

býva hypokalciémia 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 hypokalciémie. 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 m<sup>2</sup>, pravidelne pátrať po prítomnosti nefrolitiázy, nefrokalcinózy, či ektopických kalcifikáciách. Počas terapie hypoparatyreózy sa snažíme udržať fosfatémiu vo fyziologickom rozmedzí, kalciopfosfátový súčin pod 4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> 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 vplýva 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).

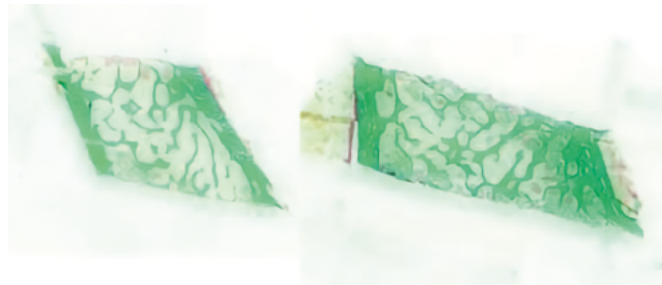
## Remodelácia a mikroarchitektúra kosti

Náhrada zrelej kosti de novo formovanou kostou, 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 prekurzorových buniek a zvýšených hladín cirkulujúceho sklerostínu. Pacienti s hypoparatyreózou mali pomocou prietokovej cytometrie preukázanú zníženú hladinu týchto prekurzorových 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 ( $\mu$ CT). Okrem vyššie uvedenej zvýšenej objemu a šírky trabekulárnej kosti,  $\mu$ CT popisuje aj zrnčenie spojené 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 neinvasívnym vyšetrením, na ktorom bolo možno pozorovať zmeny v kostnej hustote u pacientov s deficitom PTH. HRpQCT dokáže zobrazíť mikroarchitektoniku kosti bez nutnosti biopsie. Chen a kolektív