTH e hipercalcemia): tres fueron intervenidas quirúrgicamente confirmándose la presencia de un adenoma paratiroideo y en las dos restantes se confirmó la presencia de un adenoma paratiroideo mediante estudios de imagen que incluían ecografía de paratiroides y gammagrafía <sup>99m</sup>Tc-sestamibi. Las características clínicas, analíticas y densitométricas de las pacientes con y sin aumento de valores de PTH se muestran en la tabla 1. Las mujeres con osteoporosis y aumento de PTH tenían una edad superior (67 ± 9 años) a las mujeres con PTH normal (63 ± 11 años; *p* = 0,03). El IMC medio fue más elevado en aquéllas (26,1 ± 4 kg/m<sup>2</sup>) que en éstas (24,8 ± 4 kg/m<sup>2</sup>; *p* = 0,03); excepto por una menor calciuria (153,6 ± 99 vs. 192,5 ± 130; *p* = 0,03) observado en las mujeres con valores aumentados de PTH, que atribuimos al aumento de la reabsorción tubular de calcio que produce la PTH<sup>22</sup>, no hallamos diferencias significativas entre ambos grupos al analizar el resto de variables (25-OHD, N-telopéptido del colágeno tipo I y FG). Tampoco se observaron diferencias en la prevalencia de fracturas entre las mujeres posmenopáusicas con

**Tabla 1** Características clínicas de 204 mujeres con osteoporosis posmenopáusica clasificadas en función de los valores de la hormona paratiroidea<sup>a</sup>

	PTH > 65 pg/ml	PTH < 65 pg/ml	Valor p
Edad (años)	67 ± 9	63 ± 11	0,03
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,1 ± 4	24,8 ± 4	0,03
Ingesta de calcio (mg/24 h)	544 ± 237	623 ± 323	ns
Ingesta de cálcio < 800 mg/24 h	81%	72%	ns
PTH (pg/mL)	86,7 ± 2,3	45,8 ± 11	< 0,0001
25-OHD (ng/mL)	20,7 ± 9,3	21,2 ± 9,7	ns
25-OHD < 20 ng/mL	55%	57%	ns
25-OHD < 30 ng/mL	86%	80%	ns
FG (ml/min)	65,8 ± 19	66,3 ± 17	ns
FG < 60 ml/min	35%	35%	ns
NTx (nM/mM)	65,8 ± 31	63 ± 34	ns
Calciuria (mg/24 h)	153,6 ± 99	192,5 ± 130	0,003
Calciuria > 250 mg/24 h	17%	22%	ns
DMO lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	0,838 ± 0,1	0,832 ± 0,1	ns
Escala-T lumbar	-2,9 ± 0,9	-2,9 ± 0,9	ns
Cuello femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0,696 ± 0,1	0,725 ± 0,1	ns
Escala-T cuello femoral	-2,2 ± 0,9	-2,0 ± 0,7	ns
DMO fémur total	0,704 ± 0,1	0,722 ± 0,1	ns
Escala-T fémur total	-2,1 ± 1	-2,0 ± 0,7	ns
Fracturas (%)	53	50	ns

DMO: densidad mineral ósea; FG: filtrado glomerular estimado con la ecuación de Cockcroft-Gault<sup>18</sup>; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo; NTx: telopeptido aminoterminal del colágeno tipo I; PTH: hormona paratiroidea; 25-OHD: 25-hidroxivitamina D.

<sup>a</sup> Los valores se expresan como media ± DE.

osteoporosis que además tenían o no valores aumentados de PTH.

Cuando se analizaron los procesos asociados (deficiencia o insuficiencia de vitamina D, hipercalciuria, insuficiencia renal, baja ingesta de calcio) en ambos grupos de mujeres tampoco se observaron diferencias significativas (**tabla 1**). La insuficiencia (86%) y la deficiencia de vitamina D (55%) fueron muy frecuentes en las pacientes con valores elevados de PTH, pero también en las mujeres con valores normales de PTH. De forma similar, la presencia de insuficiencia renal (FG < 60 ml/min), hipercalciuria e ingesta deficiente de calcio fueron hallazgos frecuentes y con resultados similares en ambos grupos (**tabla 1**). Al analizar el número y tipo de proceso asociado que puede aumentar los niveles de PTH, tampoco observamos diferencias entre ambos grupos. Así, mientras el 41 y el 25% de las pacientes con valores de PTH > 65 pg/ml tenían dos y tres procesos asociados, respectivamente, el 45 y el 20% de las enfermas con una PTH < 65 pg/ml también presentaban dos y tres procesos asociados. Estos resultados fueron independientes del tipo de proceso asociado. Se excluyeron otras causas secundarias de aumento de valores de PTH como el uso de diuréticos tiacídicos o litio. Una paciente con valores altos de PTH fue diagnosticada de celiaquía.

Los valores de PTH se relacionaron con la edad ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,01$ ) pero no con los valores de 25-OHD o el FG. Tampoco se observó relación cuando estos parámetros fueron analizados según la edad (mujeres > o < de 65 años) o al excluir las pacientes con FG < 60 ml/min. La edad fue el principal factor relacionado con los valores de PTH en el análisis de regresión lineal ( $p = 0,004$ ).

## Discusión

Los resultados de este estudio muestran que las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis frecuentemente presentan un aumento de los valores séricos de PTH. Sin embargo, a pesar de que los procesos asociados como el déficit de vitamina D, insuficiencia renal, hipercalciuria y baja ingesta de calcio fueron frecuentes en estas pacientes, las prevalencias fueron inesperadamente similares a las observadas en mujeres con valores normales de PTH. Además, estas alteraciones no se relacionaron con los valores séricos de esta hormona y fue la edad el principal factor asociado.

En nuestro estudio una cuarta parte de mujeres con osteoporosis tenían valores elevados de PTH. Es interesante que a pesar de que no se encontró una relación entre las concentraciones séricas de vitamina D y PTH, el déficit de esta vitamina fue muy frecuente en las mujeres con aumento de PTH. De hecho, más del 80% de las pacientes mostraron una insuficiencia de vitamina D siendo este porcentaje similar en las pacientes con y sin valores aumentados de PTH. La mayoría de los estudios han mostrado una elevada prevalencia de un déficit de vitamina D en la población general y actualmente se considera una condición universal<sup>8,23</sup>. A pesar de que en nuestro estudio no observamos una correlación significativa entre estos dos parámetros, no se puede descartar que la deficiencia de vitamina D desempeñe un papel patogénico en el aumento de la PTH asociada a la osteoporosis. De hecho, se ha sugerido que el déficit de vitamina D podría favorecer la aparición de un hiperparatiroidismo primario<sup>8,24,25</sup>, habiéndose descrito una deficiencia de esta vitamina en el 75% de estos pacientes<sup>10</sup>.

Es posible que las características de nuestras pacientes, todas ellas con osteoporosis, hayan influido en los resultados de este estudio. En consonancia con nuestros resultados, Aguado et al<sup>14</sup> no observaron una relación significativa entre los valores séricos de vitamina D y PTH en individuos con osteoporosis y Sahota et al<sup>26</sup> mostraron una respuesta inhibida de la PTH en pacientes con osteoporosis y déficit de vitamina D. En nuestro estudio, de forma similar a otras series, la edad fue la variable clínica asociada a unos valores aumentados de PTH<sup>11,27</sup>. Otras causas que pueden aumentar los niveles de PTH como la insuficiencia renal o la hipercalciuria también fueron frecuentes en las pacientes estudiadas (37 y 20%, respectivamente). De nuevo, ambas alteraciones estuvieron presentes en igual proporción de pacientes con y sin valores elevados de PTH, y no se relacionaron con los valores séricos de PTH. Estos datos confirman la elevada prevalencia de estos procesos en mujeres con osteoporosis posmenopáusica. Además, indican la dificultad de su evaluación, especialmente en los casos de hiperparatiroidismo primario normocalcémico, que representa el 23-28% de los casos de hiperparatiroidismo primario<sup>6,28,29</sup>. En nuestro estudio un 10% de las pacientes con valores altos de PTH tenían un hiperparatiroidismo primario confirmado por cirugía y/o por pruebas de imagen.

Sea cual sea el mecanismo relacionado con los valores elevados de PTH, esta circunstancia parece influir en la gravedad de la osteoporosis. Así, hemos observado que aquellas mujeres con una disminución de la densidad mineral ósea más acusada (escala Z < -2 en fémur), tenían unos valores de PTH más elevados: alrededor del doble. Además, observamos una correlación significativa inversa entre los valores de los de PTH y la densidad mineral ósea<sup>16</sup>. Estudios observacionales en pacientes con hiperparatiroidismo primario han mostrado una mayor pérdida de la densidad mineral ósea en el hueso cortical<sup>28,30-33</sup>. En mujeres posmenopáusicas los valores séricos de PTH también se han relacionado con la densidad mineral ósea en esta localización<sup>11</sup>. Recientemente se ha observado que el aumento de PTH especialmente cuando coincide con un déficit de vitamina D, se asocia a un incremento del riesgo de fractura en la mujer posmenopáusica<sup>34</sup>. De ahí la necesidad de que los niveles de 25-hidroxivitamina D sean adecuados<sup>35</sup>.

Si bien la ausencia de relación entre los valores de PTH y el resto de condiciones analizadas como los valores séricos de vitamina D podría considerarse un hallazgo negativo, la existencia de estudios previos que confirman en parte estos resultados apoya la necesidad de conocer esta situación en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La principal fortaleza de este trabajo es haber podido identificar procesos asociados al aumento de PTH en mujeres con osteoporosis posmenopáusicas que no seguían tratamiento antiosteoporótico. Los resultados obtenidos apoyan claramente la necesidad de una mejor valoración de estas mujeres.

En conclusión, las mujeres con osteoporosis posmenopáusica tienen con frecuencia valores aumentados de PTH y un 10% de éstas padecen un hiperparatiroidismo primario. La elevada prevalencia y concomitancia de procesos patológicos asociados, como el déficit de vitamina D o la insuficiencia renal, que pueden contribuir al aumento de esta hormona,

hacen difícil una clasificación diagnóstica única, por lo que es importante: 1. Ofrecer un estudio global diagnóstico y patogénico de la osteoporosis, y 2. Monitorizar su evolución para valorar la respuesta al tratamiento.<sup>36,37</sup>

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
- Fitzpatrick L. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:453-68.
- Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, Bauer DC, Cummings SR. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005;16:534-40.
- Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinska R, Meier D, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4431-7.
- Deutschmann HA, Weger M, Weger W, Kotanko P, Deutschmann MJ, Skrabal F. Search for occult secondary osteoporosis: impact of identified possible risk factors on bone mineral density. *J Intern Med*. 2002;252:389-97.
- Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, Akerstrom G. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery*. 1997;21:287-94.
- Eastell R, Arnold A, Brandi L, 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.
- Weaver S, Doherty DB, Jiménez C, Perrier ND. Peer-reviewed, evidence-based analysis of vitamin D and primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2009;33:2292-302.
- Quesada JM, Sosa M. Vitamina D: más allá del tratamiento de la osteoporosis. *Rev Clin Esp*. 2008;208:173-4.
- Sahota O, Gaynor K, Harwood RH, Hosking DJ. Hypovitaminosis D and functional hypoparathyroidism - the NoNoF (Nottingham Neck of Femur) study. *Age Ageing*. 2001;30:467-72.
- Von Mühlen DG, Greenglade GA, Garland CF, Wan L, Barrett Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: The Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int*. 2005;16:1721-6.
- Pepe J, Romagnoli E, Nofroni I, Pacitti MT, De Geronimo S, Letizia C, et al. Vitamin D status as the major factor determining the circulating levels of parathyroid hormone: a study in normal subjects. *Osteoporos Int*. 2005;16:805-12.
- Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, López-Rodríguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2001;16:1408-15.
- Aguado P, del Campo MT, Garcés MV, González-Casaus ML, Bernad M, Gijón-Baños J, et al. Low vitamin D levels in outpatients postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2000;11:739-44.
- Sahota O, Mundey MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone*. 2004;35:312-9.
- Cerdà Gabarri D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martínez MA, Muxí A, et al. Search for hidden secondary causes

- in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause.* 2010;17:135–9.
17. González Macías J, Jodar E, Muñoz M, Díez Pérez A, Guañabens N, Fuster E. Factores de riesgo de la osteoporosis en mujeres atendidas en Atención Primaria y en consultas hospitalarias. Estudio OPINHO-PC. *Rev Clin Esp.* 2009;209:319–24.
  18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
  19. Dawson-Hughes BN, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16:713–6.
  20. Bushinsky DA. Calcium Nephrolithiasis. En: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone disorders of mineral metabolism.* 6.<sup>a</sup> ed. Washington: ASBMR; 2006. p. 456–60.
  21. McKane WR, Khosla S, Egan KS, Robins SP, Burritt MF, Riggs BL. Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1699–703.
  22. Nissenson RA, Jüppner H. Parathyroid hormone. En: Rosen CJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 7.<sup>a</sup> ed. Washington: ASBMR; 2008. p. 123–7.
  23. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–81.
  24. Rao DS, Agarwal G, Talpos GB, Phillips ER, Bandeira F, Mishra SK, et al. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N75–80.
  25. Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2007;22 Suppl 2:V100–4.
  26. Sahota O, Mundey MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone.* 2004;35:312–9.
  27. Arabi A, Baddoura AA, El-Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Age but not gender modulates the relationship between PTH and vitamin D. *Bone.* 2010;47:408–12.
  28. Monchick JM, Gorgun E. Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with osteoporosis. *Surgery.* 2004;36:1242–6.
  29. 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.
  30. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by Cockcroft Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res.* 2005;20:2105–15.
  31. Rubin MR, Bilezikian JP, Mc Mahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3462–70.
  32. Lowe H, McMahon J, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3001–5.
  33. Siilin H, Rastad J, Ljunggren O, Lundgren E. Disturbances of calcium homeostasis consistent with mild primary hyperparathyroidism in premenopausal women and associated morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:47–53.
  34. Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, 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.
  35. Pérez Castrillón JL. Prevención de fracturas no vertebrales con vitamina D oral y dosis dependencia. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. *Rev Clin Esp.* 2010;210:42–3.
  36. Sosa Hernández M, Gómez de Tejada Romero MJ. La medicina basada en la evidencia y los fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis. Papel del calcio y la vitamina D. *Rev Clin Esp.* 2009;209:25–36.
  37. Moro-Álvarez MJ, Blázquez Cabrera JA. Osteoporosis en el varón. *Rev Clin Esp.* 2010;210:342–9.