



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

DOTTORATO IN TECNOLOGIE INNOVATIVE NELLE MALATTIE
DELLO SCHELETRO, DELLA CUTE E DEL DISTRETTO ORO-
CRANIO-FACCIALE

Ciclo XXXVI

*RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI
AFFETTI DA IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO*

Coordinatore Prof. Diego Ribuffo
Tutor Prof.ssa Jessica Pepe

Dottoranda Chiara Sonato
Matricola 1714976

INDICE

1. ABSTRACT	5
2. INTRODUZIONE	7
2.1.Paratiroidi e paratormone	7
2.2.Effetti biologici del paratormone	8
2.3.Iperparatiroidismo primitivo	10
2.3.1. Epidemiologia	10
2.3.2. Eziologia	11
2.3.3. Manifestazione cliniche classiche	12
2.3.4. Manifestazioni cliniche non classiche	14
2.3.5. Diagnosi	20
2.3.6. Trattamento	23
3. SCOPO DEL LAVORO	26
4. MATERIALI E METODI	27
4.1.Studio ecocardiografico	
4.2.Studio elettrocardiografico	
5. RISULTATI	33
6. DISCUSSIONE	38
7. TABELLE E FIGURE	47
8. BIBLIOGRAFIA	56

*Quando ti metterai in viaggio per Itaca
devi augurarti che la strada sia lunga,
fertile in avventure e in esperienze.
I Lestrigoni e i Ciclopi
o la furia di Nettuno non temere,
non sarà questo il genere di incontri
se il pensiero resta alto e un sentimento
fermo guida il tuo spirito e il tuo corpo.
In Ciclopi e Lestrigoni, no certo,
né nell'irato Nettuno incapperai
se non li porti dentro
se l'anima non te li mette contro.*

*Devi augurarti che la strada sia lunga.
Che i mattini d'estate siano tanti
quando nei porti - finalmente e con che gioia -
toccherai terra tu per la prima volta:
negli empori fenici indugia e acquista
madreperle coralli ebano e ambre
tutta merce fina, anche profumi
penetranti d'ogni sorta;
più profumi inebrianti che puoi,
va in molte città egizie
impara una quantità di cose dai dotti*

*Sempre devi avere in mente Itaca -
raggiungerla sia il pensiero costante.
Soprattutto, non affrettare il viaggio;
fa che duri a lungo, per anni, e che da vecchio
metta piede sull'isola, tu, ricco
dei tesori accumulati per strada
senza aspettarti ricchezze da Itaca.
Itaca ti ha dato il bel viaggio,
senza di lei mai ti saresti messo
in viaggio: che cos'altro ti aspetti?*

*E se la trovi povera, non per questo Itaca ti avrà deluso.
Fatto ormai savio, con tutta la tua esperienza addosso
già tu avrai capito ciò che Itaca vuole significare.*

Itaca, Constantino Kavafis

1. ABSTRACT

Background: Negli ultimi anni, si è osservata nei pazienti con iperparatiroidismo primario (PHPT) non solo la presenza delle classiche complicanze scheletriche e renali, ma anche la presenza di complicanze “*non classiche*” quali quelle cardiovascolari, neuromuscolari ed articolari, disturbi neuropsicologici ed un aumentato rischio di cancro. In questa tesi verranno trattate esclusivamente le manifestazioni cardiovascolari.

Tra le manifestazioni cliniche “*non classiche*”, quelle cardiovascolari rivestono un ruolo fondamentale in termini di comorbidità e mortalità. Nel corso degli ultimi venti anni sono stati condotti diversi studi in pazienti affetti da PHPT, il cui obiettivo era quello di chiarire gli effetti del paratormone (PTH) e della calcemia in termini di mortalità, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, funzione ventricolare sinistra, calcificazioni valvolari e aritmie. La malattia cardiovascolare (CV) è stata documentata nella forma classica sintomatica di PHPT; i dati sono contrastanti riguardo la persistenza e la reversibilità del quadro clinico dopo paratiroidectomia (PTx) così come nei pazienti affetti da PHPT lieve o asintomatico. Inoltre in letteratura, non ci sono ancora ad oggi, dati riguardanti i parametri ecocardiografici ed elettrocardiografici in pazienti affetti da iperparatiroidismo primario normocalcemico (NCPHPT).

Obiettivo: Indagare gli aspetti ecocardiografici ed elettrocardiografici nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primario (PHPT) ed iperparatiroidismo primario normocalcemico (NCPHPT).

Materiali e Metodi: Arruolamento di pazienti affetti da entrambe le condizioni di iperparatiroidismo, la cui definizione diagnostica sia determinata secondo le ultime linee guida internazionali, e gruppo di controllo. Esecuzione di ecocardiogramma transtoracico e monitoraggio ECG delle 24 ore.

Risultati: In relazione agli aspetti ecocardiografici non sono state riscontrate differenze nei pazienti affetti da NCPHPT e PHPT e controlli.

Non sono state riscontrate differenze nei parametri ECG tra i pazienti NCPHPT e PHPT rispetto ai controlli, ad eccezione del QTc. I pazienti PHPT avevano valori QTc normali, ma significativamente più brevi rispetto ai controlli ($400,6 \pm 14,9$ vs $413,61 \pm 16,55$ ms, $(p=0,04)$) e rispetto ai pazienti NCPHPT $412,69 \pm 14,50$ ms ($p=0,04$).

È stata osservata una maggiore prevalenza sia di battiti prematuri sopraventricolari (SVBP) che ventricolari (VPB) durante il monitoraggio ECG Holter delle 24 ore nel PHPT rispetto sia ai controlli che ai pazienti NCPHPT. Tuttavia, non è stata osservata alcuna differenza tra i pazienti NCPHPT e i controlli. In particolare, il 100% dei PHPT aveva SVPB, rispetto al 46% degli NCPHPT ($p=0,005$) e al 53% dei controlli ($p=0,01$). Il 69,2% dei pazienti PHPT ha sperimentato VPB durante la registrazione dell'ECG Holter delle 24 ore rispetto al 15% dei pazienti NCPHPT ($p=0,01$) e al 23% dei controlli ($p=0,04$).

Conclusioni: In una popolazione con basso rischio cardiovascolare, non sono stati evidenziati differenti parametri ecocardiografici nei pazienti affetti da NCPHPT e PHPT e controlli; inoltre pazienti con NCPHPT non hanno mostrato un aumento della prevalenza di SVPB e VPB rispetto ai controlli, mentre i pazienti con PHPT hanno avuto un aumento della prevalenza sia di SVPB che di VPB rispetto sia ai controlli che ai NCPHPT.

2. INTRODUZIONE

2.1 PARATIROIDI E PARATORMONE

Le paratiroidi sono piccole ghiandole endocrine di forma sferoidale, del peso di circa 30 mg ciascuna e di circa 3-13 mm di diametro, di colore rosso bruno, virante al giallastro con l'avanzare dell'età, descritte per la prima volta nel 1880 da I. V. Sandström[1].

Nell' 80% degli esseri umani sono in numero di quattro; due superiori, situate in corrispondenza della faccia posteriore del lobo tiroideo, al di sopra dell'incrocio tra arteria tiroidea inferiore ed il nervo laringeo ricorrente, e due inferiori situate in corrispondenza della faccia posteriore del polo tiroideo inferiore (Figura 1).

Nel 20% dei soggetti le paratiroidi possono essere localizzata in sede ectopica, prima fra tutte in corrispondenza del mediastino superiore, mentre meno frequentemente risultano incluse nel parenchima tiroideo o nel timo.

All'interno della ghiandola si distinguono due tipi di cellule: le cellule principali, che predominano e contengono granuli secretori di ormone paratiroideo e le cellule ossifile. Le cellule principali si distinguono ulteriormente in scure (elementi attivi della ghiandola), chiare ed esaurite (fase terminale del ciclo funzionale delle cellule principali).

Fra i cordoni cellulari si trovano talora accumuli di colloide secreta dalle cellule.

Le ghiandole paratiroidi risultano riccamente vascolarizzate e la superficie cellulare è in stretto rapporto con una fitta rete capillare.

Le paratiroidi secernono il paratormone (PTH), polipeptide a catena singola costituito da 84 aminoacidi, scoperto nel 1925 dal biologo americano J. B. Collip[2], la cui funzione è quella di regolare l'omeostasi del calcio sierico. In condizioni fisiologiche la concentrazione plasmatica di PTH è compresa tra 15-65 pg/mL, la sua emivita è di 3-5 minuti[3].

Il fabbisogno giornaliero di calcio è di 12-15 mg/Kg nell'adulto. Il 99% di esso è contenuto nello scheletro.

Il calcio sierico è distribuito in tre frazioni: legato a proteine 40-45% (soprattutto albumina), ionizzato 45-50% (biologicamente attivo), complessato con anioni 8-10%.

I valori normali di calcio ematico sono compresi tra 8,6-10,2 mg/dL.

La secrezione del PTH da parte delle paratiroidi è finemente regolata dalla concentrazione plasmatica di calcio ionizzato attraverso un meccanismo di feedback negativo. Tale regolazione avviene in relazione all'espressione da parte delle cellule principali delle paratiroidi del recettore CaSR (calcium-sensing receptor) al quale si lega il calcio ionizzato. Un ulteriore meccanismo di regolazione dell'attività cellulare è mediato dal legame 1,25diidrossi vitamina D (1,25(OH)₂D) ed il suo recettore VDR espresso dalle cellule paratiroidi. Elevate concentrazioni di 1,25(OH)₂D sono in grado di inibire la sintesi del PTH sopprimendo la trascrizione del relativo gene, inoltre essa sembra essere in grado di esercitare sulle ghiandole effetti antiproliferativi.

Al contrario, in corso di ipocalcemia, le cellule principali sono in grado di rispondere immediatamente, nell'arco di alcuni minuti, alla richiesta di PTH da parte dell'organismo andando a secernere la quota parte di ormone già formato. Nell'arco di alcune ore, il persistere di ipocalcemia è in grado di promuovere la trascrizione del gene del PTH ed infine al perdurare dell'ipocalcemia si innescano meccanismi che determinano la proliferazione e l'iperplasia delle ghiandole paratiroidi.

2.2 EFFETTI BIOLOGICI DEL PARATORMONE

L'azione principale del PTH è quella di regolare l'omeostasi del calcio, mantenendone costanti i livelli sierici in un range medio fisiologico compreso tra 8,6 e 10,2 mg/dL agendo principalmente a livello osseo, renale ed indirettamente, grazie all'azione dell'1,25(OH)₂D, a livello intestinale (Figura 2).

A livello osseo, il PTH facilita la rimozione di calcio dal tessuto scheletrico agendo sugli osteoblasti attraverso la sintesi di due proteine principali:

1) Fattore stimolante la linea cellulare dei macrofagi (MCSF): una volta secreto, si lega ai precursori degli osteoclasti, che derivano dalla linea dei macrofagi ematici, e ne facilita la differenziazione e maturazione in osteoclasti.

2) Ligando del recettore RANK: presente sulla superficie degli osteoblasti si lega al suo recettore espresso dai macrofagi (appartenente alla famiglia dei fattori di necrosi tumorale) portando alla formazione di osteoclasti maturi. Per di più il PTH riduce la secrezione di osteoprotegerina (OPG) che complessa il ligando del RANK, inibendo la maturazione degli osteoclasti.

Il PTH a livello renale stimola il riassorbimento passivo di calcio nelle cellule tubulari attraverso la membrana apicale ed attiva la sua estrusione contro gradiente elettrochimico a livello della membrana basolaterale. Quest'ultimo processo coinvolge la pompa del calcio ATPasi Ca^{2+} (Mg^{2+} -dipendente) e lo scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, regolata a sua volta dalla ATPasi Na^+/K^+ dipendente. Il PTH stimola la traslocazione dei canali preformati del Ca^{2+} sulla superficie apicale delle cellule tubulari distali e l'attivazione dei trasportatori basolaterali aumentando la quantità di calcio riassorbita. In più il PTH contribuisce al mantenimento delle concentrazioni di PO_4^{3-} ematico, pur non essendo il principale regolatore della fosfatemia, agendo sul cotrasportatore Na^+ e PO_4^{3-} : il PTH blocca la sintesi del trasportatore e ne facilita la rimozione dalla superficie apicale attraverso un meccanismo di endocitosi e successiva degradazione. Il risultato finale è un aumento della calcemia ed una riduzione della fosforemia.

Il PTH stimola a livello renale l'alfa-idrossilazione del 25-idrossicolecalciferolo portando alla formazione $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ che è in grado di determinare un aumento del riassorbimento intestinale di calcio e fosforo.

2.3 IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

L'iperparatiroidismo primario (PHPT) è una condizione patologica caratterizzata da ipersecrezione di PTH, nella quale si perde il normale feedback negativo tra calcio e paratormone, con comparsa di ipercalcemia, ipofosforemia, ipercalciuria ed iperfosfaturia, con conseguente alterazione del fisiologico metabolismo calcio-fosforo.

Negli ultimi dieci anni si è affermata una nuova entità clinica dell'iperparatiroidismo primario, caratterizzata da elevati valori di PTH, ma normali valori di calcio ematico, in assenza di cause secondarie che determinino l'aumento del paratormone. Tale variante prende il nome di iperparatiroidismo primario normocalcemico (NCPHPT), riconosciuto per la prima volta nel 2008 nell'ambito del *"Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism"*[4]. L'iperparatiroidismo primario normocalcemico sembra essere dovuto all'andamento bifasico del PHPT con iniziali valori normali di calcemia per poi manifestarsi come PHPT ipercalcemico. Sembra, inoltre, che giochino un ruolo importante gli estrogeni, determinando una condizione di falsa normocalcemia in premenopausa e che al momento della caduta estrogenica in corrispondenza della fase postmenopausale si presenti un'ipercalcemia franca. Ciò supporterebbe anche il dato di maggiore incidenza di PHPT ipercalcemico nel primo periodo della menopausa. Tuttavia, non sempre l'PHPT normocalcemico evolve in ipercalcemico[5].

2.3.1 EPIDEMIOLOGIA

L'iperparatiroidismo primario è la terza endocrinopatia più frequente [6] dopo il diabete mellito e le patologie tiroidee, con una prevalenza pari a 0,1-1%[7, 8] ed un'incidenza di circa 28 casi su 100.000 individui nella popolazione generale[9] ed è la causa più frequente di ipercalcemia.

L'incidenza è più alta fra i 50 e i 60 anni di età, colpendo il 2% della popolazione con età > 55 anni[10]; inoltre risulta essere di circa 2-3 volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini.

Si distingue una forma sporadica con picco tra 50-60 anni ed una forma familiare con picco tra 20-25 anni.

2.3.2 EZIOLOGIA

La maggior parte dei casi (90-95%) è sporadica e la causa più frequente è un adenoma unico delle paratiroidi (80-85% dei casi). Un adenoma di due ghiandole è presente fino al 4% dei casi, mentre l'iperplasia delle quattro ghiandole costituisce il restante 10-15% dei casi[9]. Il carcinoma paratiroideo è una causa rarissima di PHPT, costituendo meno dell'1% dei casi, ed è spesso associato a gravissime ipercalcemie[7]. Disordini familiari della paratiroidi sono la causa del 5% dei casi di PHPT[7] e includono diverse entità: MEN 1 e MEN 2A, sindrome iperparatiroidismo - tumore della mandibola, iperparatiroidismo familiare isolato[11]. La causa alla base del PHPT non è nota, ma esistono pochi fattori di rischio noti. L'utilizzo di farmaci a base di litio per lunghi periodi è associato ad un aumentato rischio di sviluppare la patologia. Anche l'irradiazione della regione del collo è un ulteriore fattore di rischio (sia raggi esterni che iodio radioattivo)[7, 12]. Le alterazioni genetiche alla base della patologia possono coinvolgere proto-oncogeni o geni oncosoppressori. I tumori sporadici sono spesso associati ad alterazioni nel gene PRAD1/ciclina D1, mentre nei tumori familiari è coinvolto spesso il gene RET. Inoltre, sia i tumori sporadici che quelli familiari sono associati ad alterazioni nei geni HPRT e MEN1[11]. La mutazione del gene HRPT2 è alla base della sindrome iperparatiroidismo - tumore della mandibola[13].

In passato, i parametri biochimici richiesti per la diagnosi di tale patologia erano una elevata calcemia in presenza di elevati valori di PTH. Attualmente, invece, si ritiene che l'iperparatiroidismo primario possa manifestarsi in diversi modi, con un PTH

inappropriatamente elevato o persino normale in presenza di valori di calcemia normali-
alti o addirittura normali[14].

2.3.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE CLASSICHE

La forma classica di iperparatiroidismo è caratterizzata da ipercalcemia, calcolosi renale ed osteoporosi ma ad oggi al momento della diagnosi, il quadro clinico è asintomatico nell'80% dei casi; questa evenienza è da attribuire alla sempre più frequente esecuzione di esami ematochimici di routine comprensivi di elettroliti plasmatici, e quindi dei livelli di calcemia, comportando che la diagnosi venga posta prima che si abbia la comparsa delle classiche manifestazioni cliniche.

Rarissima è l'occorrenza di una crisi paratireotossica con livelli di calcemia superiori a 14 mg/dL.

Manifestazioni scheletriche

L'inappropriata secrezione di PTH si ripercuote a livello osseo comportando l'aumento dei processi di riassorbimento rispetto a quelli di neoformazione attraverso l'incremento dell'attività e del numero degli osteoclasti.

In passato la presentazione ossea più frequente era rappresentata dalla osteite fibroso-cistica di von-Recklinghausen, caratterizzata da un importante riassorbimento subperiostale dell'osso, soprattutto a carico di falangi ed ossa lunghe, dalla sostituzione degli elementi cellulari e midollari da parte di tessuto fibroso, da un aumento di osteoclasti giganti multinucleati nelle lacune di Howship, dalla ridotta mineralizzazione, dalla formazione di pseudocisti e di aree di tessuto fibroso.

Attualmente il quadro osseo più frequente è il riscontro di demineralizzazione ossea con quadro di osteoporosi ed aumentato rischio di fratture, ed è evidenziabile con tecnica di

densitometria ossea. La riduzione della densità minerale ossea, avviene caratteristicamente soprattutto a carico dell'osso corticale, che risulta essere maggiormente rappresentato in corrispondenza del terzo distale del radio, piuttosto che a livello dell'osso trabecolare (colonna vertebrale). L'aumentato riassorbimento osseo può essere inoltre documentato a livello biochimico dall'aumento dei markers di turnover scheletrico.

Manifestazioni renali

A livello dei tubuli contorti prossimali avviene il riassorbimento del fosfato tramite due trasportatori sodio-dipendenti del fosforo (NPT-2a e NPT-2c). L'azione del PTH determina l'inibizione dell'espressione di questi trasportatori avendo come conseguenza un aumento dell'escrezione di fosfato e quindi ipofosforemia.

A livello dei tubuli contorti distali invece il PTH promuove l'assorbimento di calcio attraverso gli scambiatori $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, aumentando la traslocazione dei canali preformati e la loro espressione sulla superficie apicale delle cellule.

L'interessamento renale con nefrolitiasi, di solito bilaterale e ricorrente, caratterizzata dalla formazione di calcoli di ossalato di calcio o fosfato di calcio è il sintomo più comune presente nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primario con una prevalenza del 20-30%[15]. Più raramente compare nefrocalcinosi, con formazione di calcificazioni all'interno del parenchima renale. Entrambi i quadri di interessamento renale possono complicarsi con insufficienza renale cronica a causa delle ripetute ostruzioni delle vie escrettrici e le continue infezioni delle vie urinarie favorite dal pH alcalino urinario[3].

L'azione del PTH a livello renale si ripercuote indirettamente anche a livello gastrointestinale, in quanto il paratormone incrementa l'attività dell'enzima 1- α -idrossilasi, con produzione di 1,25(OH) $_2$ D, o calcitriolo, che a sua volta stimola l'assorbimento intestinale di calcio, contribuendo ulteriormente all'aumento della concentrazione ematica di tale elettrolita.

2.3.4 MANIFESTAZIONI CLINICHE NON CLASSICHE

Negli ultimi anni, si è osservata nei pazienti con iperparatiroidismo primario non solo la presenza delle classiche complicanze ossee e renali, ma anche la presenza di complicanze cardiovascolari, neuromuscolari ed articolari, disturbi neuropsicologici ed un aumentato rischio di cancro[16]. In questa tesi verranno trattate esclusivamente le manifestazioni cardiovascolari [17].

Manifestazioni cardiovascolari

Sia l'ipercalcemia che l'ormone paratiroideo potrebbero influire sulla fisiopatologia del sistema cardiovascolare (CV).

A tal proposito, nel corso degli ultimi venti anni sono stati condotti diversi studi in pazienti affetti da iperparatiroidismo primario. L'obiettivo di tali studi era quello di chiarire gli effetti del paratormone e della calcemia sul sistema cardiovascolare in termini di mortalità, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, funzione ventricolare sinistra, calcificazioni valvolari e/o miocardiche ed aritmie.

Mortalità

Dati in letteratura inerenti la mortalità CV riportano un aumento della mortalità nei pazienti PHPT[18, 19]. Ronni-Silvula et al.[19] hanno dimostrato un aumento di 1,6 volte della mortalità generale ed un aumentato rischio per morte CV.

Tra le cause più frequenti di morte nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primario si riscontrano l'infarto acuto del miocardio (IM), l'ictus cerebrale e lo scompenso cardiaco[20].

Sembra, inoltre, che l'incidenza della mortalità tenda a ridursi nel tempo dopo la paratiroidectomia (PTx), persistendo però a lungo nonostante la normalizzazione della

calcemia e del paratormone suggerendo, pertanto, un danno protratto nel tempo sul sistema cardiovascolare[21]. Questi studi, tuttavia, includevano per lo più pazienti con PHPT classico, per cui gli stessi risultati sembrano non essere applicabili a pazienti con PHPT asintomatico. Per contro, dati riportati da studi americani, rispetto ai dati europei, non suggeriscono una correlazione tra PHPT ed aumento della mortalità CV, bensì un rapporto tra livelli di ipercalcemia e mortalità. Infatti, Wermers et al. [22] hanno dimostrato che pazienti con PHPT piuttosto lieve (livello massimo di calcio medio 10,9 mg/dL) presentavano una mortalità complessiva e CV inferiore rispetto ai livelli attesi. Mentre, per pazienti con concentrazione di calcio ematico tra 11,2-16 mg/dL, la sopravvivenza era ridotta.

Si può dunque concludere che pazienti con PHPT classico, con elevati livelli di calcemia, hanno un rischio maggiore di mortalità CV, rispetto ai pazienti con ipercalcemia "lieve" o asintomatica.

Ipertensione arteriosa

I dati attuali disponibili in letteratura[23, 24], dimostrano come l'ipertensione arteriosa sia frequentemente diagnosticata in pazienti con PHPT, anche in quelli con malattia asintomatica, e sembra essere più frequente nei soggetti con PHPT rispetto alla popolazione generale.

Non sono ancora del tutto chiari gli aspetti fisiopatologici che possono giustificare un meccanismo di causa-effetto; sono stati presi in considerazione, gli effetti mediati dal paratormone sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, attraverso l'incremento dei livelli sierici di renina e quelli diretti della calcemia sulla vasocostrizione periferica[25, 26]. E' stato dimostrato che, mentre l'esposizione intermittente al PTH esogeno per iniezione sia in grado di determinare vasodilatazione ed un calo della pressione arteriosa media, le infusioni prolungate di PTH aumentano la pressione arteriosa media. Inoltre, il

trattamento chirurgico con PTx sembra non migliorare la condizione di ipertensione in questi pazienti pertanto essa non rappresenta un'indicazione all'intervento chirurgico.

Manifestazioni cardiache

L'ipertrofia ventricolare sinistra è un forte fattore predittivo di morte per motivi CV[20, 27] e da questa considerazione sono nate alcune ricerche atte a valutare l'associazione tra l'ipertrofia cardiaca e iperparatiroidismo primario. L'aumento della massa ventricolare sinistra è stato associato a PHPT in molti studi[23, 24], i cui dati suggeriscono che un aumento della massa ventricolare sinistra nel PHPT è indipendente dall'ipertensione arteriosa ed è invece dovuto all'entità dell'incremento della concentrazione sierica di PTH.

I risultati di questi studi hanno mostrato la presenza di un'ipertrofia ventricolare di entità maggiore nei pazienti con iperparatiroidismo primario rispetto a quanto si prevedeva, persino quando si correggeva il dato per la presenza di ipertensione arteriosa. Gli studi mettono in evidenza l'influenza che il PTH può esercitare sui miocardiociti agendo sul recettore per il *PTH-related protein (PTHrP)*, presente su queste cellule e condiviso anche dal paratormone. Attraverso studi condotti sia in vivo che in vitro è stata spiegata l'azione autocrina o paracrina del PTH-rP nel cuore; questa molecola prodotta dalle cellule muscolari lisce dei vasi, dall'endotelio e dai miocardiociti, sembra infatti agire come i peptidi vasoattivi (peptide natriuretico atriale e cerebrale).

Il paratormone agisce sui miocardiociti legandosi con il recettore del PTH/PTHrP ed inducendo un aumento dei livelli intracellulari di calcio[26]. Gli aumentati livelli intracellulari di calcio attivano la proteinkinasi C che innesca l'attivazione di complesse vie molecolari intracellulari che conducono allo sviluppo di ipertrofia ed ad altri effetti metabolici sui miocardiociti. I meccanismi che sono alla base degli effetti del PTH

sull'ipertrofia miocardica sono stati esplorati in diversi studi, alcuni dei quali hanno ottenuto però risultati contrastanti.

Non è stata infatti trovata un'inequivocabile associazione tra ipertrofia ventricolare sinistra ed i markers sierici in soggetti affetti da iperparatiroidismo primario. Alcuni studi hanno, infatti, rilevato un'importante associazione tra gli indici di massa ventricolare sinistra e i livelli di paratormone, altri tra ipertrofia ventricolare sinistra ed i livelli di calcio sierico, mentre altri ancora non hanno riportato alcun tipo di correlazione significativa. Sulle base degli studi in vitro si può in ogni caso ritenere che l'eccesso di PTH porti all'accumulo di calcio nelle cellule, dove lo ione, come già detto, scatena l'attività della protein-chinasi C che a sua volta induce l'ipertrofia. Questa teoria è supportata dalla scoperta che gli effetti inibitori delle sostanze che bloccano i canali del calcio aboliscono gli effetti del PTH sul miocardio[20, 27, 28].

Una recente meta-analisi[29] ha indicato che l'intervento di PTx ha ridotto l'entità dell'ipertrofia ventricolare sinistra nel 12% dei pazienti con PHPT ed un più alto livello preoperatorio di PTH era associato ad un maggiore riduzione dell'ipertrofia ventricolare. Il limite di tali studi, però, era la breve durata di osservazione pari a sei mesi, e inoltre l'inclusione solo dei pazienti con malattia più grave. Sono dunque necessari ulteriori lavori per chiarire i fattori che sono alla base del cambiamento dell'ipertrofia ventricolare dopo intervento chirurgico di PTx.

Al contrario, per quanto concerne la disfunzione diastolica, non vi sono ancora dati certi di correlazione con il PHPT. Analogamente, non è stato dimostrato un miglioramento della disfunzione diastolica dopo PTx[30], così come per la frazione di eiezione ventricolare (FE) sinistra dopo l'intervento[31].

Esistono pochi dati su come l'iperparatiroidismo primario influenzi la malattia coronarica (CAD) o il rischio di infarto del miocardio acuto.

Alcuni studi[23, 32] suggeriscono che la calcificazione coronarica non sia aumentata in corso di PHPT, sebbene i dati siano limitati dall'età relativamente giovane dei partecipanti agli studi. Sembra invece essere interessata la riserva di flusso coronarico (CFR) con

conseguente diminuzione[33, 34] e che la CFR migliori dopo intervento chirurgico di PTx[33].

Per quanto riguarda l'infarto miocardico, uno studio danese[35] ha dimostrato un aumento del rischio prima dell'intervento chirurgico. Il rischio di infarto miocardico è diminuito fino a tornare nel range di normalità dopo più di 1 anno dalla PTx. In questo studio, tuttavia, il rischio di morte era correlato ai tradizionali fattori di rischio CV piuttosto che alla gravità dell'ipercalcemia o al grado di aumento delle concentrazioni sieriche di PTH.

I dati disponibili, quindi, non suggeriscono un aumento del rischio di CAD nei pazienti PHPT sebbene il CFR possa essere interessato.

Secondo alcuni studi[23, 24] nei pazienti con PHPT ed ipercalcemia grave (calcio medio 12,1 mg/dL), è di possibile riscontro anche la presenza di calcificazioni a livello cardiaco, nello specifico a livello della valvola aortica, a livello della quale l'area di calcificazione (AVCA) sembra essere quantitativamente aumentata[36], mentre sembrano non essere presenti a livello della valvola mitrale o del miocardio nei pazienti con PHPT lieve (calcemia media 10,5 mg /dL)[37].

Dunque, i livelli di PTH sono associati positivamente con AVCA, e sembra che non vi sia alcun miglioramento nel post intervento di PTx[38]. Non vi sono ad oggi dati certi in merito all'associazione tra calcificazione della valvola aortica e PHPT lieve.

Manifestazioni vascolari

È stata dimostrata un'associazione tra spessore intima-media (IMT), fattore implicato nello sviluppo di aterosclerosi sistemica ed eventi vascolari, e PHPT[39]. Questo dato è emerso per i pazienti con ipercalcemia moderata, mentre anche in questo caso non si possiedono dati certi nel caso di pazienti con PHPT lieve. Non ci sono in letteratura evidenze di miglioramento dell' IMT dopo intervento chirurgico di PTx[23, 24, 38].

Inoltre, non ci sono evidenze di alcun aumento della prevalenza di aterosclerosi carotidea nei pazienti con PHPT, se non in pazienti con fattori di rischio CV[40].

In letteratura sono riportati dati contrastanti anche per quanto concerne la disfunzione endoteliale per livelli di calcio moderatamente grave (con livelli di 12 mg/dL) o sintomatico. Per i dati contrastanti attuali riguardo la dilatazione mediata dal flusso (FMD) in base a diversi gradi di calcemia, non è possibile definire una esatta correlazione tra disfunzione endoteliale e PHPT. Per contro, sembra invece chiaro il ruolo della rigidità vascolare aortica in corso di PHPT e sembra essere associata a livelli elevati di PTH[41]. Non è ancora chiaro se vi sia un miglioramento di tale rigidità dopo PTx[23, 24].

Aritmie

L'ipercalcemia presente in corso di iperparatiroidismo primario determina effetti sulla durata del potenziale d'azione cellulare mediante meccanismi ancora non del tutto chiari. L'ipotesi più probabile è che l'aumento della concentrazione extracellulare di calcio induca un accorciamento della fase di ripolarizzazione mediato da una riduzione della durata della fase 2 di plateau del potenziale d'azione[42].

Non si riscontra, invece, un incremento nell'automatismo probabilmente perché l'ipercalcemia causa un innalzamento della soglia del potenziale d'azione.

In effetti la concentrazione extracellulare degli ioni calcio influenza i canali del sodio legandosi alla superficie esterna delle molecole della proteina-canale del sodio. Le cariche positive degli ioni Ca^{2+} alterano lo stato elettrico dei canali del sodio; in questo modo aumenta il livello di voltaggio richiesto per l'apertura della porta. Le conoscenze attuali dimostrano come sia ormai chiaro che l'ipercalcemia riduca l'intervallo QT, anomalia che si riscontra nei pazienti con PHPT e che sembra risolversi dopo PTx[43].

Inoltre, per quanto riguarda la relazione tra ipercalcemia ed aritmie cardiache, Pepe et al[44] hanno dimostrato un aumento della presenza di battiti prematuri ventricolari (VPB) in corso di PHPT ed una risposta QT anormale durante la prova da sforzo, in particolare al

momento dello sforzo massimo. Gli autori hanno suggerito che ciò potrebbe aumentare il rischio di aritmie maggiori. Lo stesso gruppo ha dimostrato in un piccolo studio[45] RCT (N = 24; calcio medio 10,8 mg / dl) che i pazienti randomizzati sottoposti ad intervento di PTx avevano una riduzione significativa dei VPB rispetto al basale e una normalizzazione dell'accorciamento del QT durante l'esercizio, mentre il gruppo di osservazione non aveva nessuna modifica. Per cui la risposta QT all'esercizio fisico potrebbe essere anormale e potrebbe esserci un aumento del rischio di VPB.

Per la mancanza di studi randomizzati con elevato numero di pazienti, i dati sono ancora insufficienti in merito alla relazione tra PHPT e complicanze CV. Quindi attualmente non è raccomandata la valutazione CV nei soggetti con IPP, né si considera la malattia CV come indicazione al trattamento chirurgico.

2.3.5 DIAGNOSI

La diagnosi di iperparatiroidismo primario è attualmente biochimica: essa si basa sul riscontro di livelli circolanti di paratormone elevati o inappropriatamente elevati per il livello di calcemia[46, 47].

I valori normali di calcemia sono compresi tra 8,5 e 10,2 mg/dL (con modeste variazioni dipendenti dalle metodiche di laboratorio utilizzate), ma dal momento che essa può essere falsamente ridotta/aumentata dall'ipoproteinemia/iperoiproteinemia, si ricorre al dosaggio del calcio ionizzato sierico (Ca^{2+}) il cui range di normalità è compreso tra 1,17 e 1,33 mmol/L. Numerose patologie possono indurre ipercalcemia [48], pertanto esse vanno accuratamente escluse prima di porre diagnosi di PHPT. Inoltre, è fondamentale tenere presente che alcuni farmaci, quali per esempio i diuretici tiazidici, possono indurre ipercalcemia; nei soggetti in terapia con i suddetti farmaci è opportuno effettuare una seconda determinazione sierica della calcemia dopo sospensione per almeno due settimane di tale classe di farmaci prima di procedere con ulteriori accertamenti. Accertata

la presenza dell'ipercalcemia si procede al dosaggio dei livelli plasmatici di paratormone intatto. Le tecniche standard per dosare il PTH intatto sono rappresentate dal dosaggio immunoradiometrico (IRMA) e da quello immunochemiluminometrico (ICMA)[3]. L'unica condizione patologica caratterizzata da ipercalcemia ed elevati livelli di paratormone che può entrare in diagnosi differenziale con il PHPT è l'ipercalcemia ipocalciurica familiare dalla quale, però, si differenzia per la ridotta escrezione urinaria di calcio (Clearance del calcio/Clearance della creatinina < 0,01)[3]. Il riscontro di bassi livelli sierici di PTH in un soggetto ipercalcemico depone per una patologia non di pertinenza delle paratiroidi[49]. Quando è presente coinvolgimento osseo attivo nella malattia è possibile riscontrare alterazioni degli indici di turnover osseo, quali l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina e l'osteocalcina (come indici di neoformazione ossea) e la desossiprolina urinaria e l'N-telopeptide del collagene (come indici di riassorbimento osseo).

Nel 30% dei pazienti si riscontra una calciuria delle 24h superiore ai valori normali (50-400 mg/24h)[46].

La mineralometria ossea con tecnica assorbimetrica a raggi X (DXA) rappresenta il cardine nella valutazione del coinvolgimento osseo. Il pattern tipico alla mineralometria ossea è rappresentato da una riduzione della densità a carico del terzo distale del radio, in cui prevale la componente corticale, mentre appare relativamente preservata la densità ossea a livello della colonna lombare in cui prevale la componente trabecolare. La regione del collo femorale presenta un impegno intermedio rispetto a radio e colonna lombare per via della sua composizione a metà tra osso corticale e trabecolare[3].

L'imaging radiologico trova invece utilità nella localizzazione dell'adenoma paratiroideo, una volta che la diagnosi di iperparatiroidismo primario è stata posta sulla base dei dati biochimici e prevede l'ecografia, la scintigrafia, la TC e la RM.

L'ecografia del collo o ecocolordoppler tiroide e paratiroidi, è pressoché costantemente prescritta in concomitanza con l'esame scintigrafico, o subito successivamente ad esso, per poter localizzare con miglior accuratezza l'adenoma iperfunzionante. Infatti, la

scintigrafia, oltre ad informazioni di tipo funzionali, si limita ad indicare la lateralità della lesione, senza tuttavia poter dare ulteriori informazioni di localizzazione, se non sommarie. L'ecografia, di contro, permette di stabilire con esattezza le dimensioni, la struttura, la morfologia dell'adenoma, nonché i suoi rapporti con la tiroide (nei casi di eutopia) e con le strutture vascolari circostanti; informazioni di fondamentale importanza per un corretto planning chirurgico. All'esame ecografico l'adenoma paratiroideo appare solitamente come una formazione ovalare, a margini regolari, ipoecogena rispetto al parenchima tiroideo. Nei casi di paratiroidi molto aumentate di dimensioni, è possibile riscontrare piccole lacune cistiche interne. La valutazione con color-Doppler può evidenziare un aumento della vascolarizzazione, se paragonata anch'essa al parenchima tiroideo sano.

Nei casi di concordanza con l'esame scintigrafico, non sono necessarie ulteriori indagini ed il paziente può pertanto essere inviato all'intervento chirurgico.

L'esame scintigrafico permette di individuare, con elevate specificità e sensibilità, una o più paratiroidi iperfunzionanti e quindi di verosimile sede di adenoma. Diversi sono i traccianti, somministrati per via endovenosa, utilizzati per valutare la funzionalità delle paratiroidi; al momento non esistono traccianti selettivi esclusivamente per il parenchima paratiroideo e si ricorre pertanto a due diverse tecniche. Nello studio con il doppio isotopo (Tallio 201 o Tc-99 legato a metossi-isobutil-isonitrile/MIBI, Tc-99m o Iodio 123) si utilizza prima il Tallio 201 (o il MIBI), captato dalla tiroide e dalle paratiroidi, poi il Tc-99m (o Iodio 123), captato solo dalla tiroide; la sottrazione dell'immagine ottenuta con il tracciante tiroide-specifico da quella ottenuta con in primo tracciante consente di ottenere visualizzazione delle paratiroidi iperfunzionanti. In alternativa possono essere utilizzati singolarmente il metossi-isobutil-isonitrile (MIBI) o la Tetrafosmina, marcati con Tc-99m (tecnica a doppia fase). Entrambi questi traccianti possono essere captati sia dalla tiroide che dalle paratiroidi, ma vengono eliminati dal tessuto tiroideo normale e dal tessuto patologico delle paratiroidi con una differente cinetica, consentendo di discriminare le alterazioni di funzione paratiroidee.

L'esame TC è considerato una metodica di II livello nella localizzazione degli adenomi paratiroidi e viene richiesta in caso di mancata concordanza tra scintigrafia ed ecografia. La TC, con somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato, evidenzia spesso agevolmente tessuto paratiroideo iperplastico. L'aspetto usuale è di una (o più) formazione nodulare, anche di piccole dimensioni, che mostra intensa vascolarizzazione, indicata da un netto aumento della densità nelle fasi post-contrastografiche. Fondamentale è inoltre il ruolo che riveste la TC nella localizzazione delle paratiroidi ectopiche, in particolare quelle mediastiniche o prevertebrali, in quelle sedi, cioè, in cui l'ecografia ha scarsa, se non assente, capacità di esplorazione.

La risonanza magnetica (RM) sembra essere più affidabile grazie alla capacità di caratterizzare le lesioni nelle immagini T1 e T2 pesate, alla possibilità di evidenziare l'enhancement con mezzo di contrasto ed alla possibile ricostruzione tridimensionale. Per questi vantaggi la RM può competere con la Scintigrafia Paratiroidea. Tra le limitazioni della RM sono da ricordare: assenza di un'intensità di segnale caratteristica per le lesioni paratiroidi; noduli tiroidei e linfonodi possono apparire come paratiroidi aumentate di volume; la risoluzione spaziale della RM è inferiore rispetto a quella dell'ecografia e pertanto ghiandole anomale di piccole dimensioni possono sfuggire all'esame.

In relazione all'utilizzo di tecniche di localizzazione invasive, quali l'arteriografia ed il cateterismo venoso selettivo per il PTH, quest'ultime andrebbero riservate a quei casi in cui gli studi non invasivi non hanno avuto successo in quanto esse risultano, procedure lunghe, costose, di difficile esecuzione, ed operatore-dipendenti.

2.3.6 TRATTAMENTO

L'approccio terapeutico all'iperparatiroidismo primario può essere di tipo medico oppure chirurgico; quest'ultimo è l'unico in grado di rimuovere il tessuto paratiroideo patologico consentendo un trattamento definitivo della patologia.

Sebbene sia chiaro come l'approccio chirurgico rappresenti la prima scelta nei pazienti con segni e sintomi conclamati della malattia o che siano sopravvissuti ad un episodio di ipercalcemia acuta, è a tutt'oggi ancora controverso il ruolo della chirurgia nei pazienti asintomatici. Nel 2009 un workshop condotto dal National Institute of Health ha revisionato le linee guida raccomandate nel 1991 dalla Consensus Development Conference per il management dei pazienti asintomatici[4]. Ulteriori avanzamenti in proposito sono stati elaborati con la pubblicazione nel 2014 del IV workshop internazionale sul management dei pazienti con PHPT asintomatico che ha fornito le indicazioni attuali al trattamento chirurgico dell'iperparatiroidismo primario asintomatico[50] (Figura 3). L'ultima revisione delle indicazioni è stata effettuata nel 2022 in corso del V workshop internazionale sul management dei pazienti con PHPT [47].

Oggi si ricorre sempre di più a tecniche mininvasive, quali la MIVAP (*Mini-Invasive Video-Assisted Parathyroidectomy*)[51] che consente un adeguato campo operatorio su entrambi i lobi tiroidei, rendendo quindi agevole l'esplorazione delle paratiroidi. Inoltre, si ricorre al dosaggio intraoperatorio di PTH per valutare l'avvenuta escissione del tessuto patologico. Infatti, la riduzione di oltre il 50% del PTH sierico, rispetto al valore preoperatorio, fornisce indicazioni sulla completa rimozione del tessuto paratiroideo iperfunzionante[52, 53].

In caso di iperplasia delle paratiroidi, vi sono due possibili approcci:

- il primo consiste in una paratiroidectomia subtotale con resezione di tre delle quattro ghiandole, o lasciando in sede solo una parte di una delle ghiandole paratiroidi. Questa è la tecnica più usata;
- il secondo consiste invece in una paratiroidectomia totale con reimpianto a livello della muscolatura del braccio di una delle quattro ghiandole.

In caso di carcinoma si procede all'escissione delle paratiroidi di un lato con annessa emitiroidectomia omolaterale ed eventuale svuotamento linfonodale laterocervicale.

La terapia medica trova indicazione nei casi ad elevato rischio chirurgico, in attesa di intervento o nella quali la chirurgia ha fallito ed in caso di carcinomi inoperabili. Un atteggiamento conservativo viene suggerito anche nelle forme di PHPT asintomatico con modesta elevazione della calcemia, soprattutto quando non è chiara la diagnosi di localizzazione. In questi casi, è comunque necessario uno stretto follow-up, con controllo almeno annuale di calcemia, calciuria e funzionalità renale. Per il trattamento dell'osteoporosi si può far riferimento alle Linee guida per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi SIOMMMS[54].

Le strategie terapeutiche a disposizione nel trattamento dell'ipercalcemia severa sono:

- un'adeguata idratazione;
- dieta con normale apporto di calcio (0,5-1 g/die): la dieta a basso contenuto di calcio non è consigliata per il rischio di demineralizzazione per stimolo del PTH;
- bifosfonati ev (acido zoledronico 4 mg 1 fl ev in dose unica)
- calcitonina 4 UI/kg sc o im o ev ogni 12 ore
- cinacalcet: è un calcio-mimetico che riduce la calcemia e parzialmente il PTH, legando il recettore sensore del calcio (CaSR) sulla superficie cellulare delle paratiroidi.

Inizialmente vi era indicazione all'utilizzo di tale farmaco solo nei casi di iperparatiroidismo secondario nei pazienti con insufficienza renale in stadio terminale e nei pazienti con carcinoma paratiroideo. Oggi, è approvato anche per l'iperparatiroidismo primitivo nei casi in cui è controindicata la terapia chirurgica.

3. SCOPO DELLO STUDIO

Esistono scarsi e contraddittori dati sul rischio cardiovascolare dei pazienti con NCPHPT così come nei pazienti con iperparatiroidismo primario (PHPT) caratterizzato, per definizione, da ipercalcemia.

In letteratura, non ci sono ancora ad oggi, dati riguardanti i parametri ecocardiografici ed elettrocardiografici in pazienti affetti da iperparatiroidismo primario normocalcemico (NCPHPT).

L'obiettivo del primo studio, condotto durante il percorso di Dottorato di Ricerca, è stato confrontare i parametri ecocardiografici delle donne in postmenopausa affette da iperparatiroidismo normocalcemico (NCPHPT) con quelli di pazienti affette da iperparatiroidismo primario ipercalcemico (PHPT) e con un gruppo di pazienti di controllo [55].

L'obiettivo del secondo studio è stato confrontare la registrazione ECG Holter 24 ore in donne in postmenopausa con iperparatiroidismo normocalcemico (NCHPT) , per accertare la prevalenza di aritmie durante le attività della vita quotidiana rispetto a pazienti affetti da iperparatiroidismo primario ipercalcemico (PHPT) ed ai soggetti di controllo.

Infine, specificamente all'iperparatiroidismo primario sono stati condotti ulteriori studi al fine di implementare aspetti fisiopatologici di questa condizione [56, 57].

4. MATERIALI E METODI

4.1 STUDIO ECOCARDIOGRAFICO

Sono state arruolate venti donne caucasiche in postmenopausa (con età compresa tra i 45 ed i 75 anni), a cui è stato diagnosticato NCPHPT, presso l'Ambulatorio Osteoporosi e Osteopatie Fragilizzanti dell'Università di Roma 'Sapienza' (Italia). L'NCPHPT è stato definito dal riscontro di un livello sierico di PTH persistentemente al di sopra del limite superiore del normale, associato ad una normale concentrazione di calcio sierico corretto per l'albumina [47].

Sono state escluse le seguenti condizioni: disturbi associati a iperparatiroidismo secondario come insufficienza renale (filtrazione glomerulare GFR <60 mL/min) e carenza di vitamina D (siero 25-OH vitamina D <20 ng/mL), terapia farmacologica in corso con inibitori di pompa protonica, diuretici tiazidici, terapia antiriassorbitiva con denosumab, litio e presenza di disturbi gastrointestinali associati a malassorbimento del calcio[58].

Queste pazienti sono state messe a confronto con venti pazienti affette dalla forma classica di PHPT di nuova diagnosi, nello stesso centro e nello stesso periodo di tempo, e con venti volontari sani caucasici.

Il PHPT è stato diagnosticato quando era presente ipercalcemia associata ad un livello di PTH sierico elevato o non soppresso[49].

Sono stati posti i seguenti criteri di esclusione dallo studio:

- precedente diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica
- severa malattia valvolare cardiaca
- anamnesi positiva per malattia coronarica
- anamnesi positiva per diabete mellito di tipo 1 e 2
- anamnesi positiva per ipo-ipertiroidismo
- riscontro di clearance della creatinina <60 ml/min

- indice di massa corporea (BMI) > 30 Kg/m²

Tutti i pazienti hanno fornito il proprio consenso informato alla partecipazione allo studio. Lo studio è stato approvato dal nostro comitato etico locale.

Dopo aver ottenuto il consenso informato, i soggetti con livelli di 25 (OH) D inferiori a 20 ng/mL sono stati trattati con 50.000 UI settimanale di colecalciferolo per un mese; inoltre sono stati somministrati integratori di calcio (1000 mg per os al giorno) a coloro i quali assumevano una dieta povera di calcio. L'introito di calcio con la dieta è stato valutato mediante la somministrazione di un questionario validato[59]. La stessa procedura è stata seguita per i pazienti affetti da PHPT e controlli. Da un punto di vista biochimico, i pazienti affetti da NCPHPT, PHPT e soggetti di controllo sono stati studiati dopo un mese dall'inizio della supplementazione di calcio e vitamina D.

Ogni soggetto è stato sottoposto alla seguente valutazione biochimica: calcio totale (Ca), calcio ionizzato (Ca²⁺), fosforo (P), creatinina (Cr), vitamina D (25 (OH) D) ed ormone paratiroideo (PTH) attraverso le modalità precedentemente descritte[45, 60, 61].

I pazienti affetti da NCPHPT e PHPT sono stati sottoposti a scansione densitometrica con DEXA lombare, femorale e radiale ed a valutazione radiologica della colonna vertebrale al fine di individuare la presenza di fratture vertebrali[62]. L'eventuale presenza di calcoli renali è stata studiata mediante l'esecuzione di ecografia renale ed apparato urinario[63].

L'ecocardiografia transtoracica è stata eseguita utilizzando uno strumento Toshiba Aplio CV, come precedentemente descritto[44]. In breve, l'esame è stato condotto con il paziente sdraiato in decubito laterale sinistro. Il diametro diastolico ventricolare sinistro (LVEDD), lo spessore del setto interventricolare (IVS), lo spessore della parete posteriore (PWT) ed il diametro trasversale dell'atrio sinistro (LA) sono stati misurati secondo gli standard raccomandati dall'American Society of Echocardiography[64]. La frazione di eiezione (EF) è stata calcolata con la regola di Simpson, dopo aver ottenuto una proiezione apicale delle quattro camere (4C) e delle due camere (2C).

Sono state anche misurate le velocità del flusso diastolico transmitrale precoce (E) e la velocità del flusso durante la contrazione atriale (A) ed il loro rapporto (E/A). La massa

ventricolare sinistra (LVM) e la massa ventricolare sinistra indicizzata (LVMI) sulla superficie corporea, sono state stimate in base alla dimensione della cavità ventricolare sinistra, allo spessore della parete posteriore e del setto interventricolare in corrispondenza della diastole.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS per Windows versione 13 (SPSS Inc., Chi, IL, USA). Le variabili categoriali sono descritte con numeri e percentuali. Le variabili continue sono espresse come valore medio \pm SD. Le differenze tra i gruppi sono state valutate con il test chi-quadro per le variabili categoriali ed il confronto delle variabili continue è stato effettuato utilizzando il t-test non accoppiato. Il coefficiente di correlazione di Pearson è stato utilizzato per valutare la possibile associazione tra età, BMI, PTH e calcio sierico con i parametri ecocardiografici. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Questo è il primo studio che valuta i parametri ecocardiografici nei pazienti affetti da NCPHPT. Pertanto, per il calcolo della dimensione del campione per rilevare differenze nei parametri ecocardiografici tra pazienti NCPHPT e PHPT e controlli, abbiamo considerato un precedente studio italiano che mostrava differenze significative nei parametri ecocardiografici. Questo studio[65] ha confrontato i pazienti con iperparatiroidismo lieve con i controlli e ha incluso 14 pazienti in ciascun gruppo, quindi abbiamo arruolato almeno 14 soggetti per ciascun gruppo ed aggiunto 6 pazienti in caso di presenza di possibili criteri di esclusione.

4.2 STUDIO ELETTROCARDIOGRAFICO

Abbiamo eseguito un monitoraggio ECG Holter 24 ore su 24 in donne in postmenopausa con NCHPT, per verificare la prevalenza di aritmie durante le attività della vita quotidiana rispetto ai pazienti con PHPT ipercalcemici ed ai soggetti di controllo.

Presso l'Ambulatorio Osteoporosi ed Osteopatie fragilizzanti dell'Università di Roma "Sapienza" (Italia), tra luglio 2015 e marzo 2023 sono state sottoposte a screening venti donne caucasiche in postmenopausa (fascia di età: 45-75 anni) con diagnosi di NCPHPT.

L'NCPHPT è stato definito come precedentemente affermato, escludendo le seguenti condizioni cliniche: disturbi associati a iperparatiroidismo secondario quali insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] <60 mL/min), livelli di vitamina D < 30 ng/mL, uso di inibitori di pompa protonica, diuretici tiazidici, farmaci antiassorbitivi come denosumab, litio, ipercalciuria e disturbi gastrointestinali associati al malassorbimento del calcio. Altri criteri di esclusione comprendevano la presenza di: blocco di branca sinistra, pre-eccitazione e presenza di pacemaker, storia di grave malattia valvolare, malattia coronarica nota, diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2, ipotiroidismo e ipertiroidismo, storia di ipo-iperkaliemia, ipo-ipomagnesiemia. ed indice di massa corporea > 30 Kg/m².

Per escludere la presenza di cardiomiopatia ipertrofica, ci siamo basati sul calcolo dell'indice di Sokolow-Lyon superiore a 3,5 mV, che è stato definito come soglia per diagnosticare l'ipertrofia ventricolare sinistra. L'indice Sokolow-Lyon è stato derivato dall'elettrocardiogramma, definito come la somma del voltaggio dell'onda S nella derivazione V1 più il valore maggiore tra il voltaggio dell'onda R nella derivazione V5 o V6. Sono stati esclusi i pazienti con un indice Sokolow-Lyon pari o superiore a 3,5 mV. Nessuno dei pazienti arruolati è stato trattato con farmaci che potessero interferire con l'intervallo QT. Lo studio è stato approvato dal nostro Comitato Etico locale.

Sette pazienti sono stati esclusi dopo la valutazione iniziale ed il colloquio medico; in particolare due pazienti avevano una velocità di filtrazione glomerulare < 60 ml/min, due

pazienti avevano diabete mellito di tipo 2. un paziente aveva un blocco di branca sinistra e due pazienti avevano un indice di massa corporea $>30 \text{ Kg/m}^2$.

I 13 pazienti con NCPHPT arruolati sono stati appaiati per età con 13 pazienti affetti dal classico fenotipo ipercalcemico di PHPT diagnosticato nello stesso Centro e con 13 donne in postmenopausa volontarie sane di pari età già studiate con ECG Holter di 24 ore nel nostro precedente studio [66].

Ciascun soggetto è stato sottoposto alle seguenti valutazioni biochimiche: calcio totale (Ca), calcio ionizzato (Ca^{++}), fosforo (P), creatinina (Cr), 25-OH-vitamina D [25(OH)D], ormone paratiroideo (PTH).

I pazienti affetti da NCPHPT e PHPT ipercalcemico sono stati sottoposti a scansioni DXA lombari, femorali e radiali e ad una valutazione radiografica standard della colonna vertebrale per la valutazione di eventuali fratture vertebrali. I calcoli renali sono stati valutati mediante ecografia renale. In tutti i pazienti con PHPT ipercalcemico è stato accertato un adenoma paratiroideo mediante imaging specifico.

L'ECG standard a 12 derivazioni è stato registrato sia nei pazienti che nei soggetti arruolati. Gli intervalli QT sono stati corretti utilizzando la formula di correzione di Bazett ($\text{QTc} = \text{QT}/\sqrt{\text{RR}}$). I partecipanti sono stati sottoposti a monitoraggio ECG 24 ore su 24 per rilevare disturbi del ritmo; con un dispositivo standard a 3 canali (DR200/HE, Monitoraggio Nord-Est).

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS per Windows versione 18 (SPSS Inc., Chi, IL, USA).

Le variabili di categoria sono descritte con numeri e percentuali. Le variabili continue sono espresse come valore medio \pm DS.

Le differenze tra i gruppi sono state valutate con il test chi quadrato per le variabili categoriali mentre il confronto delle variabili continue è stato effettuato utilizzando il t-test non appaiato. Un valore $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Per quanto ne sappiamo, in letteratura non sono disponibili dati sulle aritmie nei pazienti NCPHPT. Per questo motivo, abbiamo scelto come riferimento per il calcolo della

dimensione del campione l'unico studio presente in letteratura, condotto precedentemente dal nostro gruppo di ricerca [66]. Poiché tredici pazienti PHPT sono stati arruolati in quello studio, sono stati arruolati un ugual numero di pazienti NCPHPT.

5. RISULTATI

5.1 STUDIO ECOCARDIOGRAFICO

L'analisi dei dati raccolti, non ha mostrato differenze riguardo ai parametri antropometrici tra NCPHPT, PHPT e gruppo di controllo, come riportato nella *tabella 1*. Ogni paziente affetto da PHPT aveva i criteri per le attuali indicazioni all'intervento chirurgico di paratiroidectomia. L'osteoporosi è stata diagnosticata nel 70% dei pazienti affetti da PHPT. Le fratture vertebrali sono state rilevate nel 35% dei pazienti con PHPT; inoltre nel 20% dei casi sono state riscontrate fratture del radio distale. Nessuna differenza nella prevalenza del coinvolgimento scheletrico è stata trovata nel gruppo NCPHPT in cui l'osteoporosi è stata diagnosticata nel 64% dei pazienti; i dati relativi a questo gruppo hanno mostrato nel 41% dei pazienti fratture vertebrali, nel 18% dei pazienti fratture del radio distale. Non sono state riportate fratture femorali in entrambi i gruppi.

L'ecografia renale ha dimostrato la presenza di calcoli renali nel 20% dei pazienti con PHPT rispetto al 15% dei pazienti con NCPHPT ($p > 0,05$).

Nel gruppo di controllo, abbiamo documentato osteopenia nel 73% dei casi mentre il 27% dei pazienti aveva valori DXA normali; il 5% dei pazienti del gruppo di controllo ha riferito la presenza di calcoli renali a seguito di colloqui medici. Questa minore prevalenza di calcoli renali non era statisticamente diversa da quella riscontrata nei pazienti con disturbo paratiroideo.

I pazienti con PHPT avevano un livello medio significativamente più elevato di calcio sierico totale, calcio ionizzato e PTH rispetto ai controlli, mentre il fosforo era inferiore rispetto ai medesimi, come riportato in *tabella 1*. Non ci sono state differenze nel confronto dei valori biochimici tra NCPHPT e PHPT, con l'eccezione di un livello di calcemia totale media e calcio ionizzato significativamente più bassi e di un livello di fosforo più elevato nel gruppo dei pazienti affetti da NCPHPT rispetto al gruppo dei PHPT, come riportato

nella *tabella 1*. L'unica differenza biochimica tra i pazienti con NCPHPT ed i controlli era un livello medio più elevato di PTH (83.58 ± 17.34 ng/L versus $35,0 \pm 9,65$ ng/L, $p < 0,0001$). Considerando i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, non vi erano differenze tra pazienti con NCPHPT, PHPT e controlli, né tra pazienti affetti da NCPHPT e PHPT, come riportato nella *tabella 2*.

In particolare, l'ipertensione arteriosa era il fattore di rischio cardiovascolare più frequente; è stata documentata nel 65% dei pazienti con PHPT. Questa elevata prevalenza non era statisticamente diversa rispetto a quella osservata in NCPHPT (59%) e nei controlli (30%).

I soggetti ipertesi sono stati tutti trattati farmacologicamente con ACE inibitori, beta-bloccanti ed alfa-litici senza alcuna differenza significativa tra i gruppi (*tabella 2*). Inoltre, la prevalenza della dislipidemia e della terapia con statine non era diversa tra i vari gruppi. La diagnosi di dislipidemia è stata posta sulla base di dati anamnestici; non abbiamo misurato il livello di colesterolo sierico.

La suddivisione dei soggetti in base alla presenza di ipertensione arteriosa non ha comportato differenze tra i gruppi, tranne che per alcune eccezioni, come descritto nella *tabella 3*.

I pazienti ipertesi con NCPHPT ($n = 10$) erano significativamente più anziani dei pazienti del gruppo di controllo non ipertesi ($n = 14$), (ANOVA $p < 0,05$).

Abbiamo trovato differenze nel BMI tra i pazienti NCPHPT, PHPT e controlli, suddivisi in base alla presenza di ipertensione, tuttavia queste differenze sono scomparse dopo la correzione Bonferroni *post hoc* per confronti multipli.

Come previsto, i pazienti con PHPT sia ipertesi che normotesi avevano valori medi più elevati di calcio ionizzato e PTH totale rispetto ai controlli. I valori di PTH erano più alti, sia nei pazienti ipertesi che normotesi con PHPT e NCPHPT rispetto ai controlli suddivisi in base all'ipertensione (*tabella 3*). I valori di fosforo erano significativamente differenti tra i gruppi, (ANOVA $p < 0,05$), in particolare i pazienti con NCPHPT ipertesi e normotesi avevano un fosforo medio più alto rispetto ai pazienti con PHPT ipertesi e normotesi (p

<0,05). Sia i pazienti con PHPT ipertesi che quelli normotesi avevano un fosforo inferiore rispetto ai controlli ipertesi e normotesi (tutti $p < 0,05$, tabella 3). Le differenze tra il calcio urinario nelle 24 ore e la 25(OH)vitamina D in NCPHPT, PHPT e controlli sono state osservate dal test ANOVA, ma non sono state interpretate come statisticamente significative dopo la correzione di Bonferroni per il confronto multiplo (tabella 3).

I parametri ecocardiografici standard esaminati per entrambi i pazienti NCPHPT e PHPT non differivano da quelli dei controlli, come descritto nella tabella 4.

È stato osservato un piccolo numero di pazienti con una frazione di eiezione (FE) <60%, senza differenze tra pazienti e controlli. In particolare, una FE <60% è stata dimostrata in 2 pazienti affetti da NCPHPT, in 5 pazienti affetti da PHPT ed in 4 controlli ($p = ns$). Nessuno dei pazienti presentava FE <55%, quindi inferiore a un valore considerato patologico[67].

Sebbene il rapporto E / A apparisse più basso nei pazienti ipertesi con NCPHPT e normotesi con NCPHPT, questa differenza è scomparsa dopo la correzione di Bonferroni per il confronto multiplo (tabella 4).

Non abbiamo trovato alcuna associazione tra PTH sierico e calcio con parametri ecocardiografici in PHPT, pazienti con NCPHPT e controlli, né tra età e parametri ecocardiografici. Non abbiamo trovato alcuna associazione statisticamente significativa tra PTH, età e BMI in PHPT, pazienti con NCPHPT e controlli.

5.2 STUDIO ELETTROCARDIOGRAFICO

Non sono state riscontrate differenze nelle misurazioni antropometriche tra pazienti NCPHPT, PHPT e controlli.

I pazienti PHPT avevano livelli medi di calcio sierico più elevati rispetto sia ai pazienti NCPHPT che ai controlli ($10,9 \pm 0,5$ vs $9,57 \pm 0,53$ mg/dl e vs $9,39 \pm 0,45$ mg/dl, rispettivamente, entrambi $p < 0,0001$). Come previsto, anche i valori medi di calcio ionizzato erano significativamente più alti nei pazienti PHPT rispetto ai pazienti NCPHPT ed ai controlli. Allo stesso modo, i valori medi di fosforo erano inferiori nei pazienti PHPT rispetto ai pazienti NCPHPT ed ai controlli. Non è stata riscontrata alcuna differenza nei livelli sierici medi di calcio e fosforo ionizzati totali tra NCPHPT e controlli. Sia i pazienti NCPHPT che quelli PHPT avevano livelli medi di PTH più elevati rispetto a quelli dei controlli ($84,0 \pm 17,91$ vs $42,5 \pm 6,92$ ng/L; $97,8 \pm 55,4$ vs $42,5 \pm 6,92$ ng/L, entrambi $p < 0,05$). I livelli medi di PTH non differivano tra i pazienti NCPHPT e PHPT (*tabella 5*).

La prevalenza di caratteristiche scheletriche classiche come l'osteoporosi e le fratture non differiva tra i pazienti PHPT e NCPHPT. L'osteoporosi, indipendentemente dalla sede valutata, è stata riscontrata nel 69% dei pazienti PHPT e nel 62% dei pazienti NCPHT. Fratture vertebrali cliniche e morfometriche sono state riscontrate nel 46% dei pazienti PHPT e nel 31% dei pazienti NCPHPT. Sono state riportate fratture del radio distale nel 15% dei pazienti PHPT e nell'8% dei pazienti NCPHPT. Calcoli renali sono stati riscontrati nel 38% dei pazienti PHPT e nel 23% nei pazienti NCPHPT. Ogni paziente PHPT soddisfaceva i criteri attuali per l'intervento chirurgico.

I fattori di rischio cardiovascolare erano simili nei tre gruppi considerati. In particolare, l'ipertensione è stata riscontrata nel 46% dei pazienti PHPT, nel 31% dei pazienti NCPHT e nel 23% dei controlli. Inoltre, la prevalenza di dislipidemia non era diversa tra i gruppi studiati. La diagnosi di dislipidemia è stata posta sulla base dei dati anamnestici; non abbiamo misurato il livello di colesterolo. La dislipidemia è stata segnalata dal 23% dei pazienti PHPT, dal 15% dei pazienti NCPHT e dall'8% dei controlli.

Per quanto riguarda i valori dell'intervallo QTc, i pazienti PHPT avevano valori normali, ma significativamente più brevi rispetto ad entrambi i controlli $400,6 \pm 14,9$ vs $413,61 \pm 16,55$ ms ($p=0,04$) e i pazienti NCPHPT $412,69 \pm 14,50$ ms ($p=0,04$). I pazienti NCHPT ed i controlli non presentavano differenze significative nell'intervallo QTc medio (*tabella 6*).

Durante la registrazione dell'ECG Holter delle 24 ore, il 100% dei pazienti PHPT presentava SVPB, rispetto al 46% dei pazienti NCPHPT ($p=0,005$) e al 53% dei controlli ($p=0,01$). Non abbiamo riscontrato alcuna differenza tra il numero di pazienti con SVPB nei pazienti NCPHPT rispetto ai soggetti di controllo. Un numero maggiore di pazienti PHPT ha riportato VPB (69,2%) rispetto al 15% dei pazienti NCPHPT ($p=0,01$) e al 23% dei controlli ($p= 0,04$). Non è stata osservata alcuna differenza nel VPBS tra i pazienti NCPHPT e i controlli.

6. DISCUSSIONE

Tra le manifestazioni cliniche non classiche, quelle cardiovascolari rivestono un ruolo fondamentale in termini di comorbilità e mortalità. Nel corso degli ultimi venti anni sono stati condotti diversi studi in pazienti affetti da iperparatiroidismo primario (PHPT), il cui obiettivo era quello di chiarire gli effetti del paratormone (PTH) e della calcemia in termini di mortalità, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, funzione ventricolare sinistra, calcificazioni valvolari e aritmie. La malattia cardiovascolare (CV) è stata documentata nella forma classica sintomatica di PHPT; i dati sono contrastanti riguardo la persistenza e la reversibilità del quadro clinico dopo paratiroidectomia (PTx) così come nei pazienti affetti da PHPT lieve o asintomatico [68].

Il filone di ricerca da me affrontato durante il percorso di Dottorato di Ricerca ha avuto l'obiettivo di valutare le manifestazioni non classiche dell'iperparatiroidismo primario con particolare riferimento alla compromissione cardiovascolare; inoltre si è focalizzato anche nella condizione dell'iperparatiroidismo primario normocalcemico, contraddistinta da un'abnorme secrezione autonoma di PTH a fronte di valore di calcemia totale nella norma. La diagnosi è biochimica e impone l'esclusione delle forme secondarie a insufficienza renale cronica, a deficit di vitamina D, malassorbimento a numerose terapie farmacologiche in corso, come codificato da linee guida internazionali [47], come ribadito anche da una nostra pubblicazione su *Endocrine Practice* [69] intitolata "*Challenges in Diagnosing of Normocalcemic primary Hyperparathyroidism*".

L'iperparatiroidismo normocalcemico (NCPHPT), tuttavia, offre anche la possibilità di analizzare se il principale determinante delle manifestazioni non classiche sia il PTH di per sé o l'incremento dei livelli di calcemia. Pertanto, il modello migliore di studio è quello del paziente affetto da NCPHPT.

Per quanto concerne gli aspetti ecocardiografici, per la prima volta sono stati valutati i parametri nelle donne in postmenopausa con NCPHPT e non sono state riscontrate differenze rispetto ai parametri ecocardiografici di pazienti con PHPT ed ai controlli per pari età e sesso [55].

I pazienti ipertesi con NCPHPT erano più anziani e presentavano un rapporto E/A inferiore rispetto ai pazienti normotesi con NCPHPT, quindi questa differenza nel parametro ecocardiografico potrebbe essere correlata all'età ed alla presenza di ipertensione arteriosa, piuttosto che alla presenza di valori più elevati di PTH sierico. Le anomalie nel rapporto E/A suggeriscono una possibile disfunzione diastolica che non è rara nei soggetti ipertesi.

Una delle caratteristiche del nostro campione sono i rigidi criteri di esclusione che abbiamo individuato; infatti abbiamo incluso pazienti che possono essere definiti "a basso rischio" per malattie cardiovascolari; allo stesso tempo infatti abbiamo posto come criteri di esclusione la presenza di diabete, obesità, nonché le precedenti malattie cardiovascolari. Risultati contrastanti sono stati riportati in studi precedenti su pazienti affetti da NCPHPT in merito a fattori di rischio cardiovascolare, anche in base ai criteri di esclusione utilizzati. Hangstrom et al. hanno mostrato un BMI medio più elevato e livelli più alti di glucosio nel sangue (ma all'interno del range di normalità) e di trigliceridi, nonché livelli più bassi di colesterolo HDL, nei pazienti NCPHPT postmenopausali rispetto ai casi controllo della stessa età[70]. Il follow-up conservativo a lungo termine dei pazienti affetti da NCPHPT non ha dimostrato alcun peggioramento del metabolismo del glucosio dopo 4 anni[71]. Inoltre, Yener Oztruk et al. hanno trovato che rispetto ai pazienti con PHPT, i pazienti con NCPHPT avevano una prevalenza simile di sindrome metabolica, intolleranza al glucosio ed anamnesi patologica positiva per ipertensione arteriosa o per terapia farmacologica con farmaci antipertensivi[72]. Comunque rispetto ai controlli, i pazienti affetti da NCPHPT presentavano una prevalenza significativamente più elevata di intolleranza al glucosio ed anamnesi positiva per ipertensione o farmaci antipertensivi. Inoltre, il BMI medio della popolazione in questo studio era di 31 Kg/m² sia nei pazienti affetti da PHPT, sia nei

pazienti con NCPHPT, che nei controlli. Al contrario, Tordjam et al.[73] e Tuna et al[74] non hanno riscontrato differenze nei fattori di rischio cardiovascolare, inclusi maschi e femmine con una prevalenza simile di ipertensione arteriosa (~62%), iperlipidemia (~30%) ed alterato metabolismo del glucosio nel gruppo PHPT e nei controlli[73].

Un recente studio retrospettivo che ha confrontato i livelli di pressione arteriosa tra un gruppo di 11 pazienti con NCPHPT e 296 controlli ha dimostrato che i pazienti con NCPHPT avevano livelli di pressione arteriosa più elevati rispetto ai controlli[75]. Comunque, in questo studio, sono stati inclusi maschi e femmine ma allo stesso tempo la presenza di abitudine tabagica non era stata presa in considerazione. In uno studio turco condotto su 35 pazienti affetti da NCPHPT, di cui l'80% era di sesso femminile, sono stati osservati fattori di rischio cardiovascolare più importanti, come nei pazienti con PHPT, rispetto ai controlli. Tuttavia, nel gruppo di controllo, il diabete era considerato un criterio di esclusione, mentre nei pazienti con disturbo paratiroideo non lo era. Sia nei pazienti con NCPHPT, sia nei pazienti con PHPT, il 23% della popolazione aveva il diabete; inoltre è noto come altri fattori di rischio cardiovascolari, quali la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa possono essere influenzati dalla presenza del diabete stesso[76]. Questa variabilità nella prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare è dovuta non solo ai differenti criteri di esclusione applicati nella selezione del gruppo di controllo e nei pazienti con patologia paratiroidea, ma anche ai diversi livelli sierici di calcio nei pazienti con PHPT riportati tra questi studi. Ad esempio, nell'ultimo studio, i livelli sierici di calcio erano più alti nei pazienti con PHPT rispetto ai livelli sierici trovati nel nostro campione di pazienti con PHPT. Tuttavia, i livelli sierici di calcio nella nostra popolazione di PHPT sono in linea con l'attuale presentazione della malattia nei paesi occidentali, in particolare in Italia[77-79].

Le possibili ragioni per cui i pazienti nel nostro studio con ipertensione non hanno mostrato parametri ecocardiografici diversi, potrebbero essere dovute alla presenza di fattori di rischio simili rispetto ai controlli, ma anche perché sono stati tutti trattati farmacologicamente con un buon controllo della pressione sanguigna. Sebbene ciò possa

essere considerato un bias, non trattare i pazienti con ipertensione arteriosa non sarebbe etico.

Il nostro studio ha alcuni limiti. Abbiamo studiato solo pazienti di sesso femminile, pertanto pazienti maschi con NCPHPT ed anche pazienti di diverse aree geografiche come i discendenti afro-americani che hanno diversi fattori di rischio cardiovascolare, possono avere diversi parametri ecocardiografici[10]. Non abbiamo valutato all'esame ecocardiografico il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT), che di solito è compromesso nella disfunzione diastolica. Noi abbiamo preso in considerazione solo parametri standardizzati, pertanto non abbiamo utilizzato sofisticati parametri ecocardiografici, come l'imaging Doppler tissutale (TDI) che potrebbe aggiungere altre importanti informazioni.

In conclusione, il nostro studio ha dimostrato che nei pazienti considerati "a basso rischio" per malattie cardiovascolari, i parametri ecocardiografici dei pazienti affetti NCPHPT erano simili rispetto ai pazienti con PHPT ed ai controlli, tenendo anche conto della presenza di ipertensione arteriosa.

Per quanto concerne lo studio elettrocardiografico, il nostro studio, per la prima volta, ha dimostrato che i pazienti NCPHPT non presentavano un aumento della frequenza di SVPB e VPB rispetto ai controlli durante le registrazioni ECG Holter delle 24 ore. I pazienti PHPT avevano una maggiore incidenza di aritmie rispetto sia ai pazienti NCPHPT sia rispetto ai controlli. Vale la pena sottolineare che i pazienti NCPHPT avevano fattori di rischio cardiovascolare simili rispetto ai pazienti PHPT ed ai controlli arruolati.

Non sono state riscontrate differenze significative per quanto riguarda gli organi bersaglio classici tra i pazienti NCPHPT e PHPT, probabilmente a causa di un possibile errore di selezione, considerando che il nostro è un centro di riferimento per le malattie metaboliche dell'osso. L'unica differenza tra i pazienti PHPT e NCPHPT è l'intervallo QTc relativamente e significativamente più breve nel PHPT rispetto ai pazienti NCPHPT. Pertanto, una possibile spiegazione dell'aumentata incidenza di aritmie osservate nei

pazienti PHPT è molto probabilmente correlata al breve intervallo QTc come conseguenza dell'ipercalcemia non presente nei pazienti NCPHPT né nei controlli. In accordo con la nostra ipotesi, avevamo già precedentemente dimostrato che vi era una riduzione delle aritmie dopo paratiroidectomia che ripristinava i livelli sierici di calcio nel range di normalità.

I nostri dati non supportano un'alterazione della stabilità elettrica nei pazienti con iperparatiroidismo primario normocalcemico. I dati pubblicati sul rischio cardiovascolare nei pazienti NCPHPT sono contraddittori. Gli studi che hanno utilizzato l'ecocardiografia come marcatore surrogato del rischio vascolare non hanno riscontrato differenze negli individui con NCPHPT rispetto ai controlli [55, 73]. Il danno aterosclerotico è stato indagato in uno studio che ha mostrato un aumento del "*calcium score index*" nell'arteria coronaria nei pazienti con NCPHPT [80], mentre un altro studio non ha riscontrato alcuna differenza [81].

Coinvolgimenti vascolari subclinici, come l'aterosclerosi dell'aorta addominale e il danno retinico, che hanno dimostrato di essere associati ai livelli di paratormone nei pazienti con PHPT postmenopausale ipercalcemici [62, 82] non sono mai stati studiati finora nell'NCPHPT. Tuttavia, uno studio non ha riscontrato alcun aumento della rigidità arteriosa nei pazienti con NCPHPT [38].

Nei pazienti NCPHPT altri fattori di rischio cardiovascolare, come la resistenza all'insulina, sono stati segnalati con risultati controversi [23]; sono stati esclusi i pazienti diabetici per eliminare tale pregiudizio.

Il nostro studio ha alcuni limiti; abbiamo incluso solo donne in postmenopausa con PHPT sporadico e non sindromico ed escluso uomini che potessero avere fattori di rischio cardiovascolare [79, 83]. Inoltre, pazienti provenienti da diverse regioni del mondo con diversa prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare possono dare dati analitici differenti [6]. Non abbiamo incluso la misurazione ecocardiografica, anche se in precedenza abbiamo dimostrato che non vi è alcuna differenza tra PHPT, NCPHT e

controlli [55]. Tuttavia, è stato utilizzato l'indice Sokolow-Lion per escludere l'ipertrofia cardiaca che potrebbe influenzare le aritmie cardiache.

In conclusione, i pazienti NCPHPT non hanno mostrato un aumento dell'incidenza delle aritmie rispetto ai controlli durante l'attività della vita quotidiana. Abbiamo confermato un'incidenza significativamente più elevata di battiti prematuri sia ventricolari che sopraventricolari nei pazienti con PHPT, molto probabilmente correlati all'intervallo QTc relativamente breve rispetto ai soggetti normali. Questo risultato rafforza l'ipotesi che l'ipercalcemia determini una riduzione significativa dell'intervallo QTc con un conseguente effetto pro-aritmico nei pazienti PHPT.

Sono necessari ulteriori studi con coorti più ampie che includano soggetti di sesso maschile e con un periodo di follow-up più lungo per valutare se le aritmie possano rappresentare un problema per i pazienti NCPHPT o se i pazienti NCPHPT non debbano essere considerati a rischio di aritmie nella loro vita quotidiana.

Oltre allo studio dell'interessamento cardiovascolare, abbiamo realizzato anche uno studio volto ad analizzare se differenze nei due fenotipi (PHPT e NCPHPT) potessero risiedere in alcuni polimorfismi di geni implicati nel metabolismo minerale.

Il progetto, realizzato in collaborazione con i genetisti dell'Università di Tor Vergata, ha dimostrato differenze significative di alcuni specifici SNPs per osteoprotegerina e per il recettore degli estrogeni, nel gruppo dei pazienti con NCPHPT.

Lo studio pubblicato su *Endocrine*, dimostra per la prima volta come da un punto di vista patogenetico, il mancato incremento della calcemia nel subset di pazienti con NCPHPT, possa risiedere in alcuni specifici polimorfismi di geni implicati nel metabolismo calcio-fosforico [57].

Nello specifico, il nostro studio ha evidenziato come i polimorfismi rs9340799-rs2234693 (GC/GC) del gene degli estrogeni (ESR1), si associano maggiormente alla forma di iperparatiroidismo normocalcémico (NCPHPT). Come è noto, la condizione di iperparatiroidismo primario si associa spesso nella popolazione femminile, dopo la prima

decade dalla menopausa, a sottolineare come gli estrogeni abbiano un effetto neutralizzante del PTH nel determinare l'incremento della calcemia.

In aggiunta, questo potrebbe aiutare in futuro a discriminare pazienti con incrementati livelli di PTH e con la possibilità di virare verso un fenotipo ipercalcemico.

Nel concorrere al rischio cardiovascolare, è ipotizzabile che oltre ad un'azione diretta del PTH, possano essere implicate anche altre sostanze "circolanti" i cui livelli risultano influenzati dalla concentrazione stessa di PTH sierico.

In collaborazione con il Prof. Serge Ferrari, Direttore della "Division of Bone Diseases" dell'Università di Ginevra, abbiamo effettuato un lavoro volto a valutare il ruolo della periostina nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primario [56].

Il rationale scientifico di questo progetto poneva le basi su pregressi dati ottenuti da biopsie ossee in pazienti affetti da iperparatiroidismo primario. In sintesi, dal materiale prelevato da biopsie ossee, veniva analizzato un esteso profilo molecolare, volto a valutare l'espressione genica in questa condizione. Nello specifico, l'analisi coordinata da Abrahamsen et al. [84] aveva evidenziato in particolare un incremento dell'espressione genica di mRNA codificante per la periostina.

La periostina è una proteina di matrice extracellulare espressa prevalentemente nel tessuto scheletrico; essa esplica sia funzione di molecola strutturale della matrice ossea, sia azione diretta implicata nel signaling della osteogenesi, tramite la via canonica della Wnt-beta-catenina [85].

Poiché essa è prevalentemente localizzata a carico dell'osso corticale, è stato speculato che i livelli sierici di questa molecola, possano fungere da marker del metabolismo della corticale dello scheletro, ma sono necessari studi per validare tale ipotesi.

Date queste premesse, con il gruppo di ricerca coordinato dal Prof. S. Minisola, abbiamo valutato i livelli di k-periostina, frammento derivante dalla molecola di periostina ad opera dell'attività enzimatica della catepsina k (una cistein-proteasi espressa selettivamente negli osteoclasti), che gioca un ruolo essenziale nel rimodellamento

scheletrico, promuovendo così la degradazione delle proteine della matrice. Lo studio pubblicato su *Osteoporosis International*[56], ha mostrato per la prima volta come livelli maggiori di periostina, si correlano con il fenotipo di pazienti affetti da iperparatiroidismo con fratture scheletriche. Tali dati dovranno essere confermati da studi condotti su casistiche maggiori, ma offre anche potenziali speculazioni in merito all'interessamento cardiovascolare della popolazione dei pazienti con PHPT.

Infatti, la periostina avrebbe anche un ruolo sui processi di calcificazione vascolare. Tali premesse sembrano confermarsi su modelli murini, in cui la somministrazione di periostina accelera i processi di calcificazione dell'aorta. Queste premesse sembrano confermarsi con specifici modelli murini *knockout* per periostina, offrono protezione dai processi di aterosclerosi [86].

L'aumento dei livelli di periostina quindi, inducono processi di trans-differenziazione a carico delle cellule muscolari lisce (VSMCs), verso un fenotipo implicato maggiormente nei processi di aterosclerosi (vascular smooth muscle cells-osteoblastic phenotype) [87].

Ulteriori studi dovrebbero essere mirati a confermare le premesse precliniche anche nell'uomo, al fine di individuare un potenziale markers, non solo di fragilità, ma anche di potenziale progressione dei processi di calcificazione vascolare.

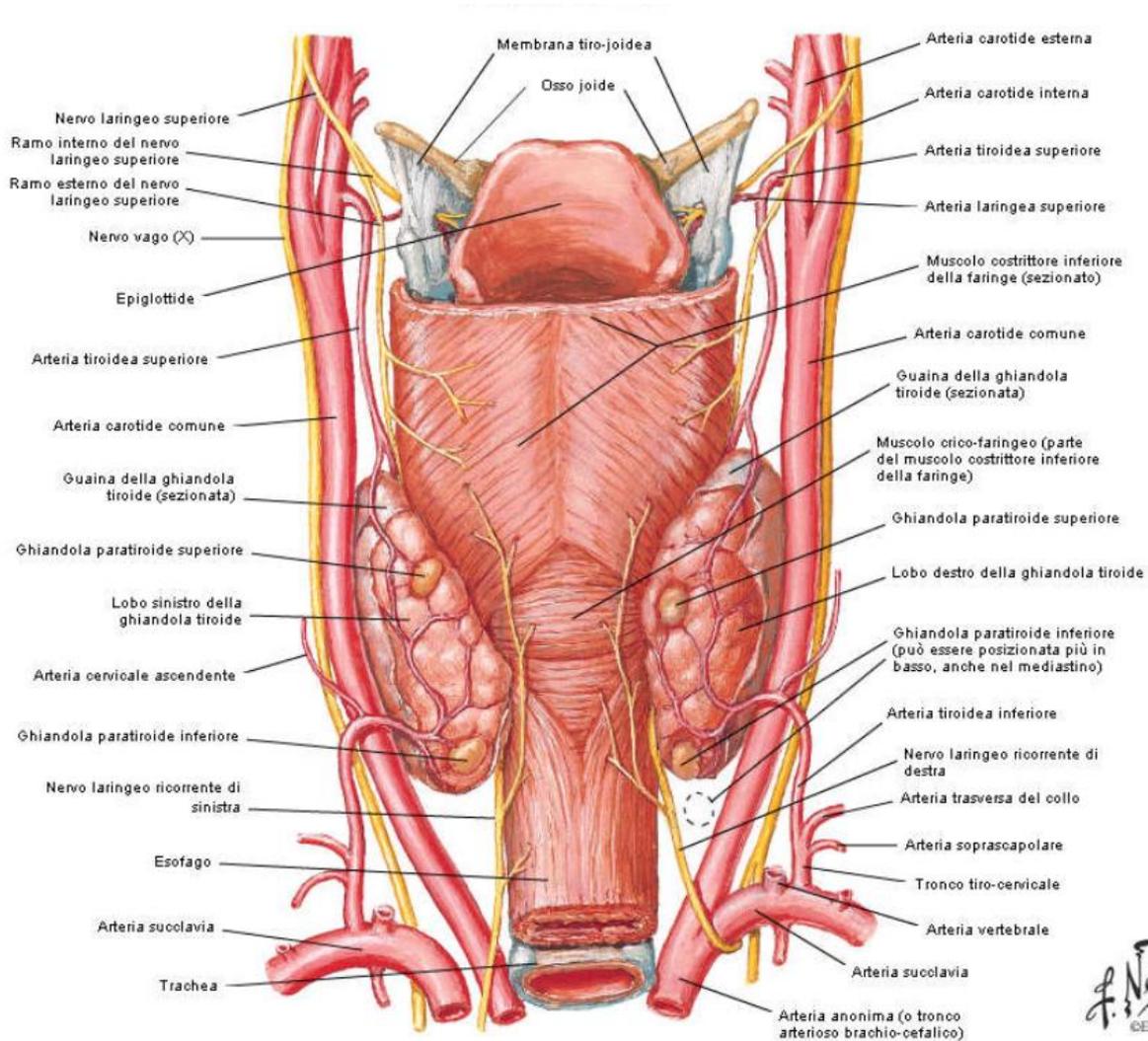
Per la mancanza di studi randomizzati con elevato numero di pazienti, i dati in merito alla relazione tra PHPT e complicanze CV sono ancora insufficienti.

Quindi, attualmente non è raccomandata la valutazione routinaria del coinvolgimento CV nei soggetti con PHPT, né si considera la malattia CV un'indicazione al trattamento chirurgico.

Tuttavia ad oggi la diagnosi precoce ha modificato profondamente la storia naturale della malattia con una transizione da un fenotipo classico verso un fenotipo asintomatico con l'aggiunta inoltre del NCPHPT.

In futuro è auspicabile approfondire le manifestazioni cliniche “*non classiche*” in corso di iperparatiroidismo primario, in maniera sistematica anche al fine di individuare nuove indicazioni per un eventuale trattamento chirurgico della malattia.

7. TABELLE E FIGURE



F. Netter
M.D.
©ELSEVIER

FIGURA 1 ANATOMIA DELLE GHIANDOLE PARATIROIDI (VEDUTA POSTERIORE). TAVOLA 76 A
ATLANTE DI ANATOMIA UMANA F.NETTER EDIZIONE ITALIANA ELSEVIER MASSON

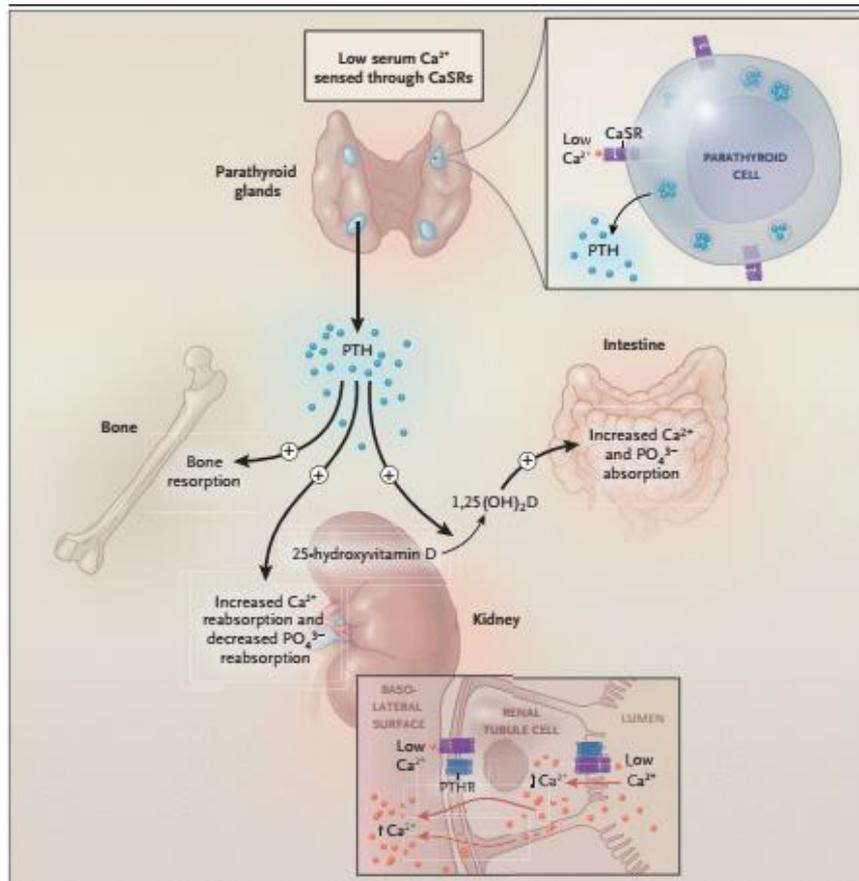


FIGURA 2: AZIONE DEL PARATORMONE. "HYPOPARATHYROIDISM" RACHEL I. GAFNI, M.D., AND MICHAEL T. COLLINS, M.D. N ENGL J MED 2019; 380:1738-1747

Indicazioni al trattamento chirurgico per i pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo

1) Età < 50 anni

2) Calcio sierico > 1 mg/dL o > 0.25 mmol/L rispetto al limite superiore della norma e > 0.12 mmol/L per il Ca²⁺.

3) BMD T-score ≤ -2.5 a livello della colonna lombare, collo femorale o totale, 1/3 distale del radio per le donne in post menopausa o uomini > 50 anni.

Presenza di una frattura vertebrale da fragilità evidenziata mediante radiografia della colonna dorso lombare o VFA (vertebral fracture assessment by DXA).

4) Clearance della creatinina inferiore a 60 mL/min.

Il rischio di calcolosi renale/nefrocalcinosi, talora silente, va adeguatamente indagato con indagini strumentali in grado di rilevarne la presenza (Radiologia tradizionale, Ecografia, TC).

Se è presente una marcata ipercalciuria (> 400 mg/die), in pazienti con adeguato introito di calcio, deve essere valutato il rischio litogeno mediante dosaggio dei componenti urinari nelle urine delle 24 ore e valutazione dello stato di saturazione rispetto ai sali litogeni (sono disponibili Kit/software commerciali forniti dai laboratori). In presenza di marcata ipercalciuria e rischio litogeno aumentato è raccomandata la chirurgia.

FIGURA 3: CRITERI DI ELEGGIBILITÀ ALLA CHIRURGIA DEL PAZIENTE CON IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO ASINTOMATICO SECONDO LE ULTIME LINEE GUIDA 2013.

TABELLA 1: DATI ANTROPOMETRICI E BIOCHIMICI DEI PAZIENTI NCPHPT, PHPT E CONTROLLI.

	NCPHPT (N=17)	PHPT (N=20)	Controlli (N=20)
Età (anni)	66.58 ± 9.13	63.5 ± 7.20	61.70 ± 4.90
Anni dalla menopausa	16.66 ± 8.40	12.20 ± 7.20	12.20 ± 4.80
Body mass index (Kg/m ²)	22.89 ± 2.37	24.8 ± 3.10	24.40 ± 2.80
Creatinina (mg/dL)	0.88 ± 0.14	0.78 ± 0.13	0.80 ± 0.12
Clearance Creatinina (mL/min 1.73 m ²)	68.47 ± 13.57	72.62 ± 8.91	77.90 ± 16.99
Calcemia (mg/dL)	9.53 ± 0.53	10.88 ± 0.40	9.38 ± 0.57
Calcio ionizzato (mmol/L)	1.25 ± 0.04	1.39 ± 0.04	1.23 ± 0.03
Fosforemia (mg/dL)	3.49 ± 0.40*	2.07 ± 0.19°	3.80 ± 0.64
Calciuria 24 ore (mg)	190.65 ± 40.04*	249.55 ± 89.45°	192.13 ± 61.21
25(OH)D (ng/mL)	37.02 ± 5.91	31.25 ± 14.82	30.87 ± 14.70
PTH (ng/L)	83.58 ± 17.34	86.54 ± 20.13°	35.0 ± 9.65 [§]

LEGENDA: I RISULTATI SONO ESPRESSI COME MEDIA ±1 SD. PTH = PARATORMONE, 25(OH)D = 25(OH) VITAMINA D.

*P<0.05, NCPHPT vs PHPT

° P<0.05, PHPT vs CONTROLLI

§ P<0.05, NCPHPT vs CONTROLLI

TABELLA 2: FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE E RELATIVI FARMACI NEI PAZIENTI CON NCPHPT, PHPT E CONTROLLI.

	NCPHPT (N=17)	PHPT (N=20)	Controlli (N=20)
Fattori di rischio cardiovascolare			
Fumo	8 (47 %)	6 (30 %)	9 (45 %)
Dislipidemia	4 (23 %)	3 (15 %)	3 (15 %)
Ipertensione arteriosa	10 (59 %)	13 (65 %)	6 (30 %)
Familiarità per malattia cardiovascolare	2 (12 %)	3 (15 %)	2 (10 %)
Farmaci			
Antipertensivi	10 (59 %)	13 (65 %)	6 (30 %)
Antiaggreganti	2 (12%)	1 (5%)	1 (5%)
Statine	3 (18%)	3 (15%)	2 (10%)

TABELLA 3: PARAMETRI ANTROPOMETRICI E VALORI BIOCHIMICI NEI PAZIENTI IPERTESI E NORMOTESI CON NCPHPT, PHPT E CONTROLLI

	NCPHPT		PHPT		Controlli	
	Ipertesi (N=10)	Normotesi (N=7)	Ipertesi (N=13)	Normotesi (N=7)	Ipertesi (N=6)	Normotesi (N=14)
Età (anni)	70.44 ± 8.12	62.25 ± 8.54	65.50 ± 6.50	62.30 ± 6.40	62.7 ± 4.9	59.2 ± 12.9#
Anni dalla menopausa	16.50 ± 7.90	15.75 ± 9.94	16.20 ± 6.30	11.10 ± 7.80	12.00 ± 6.00	11.40 ± 5.40
BMI (Kg/m ²)	22.86 ± 1.71	22.78 ± 3.09	26.0 ± 3.2	22.8 ± 1.9	25.2 ± 3.9	23.5 ± 5.1
Cr (mg/dL)	0.89 ± 0.18	0.87 ± 0.09	0.81 ± 0.14	0.77 ± 0.13	0.78 ± 0.09	0.76 ± 0.20
CrCl (mL/min1.73 m ²)	68.66 ± 17.41	68.25 ± 8.63	73.66 ± 9.44	71.90 ± 6.80	74.07 ± 10.17	74.25 ± 24.43
Calcemia (mg/dL)	9.35 ± 0.60	9.70 ± 0.40	10.91 ± 0.33	10.97 ± 0.40	9.68 ± 0.45	9.22 ± 0.31
Ca ionizzato (mmol/L)	1.24 ± 0.03	1.27 ± 0.04	1.39 ± 0.02	1.40 ± 0.03	1.23 ± 0.07	1.22 ± 0.01
Fosforemia (mg/dL)	3.55 ± 0.32 [§]	3.42 ± 0.48 [§]	2.91 ± 0.43	2.63 ± 0.30	3.88 ± 0.61°	3.74 ± 0.98°
Calciuria 24 ore (mg)	169.57 ± 44.79	189.37 ± 69.67	262.08 ± 84.42	211.2 ± 99.74	194.16 ± 55.45	191.33 ± 65.20
25(OH)D (ng/mL)	37.01 ± 2.60	37.03 ± 6.15	28.87 ± 7.67	28.32 ± 10.61	25.7 ± 14.28	29.88 ± 13.59
PTH (ng/L)	83.63 ± 13.06	83.53 ± 22.19	80.73 ± 13.88	79.55 ± 9.58	29.46 ± 8.21 ^{°*}	33.20 ± 11.08 ^{°*}

Legenda: I risultati sono espressi come media ±1 SD. PTH = paratormone, 25(OH)D = 25(OH) vitamina D. Cr = creatinina, Cl =clearance, BMI = body mass index.

° p <0.05 pazienti ipertesi e normotesi con PHPT vs controlli ipertesi e normotesi;

+ p <0.05 pazienti ipertesi e normotesi NCPHPT vs controlli ipertesi e normotesi;

§ p <0.05 pazienti ipertesi e normotesi con PHPT vs pazienti ipertesi e normotesi con NCPHPT;

p <0.05 pazienti ipertesi con NCPHPT vs pazienti normotesi con NCPHPT e vs controlli normotesi;

* p <0.05 pazienti ipertesi con PHPT vs pazienti normotesi con PHPT e vs pazienti ipertesi con NCPHPT.

TABELLA 4: PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI IN PAZIENTI PHPT, NCPHPT E CONTROLLI, SUDDIVISI IN RELAZIONE ALLA PRESENZA DI IPERTENSIONE ARTERIOSA

	NCPHPT		PHPT		Controlli	
	Ipertesi	Normotesi	Ipertesi	Normotesi	Ipertesi	Normotesi
FE LV (%)	60.00 ± 2.50	61.37 ± 6.13	63.0 ± 5.30	62.65 ± 4.27	63.10 ± 5.15	62.06 ± 13.71
IVS (mm)	9.31 ± 1.55	9.0 ± 1.95	9.84 ± 1.07	9.60 ± 0.88	10.25 ± 1.85	9.58 ± 2.29
PWT (mm)	8.50 ± 1.19	8.25 ± 0.95	8.96 ± 1.09	8.9 ± 0.40	8.43 ± 1.35	8.73 ± 2.11
E/A	0.78 ± 0.13	1.00 ± 0.33	0.84 ± 0.24	0.82 ± 0.25	0.93 ± 0.16	0.85 ± 0.27
LA (mm)	40.88 ± 8.32	42.12 ± 9.34	36.57 ± 4.27	36.33 ± 2.49	36.25 ± 4.04	34.59 ± 8.57
LVEDD (mm)	45.12 ± 2.41	43.14 ± 2.34	42.33 ± 4.38	42.24 ± 3.36	44.98 ± 2.96	44.45 ± 17.74
LVMl(g/m ²)	87.66 ± 14.62	76.78 ± 18.26	87.43 ± 13.42	85.37 ± 11.79	87.71 ± 15.06	83.94 ± 29.78

Legenda: i risultati sono presentati come media ± 1 SD.

FE LV = frazione d'eiezione ventricolo sinistro;

IVS = spessore del setto interventricolare;

PWT = spessore della parete posteriore;

E/A = velocità del precoce flusso diastolico trasmitrale (E) e velocità di flusso durante la contrazione atriale (A);

LA = diametro trasversale dell'atrio sinistro;

LVEDD = diametro di fine diastole del ventricolo sinistro.

LVMl = massa ventricolare sinistra indicizzata per la superficie corporea.

TABELLA 5: PARAMETRI ANTROPOMETRICI E VALORI BIOCHIMICI AL BASELINE NEI PAZIENTI NCPHPT, PAZIENTI PHPT E CONTROLLI (SIGNIFICATIVO \pm 1SD).

	NCPHPT (n=13)	PHPT (n=13)	CONTROLLI (n=13)
Età (in anni)	67.5 \pm 7.3	66.0 \pm 6.5	65.0 \pm 5.6
Indice di massa corporea (Kg/m ²)	24.0 \pm 2.6	25.9 \pm 3.8	23.6 \pm 3.5
Creatininemia (mg/dL)	0.84 \pm 0.10	0.80 \pm 0.20	0.78 \pm 0.13
Calcemia (mg/dL)	9.57 \pm 0.53 [#]	10.90 \pm 0.50 [°]	9.39 \pm 0.45
Calcio Ionizzato (mmol/L)	1.25 \pm 0.03 [#]	1.40 \pm 0.10 [°]	1.24 \pm 0.03
Fosforemia (mg/dL)	3.48 \pm 0.24 [#]	2.90 \pm 0.40 [°]	3.80 \pm 0.53
25(OH)D (ng/mL)	34.45 \pm 6.50	32.20 \pm 11.00	30.15 \pm 4.33
PTH (ng/L)	84.06 \pm 17.91	97.80 \pm 55.40 [°]	42.5 \pm 6.92 [*]
Calciuria 24h (mg/24h)	216.33 \pm 54.17	264.5 \pm 137.0 [°]	172.76 \pm 82.91

Legenda: NCPHPT = iperparatiroidismo primitivo normocalcemico, PHPT = iperparatiroidismo primitivo ipercalcemico PTH = ormone paratiroideo, 25(OH)D = 25(OH) vitamina D, *p \leq 0.05 NCPHPT vs controlli; ° p \leq 0.05 PHPT vs controlli; # p < 0.05 NCPHPT vs PHPT

TABELLA 6: PARAMETRI ECG (12 DERIVAZIONI) IN PAZIENTI NCPHPT, PHPT E CONTROLLI (SIGNIFICATIVITÀ ± 1SD).

	PHPT (n=13)	NCPHPT (n=13)	Controlli (n=13)
Frequenza cardiaca (battiti/minuto)	72.40±9.40	70.61±5.96	68.75±8.35
P (millisecondi)	93.50±15.40	100.80±12.31	91.92±14.33
PR (millisecondi)	163.00±13.90	157.15±13.56	157.23±18.04
QRS (millisecondi)	71.60±16.10	72.23±6.88	76.3±10.94
QTc (millisecondi)	400.60±14.90	412.69±14.50 #	413.61±16.55°

Legenda: NCPHPT = iperparatiroidismo primitivo normocalcémico, PHPT = iperparatiroidismo primitivo ipercalcémico, QTc = intervallo QT corretto con la formula di Bazett, ° $p \leq 0.05$ PHPT vs controlli; # $p < 0.05$ NCPHPT vs PHPT.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Eknayan G. A history of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(5):801-7. Epub 1995/11/01. doi: 10.1016/0272-6386(95)90447-6. PubMed PMID: 7485136.
2. Potts JT, Jr. A short history of parathyroid hormone, its biological role, and pathophysiology of hormone excess. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):4-7. Epub 2013/02/05. doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.002. PubMed PMID: 23374734.
3. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):1-19. Epub 2016/09/11. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2. PubMed PMID: 27613721; PubMed Central PMCID: PMC5206263.
4. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr., Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary H. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):335-9. Epub 2009/02/06. doi: 10.1210/jc.2008-1763. PubMed PMID: 19193908; PubMed Central PMCID: PMC3214274.
5. Cusano NE, Cipriani C, Bilezikian JP. Management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):837-45. Epub 2019/01/23. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.009. PubMed PMID: 30665550.
6. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, Brandi ML, Clarke BL, Hannan FM, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2315-29. Epub 2022/10/18. doi: 10.1002/jbmr.4665. PubMed PMID: 36245271; PubMed Central PMCID: PMC92691.
7. Gopinath P, Sadler GP, Mihai R. Persistent symptomatic improvement in the majority of patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(7):941-6. Epub 2010/07/27. doi: 10.1007/s00423-010-0689-z. PubMed PMID: 20658300.
8. Cordellat IM. Hyperparathyroidism: primary or secondary disease? *Reumatol Clin.* 2012;8(5):287-91. Epub 2011/11/18. doi: 10.1016/j.reuma.2011.06.001. PubMed PMID: 22089066.
9. Conrad DN, Olson JE, Hartwig HM, Mack E, Chen H. A prospective evaluation of novel methods to intraoperatively distinguish parathyroid tissue utilizing a parathyroid hormone assay. *J Surg Res.* 2006;133(1):38-41. Epub 2006/04/11. doi: 10.1016/j.jss.2006.02.029. PubMed PMID: 16603189.
10. Minisola S, Pepe J, Scillitani A, Cipriani C. Explaining geographical variation in the presentation of primary hyperparathyroidism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(8):641-3. Epub 2016/04/28. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00076-0. PubMed PMID: 27117882.
11. Westin G, Bjorklund P, Akerstrom G. Molecular genetics of parathyroid disease. *World J Surg.* 2009;33(11):2224-33. Epub 2009/04/18. doi: 10.1007/s00268-009-0022-6. PubMed PMID: 19373510.
12. Colaco SM, Si M, Reiff E, Clark OH. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy. *Am J Surg.* 2007;194(3):323-7. Epub 2007/08/19. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.04.005. PubMed PMID: 17693276.
13. Parfitt J, Harris M, Wright JM, Kalamchi S. Tumor suppressor gene mutation in a patient with a history of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome and healed generalized osteitis fibrosa cystica: a case report and genetic pathophysiology review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(1):194 e1-9. Epub 2014/12/17. doi: 10.1016/j.joms.2014.09.008. PubMed PMID: 25511968.
14. Carneiro-Pla DM, Irvin GL, 3rd, Chen H. Consequences of parathyroidectomy in patients with "mild" sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2007;142(6):795-9; discussion 9 e1-2. Epub 2007/12/08. doi: 10.1016/j.surg.2007.07.023. PubMed PMID: 18063058.
15. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009;374(9684):145-58. Epub 2009/07/15. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9. PubMed PMID: 19595349.
16. Chiodini I, Cairoli E, Palmieri S, Pepe J, Walker MD. Non classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):805-20. Epub 2019/01/23. doi: 10.1016/j.beem.2018.06.006. PubMed PMID: 30665548.
17. El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cipriani C, Eastell R, Karonova T, Liu JM, et al. Classical and Nonclassical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2330-50. Epub 2022/10/18. doi: 10.1002/jbmr.4679. PubMed PMID: 36245249.
18. Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, Akerstrom G, Ljunghall S. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery.* 1987;102(1):1-7. Epub 1987/07/01. PubMed PMID: 3589970.

19. Ronni-Sivula H. Causes of death in patients previously operated on for primary hyperparathyroidism. *Ann Chir Gynaecol.* 1985;74(1):13-8. Epub 1985/01/01. PubMed PMID: 4015016.
20. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *Eur Heart J.* 2004;25(20):1776-87. Epub 2004/10/12. doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.010. PubMed PMID: 15474692.
21. Hedback G, Oden A, Tisell LE. The influence of surgery on the risk of death in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1991;15(3):399-405; discussion 6-7. Epub 1991/05/01. doi: 10.1007/BF01658740. PubMed PMID: 1853620.
22. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med.* 1998;104(2):115-22. Epub 1998/04/07. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00270-2. PubMed PMID: 9528728.
23. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(6):R297-R308. Epub 2017/09/03. doi: 10.1530/EJE-17-0485. PubMed PMID: 28864535.
24. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(10):925-31. Epub 2008/12/19. doi: 10.1007/BF03346443. PubMed PMID: 19092300; PubMed Central PMCID: PMC6056175.
25. Nilsson IL, Rastad J, Johansson K, Lind L. Endothelial vasodilatory function and blood pressure response to local and systemic hypercalcemia. *Surgery.* 2001;130(6):986-90. Epub 2001/12/14. doi: 10.1067/msy.2001.118368. PubMed PMID: 11742327.
26. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft JR, McEniery CM, Protogerou AD, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension.* 2009;54(2):375-83. Epub 2009/07/01. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134379. PubMed PMID: 19564542.
27. Smogorzewski M. PTH, chronic renal failure and myocardium. *Miner Electrolyte Metab.* 1995;21(1-3):55-62. Epub 1995/01/01. PubMed PMID: 7565463.
28. Bitigen A, Tanalp AC, Kaynak E, Karavelioglu Y, Kirma C, Adas M, et al. Elastic properties of aorta in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Clin Pract.* 2006;60(12):1572-5. Epub 2006/08/22. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00814.x. PubMed PMID: 16919001.
29. McMahon DJ, Carrelli A, Palmeri N, Zhang C, DiTullio M, Silverberg SJ, et al. Effect of Parathyroidectomy Upon Left Ventricular Mass in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4399-407. Epub 2015/10/08. doi: 10.1210/jc.2015-3202. PubMed PMID: 26445115; PubMed Central PMCID: PMC4667168.
30. Persson A, Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Franco C, Isaksen GA, et al. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(2):174-80. Epub 2010/11/04. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03909.x. PubMed PMID: 21044114.
31. Best CAE, Krishnan R, Malvankar-Mehta MS, MacNeil SD. Echocardiogram changes following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(43):e7255. Epub 2017/10/27. doi: 10.1097/MD.00000000000007255. PubMed PMID: 29068975; PubMed Central PMCID: PMC5671808.
32. Streeten EA, Munir K, Hines S, Mohamed A, Mangano C, Ryan KA, et al. Coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism in comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Endocr Pract.* 2008;14(2):155-61. Epub 2008/03/01. doi: 10.4158/EP.14.2.155. PubMed PMID: 18308652.
33. Osto E, Fallo F, Pelizzo MR, Maddalozzo A, Sorgato N, Corbetti F, et al. Coronary microvascular dysfunction induced by primary hyperparathyroidism is restored after parathyroidectomy. *Circulation.* 2012;126(9):1031-9. Epub 2012/07/24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081307. PubMed PMID: 22821942.
34. Marini C, Bezante G, Gandolfo P, Modonesi E, Morbelli SD, Depascale A, et al. Optimization of flow reserve measurement using SPECT technology to evaluate the determinants of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(2):357-67. Epub 2009/12/04. doi: 10.1007/s00259-009-1316-5. PubMed PMID: 19957177.
35. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2003;27(2):216-22. Epub 2003/03/05. doi: 10.1007/s00268-002-6541-z. PubMed PMID: 12616440.
36. Iwata S, Walker MD, Di Tullio MR, Hyodo E, Jin Z, Liu R, et al. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):132-7. Epub 2011/10/28. doi: 10.1210/jc.2011-2107. PubMed PMID: 22031523; PubMed Central PMCID: PMC3251929.

37. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, Homma S, Rundek T, Stein EM, et al. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2172-9. Epub 2010/03/17. doi: 10.1210/jc.2009-2072. PubMed PMID: 20228165; PubMed Central PMCID: PMCPMC2869545.
38. Walker MD, Rundek T, Homma S, DiTullio M, Iwata S, Lee JA, et al. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):277-85. Epub 2012/06/05. doi: 10.1530/EJE-12-0124. PubMed PMID: 22660025; PubMed Central PMCID: PMCPMC3668344.
39. Nuzzo V, Tauchmanova L, Fonderico F, Trotta R, Fittipaldi MR, Fontana D, et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(4):453-9. Epub 2002/10/09. doi: 10.1530/eje.0.1470453. PubMed PMID: 12370105.
40. Fallo F, Camporese G, Capitelli E, Andreozzi GM, Mantero F, Lumachi F. Ultrasound evaluation of carotid artery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):2096-9. Epub 2003/05/03. doi: 10.1210/jc.2002-021837. PubMed PMID: 12727960.
41. Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3326-30. Epub 2005/03/17. doi: 10.1210/jc.2004-1400. PubMed PMID: 15769995.
42. Curione M, Letizia C, Amato S, Di Bona S, Di Fazio F, Minisola S, et al. Increased risk of cardiac death in primary hyperparathyroidism: what is a role of electrical instability? *Int J Cardiol.* 2007;121(2):200-2. Epub 2006/11/17. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.08.072. PubMed PMID: 17107720.
43. Rosenqvist M, Nordenstrom J, Andersson M, Edhag OK. Cardiac conduction in patients with hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37(1):29-33. Epub 1992/07/01. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02279.x. PubMed PMID: 1424189.
44. Pepe J, Curione M, Morelli S, Colotto M, Varrenti M, Castro C, et al. Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(2):208-14. Epub 2013/01/03. doi: 10.1111/eci.12038. PubMed PMID: 23278426.
45. Pepe J, Curione M, Morelli S, Varrenti M, Cammarota C, Cilli M, et al. Parathyroidectomy eliminates arrhythmic risk in primary hyperparathyroidism, as evaluated by exercise test. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(2):255-61. Epub 2013/06/08. doi: 10.1530/EJE-13-0293. PubMed PMID: 23744591.
46. Silverberg S BJ. Primary Hyperparathyroidism. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism; chapter 66, seventh edition 2008.
47. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2293-314. Epub 2022/10/18. doi: 10.1002/jbmr.4677. PubMed PMID: 36245251.
48. 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. Epub 2015/02/04. doi: 10.1210/jc.2014-3708. PubMed PMID: 25646791; PubMed Central PMCID: PMCPMC4399306.
49. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ.* 2015;350:h2723. Epub 2015/06/04. doi: 10.1136/bmj.h2723. PubMed PMID: 26037642.
50. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9. Epub 2014/08/28. doi: 10.1210/jc.2014-1413. PubMed PMID: 25162665; PubMed Central PMCID: PMCPMC5393490.
51. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Donatini G. Minimally invasive video assisted parathyroidectomy (MIVAP). *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(2):188-90. Epub 2003/03/14. doi: 10.1053/ejso.2002.1313. PubMed PMID: 12633564.
52. Inabnet WB. Intraoperative parathyroid hormone monitoring. *World J Surg.* 2004;28(12):1212-5. Epub 2004/11/02. doi: 10.1007/s00268-004-7641-8. PubMed PMID: 15517480.
53. Rolighed L, Heickendorff L, Hessov I, Garne JP, Rodt SA, Christiansen P. Primary hyperparathyroidism: intraoperative PTH-measurements. *Scand J Surg.* 2004;93(1):43-7. Epub 2004/05/01. doi: 10.1177/145749690409300109. PubMed PMID: 15116819.
54. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med.* 2019;14(1):85-102. Epub 2018/06/28. doi: 10.1007/s11739-018-1874-2. PubMed PMID: 29948835; PubMed Central PMCID: PMCPMC6329834.
55. Pepe J, Colangelo L, Sonato C, Occhiuto M, Ferrara C, Del Fattore A, et al. Echocardiographic Findings in Patients with Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism Compared with Findings in Hypercalcemic Primary

Hyperparathyroid Patients and Control Subjects. *Endocr Pract.* 2021;27(1):21-6. Epub 2021/01/22. doi: 10.4158/EP-2020-0405. PubMed PMID: 33475498.

56. Pepe J, Bonnet N, Cipriani C, Ferrara C, Rossi M, De Martino V, et al. Higher serum levels of a cathepsin K-generated periostin fragment are associated with fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Osteoporos Int.* 2021;32(11):2365-9. Epub 2021/06/02. doi: 10.1007/s00198-021-06018-x. PubMed PMID: 34061236.

57. Viviani A, Colangelo L, Ciminelli BM, Novelletto A, Sonato C, Occhiuto M, et al. Genetic aspects underlying the normocalcemic and hypercalcemic phenotypes of primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2023. Epub 2023/08/31. doi: 10.1007/s12020-023-03476-7. PubMed PMID: 37651007.

58. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(2):106-9. Epub 2010/05/21. doi: 10.1590/s0004-27302010000200004. PubMed PMID: 20485897; PubMed Central PMCID: PMC3127400.

59. Montomoli M, Gonnelli S, Giacchi M, Mattei R, Cuda C, Rossi S, et al. Validation of a food frequency questionnaire for nutritional calcium intake assessment in Italian women. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(1):21-30. Epub 2002/02/13. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601278. PubMed PMID: 11840176.

60. Paglia F, Dionisi S, De Geronimo S, Rosso R, Romagnoli E, Raejntroph N, et al. Biomarkers of bone turnover after a short period of steroid therapy in elderly men. *Clin Chem.* 2001;47(7):1314-6. Epub 2001/06/28. PubMed PMID: 11427468.

61. Pepe J, Isidori AM, Falciano M, Iaiani G, Salotti A, Diacinti D, et al. The combination of FRAX and Ageing Male Symptoms scale better identifies treated HIV males at risk for major fracture. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(5):672-8. Epub 2012/05/29. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04452.x. PubMed PMID: 22630782.

62. Pepe J, Diacinti D, Fratini E, Nofroni I, D'Angelo A, Pilotto R, et al. High prevalence of abdominal aortic calcification in patients with primary hyperparathyroidism as evaluated by Kauppila score. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):95-100. Epub 2016/05/12. doi: 10.1530/EJE-15-1152. PubMed PMID: 27165861.

63. Cipriani C, Pepe J, Colangelo L, Fassino V, Occhiuto M, Biondi P, et al. Investigating subtle kidney injury in primary hyperparathyroidism by means of sensitive and specific biomarkers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(5):660-8. Epub 2019/07/17. doi: 10.1111/cen.14064. PubMed PMID: 31309599.

64. Douglas PS, Carabello BA, Lang RM, Lopez L, Pellikka PA, Picard MH, et al. 2019 ACC/AHA/ASE Key Data Elements and Definitions for Transthoracic Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards) and the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):403-69. Epub 2019/06/30. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.027. PubMed PMID: 31248701.

65. Barletta G, De Feo ML, Del Bene R, Lazzeri C, Vecchiarino S, La Villa G, et al. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1815-21. Epub 2000/06/08. doi: 10.1210/jcem.85.5.6514. PubMed PMID: 10843158.

66. Pepe J, Cipriani C, Curione M, Biamonte F, Colangelo L, Danese V, et al. Reduction of arrhythmias in primary hyperparathyroidism, by parathyroidectomy, evaluated with 24-h ECG monitoring. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(2):117-24. Epub 2018/06/08. doi: 10.1530/EJE-17-0948. PubMed PMID: 29875287.

67. Harkness A, Ring L, Augustine DX, Oxborough D, Robinson S, Sharma V, et al. Normal reference intervals for cardiac dimensions and function for use in echocardiographic practice: a guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2020;7(1):G1-G18. Epub 2020/02/28. doi: 10.1530/ERP-19-0050. PubMed PMID: 32105051; PubMed Central PMCID: PMC7040881.

68. Axelsson KF, Wallander M, Johansson H, Harvey NC, Vandenput L, McCloskey E, et al. Analysis of Comorbidities, Clinical Outcomes, and Parathyroidectomy in Adults With Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2215396. Epub 2022/06/04. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.15396. PubMed PMID: 35657624; PubMed Central PMCID: PMC9166253 from Lilly, Meda/Mylan, and Amgen. Dr Wallander reported receiving personal fees from Amgen. Dr Harvey reported receiving personal fees from Alliance for Better Bone Health, Amgen, MSD, Eli Lilly, Servier, Shire, UCB Pharma, Kyowa Kirin, Consilient Health, Radius Health, and Internis Pharma. Dr McCloskey reported receiving research funding and personal fees from Amgen, AstraZeneca, Consilient Health, Fresenius Kabi, GlaxoSmithKline, Hologic, Internis, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Synexus, UCB Pharma, Unilever, and Warner Chilcott. Dr Kanis reported receiving grants from Amgen, Lilly, and Radius Health. Dr Lorentzon reported receiving personal fees from Amgen, Astellas, Lilly, Meda, Renapharma, Radius Health, UCB Pharma, and Consilient Health outside the submitted work. No other disclosures were reported.

69. Pepe J, Sonato C, Colangelo L, Minisola S, Cipriani C. Challenges in Diagnosing of Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2021;27(6):644. Epub 2021/03/12. doi: 10.1016/j.eprac.2021.02.018. PubMed PMID: 33705972.
70. Hagstrom E, Lundgren E, Rastad J, Hellman P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):33-9. Epub 2006/06/24. doi: 10.1530/eje.1.02173. PubMed PMID: 16793947.
71. Diri H, Unluhizarci K, Kelestimur F. Investigation of glucose intolerance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism: 4-year follow-up. *Endocrine.* 2014;47(3):971-2. Epub 2014/04/12. doi: 10.1007/s12020-014-0263-5. PubMed PMID: 24723260.
72. Yener Ozturk F, Erol S, Canat MM, Karatas S, Kuzu I, Dogan Cakir S, et al. Patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism may have similar metabolic profile as hypercalcemic patients. *Endocr J.* 2016;63(2):111-8. Epub 2015/11/20. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0392. PubMed PMID: 26581584.
73. Tordjman KM, Yaron M, Izkhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y, et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(5):925-33. Epub 2010/04/28. doi: 10.1530/EJE-09-1067. PubMed PMID: 20421337.
74. Tuna MM, Caliskan M, Unal M, Demirci T, Dogan BA, Kucukler K, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2016;34(3):331-5. Epub 2015/06/10. doi: 10.1007/s00774-015-0673-3. PubMed PMID: 26056016.
75. Chen G, Xue Y, Zhang Q, Xue T, Yao J, Huang H, et al. Is Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism Harmful or Harmless? *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2420-4. Epub 2015/02/11. doi: 10.1210/jc.2014-4432. PubMed PMID: 25668199.
76. Beysel S, Caliskan M, Kizilgul M, Apaydin M, Kan S, Ozbek M, et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):106. Epub 2019/05/10. doi: 10.1186/s12872-019-1093-4. PubMed PMID: 31068134; PubMed Central PMCID: PMC6505186.
77. Saponaro F, Cetani F, Repaci A, Pagotto U, Cipriani C, Pepe J, et al. Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism in Italy. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(11):1339-48. Epub 2018/04/05. doi: 10.1007/s40618-018-0879-z. PubMed PMID: 29616419.
78. Palermo A, Naciu AM, Tabacco G, Falcone S, Santonati A, Maggi D, et al. Clinical, Biochemical, and Radiological Profile of Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(7). Epub 2020/04/10. doi: 10.1210/clinem/dgaa174. PubMed PMID: 32271382.
79. Pepe J, Cipriani C, Pilotto R, De Lucia F, Castro C, Lenge L, et al. Sporadic and hereditary primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(7 Suppl):40-4. Epub 2012/01/04. PubMed PMID: 21985979.
80. Mesquita PN, Dornelas Leao Leite AP, Chagas Crisostomo SD, Veras Filho E, da Cunha Xavier L, Bandeira F. Evaluation of coronary calcium score in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:225-9. Epub 2017/08/10. doi: 10.2147/VHRM.S128084. PubMed PMID: 28790836; PubMed Central PMCID: PMC65488767.
81. Koubaity O, Mandry D, Nguyen-Thi PL, Bihain F, Nomine-Criqui C, Demarquet L, et al. Coronary artery disease is more severe in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2020;167(1):149-54. Epub 2019/11/02. doi: 10.1016/j.surg.2019.05.094. PubMed PMID: 31668778.
82. Pepe J, Cipriani C, Tedeschi M, Curione M, Parravano M, Varano M, et al. Retinal micro-vascular and aortic macro-vascular changes in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Sci Rep.* 2018;8(1):16521. Epub 2018/11/10. doi: 10.1038/s41598-018-35017-y. PubMed PMID: 30410012; PubMed Central PMCID: PMC6224616 Varano M. is member of Advisory Board Allergan, Bayer and Novartis. The other authors have no competing interests.
83. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, Pepe J, Cipriani C, Scillitani A, et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(2):123-6. Epub 2012/06/22. doi: 10.3275/8455. PubMed PMID: 22718266.
84. Reppe S, Stilgren L, Olstad OK, Brixen K, Nissen-Meyer LS, Gautvik KM, et al. Gene expression profiles give insight into the molecular pathology of bone in primary hyperparathyroidism. *Bone.* 2006;39(1):189-98. Epub 2006/03/07. doi: 10.1016/j.bone.2005.12.020. PubMed PMID: 16516570.
85. Bonnet N, Garnero P, Ferrari S. Periostin action in bone. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;432:75-82. Epub 2016/01/02. doi: 10.1016/j.mce.2015.12.014. PubMed PMID: 26721738.

86. Schwanekamp JA, Lorts A, Vagnozzi RJ, Vanhoutte D, Molkentin JD. Deletion of Periostin Protects Against Atherosclerosis in Mice by Altering Inflammation and Extracellular Matrix Remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(1):60-8. Epub 2015/11/14. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306397. PubMed PMID: 26564821; PubMed Central PMCID: PMC4690815.
87. Zhu Y, Ji JJ, Wang XD, Sun XJ, Li M, Wei Q, et al. Periostin promotes arterial calcification through PPARgamma-related glucose metabolism reprogramming. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320(6):H2222-H39. Epub 2021/04/10. doi: 10.1152/ajpheart.01009.2020. PubMed PMID: 33834866.

Il presente documento è distribuito secondo la licenza Tutti i diritti riservati.