

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

13. Brown EM. Is the calcium receptor a molecular target for the actions of strontium on bone? *Osteoporos Int* 2003;14:S25-34.
14. Olgaard K, Lewin E. Prevention of uremic bone disease using calcimimetic compounds. *Annu Rev Med* 2001;52:203-20.
15. Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575-80.
16. Pollak MR, Brown EM, Chou YHW et al. Mutations in the human Ca2+-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993;75:1297-303.
17. Pollak MR, Brown EM, Chou YHW et al. Mutations in the human Ca2+-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal-dominant hypocalcemia. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:871.
18. Pollak MR, Brown EM, Estep HL et al. Autosomal-dominant hypocalcemia caused by a Ca2+-sensing receptor gene mutation. *Nature Gen* 1994;8:303-7.
19. Tfelt-Hansen J, Schwarz P, Brown EM et al. The calcium-sensing receptor in human disease. *Front Biosci* 2003;8:S377-90.
20. Schwarz P. Dose response dependency in regulation of acute PTH (1-84) release and suppression in normal humans: a citrate and calcium infusion study. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:601-5.
21. Schwarz P. Parathyroid hormone dynamics in vivo. *Ugeskr Læger* 1996;43:11-20.
22. Kifor O, Moore FD, Jr., Delaney M et al. A syndrome of hypocalciuric hypercalcemia caused by autoantibodies directed at the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:60-72.
23. Garrett JE, Capuano IV, Hammerland LG et al. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. *J Biol Chem* 1995;270:12919-25.
24. Haden ST, Stoll AL, McCormick S et al. Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2844-8.
25. Coburn JW, Elangovan L, Goodman WG et al. Calcium-sensing receptor and calcimimetic agents. *Kidney Int* 1999;56:S52-8.
26. Nemeth EF, DelMar EG, Heaton WL et al. Calcilytic compounds: potent and selective Ca2+ receptor antagonists that stimulate secretion of parathyroid hormone. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:323-31.
27. Fuleihan GE, Brown EM, Heath H, III. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia and neonatal primary hyperparathyroidism. I: Bilezikian J, Raisz L, Rodan G, eds. Principles of bone biology. Part II. Second edition. San Diego: Academic Press, 2002:1031-45.
28. Hendy GN, D'Souza-Li L, Yang B et al. Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat* 2000;16:281-96.
29. Conley YP, Finegold DN, Peters DG et al. Three novel activating mutations in the calcium-sensing receptor responsible for autosomal dominant hypocalcemia. *Mol Gen Metab* 2000;71:591-8.
30. Pearce SHS, Wooding C, Davies M et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial hypocalciuric hypercalcaemia with recurrent pancreatitis. *Clin Endocrinol* 1996;45:675-80.
31. Pearce SHS, Bai M, Quinn SJ et al. Functional characterization of calcium-sensing receptor mutations expressed in human embryonic kidney cells. *J Clin Invest* 1996;98:1860-6.
32. Hammerland LG, Krapcho KJ, Garrett JE et al. Domains determining ligand specificity for Ca2+ receptors. *Mol Pharmacol* 1999;55:642-8.
33. Heath H, Jackson CE, Otterud B et al. Genetic-linkage analysis in familial benign (hypocalciuric) hypercalcemia – evidence for locus heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1993;53:193-200.
34. Mosekilde L, Kassem M. Calciummetaboliske sygdomme og forstyrrelser i fosfat- og magnesiumstofskiftet. I: Hansen NE, Haunsø S, Schaffalitzky de Muckadell OB, eds. Medicinsk Kompendium. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2004:2309-95.

Primær hyperparatyroidisme – forekomst, symptomer, komplikationer og behandling

Professor Jens Bollerslev, læge Christina Gerlach Øgaard, overlæge Peter Schwarz, overlæge Henrik Vestergaard & 1. reservelæge Peter Vestergaard

Rikshospitalet, Medisinsk Afdeling, Endokrinologisk Seksjon, Oslo,
Amtssygehuset i Herlev, Klinisk Fysiologisk/Nuklearmedicinsk Afdeling, og Medicinsk Endokrinologisk Afdeling J,
H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling og Endokrinologisk Afdeling, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C

Resumé

Primær hyperparatyroidisme skyldes overproduktion af parathyroideahormon i en eller flere parathyroideakirtler (mindst 80-85% skyldes et eller evt. to adenomer og 15-20% skyldes hyperplasi af alle glandler, mens cancer er sjældent). Primær hyperparatyroidisme findes i Danmark med en incidens på seks pr. 100.000 pr. år hos kvinder og to pr. 100.000 pr. år hos mænd. Årsagen er i de fleste tilfælde ukendt og kun en mindre del kan forklares med arvelige syndromer eller tidligere bestråling mod halsen. De fleste

patienter har ingen umiddelbare symptomer, og sygdommen opdages tilfældigt. I symptomatiske tilfælde kan der ses symptomer fra mange organsystemer såsom hjerne, hjerte-kar-system, gastrointestinalkanal, nyrer og urinveje, muskler, led og knogler. Den eneste kurative behandling er operation. Milde tilfælde kan behandles konservativt. Operation tilrådes ved symptomer på primær hyperparatyroidisme samt i asymptomatiske tilfælde ved organpåvirkning (nedsat knogleminerallindhold, nedsat nyrefunktion og asymptomatiske nyresten).

Ved tilfældigt påvist hyperkalkæmi vil årsagen være primær hyperparatyroidisme (PHPT) eller malign hyperkalkæmi i mere end 90% af tilfældene, dog således at den maligne hyperkalkæmi vil være den hyppigst forekommende årsag i hospitalsregi og PHPT i primærsektoren [1]. Ved indførelse af automatiserede analysemetoder i begyndelsen af 1970'erne steg incidensen af PHPT i USA markant, men den var tilsyneladende tilbage på udgangsniveauet ved årtusindskiftet [1]. Også i Skandinavien er PHPT ligeledes en meget almindelig endokrin lidelse med en prævalens på 2,1% hos postmenopau-

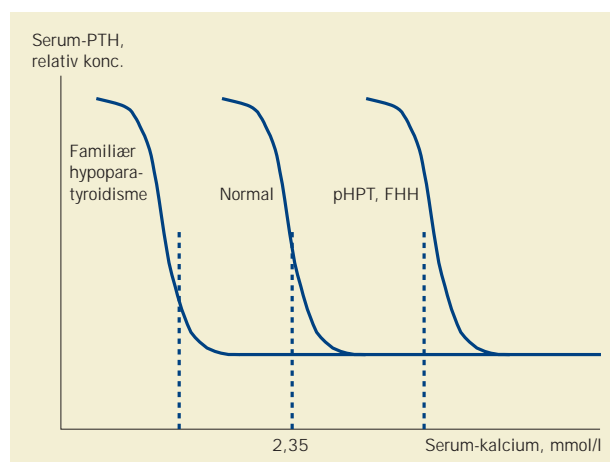
VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

sale svenske kvinder [2] og en incidens i Danmark på ca. seks pr. 100.000 pr. år for kvinder og ca. to pr. 100.000 pr. år for mænd [3]. Ved PHPT foreligger der ligevægtshyperkalkæmi, der oftest er stabil over år [4]. PHPT er forårsaget af overproduktion af parathyroideahormon (PTH). Sygdommen skyldes et benigt, solitært adenom i 80-85% af tilfældene, hyperplasi af flere kirtler i 15-20%, mens malignitet som primær årsag er sjælden [5]. Ved grænsetilfælde og milde tilfælde findes klinisk let hyperkalkæmi med samtidig upassende højt normal- eller let forhøjet serum-PTH. I forbindelse med udviklingen af mere udtalt hyperparatyroidisme forskydes den omvendt S-formede kurvesammenhæng mellem serum-kalcium og serum-PTH opad og mod højre - kalcium-*set-point* stiger (Figur 1) [6, 7]. I disse tilfælde med et øget *set-point* ses en asymptotisk vækst af et eller flere parathyroidea-adenomer med en initial hurtig vækst fulgt af en stabil fase.

Årsagen til PHPT er i de fleste tilfælde ukendt. Arvelige former (multipel endokrin neoplasie type 1 (mutation i MENIN-genet på kromosom 11q13 og type 2A (mutation i RET-protooncogenet på kromosom 10q11) mfl.) forklarer kun et mindre antal af tilfældene. Mistanke om hereditær hyperparatyroidisme opstår ved optræden af PHPT hos flere familiemedlemmer, optræden i ung alder, hyperplasi af glandlerne, og ved optræden af andre tumorer samtidig (medullært thyroideacarcinom og fæokromocytom ved MEN2A, hypofysetumorer og endokrine tumorer i duodenum eller pancreas ved MEN1). Tidligere bestråling af halsen øger også risikoen for udvikling af PHPT. Somatiske mutationer i parathyroidea-vævet er beskrevet som årsag til nogle tilfælde af PHPT. Hvor de sporadiske tilfælde af PHPT oftest skyldes et adenom, medfører de familiære former hyperplasi af alle glandler.

Diagnosen stilles ud fra gentagen måling af forhøjet serumkalcium (albuminkorrigeret total kalcium eller ioniseret kalcium) og PTH. I nogle tilfælde kan PTH være højt i normalområdet. PTH øger reabsorptionen af kalcium i nyrene og øger udskillelsen af fosfat. Ligeledes øges knogleomsætningen. Selv om reabsorptionen af kalcium er øget i nyrene, er den samlede urinudskillelsen af kalcium forhøjet på grund af det øgede kalcium-*load* fra skelettet, hvilket igen skyldes den øgede knogleresorption. Dette kan udtrykkes ved en urin-kalcium-kreatinin-*clearance*-ratio, der ved PHPT er $\geq 0,01$.

Urin-kalcium-kreatinin-*clearance*-ratio beregnes som $(\text{døgnurin kalcium (mmol)}/\text{serum total kalcium (mmol/l)})/(\text{døgnurin kreatinin (mmol)}/\text{serum kreatinin (mmol/l)})$. Serumfosfat er ofte nedsat eller lavt i normalområdet, mens de biokemiske markører for knogleresorption (urin-NTx/kreatinin-ratio mfl.) og formation (basisk fosfatase, osteokalcin m.fl.) er øget på grund af den øgede knogleomsætning. Af andre biokemiske fund kan nævnes, at serum 25-hydroxy-vitamin D ofte er lavt, mens 1,25-dihydroxy-vitamin D ofte er normalt eller evt. højt i normalområdet til forhøjet pga. den af PTH-inducerede øgede konvertering af 25-hydroxy-vitamin D til 1,25-dihydroxy-vitamin D.



Figur 1. Illustration af sammenhængen mellem parathyroideahormon (PTH) og kalciumniveau i serum. PHPT: Primær hyperparatyroidisme, FHH: Familiær hypokalcurisk hyperkalkæmi. Serumkalcium på X-aksen er udtrykt som total serumkalcium.

Væsentlige differentialdiagnoser til PHPT er familiær hypokalcurisk hyperkalkæmi (FHH) og brug af thiazid-diuretika. Ved FHH er urin-kalcium-kreatinin-*clearance* nedsat ($< 0,01$), mens serumkalcium (total eller ioniseret) er moderat forhøjet og serum-PTH er normalt til højt i normalområdet. FHH skyldes en inaktiverende mutation i den kalcium-sensitive receptor (CaSR), således at serum-kalcium-følsomheden nedsættes (Figur 1). Resultatet heraf er øget renal kalciumreabsorption. FHH behøver som oftest ingen behandling og paratyroidektomi er normalt kontraindiceret. Det diskuteres, om FHH er en form for PHPT, og såvel hyperplasi som adenomudvikling er beskrevet kasuistisk [8]. Thiazid-diuretika øger den tubulære reabsorption af kalcium og kan inducere let ligevægtshyperkalkæmi og let forhøjet serum-PTH. Tilstanden normaliseres hurtigt ved seponering af thiazid [9].

Symptomer og komplikationer

Det kliniske billede ved PHPT har ændret sig væsentligt i takt med de forbedrede diagnostiske muligheder. Før indførelsen af automatiserede analysemetoder havde stort set alle diagnosticerede patienter symptomer, først og fremmest fra skelet og urinveje (Figur 2). I dag er den typiske patient asymptomatisk [10], og diagnosen stilles ofte efter måling af serumkalcium af anden årsag. I takt med ændringen i symptombilledet er serumkalcium og vægten af det parathyroidea-væv, der fjernes ved operation, faldet [3].

Hjerte og kar

Symptomer og fund fra det kardiovaskulære system omfatter blandt andet hypertension, iskæmisk hjertesygdom, rytmeforstyrrelser, cerebrovaskulær sygdom og hjerteinsufficiens [11].

Der er en øget forekomst af iskæmisk hjertesygdom hos patienter med PHPT. Risikoen var ikke mindre hos opererede end

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

<i>Centralnervesystem:</i>	konfusion, psykoser, træthed, letargi, glemsomhed, demens
<i>Kardiovaskulære system:</i>	øget tendens til aterosklerose med øget risiko for angina pectoris, akut myokardieinfarkt og hjerterytmeforstyrrelser
<i>Gastrointestinalkanalen:</i>	pancreas: akut og kronisk pankreatitis, diabetes ventrikel: ventrikel- og duodenalulcera tyndtarm: obstipation, kvalme, opkastning
<i>Nyrer:</i>	polyuri, polydipsi, dehydrering, nefrokalcinose, nedsat nyrefunktion
<i>Urinveje:</i>	urinvejssten, infektioner, ureterstenose
<i>Muskler:</i>	muskelsvaghed og muskelsmerter
<i>Led:</i>	ledsmerter
<i>Skelet:</i>	tab af knoglemineral førende til osteoporose og frakturer, <i>brown tumors</i>

Figur 2. Symptomer og komplikationer ved primær hyperparatyroidisme.

hos konservativt behandlede i et større observationelt dansk studie [12]. Forskelle i indikationer for operation kan dog have påvirket resultatet, idet patienter med svære konkurrerende lidelser, såsom svær iskæmisk hjertesygdom og hjertheinsufficiens, måske oftere vil blive behandlet konservativt på grund af den operative risiko. Blandt opererede sås dog et fald i den relative risiko for akut myokardieinfarkt efter operation [11].

De mekanismer, der kan være involveret i udvikling af hypertension, er forhøjet kalciumniveau i blodet [13], forhøjet intracellulært kalcium [14], forhøjet PTH [15], øget plasma-renin- og endotelin-1-aktivitet [16, 17]. Blodtrykket forbliver uændret efter parathyroideakirurgi, og dette er formentlig udtryk for irreversible vaskulære eller renale forandringer [12].

Venstresidig ventrikelhypertrofi forekommer hyppigere hos patienter med alvorlig PHPT end hos andre. Den er til dels betinget af hypertension, men forandringerne er også beskrevet hos normotensive PHPT-patienter [18]. Dette kan skyldes, at arteriel stivhed forekommer hyppigere hos patienter med udtalt PHPT [19], og at PTH har en direkte hypertrofisk effekt på kardiomyocytter [20]. Dette kan forklare, at den venstresidige ventrikelhypertrofi aftager efter operation [18].

Af andre strukturelle forandringer hos patienter med PHPT er beskrevet en øget forekomst af irreversible kalcifikationer i myokardiet og hjerteklapperne [18]. Karforandringer i form af øget intima og mediatykkelse i a. carotis communis ses hos PHPT-patienter, men kun hos de patienter, der har kendte kardiovaskulære risikofaktorer, hvilket tyder på, at det ikke er kalcium eller PTH, der direkte medfører disse forandringer [21].

Dyslipidæmi, glukoseintolerans og diabetes udgør andre kardiovaskulære risikofaktorer, der er overrepræsenteret hos patienter med PHPT. Disse metaboliske forstyrrelser kan være reversible efter parathyroideakirurgi [11, 22, 23].

Nyrer og urinveje

Symptomer og fund fra nyre og urinveje er polyuri med deraf følgende polydipsi og dehydrering samt nefrokalcinose og

ureterolithiasis. Dette skyldes hyperkalkæmien med deraf følgende hyperkalkuri. Nyrefunktionen kan være nedsat med forhøjet serumkreatinin både på grund af dehydrering, men også på grund af nefrokalcinosen. Forekomsten af nyresten har været stærkt faldende, da PHPT nu detekteres i et tidligere stadium, hvor de fleste patienter er asymptomatiske [3, 24]. I et dansk materiale fra perioden 1979-1997 havde 24,8% af patienterne haft nyresten på diagnosetidspunktet [24]. Postoperativt havde 9,6% af patienterne fået nyresten efter 20 års observation [24]. Risikoen for nyresten var stærkt øget omkring diagnosetidspunktet for PHPT [24] sandsynligvis som udtryk for Berkson-bias: nyresten fører til udredning, hvorved PHPT diagnosticeres, og nyresten afgiver indikation for operation [24].

Efter operationen falder risikoen for nyresten kun langsomt, og det tager op mod ti år, før den når samme niveau som hos baggrundsbefolkningen [24]. Dette kan skyldes uopdagede sten, og at de præoperative sten har givet anledning til permanent skade på nyre- og urinveje (efterladte sten, infektioner, strikturer i ureteres etc.) [24].

Bevægeapparat

Symptomer fra bevægeapparatet omfatter muskel- og ledsmerter [25]. På grund af den øgede knogleomsætningshastighed ses faldende knoglemineraltæthed og dermed en øget forekomst af frakturer [5, 12, 26]. Frakturrisikoen kan detekteres op til ti år før PHPT diagnosticeres og behandles [5] sandsynligvis som udtryk for, at de fleste patienter har et langt asymptomatisk forløb, før sygdommen opdages. Før diagnosen stilles, er det især columna, antebrium og crus, der er udsat for frakturer [5]. Frakturrisikoen faldt hurtigt efter operation til samme niveau som hos baggrundsbefolkningen [5], hvilket er udtryk for en hurtig remineralisering af skelettet [27-29]. Dog remineraliserer antebrium ikke lige så godt som resten af skelettet [27], hvorfor der her også ses en øget frakturrisiko efter operativ behandling [5]. I et mindre, randomiseret studie fandt man et fortsat fald i knoglemineraltæthed hos konservativt behandlede patienter, hvorimod knoglemineraltætheden steg hos opererede patienter [30].

Andre

Gastrointestinale symptomer som ventrikululcera og duodenal ulcera, pankreatitis og obstipation ses hyppigere hos patienterne med PHPT end hos baggrundsbefolkningen [31]. Operation medfører reduktion af ventrikululcera og duodenal ulcera [12]. Ligeledes er neuropsykiatriske symptomer som depression, træthed, angst og koncentrationsbesvær overrepræsenteret hos patienter med PHPT. Operation medfører en forbedring på nogle af symptomerne, men der er stor usikkerhed på området [31, 32].

Prognose

Baseret på befolkningsundersøgelser ses der en sammenhæng mellem forhøjet serumkalcium og tidlig død primært af kar-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

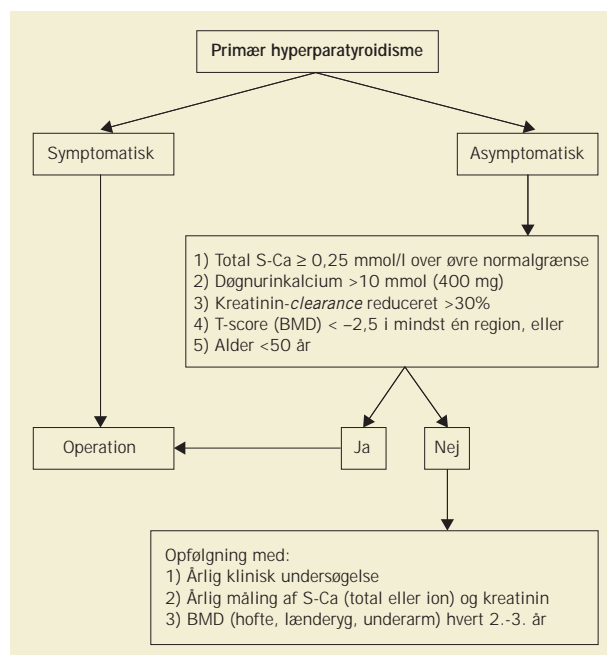
diovaskulære årsager specielt hos yngre mænd [33]. Ved PHPT synes mortaliteten også at være øget [3], især af kardiovaskulære årsager [34, 35], og det ser ud som om, risikoen for død falder efter operation [12, 35, 36]. Mortaliteten har været faldende, efterhånden som sygdommen diagnosticeres i mildere stadier [3], og patienter, der er blevet opereret inden for det seneste decennium, ser ikke ud til at have en højere dødelighed end baggrundsbefolkningen [3]. Der foreligger også et nyere amerikansk materiale, hvori der endog vises reduceret dødelighed hos patienter med let PHPT i forhold til baggrundsbefolkningen [37]. PHPT-patienter med nyresten har en lavere mortalitet end patienter uden nyresten [12]. Årsagen til dette er ukendt. Patienter, der opereres for PHPT har en lavere dødelighed end konservativt behandlede patienter [12]. Årsagen kan være selve operationen, men forskelle i operationsindikation kan også spille ind, da patienter med svær komorbiditet og derfor a priori høj sandsynlighed for at dø næppe vil blive opereret. Det er i den sammenhæng vigtigt, at evidensen for ændringer i mortalitet er relativ beskeden og oftest relateret til retrospektive undersøgelser baseret på delvis historiske operationsmaterialer eller case-kontrol-studier. Prospektive, randomiserede studier til belysning af morbiditet og mortalitet i en moderne population af PHPT-patienter er ikke publiceret [38].

Indikationer for behandling

Den eneste etablerede kurative behandling for PHPT er operation, der på centre med erfarne operatører har en succesrate på 95-98% med beskeden morbiditet og ingen mortalitet. Patienter med symptomatisk PHPT bør som hovedregel opereres, hvis der ikke foreligger tungtvejende kontraindikationer mod operation. Siden man på en NIH konference i 1990 [39] fastsatte anbefalinger for behandling af let asymptomatisk PHPT, er der sket en udvikling mod mere kirurgisk aktivitet. Man har således for nylig revideret behandlingsanbefalingerne [40], hvor man primært har sænket interventionsniveauet for serum calcium (Figur 3).

Særlige forhold gør sig gældende for arvelige former af PHPT (som det ses ved bl.a. multipel endokrin neoplasie type 1 og type 2A). Det er vigtigt at fastslå, at anbefalingerne alene gælder asymptomatiske patienter, altså patienter der ikke har symptomer, der kan relateres til PHPT. Som tidligere anbefales operativ behandling hos yngre patienter, hos patienter med organmanifestationer såsom nedsat knoglemineraltæthed, nedsat nyrefunktion eller asymptomatiske aktuelle nyrekonkrementer og hos patienter, der tidligere har haft tilfælde med svær hyperkalkæmi (uligevægtshyperkalkæmi). Evidensen for ændrede anbefalinger er svage eller ikkeeksisterende og mere udtryk for gængs praksis end videnskabelig grundlag.

Det skal bemærkes, at et enkelt studie kunne tyde på, at selv patienter, der ikke opfylder de nævnte retningslinjer for operation hos asymptomatiske patienter, kan have gavn af



Figur 3. Anbefalinger for operativ behandling og opfølgning af patienter med primær hyperparatyroidisme (modificeret efter [40]).

S-Ca: serumcalciumkonc.

BMD: knoglemineraltæthed.

operation [32]. Studiet var dog ikke randomiseret og den gennemsnitlige opfølgningstid var kort [32].

Afvejningen af operationsindikation hos den asymptomatiske patient må naturligvis være en afvejning af mulig gevinst mod operative risici. De operative risici omfatter recurrens-parese, postoperativ hypokalcaemi, infektion, blødning mv. (se afsnittet om operativ behandling af PHPT).

Hvis der ikke foreligger operationsindikation hos den asymptomatiske patient anbefales regelmæssig opfølgning (Figur 3). Anbefalingerne i Figur 3 er modificeret i forhold til de Amerikanske anbefalinger for bedre at modsvare de skandinaviske forhold.

Ofte forbliver knoglemineraltætheden (BMD) stabil over flere år [4] (*steady state*-ændring af knogle-*turnover*), hvorfor måling kun er indiceret hvert andet til tredje år, hvis man tager de metodemæssige usikkerheder ved selve målingen i betragtning.

Korrespondance: Peter Vestergaard, Osteoporoseklinikken, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: p-vest@post4.tele.dk

Antaget: 8. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ et al III. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 1997;126:433-40.
2. Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E et al. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997;121:287-94.
3. Vestergaard P, Mosekilde L. Incidens af primær hyperparatyroidisme, hyppighed af operation og mortalitet belyst ved data fra Landspatientregistret. *Ugeskr Læger* 2004;166:41-5.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

4. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1249-55.
5. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG et al. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000;321:598-602.
6. Schwarz P. Parathyroid hormone dynamics in vivo [disp]. *Dan Med Bull* 1996;43:11-20.
7. Schwarz P, Sorensen HA, Transbol I. Inter-relations between the calcium set-points of Parfitt and Brown in primary hyperparathyroidism: a sequential citrate and calcium clamp study. *Eur J Clin Invest* 1994;24:553-8.
8. Burski K, Torjussen B, Paulsen AQ et al. Parathyroid adenoma in a subject with familial hypocalciuric hypercalcemia: coincidence or causality? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1015-6.
9. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L et al. Effects of thiazide- and loop-diuretics, alone or in combination, on calciotropic hormones and biochemical bone markers: a randomized controlled study. *J Intern Med* 2001;250:144-50.
10. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: still evolving? *J Bone Miner Res* 1997;12:856-62.
11. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG et al. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2003;27:216-22.
12. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on the effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2003;327:539-5.
13. Nilsson IL, Rastad J, Johansson K et al. Endothelial vasodilatory function and blood pressure response to local and systemic hypercalcemia. *Surgery* 2001;130:986-90.
14. Schiffli H, Sitter T, Lang SM. Noradrenergic blood pressure dysregulation and cytosolic calcium in primary hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res* 1997;20:290-6.
15. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC et al. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens* 1986;2:360-70.
16. Gennari C, Nami R, Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. *Miner Electrolyte Metab* 1995;21:77-81.
17. Lakatos P, Tatrai A, Foldes J et al. Endothelin concentrations are elevated in plasma of patients with primary and secondary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int* 1996;58:70-1.
18. Stefanelli T, Abela C, Frank H et al. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after successful parathyroidectomy. *Surgery* 1997;121:157-61.
19. Smith JC, Page MD, John R et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3515-9.
20. Schluter H, Quante C, Buchholz B et al. A vasopressor factor partially purified from human parathyroid glands. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;188:323-9.
21. Fallo F, Camporese G, Capitelli E et al. Ultrasound evaluation of carotid artery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2096-9.
22. Hagstrom E, Lundgren E, Lithell H et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:253-60.
23. Procopio M, Magro G, Cesario F et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med* 2002;19:958-61.
24. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjær VG et al. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ* 2002;325:807-12.
25. Lundgren E, Szabo E, Ljunghall S et al. Population based case-control study of sick leave in postmenopausal women before diagnosis of hyperparathyroidism. *BMJ* 1998;317:848-51.
26. Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study. *J Intern Med* 2004;255:108-14.
27. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K et al. Primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy on regional bone mineral density in Danish patients – a three year follow-up study. *Bone* 1999;25:589-95.
28. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K et al. Primary hyperparathyroidism: whole-body bone mineral density in surgically treated Danish patients: a three-year follow-up study. *Bone* 1999;25:597-602.
29. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K et al. Primary hyperparathyroidism: short term changes in bone remodelling and bone mineral density following parathyroidectomy. *Bone* 1999;25:237-44.
30. Rao D, Phillips ER, Divine GW et al. Randomized controlled trial of surgery vs. no-surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: final report. *J Bone Mineral Res* 2000;15(suppl 1):S164.
31. Silverberg SJ, Brown I, Bilezikian JP. Age as a criterion for surgery in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2002;113:681-4.
32. Eigelberger MS, Cheah WK, Ituarte PH et al. The NIH criteria for parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: are they too limited? *Ann Surg* 2004;239:528-35.
33. Leifsson BG, Ahren B. Serum calcium and survival in a large health screening program. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2149-53.
34. Ogard CG, Engholm G, Almdal TP et al. Increased mortality in patients hospitalized with primary hyperparathyroidism during the period 1977-1993 in Denmark. *World J Surg* 2004;28:108-11.
35. Hedbäck G, Oden A, Tisell LE. The influence of surgery on the risk of death in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1991;15:399-405.
36. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with primary hyperparathyroidism: nationwide follow-up study of 1201 patients. *World J Surg* 2003;27:343-9.
37. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med* 1998;104:115-22.
38. Mollerup CL, Bollerslev J, Mosekilde L. Marginal primær hyperparathyroidisme: indikation for behandling? *Ugeskr Læger* 2000;162:4912-6.
39. Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Bethesda, Maryland, October 29-31, 1990. *J Bone Miner Res* 1991;6(suppl 2):S1-166.
40. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan G et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353-61.