

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, calciuria 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 vzácnejším ochoreniam s incidenciou 5,3 – 27/100 000. Prištitné 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 prištitných 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 prištitných teliesok meďou alebo železom pri hemochromatóze a Wilsonovej chorobe, prípadne z dôvodu externej radiácie, alebo pri autoimunitnej forme tohto ochorenia (5).

## Parathormón za fyziologických podmienok

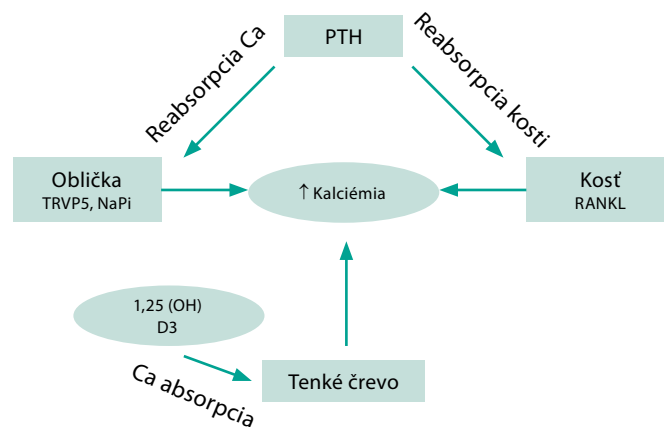
Sekrécia PTH prištitnými telieskami je ovplyvnená predovšetkým hladinou ionizovaného kalcia v sére. Signálom na zvýšenie sekrécie PTH je pokles absolútnej hladiny sérového vápnika ale aj miera jej poklesu – náhly pokles kalciémie vyvolá rapidnejšiu sekréciu PTH. Tento mechanizmus chráni ľudský organizmus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

Pôsobením na obličku PTH zvyšuje reabsorbciu kalcia hlavne v oblasti distálneho nefrónu, priamo naviazaním sa na aktívny transportér TRPV5, kaldibin-D28K a sodíkovno-kalciový transportér NCX1, ale aj nepriamo, cestou zvýšenej syntézy 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Syntéza 1,25(OH)<sub>2</sub>D prebieha na základe indukcie transkripcie génu 1 $\alpha$ 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)<sub>2</sub>D 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 diferenciaciu 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 hyperkalciúriu. 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  $\mu$ g/deň, dávka kalcitriolu sa pohybuje v rozmedzí 0,25 – 1,5  $\mu$ g/deň. Pri preukázanom nedostatku magnézia musí byť substituovaný aj horčík, pretože v týchto prípadoch