


Prevalência de doença óssea e litíase renal em pacientes com hiperparatireoidismo primário

Prevalence of bone disease and renal lithiasis in patients with primary hyperparathyroidism

Anna Caroline dos Santos Moreira Bevenuto¹, Luciana Neves Cosenso Martin¹, Antonio Carlos Pires¹

RESUMO

Introdução: O diagnóstico do hiperparatireoidismo primário (HPTP) melhorou nos últimos anos, identificando-se a forma assintomática com hipercalcemia leve e a normocalcêmica, com níveis normais de cálcio. **Objetivo:** identificar o perfil epidemiológico e estabelecer a prevalência de doença óssea e litíase renal em pacientes com HPTP atendidos no ambulatório de um centro de atendimento terciário à saúde no estado de São Paulo, Brasil. **Métodos:** Análise retrospectiva dos prontuários de pacientes atendidos no ambulatório no período de julho de 2015 a junho de 2016 com diagnóstico de HPTP (44 pacientes). Considerando a presença de hipercalcemia, foram caracterizados dois grupos de pacientes: com hipercalcemia (n=36) e com normocalcemia (n=8). Os exames laboratoriais e de imagem foram avaliados. **Resultados:** O grupo hipercalcêmico mostrou média de idade superior à do normocalcêmico e menor função renal. A diminuição da massa óssea esteve presente em ambos os grupos hipercalcêmico e normocalcêmico com prevalência de 82% e 62,5% e de osteoporose de 57,6% e 37,5%, respectivamente. A litíase renal, analisada por ultrassom renal, foi identificada em 42% e do grupo hipercalcêmico e em 66,6% do grupo normocalcêmico. **Conclusão:** a osteoporose e a litíase renal são frequentes no HPTP, tanto na forma hipercalcêmica como normocalcêmica. Abordagem adequada dos portadores dessa morbidade pode prevenir complicações ósseas e renais.

Palavras-chave: Osteoporose; Hiperparatireoidismo Primário, Nefrolitíase.

ABSTRACT

Introduction: The diagnostic of primary hyperparathyroidism (PHPT) improved lately identify the asymptomatic and normocalcemic form characterized by mild hypercalcemia and normal serum calcium, respectively. **Objective:** to identify the epidemiologic profile and establish the prevalence of bone disease and renal lithiasis in patients with primary hyperparathyroidism treated at a tertiary outpatient center at Sao Paulo state, Brazil. **Methods:** retrospective analysis of the medical records of patients treated at the outpatient clinic from July 2015 to June 2016 with diagnosis of PHPT (44 patients). Considering the presence of hypercalcemia, two groups of patients were characterized: with hypercalcemia (n=36) and normocalcemia (n=8). Data from laboratory and imaging tests were evaluated. **Results:** The hypercalcemic group showed a mean age higher and a lower kidney function than the normocalcemic one. The low bone mass was present in both groups hypercalcemic and normocalcemic with prevalence of 82% and 62.5% and osteoporosis of 57.6% and 37.5%, respectively. Renal lithiasis, analyzed by renal ultrasound, was identified in 42% and 66.6% of the hypercalcemic and normocalcemic groups, respectively. **Conclusion:** osteoporosis and renal lithiasis are frequent in HPTP in both hypercalcemic and normocalcemic forms. Appropriate approach to patients with this morbidity can prevent bone and kidney disorders.

Keywords: Osteoporosis, Hyperparathyroidism, Primary, Nephrolithiasis.

Contribuição dos autores: ACSMB coleta, tabulação e redação do manuscrito. LNCM delineamento do estudo, orientação do projeto, discussão dos achados, etapas de execução e elaboração do manuscrito. ACP discussão dos achados e etapas de execução.

Contato para correspondência:
Luciana Neves Cosenso Martin

E-mail:
luciana-martin@uol.com.br

Conflito de interesses: Não

Financiamento: bolsa PIBIC/FAMERP

Recebido: 04/02/2020
Aprovado: 13/12/2021



INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo primário (HPTP) é uma das doenças endócrinas mais comuns. Seu diagnóstico clínico mudou drasticamente nos últimos 40 anos, principalmente pelo desenvolvimento de técnicas de dosagem de cálcio sérico no início dos anos 1970, tornando-se possível a introdução da determinação do cálcio sérico na triagem bioquímica de rotina. Consequentemente, foi facilitada a identificação de um grande número de pacientes "assintomáticos"¹⁻³. O espectro de mudança do diagnóstico de HPTP em todo o mundo tem levado a uma descoberta controversa:

a existência de HPTP normocalcêmico. Os pacientes com esta condição são assintomáticos e apresentam altos níveis do paratormônio (PTH) com níveis normais de cálcio³.

A produção excessiva de PTH tem como consequência o HPTP, que é causado por distúrbio funcional de uma ou mais glândulas paratireoides, em um indivíduo com função renal normal. Esse hormônio atua na descalcificação óssea, o que eleva os níveis séricos de cálcio no sangue, gerando um quadro de hipercalcemia. Em geral, a causa mais comum de HPTP é o desenvolvimento de um tumor em uma das glândulas paratireoides.

Tais tumores ocorrem com frequência muito maior em mulheres, em comparação a homens ou crianças, e essa predisposição diferenciada do desenvolvimento tumoral se deve, principalmente, ao estímulo das glândulas paratireoides por gestação e lactação⁴.

O HPTP constitui a causa mais comum diagnosticada ambulatorialmente de aumento do cálcio (hipercalcemia) e deve sempre ser considerada como diagnóstico diferencial em todos os casos de hipercalcemia, embora haja muitas causas como intoxicação por vitamina D, o uso de diuréticos tiazídicos e lítio e doenças malignas⁵. Pode ocorrer em qualquer idade, porém, é mais frequente entre os 40 e 65 anos e mostra-se pouco frequente na adolescência e menos ainda na infância⁶.

A forma de apresentação clássica sintomática da doença caracteriza-se por doença óssea (osteíte fibrosa cística), cálculo renal (nefrolitíase) e síndromes neuropsiquiátricas, associada com hipercalcemia grave⁷. A forma assintomática é caracterizada por hipercalcemia leve e ausência de envolvimento ósseo e renal. Os pacientes com HPTP assintomático podem apresentar sintomas vagos ou inespecíficos, tais como fraqueza muscular, cansaço fácil, depressão, distúrbios da memória e desidratação⁷.

Recentemente, vários autores descrevem HPTP em pacientes que apresentam níveis séricos de cálcio normal e níveis elevados de PTH, sendo a faixa deste hormônio considerada normal de 15 a 65 pg/ml. Esse novo fenótipo é definido como HPTP normocalcêmico, sendo fundamental a exclusão de causas de hiperparatireoidismo secundário para diagnóstico adequado. Assim, o diagnóstico de HPTP normocalcêmico segue os seguintes critérios: nível sérico de 25 hidróxi-vitamina D acima de 30 ng/mL; ausência de uso de bifosfonatos, diuréticos tiazídicos, anticonvulsivantes ou lítio; presença de filtração glomerular acima de 60 mL/min (MDRD); ausência de outras doenças ósseas, doenças hepáticas ou doenças gastrointestinais associadas a má absorção³. Embora o HPTP normocalcêmico seja caracterizado como assintomático, estudo recente demonstrou prevalência de urolitíase semelhante à do HPTP hipercalcêmico⁸. Outro estudo relata que houve progressão para hipercalcemia em 19% dos pacientes normocalcêmicos inicialmente, sendo a maioria dentro de 2 anos⁹.

A cirurgia é a única forma definitiva de tratamento do HPTP, porém, nos casos assintomáticos, nem sempre é necessária e deve seguir as diretrizes para pacientes com HPTP assintomático¹⁰. Em nosso meio, a forma clássica de apresentação do HPTP ainda é bastante comum, com doença óssea grave e litíase renal de repetição, que são as complicações mais frequentes. Estudo recente demonstrou a prevalência de osteoporose de 62,9%, de litíase renal de 55% e de fraturas vertebrais de 35,1%. Não houve diferença na prevalência de fratura vertebral e osteoporose entre os grupos de pacientes sintomáticos e assintomáticos. Porém, a litíase renal foi mais prevalente no grupo sintomático¹¹.

Pretende-se com o estudo, identificar o perfil epidemiológico dos pacientes com HPTP e estabelecer a prevalência da doença óssea e litíase renal em pacientes com HPTP hipercalcêmico e normocalcêmico atendidos no ambulatório de metabolismo do cálcio de um centro de atenção terciária à saúde do estado de São Paulo, Brasil.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo baseado em análise dos prontuários de pacientes atendidos no período de julho de 2015 a junho de 2016

com diagnóstico de HPTP no ambulatório do metabolismo do cálcio do Hospital de Base de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, protocolo CAAE: 67870617.1.0000.5415.

Um total de 264 pacientes diferentes consultaram no período analisado. Os pacientes com diagnóstico conclusivo ou em investigação de "Hiperparatireoidismo", "Hiperparatireoidismo primário", "Hiperparatireoidismo secundário" e "Osteoporose" entraram para a amostra do estudo (total de 75 pacientes). Foram avaliados os dados de exames laboratoriais, exames de imagem e sintomas relacionados ao HPTP por meio da história clínica descrita no prontuário. Dados que estavam faltando foram coletados nos prontuários atualizados posteriormente nas consultas de retorno ao longo de julho de 2016 a dezembro de 2018. Os dados foram analisados comparativamente e de acordo com a evolução da doença foi possível completar os diagnósticos, confirmar os diagnósticos já estabelecidos e classificá-los em subgrupos. No final, no período de estudo, foram identificados 44 pacientes com hiperparatireoidismo primário.

Os exames laboratoriais avaliados foram: níveis séricos de cálcio total, cálcio ionizado, creatinina, 25 hidroxivitamina D, PTH e dosagem de cálcio na urina de 24 horas. Avaliação do PTH por eletroquimioluminescência (valor de referência 15 a 65 pg/mL). Os exames de imagem avaliados foram: ultrassom de rins e vias urinárias para avaliar a presença de litíase renal; densitometria mineral óssea de coluna lombar e fêmur para avaliar doença óssea caracterizada por osteopenia ou osteoporose de acordo com as diretrizes¹²; radiografia de coluna torácica e lombar para avaliar a presença de fraturas. Os exames de imagem, tais como ultrassom cervical e cintilografia de paratireoides com sestamibi, destinados para localizar as glândulas paratireoides aumentadas também foram avaliados. Os pacientes submetidos à cirurgia de paratireoide foram identificados e análise posterior foi realizada para avaliar o tipo de cirurgia, o laudo histopatológico e a evolução clínica e laboratorial após o procedimento.

A análise estatística foi realizada com o Software SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 24, IBM Corporation, NY, USA). Foi feita análise estatística descritiva para caracterização da distribuição e foram calculados e apresentados: média, mediana, desvio-padrão, valores mínimo e máximo. A comparação entre os grupos de HPTP com hipercalcemia e normocalcemia foi realizada utilizando o teste não paramétrico Mann Whitney. Foi admitido erro de 5% para nível de significância para $P < 0,05$.

RESULTADOS

Entre os 75 pacientes identificados com hiperparatireoidismo, 44 pacientes apresentaram critérios de hiperparatireoidismo primário, após excluídas as causas de hiperparatireoidismo secundário. De acordo com a presença de hipercalcemia, os pacientes foram classificados em 2 grupos: um com hipercalcemia ($n=36$) e o outro com normocalcemia ($n=8$). A prevalência de HPTP normocalcêmico foi de 18,2% para o total de hiperparatireoidismo primário. O grupo HPTP hipercalcêmico demonstrou média de idade superior ao normocalcêmico. (Tabela 1). Além disso, as concentrações séricas de cálcio total e creatinina foram maiores no grupo hipercalcêmico, porém não houve diferença entre os grupos em relação a PTH, vitamina D e parâmetros de DMO (Tabela 1).

Tabela 1. Parâmetros demográficos, laboratoriais e de densitometria óssea de pacientes atendidos no ambulatório de metabolismo do cálcio, do Hospital de Base de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil, no período de julho de 2015 a junho de 2016.

Característica	HPTP* hipercalcêmico	HPTP* normocalcêmico
Idade (anos)	66 (32-83)	59 (53-65)†
Ca, mg/dl	11,1 (10,3-14)	9,4 (9,2-9,6) ‡
Creatinina, mg/dl	1,04 (0,65-1,48)	0,73 (0,57-1,03) ‡
PTH, pg/ml	105 (54-376)	92 (66-96)
25 OH vit D, ng/ml	30 (10-63)	36 (30-110)
Ca 24 h, mg/24h	188 (8-214)	41 (32-51)
DMO coluna L1-L4	0,996 (0,789 a 1,188)	1,041 (0,820 a 1,278)
T score L1-L4	-2,010 (-3,250 a -0,650)	-1,147 (-3,216 a 0,902)
DMO fêmur total	0,856 (0,688 a 1,010)	0,841 (0,662 a 1,048)
T score fêmur total	-1,501 (-0,233 a -2,678)	-1,324 (-0,321 a -2,898)
DMO rádio	0,624 (0,530 a 0,740)	0,658 (0,532 a 0,819)
T score rádio	-2,628 (-1,499 a -3,628)	-2,246 (-0,624 a -3,724)

*Os valores apresentados correspondem à mediana (mínimo e máximo). HPTP: hiperparatireoidismo primário; Ca: cálcio sérico; PTH: paratormônio, 25 OH vit D: 25 hidroxivitamina D, Ca 24 h: cálcio na urina de 24 horas; DMO: densidade mineral óssea. Na comparação entre os grupos hipercalcêmico e normocalcêmico, † e ‡ indicam $p = 0,006$ e menor que $0,005$, respectivamente.

A maioria dos pacientes com HPTP hipercalcêmico apresentou diminuição da massa óssea (82%), com predomínio de osteoporose (57,6%). O grupo normocalcêmico apresentou diminuição da DMO em 62,5% dos pacientes, com presença de osteoporose em 37,5%. A fratura de coluna demonstrou baixa prevalência em ambos os grupos, porém a avaliação desse parâmetro foi prejudicada devido à baixa realização de exames de imagem da coluna (Tabela 2). A litíase renal, analisada por US renal, foi identificada em 42% dos pacientes do grupo hipercalcêmico e em 66,6% do grupo normocalcêmico. A dosagem de cálcio na urina de 24 horas foi realizada em torno de 30% dos pacientes de ambos os grupos e mostrou-se aumentada em somente 20% do grupo hipercalcêmico e normal no grupo normocalcêmico. (Tabela 2)

Tabela 2. Alterações ósseas, renais e da cintilografia de paratireoide, de pacientes com HPTP avaliados no ambulatório de metabolismo do cálcio, do Hospital de Base de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil, no período de julho de 2015 a junho de 2016.

Exame	HPTP hipercalcêmico N = 36 pacientes	HPTP normocalcêmico N = 8 pacientes
DMO (coluna, fêmur ou rádio distal)	33 pacientes	8 pacientes
	19(57,6%) - osteoporose	3 (37,5%) - osteoporose
	8 (24,2%) - osteopenia	2 (25%) - osteopenia
	6 (18%) - normal	3 (37,5%) - normal
Raio X ou Ressonância de Coluna	11 pacientes	4 pacientes
	1 fratura de coluna (9%)	1 fratura (25%)
Ultrassom de rins e vias urinárias	19 pacientes	3 pacientes
	8 litíases renal (42,1%)	2 litíases renal (66,6%)
Calciúria (urina de 24 horas)	11 pacientes	2 pacientes
	calciúria > 300 mg/24h – 2 pacientes (20%)	calciúria > 300 mg/24h – nenhum
Cintilografia paratireoide	25 pacientes	3 pacientes
	9 adenomas paratireoide inferior direita (36%)	3 normais (100%)
	5 adenomas paratireoide inferior esquerda (20%)	
	1 hiperplasia paratireoide (2,5%)	
	1 adenoma paratireoide superior e inferior direita	
	2 adenomas paratireoide superior direita (5%)	
	7 normais (28%)	

A cintilografia de paratireoide foi realizada em 25 pacientes com hipercalcemia e demonstrou aumento de uma ou mais paratireoides em 72% dos casos, com maior prevalência da paratireoide inferior direita (36%). Entretanto, no grupo normocalcêmico, apenas 3 pacientes, entre 8, realizaram o exame, que foi normal em todos os pacientes do grupo normocalcêmico.

DISCUSSÃO

O HPTP é uma das doenças endócrinas mais comuns. Com o maior acesso a exames laboratoriais de rotina, incluindo a dosagem sérica de cálcio, o diagnóstico da forma de apresentação clínica assintomática tornou-se mais comum⁷, em contraste com a forma de apresentação clássica, caracterizada por doença óssea importante e litíase renal. Na prática clínica, a ocorrência de HPTP normocalcêmico tem aumentado e vários estudos demonstram que a prevalência de complicações como litíase renal, osteoporose e fraturas é comparável à de pacientes com HPTP hipercalcêmico¹². Porém, em nosso ambulatório, ainda observamos que a forma clássica de apresentação é bastante comum, predominando a doença óssea com osteoporose na maioria dos pacientes. Em relação a idade, a média dos pacientes deste estudo está compatível com estudo recente, que demonstrou a sétima década como a faixa etária dessa morbidade¹¹. Outros parâmetros como níveis séricos de cálcio, PTH, vitamina D e valores de DMO dessa pesquisa são concordantes com estudo anterior que avaliou 140 pacientes com HPTP¹¹.

Estudo recente demonstrou que o HPTP normocalcêmico representa uma forma leve de HPTP e que geralmente ocorrem flutuações na concentração de cálcio ao longo dos anos, evoluindo para hipercalcemia¹³. Sua prevalência é baixa, porém identificou-se uma prevalência de 19% do total de HPTP¹⁴, similar à observada nesse estudo. Em contraste com o presente estudo, que evidenciou uma população mais idosa no grupo hipercalcêmico, não houve diferença de idade em 2 estudos publicados^{13,14}. Em relação aos parâmetros laboratoriais, o nível sérico de cálcio foi superior no grupo hipercalcêmico e a concentração de PTH foi semelhante em ambos os grupos no estudo atual, conforme demonstrado previamente¹³, contrastando com outro estudo que identificou nível menor de PTH no grupo normocalcêmico¹⁴. Além disso, a diminuição da função renal associada ao HPTP hipercalcêmico indica o efeito da hipercalcemia na deterioração da filtração glomerular¹⁴, como observado por um estudo anterior.

Por ser um estudo retrospectivo, a análise da prevalência de litíase renal do presente estudo foi prejudicada devido à baixa realização de US de rins e vias urinárias. Assim, houve uma prevalência menor de litíase renal nessa pesquisa em comparação com o grupo de HPTP sintomático, porém a prevalência de litíase foi comparável ao grupo assintomático do mesmo estudo¹¹. Por outro lado, em relação ao grupo normocalcêmico de outro estudo¹⁴, o atual estudo mostrou maior prevalência de litíase renal, fato que pode ser explicado pelo baixo número de exames de imagem em nossa população. Adicionalmente, pesquisas recentes demonstraram alta prevalência de litíase renal silenciosa¹⁵, porém, nos casos com litíase renal sintomática a prevalência de microcálculos é menor do que nos casos com litíase renal assintomática¹⁵. A detecção de litíase renal no presente estudo mostra a importância dessa complicação nos indivíduos com HPTP, destacando a pesquisa desse distúrbio do metabolismo do cálcio nos pacientes portadores de litíase renal¹⁶.

Em relação a doença óssea, o presente estudo demonstrou prevalência de osteoporose elevada, comparável à encontrada em pacientes portadores de HPTP sintomático, assintomático¹¹ e normocalcêmico¹⁴.

Por outro lado, a falta de dados radiográficos da coluna na presente pesquisa não permite a avaliação de prevalência de fratura. Como os dados de pesquisa anterior demonstraram uma prevalência de fratura vertebral de 35%¹¹ e de 12% de fraturas por fragilidade em pacientes com HPTP normocalcêmico¹⁴, acredita-se que a prevalência de fratura vertebral nessa coorte de pacientes deva ser semelhante, visto que a prevalência de osteoporose é concordante nos três estudos. De acordo a literatura, não houve diferença da prevalência de fraturas entre os grupos de HPTP sintomático e assintomático. Recentemente, um estudo demonstrou que a forma sintomática do HPTP é mais comum em indivíduos com menos de 65 anos comparando com indivíduos com idade maior de 65 anos, mas com predomínio de osteoporose nos idosos¹⁷. O presente estudo apresenta uma pequena amostra, dificultando avaliar essa diferença na forma de apresentação do HPTP.

Finalmente, a identificação da paratireoide alterada por meio da cintilografia de paratireoide, foi possível em 72% dos pacientes, contrastando com outro estudo recente que encontrou aumento de paratireoide em 85% dos pacientes¹⁸. Esse dado pode ser explicado pelo fato de que somente 69% dos pacientes com HPTP hipercalcêmico foram submetidos ao exame de imagem da paratireoide em nossa casuística.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que a osteoporose e a litíase renal são frequentes no HPTP, tanto na forma hipercalcêmica como na normocalcêmica. Porém, a pouca realização de exames de imagem da coluna prejudicou a análise do risco de fraturas nessa pesquisa. Assim, a atenção ao acompanhamento e tratamento adequados de ambas as formas de HPTP devem ser mantidos na prática clínica no atendimento a portadores de HPTP. Estudos prospectivos para avaliar doença óssea e renal em pacientes com HPTP devem ser realizados.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao apoio a pesquisa científica com bolsa auxílio PIBIC/FAMERP por financiar e estimular esta pesquisa científica realizada na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto em conjunto com o Hospital de Base/FUNFARME no ambulatório de metabolismo do cálcio.

REFERÊNCIAS

- Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):593-607. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.004
- Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16033. doi: 10.1038/nrdp.2016.33
- Cusano NE, Cipriani C, Bilezikian JP. Management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):837-45. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.009
- Kowalski GJ, Bula G, Zadło D, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Polska.* 2020;71(3):260-70. doi: 10.5603/EP.a2020.0028
- Mantzoros I, Kyriakidou D, Glanos-Demiris K, Chatzakis C, Parpoudi S, Sapidis N, et al. A rare cause of primary hyperparathyroidism caused by a giant solitary parathyroid adenoma. *Am J Case Rep.* 2018;19:1334-7. doi: 10.12659/AJCR.911452
- Gonçalves TD. *EndoClínica* [homepage na Internet]. 2019 [acesso em 2019 Jul 31]. Hiperparatireoidismo primário; [aproximadamente 1 tela]. Disponível em: <https://www.endoclinicasp.com.br/artigo?l=hiperparatireoidismo-primario#conteudo>
- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JEM, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis Int.* 2017;28(1):1-19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2
- Lemos ALP, Andrade SRL, Pontes LLH, Teixeira PMC, Bandeira E, et al. High rate of occult urolithiasis in normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(5):1189-95. doi: 10.1159/000502578
- Siprová H, Frysák Z, Souček M. Primary hyperparathyroidism, with a focus on management of the normocalcemic form: to treat or not to treat? *Endocr Pract.* 2016;22(3):294-301. doi: 10.4158/EP15704.OR
- Cong X, Shen L, Gu X. Current opinions on nephrolithiasis associated with primary hyperparathyroidism. *Urolithiasis.* 2018;46(5):435-57. doi: 10.1007/s00240-018-1038-x
- Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, Zhang C, Biondi P, Diacinti D, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1309-15. doi: 10.1210/jc.2014-3708
- Aojula N, Khan S, Gittoes N, Hassan-Smith Z. Normocalcaemic primary hyperparathyroidism: what is the role of parathyroid surgery? *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021;12:1-10. doi: 10.1177/2042018821995370
- Shini M, Jacques RM, Oakes E, Peel NFA, Walsh JS, Eastell R. Normocalcemic hyperparathyroidism: study of its prevalence and natural history. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1171-e1186. doi: 10.1210/clinem/dgaa084
- Pierreux J, Bravenboer B. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a comparison of the hypercalcemic form in a tertiary referral population. *Horm Metab Res.* 2018;50(11):797-802. doi: 10.1055/a-0752-4533
- Misgar RA, Sehgal A, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI, Malik AA, et al. A comparison between silent and symptomatic renal stones in primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(1):46-9. doi: 10.4103/ijem.IJEM_558_18
- Behrens M, Boyle S, Fingeret AL. Evaluation for primary hyperparathyroidism in patients who present with nephrolithiasis. *J Surg Res.* 2021;257:79-84. doi: 10.1016/j.jss.2020.07.049
- Castellano E, Attanasio R, Boriano A, Borretta G. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in older adults. *J Endocr Soc.* 2019;3(12):2305-12. doi: 10.1210/je.2019-00316
- Buicko JL, Kichler KM, Amundson JR, Scurci S, Kozol RA. The sestamibi paradox: improving intraoperative localization of parathyroid adenomas. *Am Surgeon.* 2017;83(8):832-5. doi: 10.1177/000313481708300831