Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades

Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton LJ, Wermers RA.

J Clin Endocrinol Metab. 2016 doi: 10.1210/jc.2015-39.

RIASSUNTO

Context: Thiazide diuretics, the antihypertensive agent prescribed most frequently worldwide, are commonly associated with hypercalcemia. However, the epidemiology and clinical features are poorly understood.

Objective: To update the incidence of thiazide-associated hypercalcemia and clarify its clinical features.

Patients and Methods: In a population-based descriptive study, Olmsted County, MN, residents with thiazide-associated hypercalcemia were identified through the Rochester Epidemiology Project and the Mayo Clinic Laboratory Information System from 2002–2010 and added to the historical cohort beginning in 1992.

Main Outcome: Incidence rates were adjusted to the 2010 United States white population.

Results: Overall, 221 Olmsted County residents were identified with thiazide-associated hypercalcemia an average of 5.2 years after initiation of treatment. Subjects were older (mean age, 67 years) and primarily women (86.4%). The incidence of thiazide-associated hypercalcemia increased after 1997 and peaked in 2006, with an annual incidence of 20 per 100,000 compared to an overall rate of 12 per 100,000 in 1992–2010. Severe hypercalcemia was not observed in the cohort despite continuation of thiazide treatment in 62.4%. Of patients discontinuing thiazides, 71% continued to have hypercalcemia. Primary hyperparathyroidism was diagnosed in 53 patients (24%), including 5 patients who underwent parathyroidectomy without thiazide discontinuation.

Conclusions: Many patients with thiazide-associated hypercalcemia have underlying primary hyperparathyroidism. Additionally, a sharp rise in thiazide-associated hypercalcemia incidence began in 1998, paralleling the increase observed in primary hyperparathyroidism in this community. Case ascertainment bias from targeted osteoporosis screening is the most likely explanation.

COMMENTO

Questo studio retrospettivo di popolazione, in residenti americani di Olmsted County, nel periodo di osservazione 1992-2010, ha documentato in 221 pazienti l'associazione tra l'uso di diuretici tiazidici a scopo anti-ipertensivo ed il riscontro di ipercalcemia dopo circa 5 anni dall'inizio della terapia. Tale associazione, sostenuta nel 24% dei casi da una condizione di iperparatiroidismo primario, è stata riscontrata soprattutto nel sesso femminile ed in età avanzata. L'incidenza di ipercalcemia ha registrato un aumento dopo il 1997 con un picco nel 2006 (20 casi per 100000 vs 12 casi per 100000 nel periodo globale di osservazione 1992-2010) ed un successivo declino nel

2010. Nei pazienti che non sospendevano la terapia (62.4%), non sono stati osservati casi di ipercalcemia severa mentre nel 71% di quelli che la sospendevano si è osservata la persistenza di ipercalcemia che nel 81% dei casi era sostenuta da iperparatiroidismo primario. La variazione temporale dell'incidenza di ipercalcemia indotta da tiazidici, osservata nel presente studio, è simile a quella dell'iperparatiroidismo primario registrata nella stessa comunità ed è dovuta verosimilmente ad un bias di screening per l'osteoporosi dipendente da mutamenti nella pratica clinica.

L'ipercalcemia indotta dai tiazidici (circa l'8% dei pazienti che assumono tali farmaci) consegue ad un aumentato riassorbimento di calcio nel tubulo renale convoluto distale e alla sua ridotta escrezione renale ed è PTH-indipendente (1) anche se viene ipotizzato un effetto iperplastico dei tiazidici sulle paratiroidi. Il riscontro di ipercalcemia in corso di terapia con tiazidici deve far sospettare una condizione di iperparatiroidismo primario ed indurre ad una sua rivalutazione almeno dopo 3 settimane dalla sospensione del farmaco unitamente al dosaggio del PTH. La condizione accertata di iperparatiroidismo primario sarà poi trattata secondo le linee guida correnti sulla base della presenza di complicanze renali ed ossee, dei livelli di calcio sierico ed urinario e dell'età del paziente.

1. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. BMJ. 2015 doi: 10.1136/bmj.h2723

Massimo Procopio
SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza
Dipartimento di Scienze Mediche
Università di Torino
e-mail: massimo.procopio@unito.it