

Klinické manifestácie chronickej hypoparatyreózy

Roman Králik, Martin Kužma, Juraj Payer

V. interná klinika UNB a LFUK Bratislava

Hypoparatyreóza je raritné ochorenie, ktoré je v endokrinológii jedinečné najmä kvôli faktu, že ako jediné ochorenie s preukázaným hormonálnym deficitom sa štandardne nelieči hormonálnou substitúciou. Konvenčná terapia je založená na podávaní perorálnych preparátov vitamínu D a kalcia. Táto liečba je náročná, najmä čo sa týka optimalizácie dávok jednotlivých preparátov, a vyskytuje sa pri nej viacero komplikácií postihujúce takmer všetky orgánové systémy. Zjednodušene sú tieto komplikácie delené na skeletálne a neskeletálne. Ku skeletálnym patrí zmena kostnej denzity a mikroarchitektúry, spájané s možným vyšším rizikom fraktúr. Často bývajú postihnuté obličky, jednak funkčne, čo sa prejavuje progresívnym renálnym zlyhávaním, nezriedka vyúsťujúcim až do takzvaného „end-stage“ zlyhania. Štrukturálne sú obličky postihnuté predovšetkým tvorbou nefrolitiázy a nefrokalcinózy. Kardiovaskulárny systém je obzvlášť náchylný na výkyvy kalcémie, čo môže vyústiť do srdcového zlyhania alebo malígnej arytmie. Neuromuskulárne prejavy prechádzajú od parestézií až po epileptické záchvaty, či bronchospazmy a laryngospazmy. Časté bývajú poruchy zraku, kde dominuje katarakta. Pacienti s hypoparatyreózou sú náchylnejší na ťažšie infekcie vyžadujúce hospitalizáciu, najmä infekcie močového a respiračného traktu. Dokumentované sú aj početné zmeny psychického stavu, ktoré spolu s vyššie uvedenými komplikáciami znižujú celkovú kvalitu života pacientov. Pozitívnu správou je existencia rekombinantných preparátov parathormónu, ktoré sa javia ako budúcnosť liečby hypoparatyreózy. Efektivita tejto liečebnej modality je preukázaná dobrou kompenzáciou kalcémie, kalcúrie a fosfatémie. Odzrkadľuje sa však aj v jednotlivých orgánových systémoch – kosti pacientov s hypoparatyreózou sa po podaní rekombinantného parathormónu štrukturálne približujú ku kostiam zdravých pacientov, renálne funkcie sú dlhodobo stabilné a neprogredujú. Liečba rekombinantným parathormónom však nie je v súčasnosti dostupná.

Kľúčové slová: hypoparatyreóza, komplikácie, terapia.

Clinical manifestations of chronic hypoparathyroidism

Hypoparathyroidism is a rare disease, which is unique among endocrine diseases because of the fact, that it is the only disease with a hormonal deficit not treated with hormonal supplementation as the standard mode of therapy. Conventional therapy is based on oral calcium and vitamin D substitution. This treatment is often complicated, especially in adjusting the dosage of calcium and vitamin D supplementation and also because of the numerous complications affecting virtually every system in the human body. Generally, these complications are divided into skeletal and nonskeletal. Changes in bone mineral density and microarchitecture are the main skeletal complications, and they may lead to an increased risk of fractures. Kidney function progressively declines over the course of hypoparathyroidism, sometimes leading to end stage kidney disease. Morphological changes of the kidneys are also present in the form of nephrocalcinosis and nephrolithiasis. The cardiovascular system is especially susceptible to rapid changes in serum calcium levels, that can lead to malign arrhythmias. Paresthesias, seizures, bronchospasms or laryngospasms are associated with low calcium levels as well. The function of immune system is impaired in hypoparathyroidism, resulting in higher rate of infections in these patients, requiring hospitalisation more often compared to patients with adequate parathyroid function. Psychological changes are also well documented in hypoparathyroidism and combined with the other aforementioned complications, significantly reduce the quality of life of the patients suffering from

this disease. Recombinant parathormone treatment is a promising treatment option of hypoparathyroidism. The efficacy of this therapy is documented by its ability to stabilize serum calcium levels, calcipura and phosphatemia. Parathormone treatment also reduces the worsening of renal function and reverses changes in bone structure present in hypoparathyroidism. Unfortunately, this therapy is not readily available.

Key words: complications, hypoparathyroidism, therapy.

Úvod

Hypoparatyreóza patrí k vzácnnejším ochoreniam s incidenciou 5,3 – 27/100 000. Prištítné telieska prostredníctvom parathormónu (PTH) ovplyvňujú kalcio-fosfátový metabolizmus predovšetkým pôsobením na kosti a obličky. V prípade hypoparatyreózy nastáva deficit dostupného PTH, čo vedie k hypokalcémii a hyperfosfatémii – hlavným biochemickým prejavom tohto ochorenia. K ďalším biochemickým ukazovateľom radíme hypovitaminózu D, spôsobenú jeho zníženou syntézou, hyperkalciúriu a hypofosfatúriu. Pred potvrdením diagnózy by mala byť vyhodnotená hladina magnézia v krvi, pretože ako ťažká hypomagneziémia, tak aj závažná hypermagneziémia môžu vyvolať funkčnú hypoparatyreózu (1).

Etiologicky sa hypoparatyreóza delí na dve základné skupiny: chirurgická a nechirurgická. Chirurgická príčina je najčastejší dôvod nedostatku PTH, ide predovšetkým o operačné zákroky v oblasti krku, z ktorých prevažujú operácie štítnej žľazy a samotných prištítných teliesok. Nechirurgický pôvod hypoparatyreózy býva menej častý. Zaraďujeme sem DiGeorgeov syndróm, autoimunitný polyglandulárny syndróm 1. typu, autozomálne dominantnú hypokalcémiu, niektoré mitochondriálne ochorenia ako MELAS syndróm, dysplastické syndrómy kostí (Kenny-Caffey syndróm) a iné raritné geneticky podmienené syndrómy (2, 3, 4). Hypoparatyreóza môže vzniknúť aj z infiltrácie prištítných teliesok medňou alebo železom pri hemochromatóze a Wilsonovej chorobe, prípadne z dôvodu externej radiácie, alebo pri autoimunitnej forme tohto ochorenia (5).

Parathormón za fyziologických podmienok

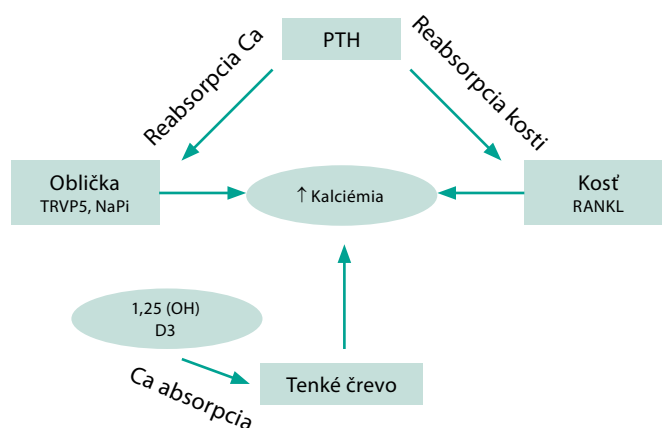
Sekrécia PTH prištítnymi telieskami je ovplyvnená predovšetkým hladinou ionizovaného kalcia v sére. Signálom na zvýšenie sekrecie PTH je pokles absolútnej hladiny sérového vápnika ale aj miera jej poklesu – náhly pokles kalcémie vyvolá rapídnejšiu sekreciu PTH. Tento mechanizmus chráni ľudský organizmus pred náhlym poklesom kalcémie. Následkom zvýšenej hladiny PTH v krvi je vzostup kalcémie. PTH pôsobí na viaceré systémy, ktoré v krátkosti zhrnieme v nasledujúcom texte (6).

Pôsobením na obličky PTH zvyšuje reabsorpciu kalcia hlavne v oblasti distálneho nefrónu, priamo naviazaním sa na aktívny transportér TRPV5, kalcidibin-D28K a sodíko-kalciový transportér NCX1, ale aj nepriamo, cestou zvýšenej syntézy 1,25-dihydroxycholecalciferolu (1,25(OH)₂D). Syntéza 1,25(OH)₂D prebieha na základe indukcie transkripcie génu 1α-hydroxylázy. Exkréciu fosfátu do moču zabezpečuje PTH v proximálnom aj distálnom tubule, efekt v proximálnom tubule je však výraznejší. Vylučovanie fosfátu prebieha po naviazaní PTH na sodík-fosfátové kotransportéry (NaPi). Zvyšovaním hladiny 1,25(OH)₂D pôsobí PTH aj na zažívací trakt, kde podporuje vstrebávanie vápnika tenkým črevom (6, 7, 8).

Efekt PTH na kosť je komplexný, prebieha ovplyvnením viacerých typov buniek priamo aj nepriamo. Formáciu novej kostnej hmoty PTH vyvoláva prostredníctvom osteoblastov. Pôsobením na prekurzorové mezenchymálne bunky zvyšuje ich diferenciáciu na osteoblasty. Okrem zvyšovania počtu osteoblastov iniciuje zväčšovanie ich povrchu a zvyšuje ich osteogénnu aktivitu autokrinne aj parakrinne. V osteoblastoch zvyšuje produkciu rastových faktorov ako fibroblastový rastový faktor 2 (FGF2), či inzulinu podobný rastový faktor 1 (IGF1) a znižuje v nich tvorbu proteínov ako sklerostín. Touto aktivitou celkovo potencuje anabolickú aktivitu osteoblastov. Resorpcia kosti je sprostredkovaná osteoklastami, tie však nemajú receptor pre PTH. Ich aktivitu PTH ovplyvňuje opäť cez prekurzorové bunky osteoblastov aj cez samotné osteocyty. PTH v nich zvyšuje tvorbu proteínov ako makrofágové kolónie stimulujúci faktor (M-CSF) a RANKL (z angl. receptor activator of nuclear factor kappa beta), ktoré sú esenciálne v osteoklastogéneze – sprostredkujú maturáciu osteoklastov z ich prekurzorov (6).

Hypoparatyreóza je definovaná ako deficit parathormónu, spojený s hypokalcémiou, hyperfosfatémiou a hyperkalciúriou. V nasledujúcom texte v skratke zhrnieme konvenčnú liečbu hypoparatyreózy, predovšetkým sa budeme venovať jej komplikáciám.

Obr. 1. Zjednodušený model pôsobenia parathormónu v organizme



Terapia hypoparatyreózy

Štandardná liečba hypoparatyreózy je založená na perorálnej substitúcii kalcia a vitamínu D. Kalcium substituujeme pomocou perorálnych solí vápnika – calcium carbonicum alebo calcium citricum. Množstvo denne podávaného kalcia by nemalo presiahnuť 2,5 g a podáva sa rozdelené do viacerých dávok za deň. Vyššie dávky zvyšujú riziko vzniku nefrolitiázy. Analógy vitamínu D sú nevyhnutnou súčasťou terapie hypoparatyreózy, k dispozícii sú preparáty alfa-kalcidiolu a kalcitriolu. Alfa-kalcidiol sa podáva v dávke 0,5 – 3 µg/deň, dávka kalcitriolu sa pohybuje v rozmedzí 0,25 – 1,5 µg/deň. Pri preukázanom nedostatku magnézia musí byť substituovaný aj horčík, pretože v týchto prípadoch

býva hypokalcémia rezistentná na substitúciu samotným vápnikom a vitamínom D. Súčasné podávanie tiazidových diuretik môže znížiť dávku podávaných analógov vitamínu D (9, 10).

Primárnym cieľom je udržanie ustálených hladín kalciémie na dolnej hranici normy. Súčasne by sme sa mali vyhnúť epizodám hyperkalciémie a minimalizovať klinické prejavy hypokalcémie. Zároveň sa počas terapie musí monitorovať kalciúria, ktorá by nemala presiahnuť 7,5 mmol/24 h u mužov a 6,5 mmol/24 h u žien. Ďalej je nevyhnutné monitorovať renálnu funkciu pacienta, ktorej glomerulárna filtrácia by nemala klesať pod 60 ml/min/1,73 m², pravidelne pátrať po prítomnosti nefrolitiázy, nefrokalcinózy, či ektopických kalcifikáciách. Počas terapie hypoparatyreózy sa snažíme udržať fosfatémiu vo fyziologickom rozmedzí, kalciofosfátový súčin pod 4,4 mmol²/l² a hladinu vitamínu D nad 50 nmol/l. Frekvencia sledovania pacientov s hypoparatyreózou je individuálna. V úvode liečby sa do stabilizácie kalciémií pacienti kontrolujú aspoň každé dva týždne, po stabilizácii 1x mesačne, následne každých 6 mesiacov. Špeciálne prípady, ako tehotné pacientky, vyžadujú kontrolu každé 2 – 3 týždne počas celej gravidity. Dodržať všetky vyššie uvedené parametre je náročné, vzhľadom na často nutné vysoké dávky kalcia a ako aj bude uvedené v nasledujúcich odstavcoch tohto textu, veľká časť pacientov s hypoparatyreózou napriek pravidelnému monitoringu trpí nejakou formou komplikácií na konvenčnej terapii hypoparatyreózy (9, 10).

Komplikácie hypoparatyreózy sa zjednodušene delia na skeletálne a neskeletálne.

Skeletálne komplikácie hypoparatyreózy

PTH vplyva na remodeláciu kostí, kostnú minerálnu hustotu (BMD) a mikroarchitektúru, čo môže viesť k zvýšenej náchylnosti k fraktúram (11). Uvedené zmeny sa objavujú napriek štandardnej substitúcii vitamínom D, no môžu byť reverzibilné pri podávaní rekombinantného PTH (12).

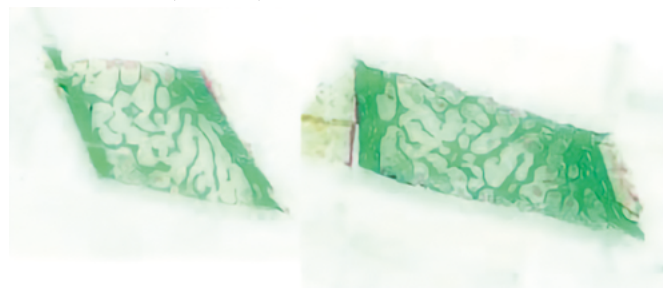
Remodelácia a mikroarchitektúra kosti

Náhrada zrelej kosti de novo formovanou kosťou, čiže remodelácia kostí, vyžaduje adekvátne hladiny PTH, ktoré však pri hypoparatyreóze dosiahnuť nevieme. Znížený kostný obrat môžeme preukázať viacerými spôsobmi. K biochemickým parametrom formácie kostí patria prokolagénový typ 1 amino propetid (P1NP), pre kosť špecifická alkalická fosfatáza (BAP) a osteokalcín. Kostnú resorpciu vieme posúdiť pomocou tartrát rezistentnej fosfatázy 5b (TRAP-5b) a hladiny C-telopeptidu. Všetky tieto parametre kostnej remodelácie sú u pacientov s hypoparatyreózou buď znížené, alebo na dolnej hranici normy (12). Predpokladá sa, že je to aj dôsledok zníženia hladiny cirkulujúcich osteogénnych prekursorových buniek a zvýšených hladín cirkulujúceho sklerostínu. Pacienti s hypoparatyreózou mali pomocou prietokovej cytometrie preukázanú zníženú hladinu týchto prekursorových buniek a podanie parathormónu viedlo k zvýšeniu ich počtu (13). Sklerostín je jedným z produktov osteocytov inhibujúci ich osteoanabolickú aktivitu, ako bolo uvedené vyššie. Mutácie v géne kódujúceho tento proteín vedúce k jeho zvýšenej hladine vyvolávajú zmeny v kostnej štruktúre prejavujúce sa ich zvýšenou denzitou stanovenou pomocou dvojfotónovej

absorpciometrie (DXA, z angl. dual x ray absorptiometry), ich kvalita je však nezmenená (14). Bolo preukázané, že PTH deficientní pacienti majú koncentráciu sklerostínu vyššiu, naopak pacienti s hypoparatyreózou po podaní PTH vykazujú nižšie hladiny sklerostínu (14).

Najpresnejší pohľad na kostný obrat a štruktúru kosti prináša histomorfometrické vyšetrenie kosti analýzou biopsie lopaty iliackých kostí, ktoré sa považuje za zlatý štandard. Pacienti s hypoparatyreózou majú výrazne zníženú hrúbku osteoidu a redukovaný povrch osteoidu vo všetkých vrstvách kosti. Taktiež bola preukázaná znížená miera mineralizácie všetkých kostných vrstiev. Medzi ďalšie štrukturálne zmeny patrí zväčšenie objemu trabekulárnej kosti na podklade zväčšenia šírky trabekúl, celkový počet trabekúl a priestor medzi jednotlivými trabekulami je rovnaký ako u bežnej populácie (12). S týmto nálezom koreluje aj nález na mikro CT s vysokým rozlíšením (μ CT). Okrem vyššie uvedeného zvýšeného objemu a šírky trabekulárnej kosti, μ CT popisuje aj zmníženie spojení medzi jednotlivými trabekulami (15). Tetracyklínom podmienená miera remodelácie kosti je rovnako signifikantne znížená vo všetkých vrstvách kosti, najviac postihnutá býva opäť trabekulárna vrstva (16, 17). Zmeny v kortikálnej kosti zahŕňali rozšírenie tejto vrstvy a redukciu jej porozity, ale neboli štatisticky signifikantne významné (12). Na základe týchto náleзов môžeme predpokladať, že kosti pacientov s hypoparatyreózou by mohli byť pevnejšie ako v zdravej populácii. Na druhej strane tieto zmeny môžu negatívne ovplyvniť odolnosť kosti pre jej zníženú elasticitu, ktorá je dôležitá pri reverzibilnej deformácii kosti pod záťažou (15).

Obz. 2. Histomorfometrický nález kosti pacienta s hypoparatyreózou (vpravo) a zdravého pacienta (vľavo). Pozorovateľná je hrubšia kortikálna kosť u pacienta s hypoparatyreózou. Upravené podľa (16)



Kostná minerálna denzita

BMD stanovená pomocou DXA bola u pacientov zvýšená v porovnaní s bežnou populáciou (16, 18). Pacienti s hypoparatyreózou dosahovali v oblasti lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru vyššie hodnoty BMD v porovnaní s bežnou populáciou. Zvýšená BMD býva pri oboch hlavných príčinách hypoparatyreózy (11). Príčinou týchto pozorovaní je vyššie spomínaná znížená remodelácia kosti a zmeny trabekulárnej kosti – predovšetkým zväčšenie jej objemu, čo sa potvrdilo pri histomorfometrickom vyšetrení spomínanom vyššie. Keďže lumbálne stavce a proximálny femur sú bohaté na trabekulárnu kosť, tieto zmeny sú najviac viditeľné práve v týchto miestach.

Periférna kvantitatívna počítačová tomografia (HRpQCT) je ďalším neinvazívnym vyšetrením, na ktorom bolo možno pozorovať zmeny v kostnej hustote u pacientov s deficitom PTH. HRpQCT dokáže zobrazovať mikroarchitektoniku kosti bez nutnosti biopsie. Chen a kolektív

sa zamerali na vyšetrenie kostnej denzity v oblasti distálneho rádia práve touto metódou, kde porovnávali zdravých probandov ($p = 100$) s pacientami s hypo ($p = 9$) a hyperparatyreózou ($p = 36$) (19). Najvyššiu kostnú denzitu dosahovali pacienti s hypoparatyreózou, najnižšia bola u hyperparatyreózných jedincov. V týchto oblastiach pozorovali zhrubnutie a zväčšenie trabekulárnej kosti, čo koreluje s histomorfometrickými vyšetreniami. Podobné výsledky získali aj iné štúdie využívajúce HRpQCT (20). Kortikálna kosť pacientov s hypoparatyreózou bola hrubšia v porovnaní s kontrolnou vzorkou pacientov, rovnako aj v porovnaní s pacientami s hyperparatyreózou (19, 20).

Riziko vzniku fraktúr

Rizikom fraktúr pri hypoparatyreóze sa zaoberalo viacero štúdií. Rozsiahla dánska štúdia národného registra s 35-ročnými údajmi identifikovala 180 pacientov s nechirurgickou hypoparatyreózou. U týchto pacientov bolo preukázané 1,93-násobne zvýšené riziko fraktúry horných končatín, čo pravdepodobne súviselo s častejšími pádmi pre kataraktu a epileptické záchvaty, ktorými pacienti s hypoparatyreózou často trpia (21). Ďalšia dánska štúdia s pacientmi s chirurgickou hypoparatyreózou vyššie riziko fraktúr nepreukázala (22). Štúdia talianskych autorov zameraná na analýzu vertebrálnych fraktúr u postmenopauzálnych žien s postoperačnou hypoparatyreózou (23) zaznamenala významne vyššie riziko a výskyt vertebrálnych fraktúr v porovnaní s pacientkami s intaktnou funkciou PTH. Uvedená štúdia poukazuje na fakt, že samotné meranie BMD DXA nepostačuje na zhodnotenie rizika fraktúry, keďže hodnoty BMD bývajú skôr zvýšené. Rozsiahla metaanalýza obsahujúca celkovo takmer 1 500 pacientov s rôznymi príčinami hypoparatyreózy (24) zistila, že riziko akejkoľvek fraktúry pacientov s hypoparatyreózou nie je zvýšené. Naproti tomu, riziko vertebrálnych fraktúr je takmer 2-násobne vyššie ako u bežnej populácie, ale iba u pacientov s nechirurgickou etiológiou hypoparatyreózy. Rozdiel medzi dvoma základnými príčinami hypoparatyreózy je zrejme dĺžka trvania ochorenia. Samotná príčina zvýšeného rizika fraktúr nie je objasnená, možným dôvodom sa zdá byť vyššie zmienená znížená kostná remodelácia a zmena mikroarchitektoniky kosti. Tieto úvahy podporuje štúdia zameraná na hodnotenie odolnosti a pevnosti kosti pomocou in vivo mikroindentácie kosti (25), kde autori pozorovali u pacientov s hypoparatyreózou napriek zvýšenej BMD, väčšiu náchylnosť kosti k mikrotrhlinám a zníženú reparačnú schopnosť. Podanie rekombinantného PTH viedlo k zlepšeniu týchto kostných vlastností (25). Trabekulárne kostné skóre (TBS) sa javí ako dobrý prediktor rizika fraktúr u pacientov s hypoparatyreózou, predovšetkým v porovnaní s BMD. Štúdie skúmajúce túto metodiku zistili, že napriek vyšším/normálnym hodnotám BMD pacienti mávali nižšie hodnoty TBS a vyššie riziko fraktúr. Predovšetkým išlo o starších pacientov, prípadne pacientov, ktorí mali s hypoparatyreózou aj diabetes mellitus 2. typu či chronickú chorobu obličiek (CKD) (26).

Rekombinantný parathormón a kosť

Rozsiahly vplyv deficitu PTH na kosť bol opísaný vyššie. Môžeme predpokladať, že substitúcia rekombinantného PTH (rPTH) by mala viesť k úprave týchto zmien. Pri testovaní efektu rPTH sa niektoré štúdie zamerali práve na tieto zmeny. Terapia rPTH viedla k zvýšeniu

markerov kostnej rekombinácie, a to hneď niekoľkonásobne, v porovnaní s hodnotami pred terapiou, predovšetkým na začiatku liečby a postupne dosiahli hodnoty pozorované u euparatyroidných pacientov (12). Po podaní rPTH pozorovať aj úpravu BMD na DXA k hodnotám porovnateľným s bežnou populáciou (12). Mikroarchitektonika kostí takto liečených pacientov rovnako vykazuje zmeny, ktoré sa približujú k nálezom pozorovaných u zdravej populácie, čo bolo potvrdené ako HRpQCT, tak aj histomorfometrickým vyšetrením (12, 27).

Neskeletálne dôsledky

Samotná hypoparatyreóza ale aj jej konzervatívna terapia môžu viesť k viacerým systémovým komplikáciám. Najčastejšie postihnuté bývajú neuromuskulárny, kardiovaskulárny, imunitný systém, obličky, zrak a v neposlednom rade aj psychické zdravie a celková kvalita života.

Renálne dôsledky

Kalcifikácie

Hyperkalcémia v spojení s hypoparatyreózou už bola v tomto texte spomínaná, ale aj samotná konvenčná liečba vápnikom a preparátmi vitamínu D vedú k zvýšeným odpadom kalcia v moči. Nadmerná kalcémia býva príčinou vzniku nefrolitiázy, prípadne nefrokalcinózy, ktoré môžu byť klinicky nemé, ale môžu vyvolávať renálne koliky, či iné prejavy obštrukcie urotraktu (28).

Výskyt nefrolitiázy u pacientov s chronickou hypoparatyreózou je rôzny, v dostupnej literatúre sú údaje o incidencii až k 35,5 % (29). Miera výskytu závisela od metódy použitej v konkrétnej štúdii. Najvyšší výskyt nefrolitiázy bol u pacientov uvádzajúcich túto informáciu v dotazníkoch (29), o niečo nižšia na základe ultrasonografického vyšetrenia (30 %), no stále signifikantne vyššia ako v zdravej populácii (30). Pacienti s chirurgickou etiológiou hypoparatyreózy majú vyššie riziko vzniku nefrolitiázy ako pacienti s nechirurgickou príčinou (31, 32). Presná príčina tohto pozorovania nebola identifikovaná. Miera výskytu nefrokalcinózy je približne rovnaká ako nefrolitiázy, súčasný výskyt oboch komplikácií je podobný ako u izolovanej nefrolitiázy a kalcinózy (28). Jednoznačná korelácia medzi vznikom nefrolitiáz/kalcinóz a 24-hodinovou kalcémiou a sérovým kalciom však nebola preukázaná (30), čiže zrejme ide o multifaktoriálny proces podieľajúci sa na tomto prejave hypoparatyreózy.

Chronická choroba obličiek

Rizikom vzniku, alebo progresie chronickej obličkovej choroby (CKD), sa zaoberalo viacero štúdií (30, 31, 32, 33), vrátane recentnej rozsiahlej štúdie v USA, zahŕňajúcej takmer 9 000 pacientov s hypoparatyreózou (34). Išlo o pacientov na konvenčnej liečbe tohto ochorenia. Výsledky jednoznačne poukázali na fakt, že pacienti s hypoparatyreózou sú náchylnejší na renálne poškodenie ako pacienti bez tohto ochorenia. Pacienti s hypoparatyreózou mali signifikantne vyššie riziko vzniku CKD G3 podľa KDIGO a vyššie, rovnako mali výrazne vyššie riziko progresie známej CKD do vyššieho stupňa v porovnaní s bežnou populáciou. Miera vzniku „end-stage“ renálneho zlyhávania bola taktiež podstatne vyššia ako u pacientov bez hypoparatyreózy. Pokles glomerulárnej filtrácie u pacientov s hypoparatyreózou nastáva rýchlejšie než u pacientov

s intaktnou funkciou prištítyných teliesok. Presný mechanizmus vzniku CKD u týchto pacientov zatiaľ nie je známy. Konvenčná liečba síce skoriguje hladinu kalcia v krvi, ale nenahrádza fosfaturický a kalcio-resorpčný efekt parathormónu v obličkách a ani nezaistuje dlhodobu vyrovnanú kalcémiu/úriu či fosfatémiu/úriu, ktorú zabezpečuje adekvátna hladina parathormónu (34). Niektoré štúdie dávajú do súvisu s CKD a hypoparatyreózou vyššie hodnoty kalcium fosfátového súčinu (35) a vyššie hladiny kalcémie vyvolané bežnou terapiou (36, 37).

Rekombinantný parathormón a obličky

Podávaním rPTH počas 60 mesiacov sa dosiahla normalizácia kalcémie aj bez nutnosti užívania konvenčnej terapie, prípadne s jej výraznou redukciou. Kalcúria podstatne klesla v porovnaní s hodnotami pred začiatkom terapie. Spolu s úpravou kalcémie a kalcúrie sa upravila aj fosfatémia a klesla úroveň kalcium fosfátového súčinu. Počas 60-mesačného obdobia bola stabilizovaná aj hodnota kreatinínu a glomerulárnej filtrácie, nenastalo zhoršenie renálnej funkcie (27).

Kardiovaskulárne dôsledky

Primeraná hladina vápnika je nevyhnutná k zachovaniu správnej funkcie srdcovo-cievneho systému. Akútna ako aj chronická hypokalcémia, hlavné prejavy hypoparatyreózy, majú nepriaznivý vplyv na kardiovaskulárny systém. Tento negatívny efekt sa prejavuje viacerými formami, kam radíme hypotenziu, bradykardiu, zníženú kontraktilitu myokardu, predĺženie QT intervalu, čo môže vyústiť až do život ohrožujúcich ventrikulárnych tachykardií (38). Existujú aj prípady reštitúcie kongestívneho srdcového zlyhávania po úprave kalcémie u pacientov s hypoparatyreózou (39). Vzhľadom na vyššie uvedené údaje možno predpokladať vyššie riziko vzniku kardiovaskulárneho ochorenia u pacientov s nedostatočnou sekréciou parathormónu, túto hypotézu potvrdzujú viaceré štúdie (35, 37, 40). Niektoré uvádzajú až 3,7-násobne vyššie riziko ochorenia kardiovaskulárneho systému oproti bežnej populácii (35). Výraznejšie sú ohrození pacienti s nechirurgickou príčinou tohto ochorenia, ako aj s dlhším trvaním hypoparatyreózy (35, 37, 40). Čím býva hladina kalcémie nižšia, tým stúpa riziko kardiovaskulárneho ochorenia, ale napríklad časté epizódy (4 a viac) hyperkalcémie sprevádzajúce konvenčnú liečbu hypoparatyreózy, tiež toto riziko zvyšujú (35). Zaujímavosťou je, že pacienti s chirurgickou príčinou hypoparatyreózy týmto rizikom nie sú zaťažení (22, 37). Samotná suplementácia kalcia zvyšuje riziko vzniku kalcifikácií ciev (41, 42), pri hypoparatyreóze býva dávka užívaného kalcia často vysoká, preto možno predpokladať, že tieto kalcifikácie vznikajú vo vyššej miere aj pri hypoparatyreóze. Tento fakt podmieňuje aj častý výskyt chronickej renálnej insuficiencie, ktorá je tiež rizikový faktor cievnych kalcifikácií. Jedna štúdia poukazuje na vyšší výskyt koronárnych kalcifikácií aj kalcifikácií ostatných ciev pri sporadickej idiopatickej hypoparatyreóze. Do súvisu dávajú hypokalcémiu, prechodnú hyperkalcémiu pri perorálnej suplementácii kalciom a hyperfosfatémiu (43).

Neuromuskulárne dôsledky

Dráždivosť nervového systému je v podstatnej miere závislá od stabilnej koncentrácie kalcia v sére. Výkyvy sérovej kalcémie smerom

k hypo aj hyperkalcémii sa prejavujú zmenami excitability neurónov. Podstatná je aj rýchlosť a hĺbka alterácií hladín vápnika – pomalšie zmeny majú miernejšie klinické prejavy, akútne zmeny môžu vyvolať život ohrožujúci stav (37). Medzi neuromuskulárne prejavy radíme parestézie, svalové kŕče, kontrakcie, pozitívny Chvostekov a Trousseauov príznak, spazmus hlasiviek, bronchospazmus a laryngospazmus (11). Opísané boli aj epileptické záchvaty, ktoré sa častejšie objavujú pri nechirurgickej hypoparatyreóze (21). Kalcifikácie v oblasti bazálnych ganglií sa u týchto pacientov vyskytujú častejšie, než u bežnej populácie, prevažujú pri nechirurgickej príčine hypoparatyreózy, presný mechanizmus vzniku a dosah na funkciu mozgu momentálne nie je jasný (44).

Infekcie

Hospitalizácie kvôli infekčným ochoreniam sú častejšie u pacientov s hypoparatyreózou bez ohľadu na etiológiu. Riziko hospitalizácie kvôli respiračnej infekcii, či infekcii močového traktu je 3-krát, respektíve takmer 4-krát vyššie, než u bežnej populácie (22, 32). Presný mechanizmus príčiny častejších infekcií sa však zatiaľ nepodarilo identifikovať. Uvažuje sa o poruche signalizácie podmienenou iónmi vápnika pri aktivácii imunitného systému, ako aj o neadekvátnej signalizácii cez PTH receptor, ktorý je exprimovaný na viacerých bunkách imunitného systému (45, 46). Pacienti s nedostatkom parathormónu majú aj nižšie množstvá monocytov, T lymfocytov a NK buniek v porovnaní s kontrolnou populáciou (46).

Zrakové dôsledky

Katarakta patrí k dobre známym komplikáciám hypoparatyreózy, riziko jej vzniku je takmer 2,5-násobné oproti bežnej populácii, s miernou prevahou pri nechirurgickej hypoparatyreóze (32, 37, 40). Títo pacienti podstupovali operáciu katarakty v skoršom veku oproti kontrolnej vzorke. Napriek vyššiemu riziku vzniku tejto komplikácie, je podozrenie, že katarakta zostáva poddiagnostikovaná predovšetkým u tých pacientov, u ktorých neprebíha jej aktívny skrining (11).

Psychické zmeny

Pacienti s hypoparatyreózou opisujú široké spektrum psychických zmien, ktoré sú zdokumentované vo viacerých štúdiách (47, 48, 49). Monitorovanie týchto ťažkostí je zabezpečené formou dotazníkov, z ktorých sa využívajú predovšetkým dva typy: SF-36 (nešpecifický pre hypoparatyreózu) a HPES-Impact (priamo zameraný na pacientov s hypoparatyreózou). Najčastejšie boli uvádzané ťažkosti charakteru anxiety, depresii, bipolárnych zmien, zhoršené kognitívne funkcie, frustrácia, zhoršená pamäť, zvýšená fyzická únava, neschopnosť viesť konverzáciu, či poruchy koncentrácie (47, 48).

Záver

Hypoparatyreóza je jediným endokrinným ochorením s preukázaným hormonálnym deficitom, ktoré sa štandardne nelieči hormonálnou substitúciou, ale suplementáciou vitamínu D a vápnikom. Terapia týmito preparátmi býva často náročná a komplikovaná a nesie so sebou aj množstvo nežiaducich účinkov, či už skeletálnych, alebo neskeletálnych. Patria sem štrukturálne zmeny orgánov, ako je zhrubnutie trabekulárnej

kosti, zvýšenie kostnej denzity, či tvorba nefrolitiázy/kalcinózy, alebo kalcifikácií bazálnych ganglií. Preukázané sú aj funkčné zmeny orgánov, kam patrí progresia renálneho zlyhávania, srdcové zlyhávania, vznik arytmií, zmeny dráždivosti neurónov, epileptické záchvaty, či častejšie infekcie. Sľubné výsledky boli preukázané pri substitučnej terapii

rekombinantným parathormónom – sérové hladiny kalcémie boli stabilnejšie, klesala kalcúria aj fosfatémia či hladina kalcium-fosfátového súčinu, taktiež sa stabilizovala renálna funkcia u týchto pacientov a normalizovala sa štruktúra kostí (50, 51). Uvedená liečba však momentálne nie je dostupná.

PROHLÁSENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

1. Siraj N, Hakami Y, Khan A. Medical hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):797-808.
2. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol*. 2016;57(3):R127-R142.
3. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*. 2015;116(1-2):4-12.
4. Abraham MB, Li D, Tang D, et al. Short stature and hypoparathyroidism in a child with Kenny-Caffey syndrome type 2 due to a novel mutation in FAM111A gene. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017;2017:1.
5. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391-403.
6. Melmed S, Auchus J, Goldfine A, et al. Parathyroid hormone, Williams Textbook of Endocrinology 14th ed. Elsevier; 2019 ISBN: 978-0-323-55596-8.
7. Kužma M, Jackuliak P, Killinger Z, Payer J. Parathyroid Hormone-Related Changes of Bone Structure. *Physiol Res*. 2021 doi: 10.33549/physiolres.934779.
8. Meiheng Sun, et al. Disorders of Calcium and Phosphorus Metabolism and the Pre-omics/Metabolomics-Based Research. *Front. Cell Dev. Biol.*, 10 September 2020 Sec. Molecular and Cellular Pathology Volume 8 – 2020.
9. Kršek M, et al. Doporučený postup české endokrinologické společnosti pro diagnostiku a léčbu primární hyperparatyreózy a hypoparatyreózy. *Vnitř Lék*. 2021;67(Suppl. A).
10. Lazúrová I, Payer J, et al. Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v endokrinológii. II. Vydanie. Viena: Košice(2014) ISBN: 978-80-8126-089-6.
11. Silva BC. Skeletal and nonskeletal consequences of hypoparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2022. doi: 10.20945/2359-3997000000553.
12. Rubin MR, Bone Mishaella R. Rubin. Skeletal Manifestations of Hypoparathyroidism, *Bone*, 2019;120:548-555, ISSN 8756-3282.
13. Rubin MR, Manavalan JS, Dempster DW, et al. Parathyroid Hormone Stimulates Circulating Osteogenic Cells in Hypoparathyroidism, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011;96:176-186, <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2682>.
14. Aline G, Rubin MR, et al. Circulating Sclerostin in Disorders of Parathyroid Gland Function, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96: 3804–3810, <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0566>.
15. Rubin MR, Dempster DW, et al. Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism, *Bone*. 2010;46:190-195, ISSN 8756-3282
16. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2008;23(12):2018-2024.
17. Langdahl BL, Mortensen L, Vesterby A, et al. Bone histomorphometry in hypoparathyroid patients treated with vitamin D. *Bone*. 1996;18:103-108.
18. Abugassa S, Nordenström J, Eriksson S, Sjöden G. (1993). Bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 76(6), 1617–1621. doi:10.1210/jcem.76.6.8501170.
19. Chen Q, Kaji H, Lu MF, et al. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4655-8.
20. Cusano NE, Nishiyama KK, Zhang C, et al. Noninvasive Assessment of Skeletal Microstructure and Estimated Bone Strength in Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2016;31(2):308-316.
21. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res*. 2015;30(9):1738-1744.
22. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism--risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res*. 2014;29(11):2504-2510.
23. Cipriani C, Minisola S, Bilezikian JP, et al. Vertebral Fracture Assessment in Postmenopausal Women With Postsurgical Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):1303-1311.
24. Pal R, Bhadda SK, Mukherjee S, Banerjee M, Kumar A. Fracture risk in hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2021;32(11):2145-2153
25. Starr JR, Tabacco G, Majeed R, Omeragic B, Bandeira L, Rubin MR. PTH and bone material strength in hypoparathyroidism as measured by impact microindentation. *Osteoporos Int*. 2020;31(2):327-333.
26. Sakane EN, Camargo VC, Lazaretti-Castro M, Maeda SS Predictors of Poor Bone Microarchitecture Assessed by Trabecular Bone Score (TBS) in Postsurgical Hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. doi:10.1210/jc.2019-00698
27. Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, et al. Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;104(11):5136-5147. doi: 10.1210/jc.2019-01010.
28. Gosmanova EO, Houillier P, Rejnmark L, et al. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review : Renal disease in chronic hypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Jun;22(2):297-316. doi: 10.1007/s11154-020-09613-1.
29. Hadker N, Egan J, Sanders J, et al. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. *Endocr Pract*. 2014;20(7):671-679.
30. Meola A, Vignali E, Matrone A, Cetani F, Marcocci C. Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(10):1221-1226.
31. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res*. 2013;28(11):2277-2285
32. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study. *J Bone Miner Res*. 2015;30(9):1738-1744.
33. Lopes MP, Kliemann BS, Bini IB, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(6):532-6.
34. Gosmanova EO, Chen K, Rejnmark L, et al. Risk of Chronic Kidney Disease and Estimated Glomerular Filtration Rate Decline in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther*. 2021 Apr;38(4):1876-1888. doi: 10.1007/s12325-021-01658-1.
35. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-term complications in patients with hypoparathyroidism evaluated by biochemical findings: a case-control study. *J Bone Miner Res*. 2018;33:822-831.
36. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4507-4514.
37. Vadeloo T, Donnan PT, Leese CJ, Abraham KJ, Leese GP. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: a population-based study. *Clin Endocrinol*. 2019;90:285-292.
38. Cusano NE, Bilezikian JP. Signs and Symptoms of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):759-770.
39. Saini N, Mishra S, Banerjee S, Rajput R. Hypocalcemic cardiomyopathy: a rare presenting manifestation of hypoparathyroidism. *BMJ Case Rep*. 2019;12.
40. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, Won YJ, Noh J, Moon H, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2020.
41. Anderson JJ, Klemmer PJ. Risk of high dietary calcium for arterial calcification in older adults. *Nutrients*. 2013 Sep 30;5(10):3964-74. doi: 10.3390/nu5103964.
42. Morelli MB, Santulli G, Gambardella J. Calcium supplements: Good for the bone, bad for the heart? A systematic updated appraisal. *Atherosclerosis*. 2020 Mar;296:68-73. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.008.

**Další literatura u autora
a na www.casopisvnutrnilkarstvi.cz**