

4. Bisfosfonati e iperparatiroidismo primario *Up-to-date 2005*

Antonietta Picone, Claudio Marcocci

*Dipartimento di Endocrinologia, Ortopedia e Traumatologia,
Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Pisa*

Introduzione

L'iperparatiroidismo primitivo (PHPT) rappresenta oggi una malattia endocrina frequentemente diagnosticata grazie alla disponibilità di metodiche automatiche di misurazione della calcemia sierica che ne hanno premesso lo screening di routine [1].

Le manifestazioni tipiche e più gravi della malattia, quali la nefrocalcinosi e l'osteite fibrocistica, sono sostanzialmente diminuite e si è imposto all'attenzione il cosiddetto quadro di "iperparatiroidismo lieve o asintomatico" (*mild* PHPT). Questo non presenta generalmente un carattere evolutivo e pertanto non si assiste, nella maggior parte dei pazienti, alla comparsa delle manifestazioni cliniche tipiche del PHPT. In questi casi è frequente il riscontro di un impegno osseo meno marcato, caratterizzato dalla presenza di osteopenia, con prevalente impegno dell'osso corticale [2] e di sintomi sfumati o aspecifici. Il trattamento elettivo e definitivo del PHPT è l'intervento chirurgico di paratiroidectomia. Nelle mani di un chirurgo "esperto" la guarigione definitiva del PHPT è garantita nel 90-95% dei casi con ridotto rischio di complicanze [3, 4]. Tuttavia, dato l'aumento dei casi di PHPT lieve, si è posta la necessità di selezionare i pazienti da sottoporre a intervento chirurgico.

A tale scopo nel 1990, il NIH (*National Institutes of Health*) ha definito le linee guida per individuare i pazienti da sottoporre a intervento chirurgico [5], sulla base delle quali i pazienti con PHPT lieve, se attentamente monitorati nel tempo, potevano non ricorrere all'intervento. Studi longitudinali dimostravano come un certo numero di pazienti affetti da PHPT lieve che inizialmente non soddisfacevano i criteri della chirurgia, monitorati per un lungo periodo di tempo, mostravano una perdita di massa ossea [6], che veniva recuperata sia a livello della colonna vertebrale che femorale subito dopo la paratiroidectomia [7]. Inoltre anche i sintomi aspecifici si attenuerebbero fino a scomparire dopo l'intervento chirurgico. Nel 2002 un gruppo di esperti ha rivalutato e allargato i criteri proposti nel 1990, consigliando il trattamento in tutti i pazienti con osteoporosi indipendentemente dalle sedi di rilievo [8].

Tutti i pazienti affetti da PHPT sono dei potenziali candidati all'intervento chirurgico. Tuttavia, in presenza di controindicazioni all'intervento, o quando viene rifiutato dal paziente, si pone il problema di come trattare le potenziali complicanze del PHPT. Uno dei principali benefici del trattamento del PHPT è quello di evitare le complicanze scheletriche legate alla perdita di massa ossea. Studi longitudinali sull'incidenza di fratture nel PHPT, sebbene contrastanti, indicano un aumentato rischio di fratture nei pazienti con PHPT franco non

trattati, mentre non è dimostrato un aumentato rischio nel PHPT lieve [9, 10]. Vari trattamenti sono stati proposti a questo scopo (estrogeni, raloxifene, bisfosfonati e calcimimetici), ma i dati sono limitati, seppure di grande interesse [11, 12].

I bisfosfonati rappresentano una forte attrattiva per la loro potente azione inibitoria sul riassorbimento osseo e molti studi hanno confermato la loro efficacia nell'osteoporosi post-menopausale. Sebbene il meccanismo della perdita di massa ossea nel PHPT sia differente da quello dell'osteoporosi post-menopausale, alcuni studi hanno già dimostrato l'efficacia dei bisfosfonati nell'aumentare la massa ossea in questa patologia [13-15].

Si ritiene che nei soggetti con PHPT l'eccesso di paratormone (PTH) determini un aumento della frequenza di attivazione dell'unità di rimodellamento osseo (*remodeling space*) e lo squilibrio o "disaccoppiamento", che si verifica tra l'attività di neoapposizione e riassorbimento, con prevalenza di quest'ultimo, porterebbe a una perdita di massa ossea. I bisfosfonati inibiscono gli osteoclasti legandosi ai cristalli di idrossiapatite della matrice ossea, proprio quando le superfici ossee sono soggette alla fase di rimodellamento agendo da potenti inibitori del riassorbimento osseo.

In base a queste osservazioni sono stati proposti nel trattamento del PHPT.

Nei 2 lavori che andremo a esaminare, gli Autori hanno dimostrato come l'utilizzo di alendronato per 2 anni in pazienti affetti da PHPT lieve con ridotta densità ossea determini un'inibizione del turnover osseo e un recupero di massa ossea, e come un altro bisfosfonato (pamidronato) possa essere vantaggiosamente utilizzato per ridurre i valori di calcemia, in particolari situazioni e sebbene per un tempo limitato, nei pazienti affetti da PHPT con ipercalcemia grave prima dell'intervento di paratiroidectomia.

Rassegna bibliografica

■ Alendronato nell'iperparatiroidismo primario

Lo studio condotto da Khan e coll. [16] è uno studio prospettico, randomizzato, controllato con placebo, nel quale sono stati arruolati 44 pazienti affetti da PHPT asintomatico, con ridotta massa ossea (T-score < -1, a livello lombare e/o femorale e/o radiale). I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: gruppo A, trattati con alendronato (ALN) alla dose di 10 mg/die per 2 anni consecutivi; gruppo B, trattati con placebo, per 12 mesi e poi con ALN alla stessa dose per i successivi 12 mesi. Durante il periodo dello studio venivano misurati ogni 3 mesi i parametri biochimici, mentre ogni 6 mesi la densità minerale ossea (BMD) con metodica DEXA. I due gruppi erano omogenei per numero, sesso ed etnia di pazienti arruolati. I parametri sia biochimici, sia densitometrici basali erano simili nei due gruppi (Tabella 1). I risultati analizzati erano simili sia per i maschi, sia per le femmine di entrambi i gruppi.

BMD

Alla fine del 1° anno i pazienti trattati con ALN presentavano un significativo aumento della BMD lombare e del collo femorale (+4,92%, p<0,001 e +2,12% p=0,035, rispettivamente), con ulteriore incremento nei successivi 12 mesi (+6,85%, p<0,001 a

livello lombare; +3,67%, $p=0,038$ a livello femorale). Al contrario, i pazienti del gruppo placebo non mostravano variazioni significative della massa ossea rispetto al basale ($p=0,85$) nel 1° anno; quando, invece, venivano trattati con ALN, nel successivo anno, presentavano un significativo incremento sia della BMD lombare (+4,1%, $p=0,003$) che del collo femorale (+1,7%, $p=0,009$). Nei pazienti del gruppo A, l'aumento della BMD avveniva prevalentemente nel corso del 1° anno di terapia, sebbene fosse evidente anche nel 2° anno. A conferma di ciò, si osservava che nei pazienti del gruppo B l'aumento di BMD che avveniva dopo un solo anno di trattamento non risultava significativamente diverso da quello osservato nel gruppo A dopo 2 anni di terapia. L'aumento della BMD che si osserva nel primo anno di trattamento con ALN è verosimilmente dovuto all'inibizione del riassorbimento osseo con conseguente riduzione della frequenza di attivazione dell'unità di rimodellamento osseo e, quindi, progressivo "riempimento" del *remodelling space*. L'ulteriore aumento nel corso del 2° anno di terapia è probabilmente dovuto al persistere dell'inibizione del turnover osseo e al conseguente aumento della mineralizzazione ossea.

La BMD radiale, invece, non presentava differenze statisticamente significative in entrambi i gruppi né al 12° né al 24° mese di osservazione. Questo risultato non sor-

Tabella 1. Caratteristiche basali gruppo A (alendronato/alendronato) e gruppo B (placebo/alendronato)

	Gruppo A	Gruppo B	Range normalità
N. pz. randomizzati	22	22	
N. pz. terminano studio	18	19	
Età media	63,73 (9,36)	70,09(10,36)	
Sesso (maschi/femmine)	(3/15)	(6/13)	
Calcemia (mM/l)	2,68 (0,123)	2,64 (0,138)	2,2-2,6
Calcio ⁺⁺ (mM/l)	1,35 (0,160)	1,31 (0,111)	1,17-1,33
Fosforemia (mM/l)	1,16 (0,53)	1,23 (0,69)	0,90-1,45
PTH (pM/l)	17,23 (17,85)	15,56 (5,75)	1,3-7,6
BALP (µg/l)	32,61 (13,19)	31,79 (17,76)	post-menopausa (14,2-42,7) maschi (15,0-41,3)
NTX (nM/mMCreat)	91,0 (45,25)	101,6 (95,61)	<85
Vitamina D-25 (nM/l)	45,5 (26,07)	46,47 (14,22)	(25-250)
Vitamina D-1,25 (pM/l)	119,5 (43,93)	129,33 (31,33)	(40-140)
Calciuria 24 ore (mM/d)	4,97 (2,66)	5,77 (2,93)	(1,2-6,2)
BMD			
Femore tot (g/cm ²)	0,671 (0,141)	0,722 (0,132)	
Col. lombare (g/cm ²)	0,759 (0,118)	0,83 (0,134)	
Radio distale (g/cm ²)	0,521 (0,114)	0,551 (0,122)	
Collo fem. (g/cm ²)	0,594 (0,095)	0,621 (0,120)	
T-score			
Femore tot	-2,1 (1,19)	-1,8 (0,979)	
Collo fem.	-2,0 (1,04)	-1,8 (0,941)	
Col. lombare	-2,8 (1,18)	-2,2 (1,146)	
Radio distale	-1,8 (2,37)	-1,6 (2,011)	

prende, considerando il fatto che a livello del radio, dove prevale l'osso corticale, il turnover osseo è più lento e si modifica poco o affatto con la terapia anti-riassorbitiva [17].

I risultati di questo studio confermano l'effetto favorevole della terapia con ALN nel PHPT, già segnalato nei precedenti studi, sebbene questi fossero stati condotti senza il gruppo placebo di controllo e in casistiche limitate. Hassani e coll. hanno trattato per un anno con ALN alla dose di 10 mg/die 19 pazienti affetti da PHPT e hanno osservato un incremento della BMD lombare del 3,38% e femorale del 3,05%, e non vi era alcuna variazione della BMD radiale [13]. In un altro studio Rossini e coll. hanno riportato un aumento sia della BMD lombare (8,6%), sia femorale (4,8%) in donne in post-menopausa affette da PHPT, trattate con ALN alla dose di 10 mg a giorni alterni per 2 anni [14].

Parametri bioumorali

Nei pazienti trattati con ALN si otteneva una riduzione rapida del NTX urinario (66%, $p < 0,001$, con nadir al 3° mese) e più tardivamente della BALP (54%, $p < 0,0016$, nadir al 9° mese), che rimaneva tale per i successivi 12 mesi di studio. Nel gruppo placebo sia i livelli di NTX, sia quelli di BALP rimanevano elevati per i primi 12 mesi, per poi presentare un andamento analogo a quello osservato nel gruppo A nei successivi 12 mesi quando veniva somministrato il farmaco. L'andamento dei marker di turnover osseo nei pazienti con PHPT trattati con ALN è simile a quanto osservato nell'osteoporosi.

Tuttavia, nei pazienti con PHPT la riduzione stabile del rimodellamento osseo riveste una maggiore importanza rispetto all'osteoporosi poiché nel PHPT si ha un più elevato aumento del turnover osseo. La riduzione del turnover e il concomitante aumento della BMD potrebbero essere associati, analogamente a quanto osservato nell'osteoporosi, a una riduzione del rischio di frattura nei pazienti con PHPT; questa analogia non può però essere fatta giacché si tratta di due condizioni diverse dal punto di vista fisiopatologico.

Gli effetti di ALN sul turnover osseo non si associano a variazioni dei livelli di calcemia, Ca^{++} , PTH, calciuria e vitamina D. È da notare che il trattamento con ALN non si accompagna a un aumento dei livelli sierici di PTH. Questo è in accordo con quanto osservato nel trattamento dei pazienti osteoporotici. Risultati variabili sono stati riportati in precedenti studi nei pazienti con PHPT: alcuni Autori non hanno osservato alcun cambiamento della concentrazione di calcio e PTH [13, 15], mentre altri hanno riportato sia una riduzione, sia un aumento, entrambi transitori, della calcemia, talora associati a una modificazione speculare del PTH [14]. È ipotizzabile che con l'impiego di dosi più elevate di ALN si potrebbe ottenere una riduzione dei valori di calcemia, come si osserva nella somministrazione parenterale di bisfosfonati nell'ipercalcemia neoplastica. Sulla base di queste osservazioni è, quindi, lecito concludere che il trattamento con ALN, alle dosi impiegate nel presente studio, non stimola l'attività della ghiandola paratiroidea.

In questo studio, inoltre, non sono stati presi in considerazione quei sintomi "aspecifici" che caratterizzano le forme di PHPT asintomatico e che rivestono oggi un ruolo importante nel definire tale condizione. È stata infatti dimostrata, attraverso questionari sulla qualità di vita e scale di autovalutazione da parte dei pazienti, la presenza,

anche nelle forme di PHPT lieve-moderato, di sintomi aspecifici neuro-comportamentali (quali astenia, irritabilità, sbalzi di umore, depressione, ansia, difficoltà di concentrazione e di apprendimento), ma anche neuro-muscolari (come mialgie, diminuzione della forza muscolare) [18]. Alcuni studi longitudinali hanno dimostrato come tale sintomatologia si riduca sino a scomparire dopo l'intervento di paratiroidectomia, a dimostrazione che anche una malattia lieve può compromettere lo stato di "benessere" del paziente [19].

In conclusione, questo lavoro dimostra che ALN è in grado di aumentare la BMD nei pazienti affetti da PHPT lieve, sia femmine che maschi. Questo farmaco pertanto potrebbe essere vantaggiosamente impiegato in quei soggetti con PHPT che presentano un maggior rischio di perdita di massa ossea, ma non sono candidati al trattamento chirurgico, o in quelli che lo rifiutano o nei quali l'intervento chirurgico è controindicato.

Questo studio apre nuove prospettive sul trattamento medico del PHPT. Il farmaco ideale dovrebbe avere come caratteristiche la capacità di normalizzare i parametri biochimici e del turnover osseo e di aumentare la BMD. Recenti studi hanno dimostrato come i calciomimetici (Cinacalcet) sono in grado di ridurre i livelli di calcemia e paratormone, agendo direttamente sul recettore-sensore del calcio a livello della cellula paratiroidea, tuttavia questo trattamento non si accompagna a cambiamenti nella BMD [20].

Al momento attuale non esiste pertanto un farmaco capace di controllare sia le manifestazioni biochimiche che ossee della malattia.

■ **Trattamento con pamidronato vs. trattamento chirurgico nell'iperparatiroidismo primario**

Lo scopo dello studio di Jansson e coll. [21] è stato quello di valutare se il trattamento con pamidronato per via endovenosa possa essere efficace, per un periodo di tempo breve, nel ridurre e mantenere nella norma i livelli di calcio, in quei pazienti affetti da PHPT con ipercalcemia lieve-moderata e di valutare se questo trattamento si associasse a un'attenuazione dei segni e sintomi dell'ipercalcemia.

Sono stati selezionati 21 pazienti affetti da PHPT, di età media di 71 anni (range 25-81 anni) con valori di calcemia ≥ 3 mmol/l (media 2,84 mmol/l) o $\text{Ca}^{++} \geq 1,45$ mmol/l (media 1,49 mmol/l), candidati al trattamento chirurgico.

Un mese prima dell'intervento venivano trattati con pamidronato, alla dose di 30-45 mg, diluito in 500 cc di soluzione fisiologica per via endovenosa in unica somministrazione nell'arco di 2-6 ore.

È stato effettuato un monitoraggio della calcemia, del Ca^{++} , del PTH, della calciuria, dell'osteocalcina e della fosfatasi alcalina ossea.

Dopo l'infusione di pamidronato si osservava una significativa, ma transitoria, riduzione dei valori di calcemia (2,63 mmol/l, $p < 0,05$ e nadir al 6° giorno) e Ca^{++} (1,44 mmol/l, $p < 0,05$ nadir al 10° giorno) con ritorno alla 30ª giornata ai valori iniziali. Il PTH presentava un andamento speculare (Tabella 2). La rapida riduzione dei valori di calcemia, sebbene transitoria, è legata all'azione di pamidronato che agisce sul rias-

sorbimento osseo, inibendo il turnover osseo. Tale riduzione della calcemia determina, di conseguenza, l'aumento del PTH, confermando che nel PHPT vi è ancora un parziale controllo della secrezione di PTH. Anche la calciuria si riduceva significativamente (2,6 mmol/24 ore al 6° giorno vs. 5,8 mmol/24 ore al basale), per una riduzione del carico tubulare di calcio (per la contemporanea riduzione dei livelli di calcemia) e per azione diretta del PTH sul tubulo renale.

I valori di osteocalcina rimanevano sostanzialmente stabili, mentre quelli di fosfatasi alcalina ossea, dapprima invariati, andavano incontro a una significativa riduzione al 30° giorno di osservazione (3,45 μ Kat/l vs. 4,24 μ Kat/l al basale; $p < 0,005$). Un più protratto periodo di follow-up avrebbe probabilmente reso più evidenti queste variazioni. In questo studio non sono stati valutati i parametri di riassorbimento osseo che, analogamente a quanto osservato nell'osteoporosi post-menopausale, avrebbero mostrato una più precoce e marcata riduzione dei marker del turnover osseo (in accordo all'effetto dei bisfosfonati sul riassorbimento osseo) [13-15].

Gli Autori indicano che la natura transitoria della riduzione dei livelli di calcemia può essere spiegata dal fatto che venivano somministrate basse dosi di pamidronato. Va peraltro sottolineato che simili dosaggi di pamidronato sono vantaggiosamente utilizzati nel trattamento dell'ipercalcemia che si accompagna a osteolisi neoplastica, nella quale la mobilitazione ossea di calcio rappresenta il meccanismo principale dell'ipercalcemia. Diversamente, nel PHPT, analogamente a quanto avviene nell'ipercalcemia umorale maligna, l'ipercalcemia non è solo dovuta a un aumentato riassorbimento osseo, ma anche al riassorbimento del calcio filtrato a livello renale e a un aumento dell'assorbimento intestinale di calcio (attraverso lo stimolo della sintesi di 1,25-OH₂D). Questi ultimi non sono direttamente influenzati dai bisfosfonati e, per-

Tabella 2. Parametri basali, dopo infusione di pamidronato e dopo paratiroidectomia (PTX)

	Calcemia media (2,2-2,6 mmol/l)	Ca ⁺⁺ media (1,18-1,29 mmol/l)	PTH media (10-65 ng/l)	BALP (0,8-4,6 μ g/l)
Prima infusione	2,84	1,49	107	4,24
Dopo infusione				
3° giorno	2,64**	-	-	-
6° giorno	2,63**	1,45*	173#	3,97 ns
10° giorno	2,67**	1,44*	150#	4,09 ns
30° giorno	2,75*	1,47*	129#	
Dopo PTX				
1° giorno	-	-	12,6#	
3° giorno	2,16**	1,19**	29,2#	
6° giorno	2,27**	1,22**	-	
10° giorno	2,32**	1,24**	47,9#	
30° giorno	2,36**	1,27**	51,8#	3,48°
3 mesi	-	-	61,3#	
12 mesi	2,31**	1,24**	43,8#	2,69°
24 mesi	2,31**	1,27**	49,7#	2,74°

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; # $p < 0,001$; ° $p < 0,005$

tanto, è probabile che la loro mancata inibizione possa spiegare la non completa e transitoria riduzione dei valori di calcemia, indotta da questi farmaci.

È verosimile ritenere che l'impiego di bisfosfonati con azione più potente sul turnover osseo (zolendronato, ibandronato), eventualmente a un dosaggio più elevato, possano forse determinare un effetto più marcato e duraturo sulla riduzione dei valori di calcemia. Va anche considerato, come suggeriscono gli Autori, che il trattamento cronico con bisfosfonati, se associato a una riduzione della calcemia, potrebbe determinare uno stimolo cronico sulle cellule paratiroidi e, conseguentemente, una loro ulteriore iperplasia.

Infine è stata valutata l'efficacia del trattamento con pamidronato sui sintomi indotti dall'ipercalcemia attraverso dei questionari di autovalutazione. Alcuni pazienti riferivano una transitoria attenuazione della sintomatologia dopo l'infusione, che verosimilmente è dovuta alla riduzione dei valori di calcemia indotta dalla somministrazione del bisfosfonato. A ogni modo, dobbiamo considerare che la sintomatologia riferita era del tutto "aspecifica" sia prima, sia dopo il trattamento e che non vi era un gruppo di controllo. Pertanto, non è possibile stabilire una relazione tra gli effetti ottenuti sui sintomi e il trattamento farmacologico.

Sebbene in questo studio, l'effetto del pamidronato nel ridurre i livelli di calcemia sia solo transitorio, la somministrazione di bisfosfonati per via endovenosa può essere prospettata, con modalità diverse (somministrazioni ripetute) in pazienti con gradi marcati di ipercalcemia o con fattori di rischio che controindicano, oppure consigliano di ritardare, l'intervento chirurgico. In quest'ultimo caso l'utilizzo del pamidronato o di altri bisfosfonati, nel periodo immediatamente precedente l'intervento, può favorire un miglior approccio alla chirurgia.

Bibliografia

1. Silverberg SJ et al (1997) Primary hyperparathyroidism: still evolving? *J Bone Mineral Res* 12: 856-862
2. Silverberg SJ et al (1989) Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 4: 283-291
3. Clark OH et al (1989) Primary hyperparathyroidism: a surgical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:701-714
4. Walgenbach S et al (2000) Outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: ten year prospective follow-up study. *World J Surg* 24:564-569
5. Potts JT Jr et al (1991) Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 6(Suppl.2):S1-S165
6. Silverberg SJ et al (1999) A ten-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 341(17):1249-1255
7. Silverberg SJ et al (1995) Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 80:729-734
8. Bilezikian JP et al (2002) Summary Statement from a Workshop on Asymptomatic Primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res* 17(Suppl.2):2-11
9. Khosla S et al (1999) Primary hyperparathyroidism and risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 14(10):1700-1707
10. Vestergaard P et al (2003) Fractures in patients with primary hyperparathyroidism: nationwide follow-up study of 1201 patients. *World J Surg* 27(3):343-349
11. Zanchetta JR et al (2001). Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 16(1): 189-190
12. Rodan GA (2002) Bisphosphonates and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 17 (Suppl.2): 150-153
13. Hassani S et al (2001) Alendronate therapy of primary hyperparathyroidism. *Endocrinologist* 11:459-464
14. Rossini M et al (2001) Effect of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 16:113-119
15. Chow CC et al (2003) Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with pri-

- mary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88:581-587
16. Khan AA et al (2004) *J Clin Endocrinol Metab* 89 (7):3319-3321
 17. Syed ZA et al (2000) Skeletal effects in primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 6:385-388
 18. Lundgren E et al (1998) Case-control study on symptoms and signs of "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *Surgery* 124 (6):980-985
 19. Burney RE et al (1998) Surgical correction of primary hyperparathyroidism improves quality of life. *Surgery* 124 (6):987-992
 20. Peacock M et al (2005) Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (1):135-141
 21. Jansson S et al (2004) Biochemical effects from treatment with bisphosphonate and surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 28:1293-1297