

Τι νεότερο για τον υποπαραθυρεοειδισμό

Αθανάσιος Αναστασιάκης

Ενδοκρινολόγος

424 Γεν. Στρατ. Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη



Σύγκριση συμφερόντων

❖ Honorarium από AMGEN, BIANEΞ, Eli-Lilly, Galenica, UCB

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, Vol. 106, No. 5, 1303–1311

doi:10.1210/clinem/dgab076

Clinical Research Article



Clinical Research Article

Vertebral Fracture Assessment in Postmenopausal Women With Postsurgical Hypoparathyroidism

**Cristiana Cipriani,¹ Salvatore Minisola,¹ John P. Bilezikian,² Davide Diacinti,^{3,4}
Luciano Colangelo,^{1,3} Valentina Piazzolla,¹ Maurizio Angelozzi,¹
Luciano Nieddu,⁵ Jessica Pepe,¹ and Daniele Diacinti⁶**

Εισαγωγικά

- ❖ υποπαρα-: \downarrow turnover \rightarrow \uparrow BMD + κ.φ. ή \uparrow TBS + αυξημένο μέγεθος & πάχος οστεοδοκίδων
- ❖ οστική αντοχή?

Ασθενείς – μέθοδοι

- ❖ 50 μετεμμηνοπαυσιακές (μ.ο. 65,4 ετών) με χρόνια μετεγχ υποΠΘ – 40 μάρτυρες (matched υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές)
 - ❖ όχι αγωγή με PTH, κορτικοειδή ή παθήσεις που επιβαρύνουν σκελετό
- ❖ Μετρήσεις:
 - ❑ BMD ΟΜΣΣ, αυχένα, ολικού ισχίου
 - ❑ TBS
 - ❑ VFA

Table 1. Clinical and densitometric characteristics (mean values \pm SD) in hypoparathyroid and healthy women

Characteristics	Hypoparathyroid women (n = 50)	Healthy women (n = 40)	P-value ^a
Serum total calcium, mg/dL (nr 8.4-10)	8.5 \pm 0.3	9.6 \pm 0.4	<0.0001
Serum PTH, pg/mL (nr 6.5-36.6)	7 \pm 4.2	26.5 \pm 6.6	<0.0001
BMI, kg/m ²	26.3 \pm 4.2	26.3 \pm 4.3	NS
Time since menopause, years	16.5 \pm 8	14.8 \pm 9.8	NS
Time since diagnosis, years	19 \pm 10.7	—	—
Hypocalcemia-associated symptoms, n (%)	20 (40%)	—	—
Neuromuscular	20 (40%)	—	—
Neuropsychiatric	2 (4%)	—	—
L1-L4 aBMD, g/m ²	1.028 \pm 0.160	0.945 \pm 0.126	0.05
T-score	-0.3 \pm 1.5	-0.9 \pm 1	0.06
Femoral Neck aBMD, g/m ²	0.952 \pm 1.286	0.703 \pm 0.1	<0.05
T-score	-0.7 \pm 1.2	-1.4 \pm 0.9	<0.02
Total Hip aBMD, g/m ²	0.921 \pm 0.147	0.842 \pm 0.104	<0.02
T-score	-0.2 \pm 1.2	-0.8 \pm 0.8	<0.05
TBS	1.20 \pm 0.13	1.16 \pm 0.17	NS
FRAX® Without Neck BMD (%)			
Major fractures	8.2 \pm 5.7	6.8 \pm 4.4	0.06
Hip fractures	2.6 \pm 2.9	2.1 \pm 2.4	0.06
FRAX® with Neck BMD (%)			
Major fractures	6.3 \pm 3	6.1 \pm 3.3	NS
Hip fractures	1.3 \pm 1.2	1.5 \pm 1.4	NS

Αποτελέσματα

- ❖ VFs: 16% (n=8) στις υποΠΘ vs 7,5% (n=3) στις μάρτυρες
- ❖ Όλες ασυμπτωματικές
- ❖ Κανένα # ισχίου
- ❖ 2 non-VFs (4%) στις υποΠΘ vs 0 στις μάρτυρες
- ❖ υποΠΘ: με vs χωρίς VF καμιά διαφορά σε κλινικά, Ca, DXA, TBS, FRAX

Συμπεράσματα

- ❖ Παρά την κ.φ. BMD υποΠΘ → σημαντικά περισσότερα VFs
 - ασυμπτωματικά
- ❖ Όχι εφησυχασμός από κ.φ. BMD → & VFA

<https://doi.org/10.1007/s00198-021-05966-8>

REVIEW

Fracture risk in hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis

R. Pal¹ · S.K. Bhadada¹ · S. Mukherjee¹ · M. Banerjee² · A. Kumar³

Received: 15 March 2021 / Accepted: 14 April 2021

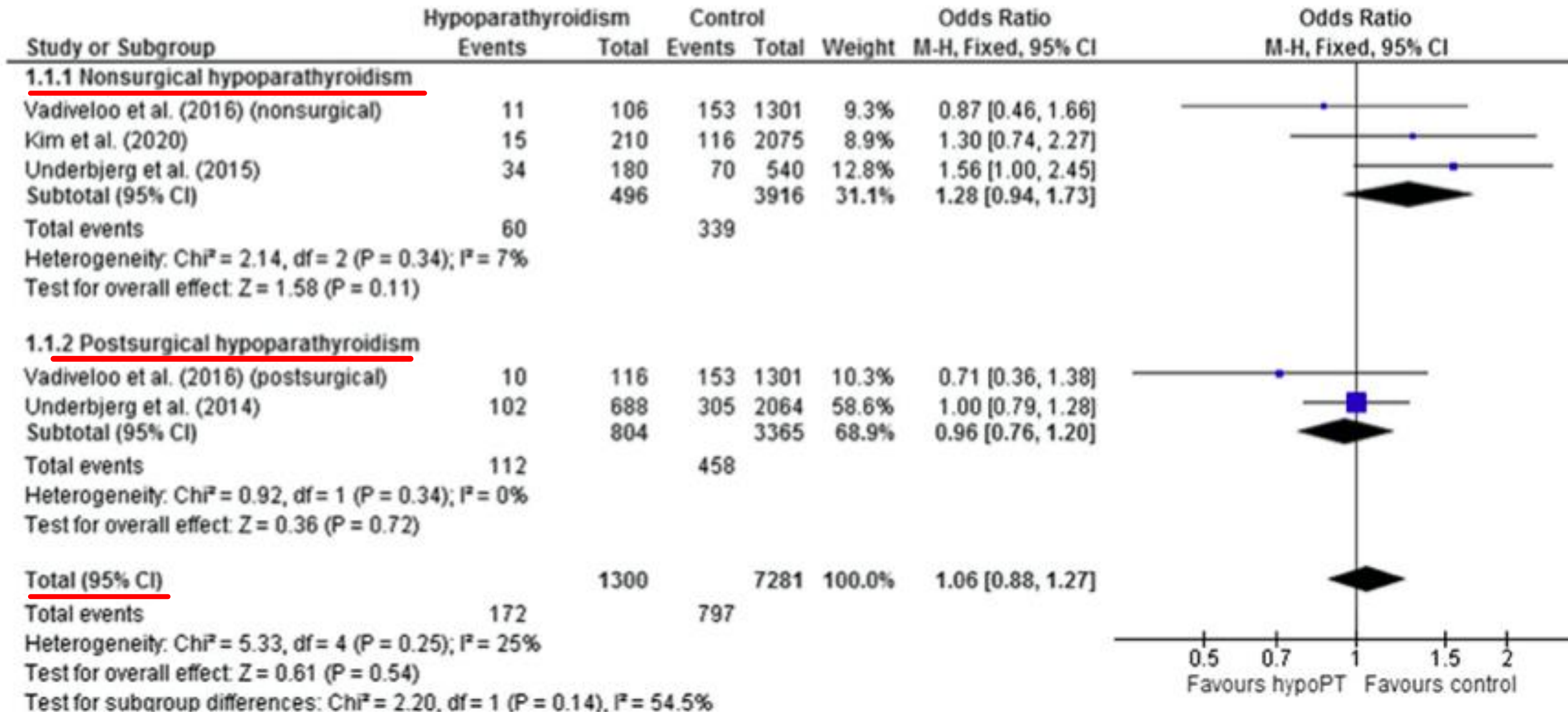
© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2021

Μεθοδολογία

- ❖ 7 μελέτες παρατήρησης
- ❖ 1470 υποΠΘ ασθενείς

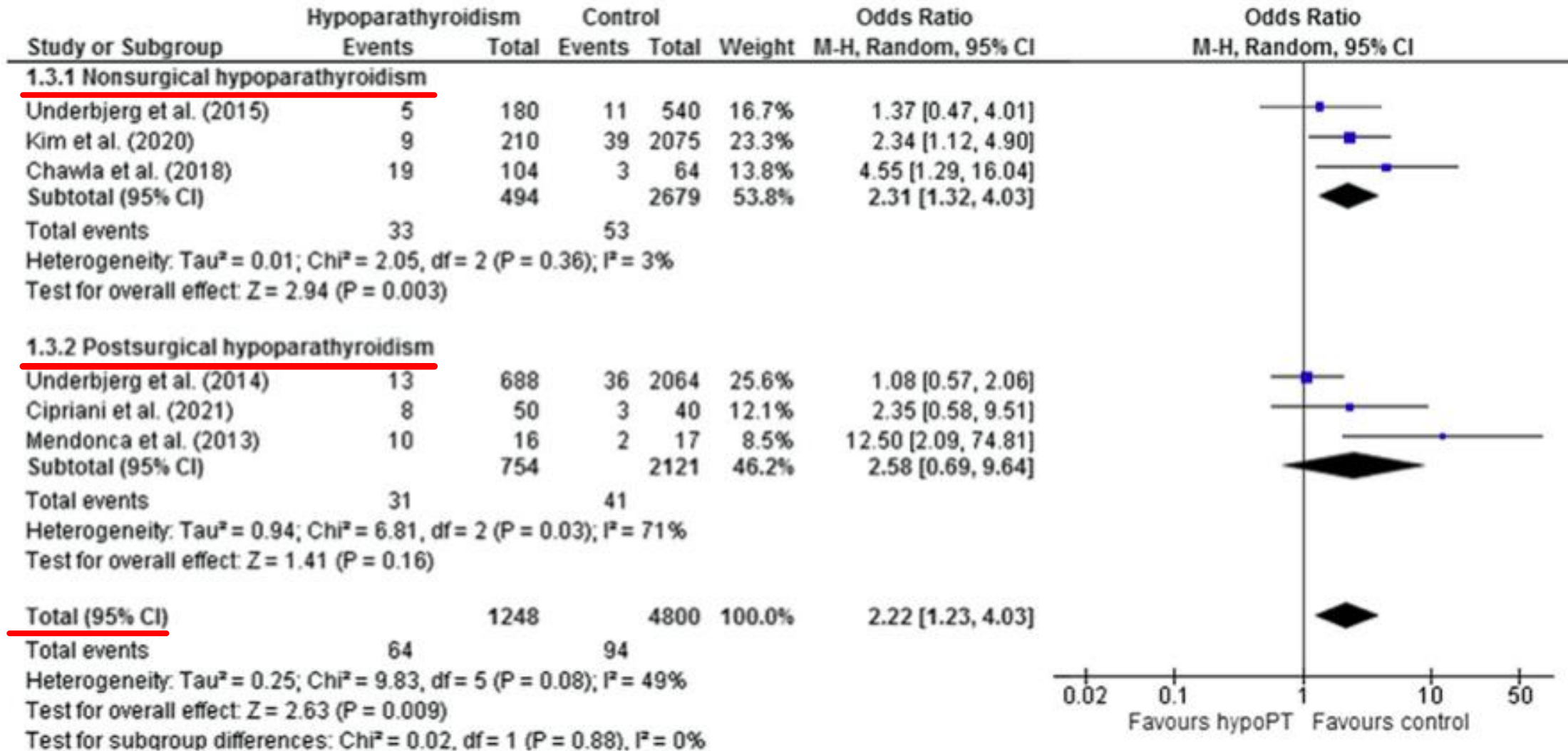


❖ Any fracture



OR 1.06, 95% CI: 0.88, 1.27, p=0.54

❖ vertebral fracture

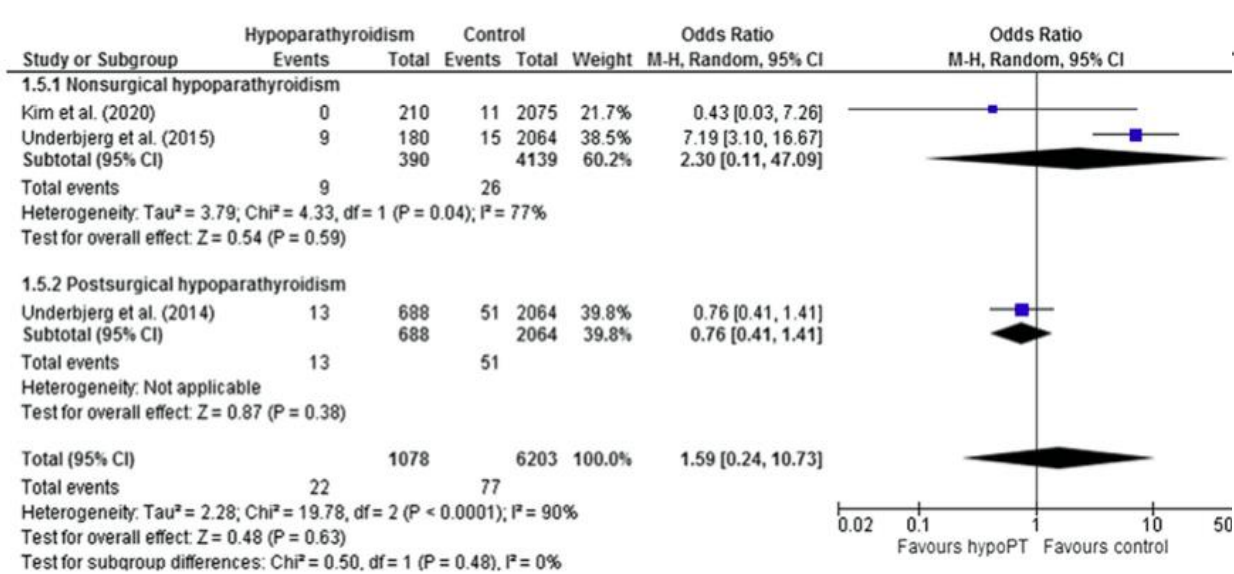


Total: OR 2.22, 95% CI: 1.23, 4.03, p=0.009

Non-Rx: OR 2.31, 95% CI: 1.32, 4.03, p=0.003

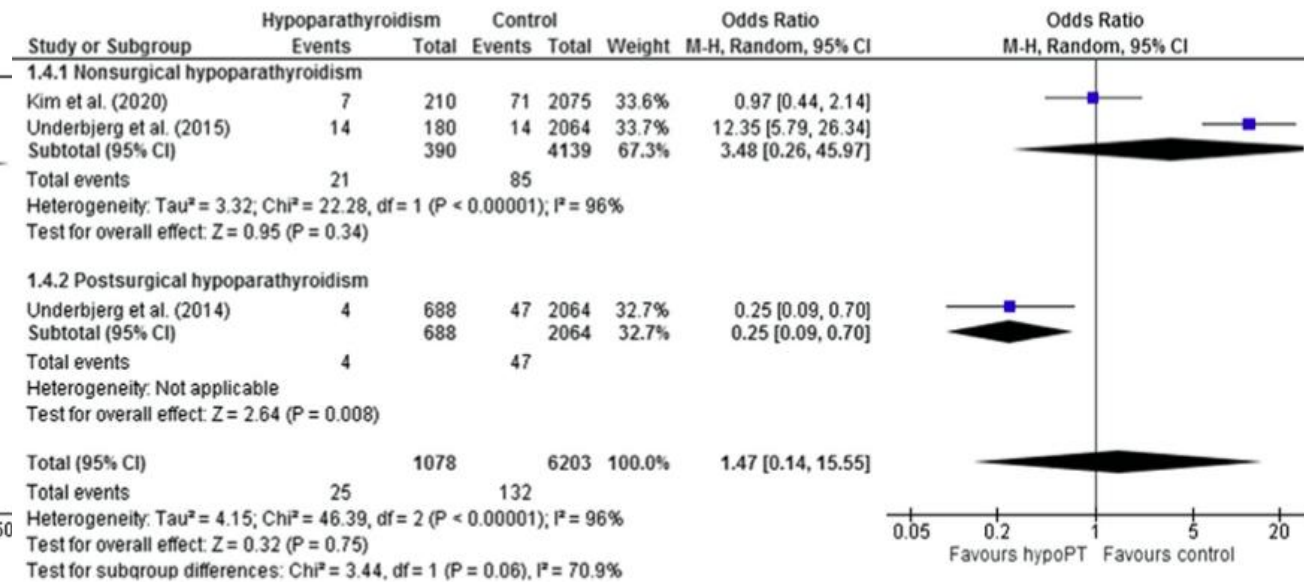
Rx: OR 2.58, 95% CI: 0.69, 9.64, p=0.16

❖ Hip fracture



OR 1.59, 95% CI: 0.24, 10.73, $p=0.63$

❖ Humerus fracture



OR 1.47, 95% CI: 0.14, 15.55, $p=0.75$

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, Vol. 106, No. 5, e2215–e2227

doi:10.1210/clinem/dgab038

Clinical Research Article



Clinical Research Article

Impaired Immune Function in Patients With Chronic Postsurgical Hypoparathyroidism: Results of the EMPATHY Study

Giulia Puliani,^{1,2*} Valeria Hasenmajer,^{1*} Francesca Sciarra,¹ Federica Barbagallo,¹ Emilia Sbardella,¹ Riccardo Pofi,¹ Daniele Gianfrilli,¹ Elisabetta Romagnoli,¹ Mary Anna Venneri,^{1§} and Andrea M. Isidori^{1§}

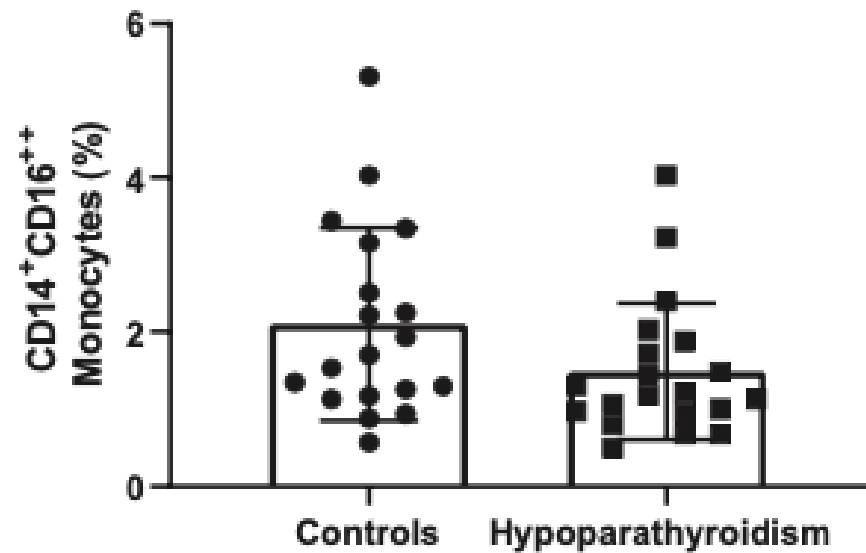
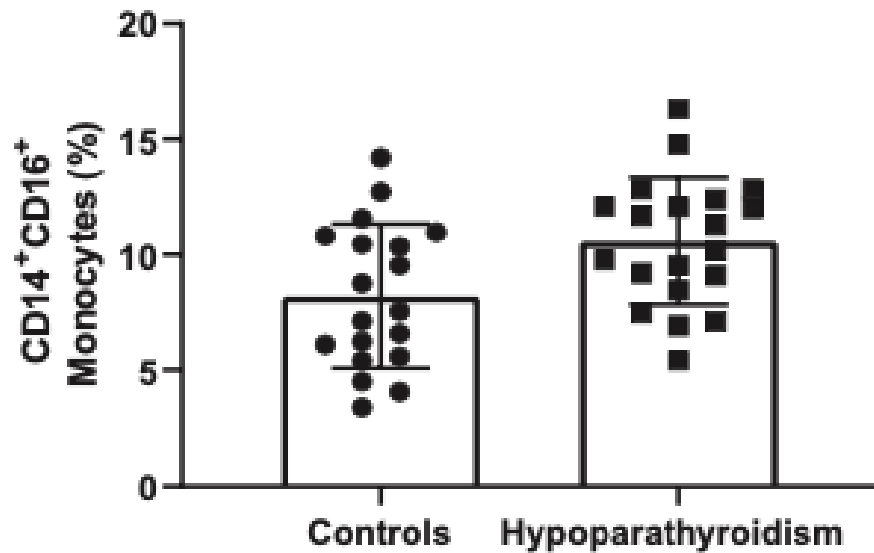
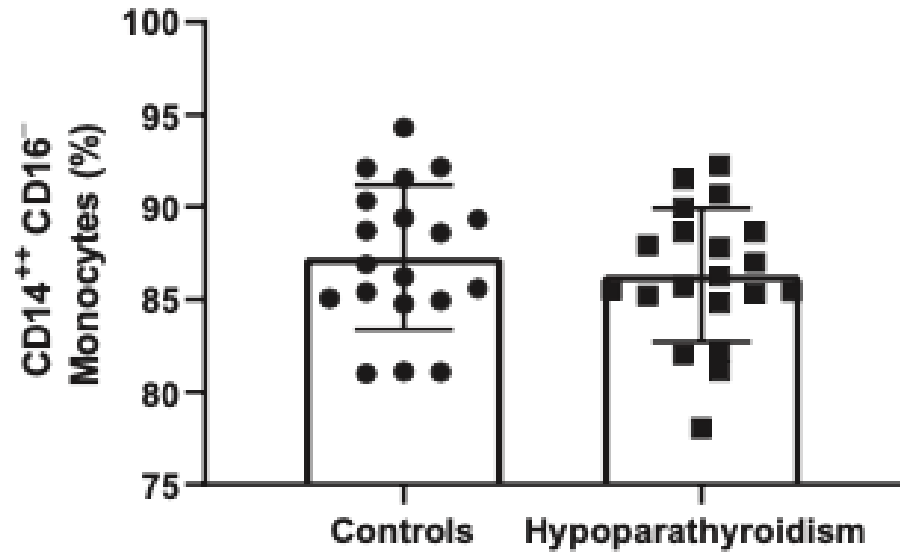
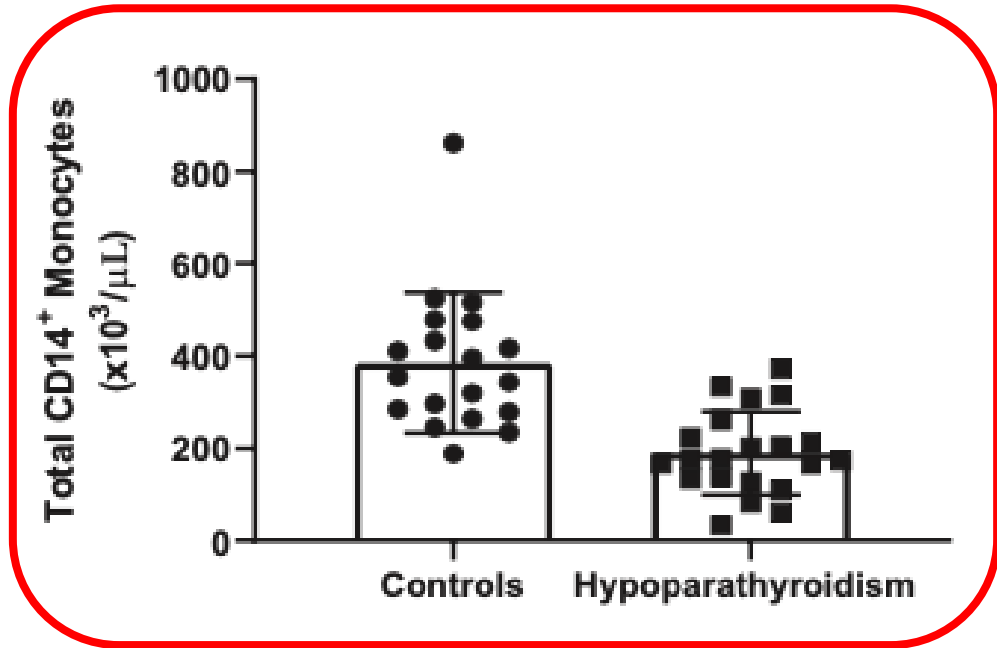
Εισαγωγή – Ασθενείς

- ❖ σηματοδοτικός ρόλος Ca καθοριστικός για την ανοσολογική απάντηση
- ❖ υποΠΘ → ↑ κίνδυνος λοιμώξεων
- ❖ Evaluation of iMmune function in Postsurgical and AuToimmune HΥpoparathyroidism
 - case-control, cross-sectional study – 1 κέντρο, Ιταλία
 - 20 ασθενείς (12γυν) με μετεγχειρ υποΠΘ – 20 μάρτυρες

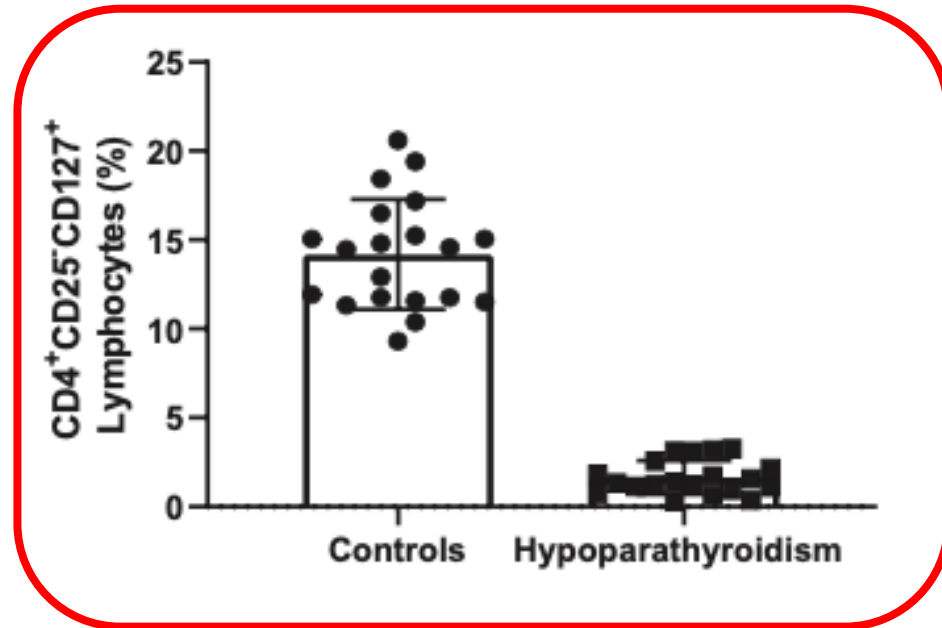
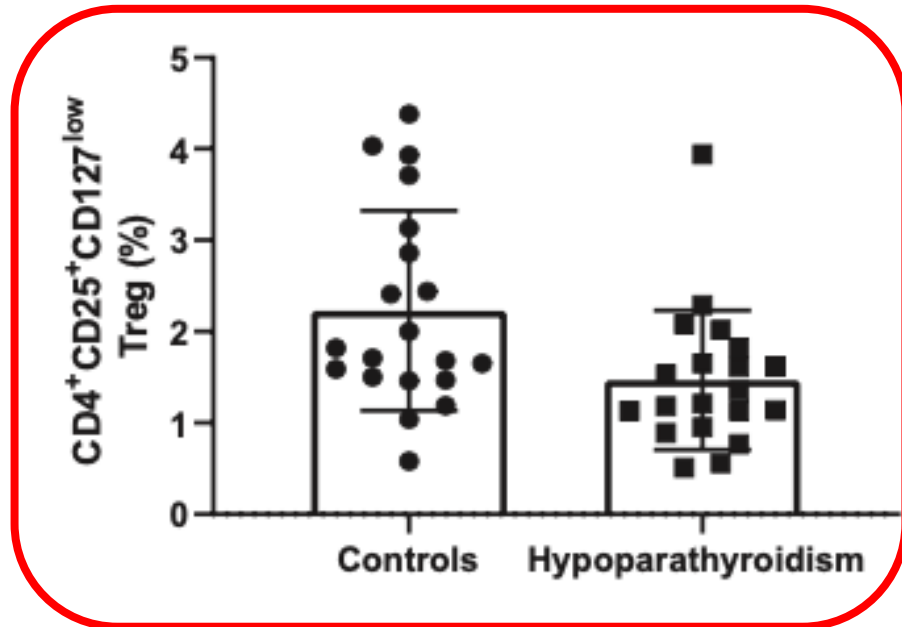
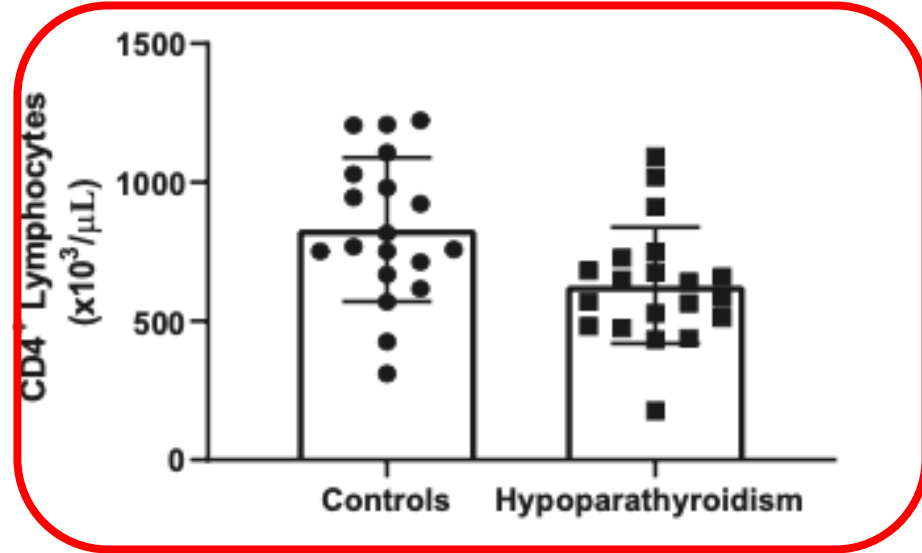
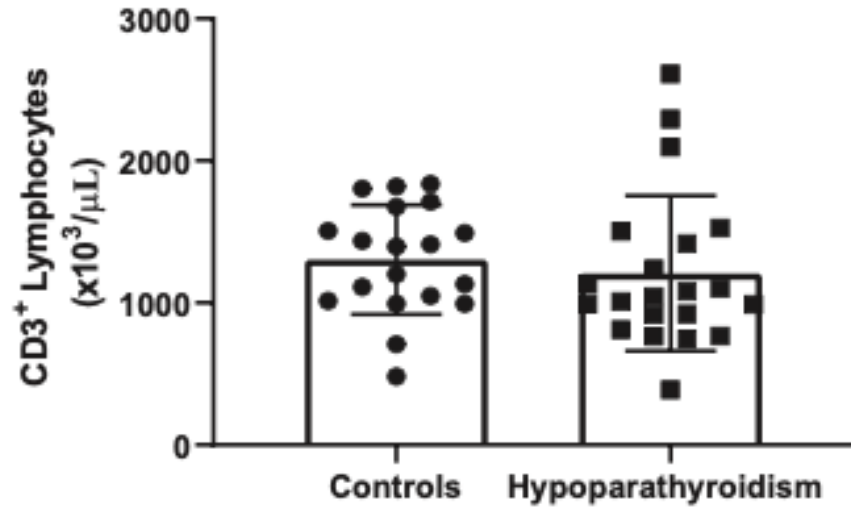
Μέθοδοι

- ❖ εκτίμηση μεταβολισμού Ca
- ❖ κυτταρομετρία ροής: peripheral blood mononuclear cells (PBMC)
- ❖ immunofluorescence and PrimeFlow RNA assay: PTHR1 expression analysis
- ❖ real-time PCR: έκφραση γονιδίων
- ❖ μέτρηση κυτοκινών
- ❖ εκτίμηση συχνότητας / βαρύτητας λοιμώξεων

Μονοκύτταρα



Λεμφοκύτταρα CD3 – CD4



Λεμφοκύτταρα CD8 – CD3-NK

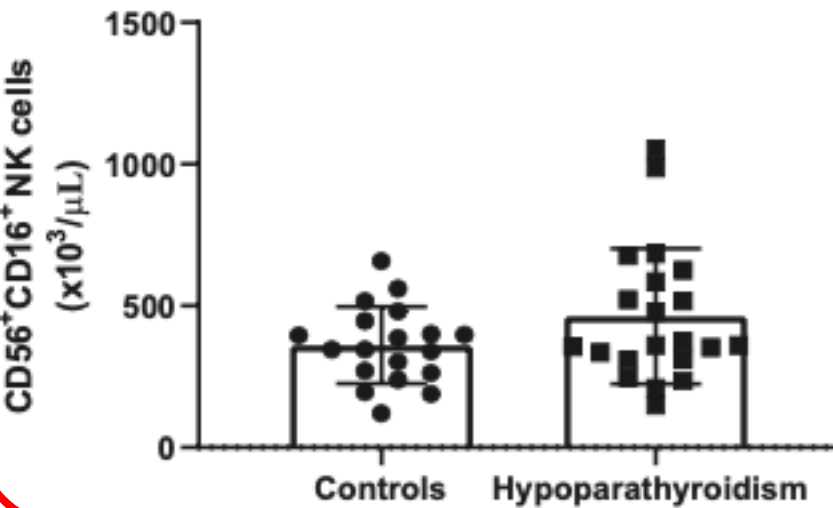
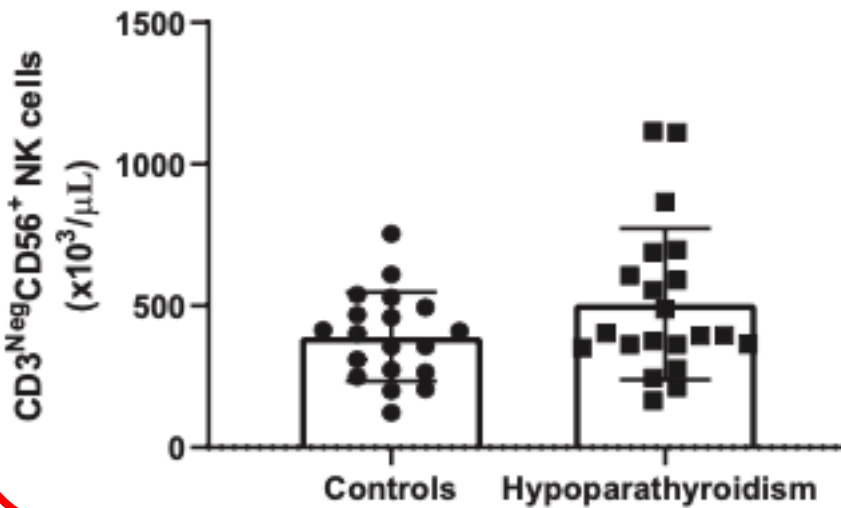
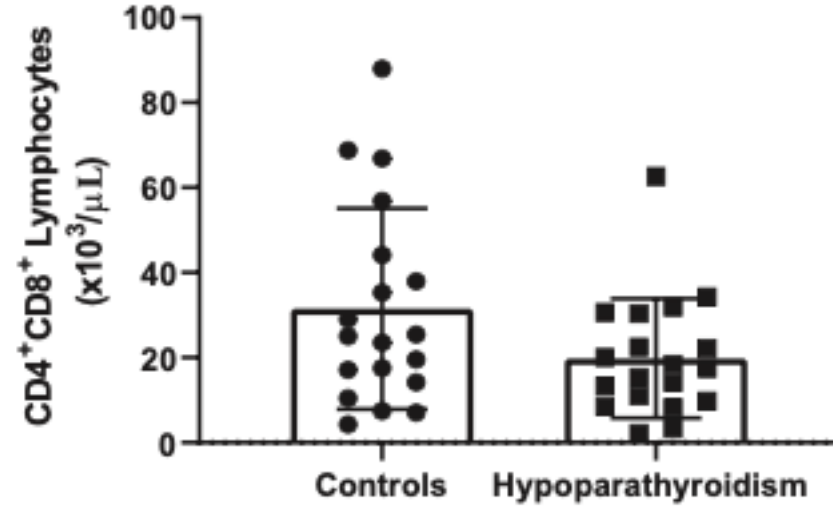
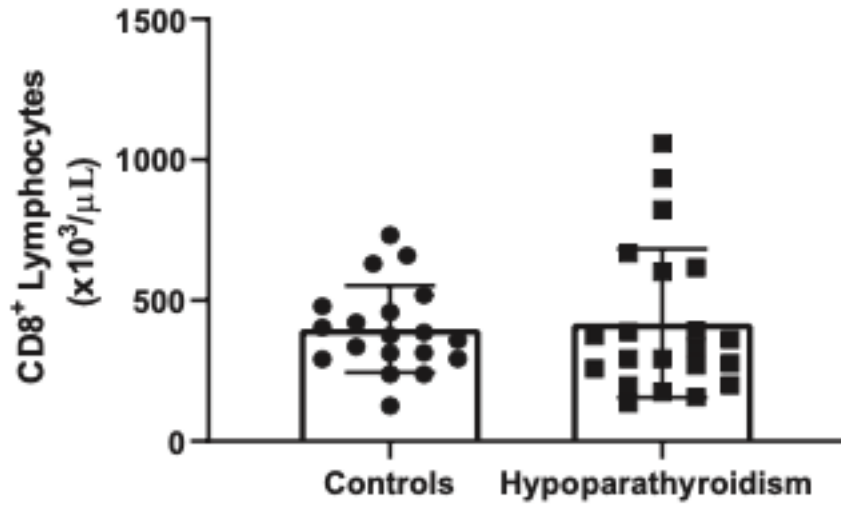


Table 2. Immune cell assessment


	Hypoparathyroidism	Controls	<i>P</i> ^d
No.	20	20	
Immune cells			
Total monocytes ^a	181 (125-236)	390 (334-448)	< .001 ^e
CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ , classical (%) ^b	86.4 (84.6-88.2)	87.2 (85.4-89.0)	.438
CD14 ⁺ CD16 ⁺ , intermediate (%) ^b	11.7 (8.8-14.6)	8.4 (6.9-9.9)	.040 ^e
CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ , nonclassical (%) ^b	1.5 (1.1-2.0)	2.0 (1.4-2.6)	.163
T lymphocytes (cells/ μ L) ^a	1228 (1010-1448)	1247 (1022-1473)	.905
CD8 ⁺ CD4 ⁺ T lymphocytes (cells/ μ L) ^a	20 (11-29)	29 (20-37)	.176
CD8 ⁺ T lymphocytes (cells/ μ L) ^a	435 (279-480)	379 (337-533)	.428
CD4 ⁺ T lymphocytes (cells/ μ L) ^a	632 (522-742)	796 (696-906)	.040 ^e
T _{reg} lymphocytes (%) ^b	1.5 (1.1-1.8)	2.2 (1.7-2.8)	.020 ^e
Naive CD4 ⁺ T cells (%) ^b	1.7 (1.2-2.2)	14.2 (12.7-15.6)	.001 ^e
NK (CD3 ⁻ CD56 ⁺)	535 (433-638)	372 (267-478)	.030 ^e

Endocrine (2021) 72:249–259

<https://doi.org/10.1007/s12020-020-02577-x>

ORIGINAL ARTICLE

Chronic hypoparathyroidism and treatment with teriparatide

Gemma Marcucci¹ · Laura Masi² · Luisella Cianferotti¹ · Francesca Giusti¹ · Caterina Fossi¹ · Simone Parri¹ · Giorgio Gronchi³ · Maria Luisa Brandi ¹

Received: 21 October 2020 / Accepted: 26 November 2020 / Published online: 4 February 2021

© The Author(s) 2021, corrected publication 2021

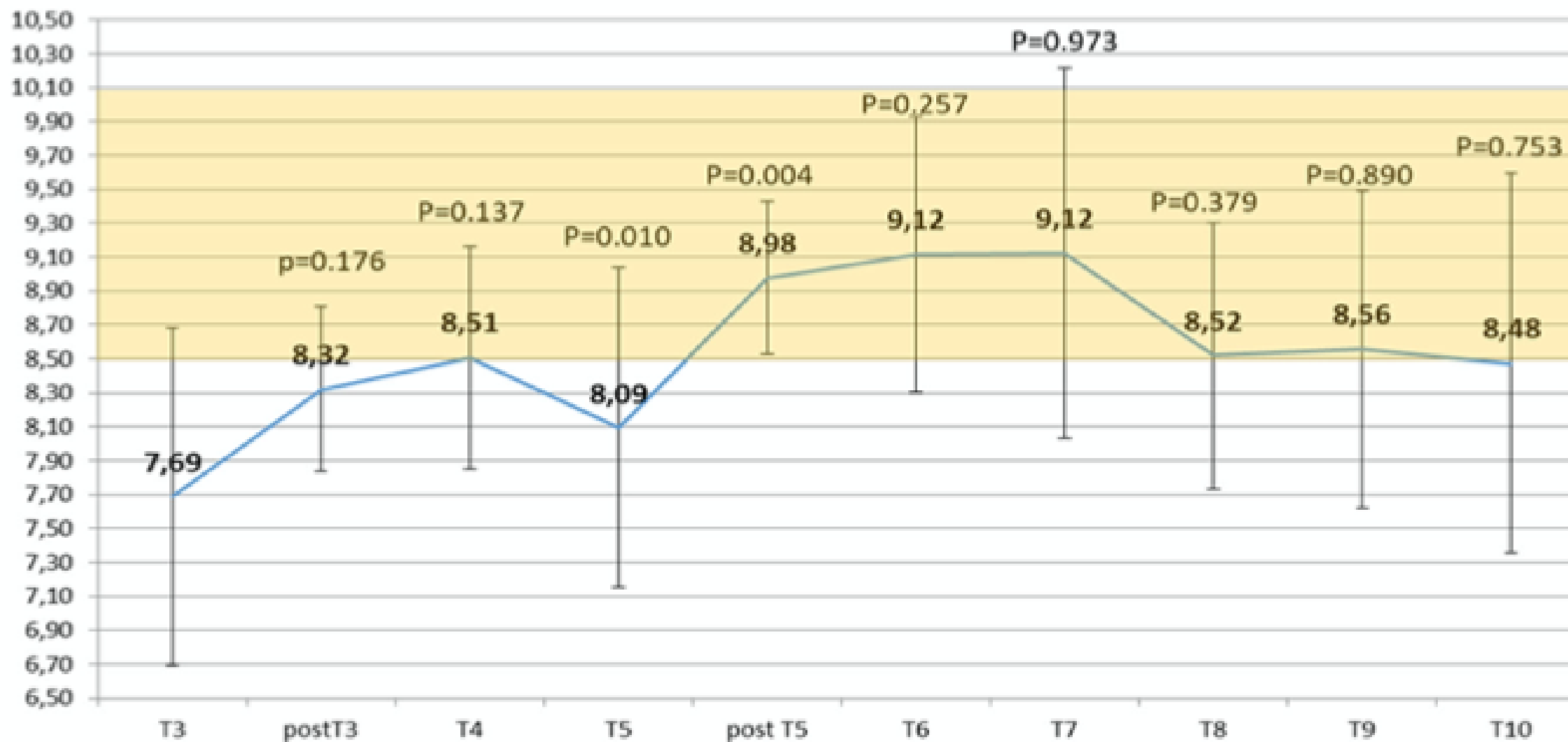
Σχεδιασμός - μέθοδοι

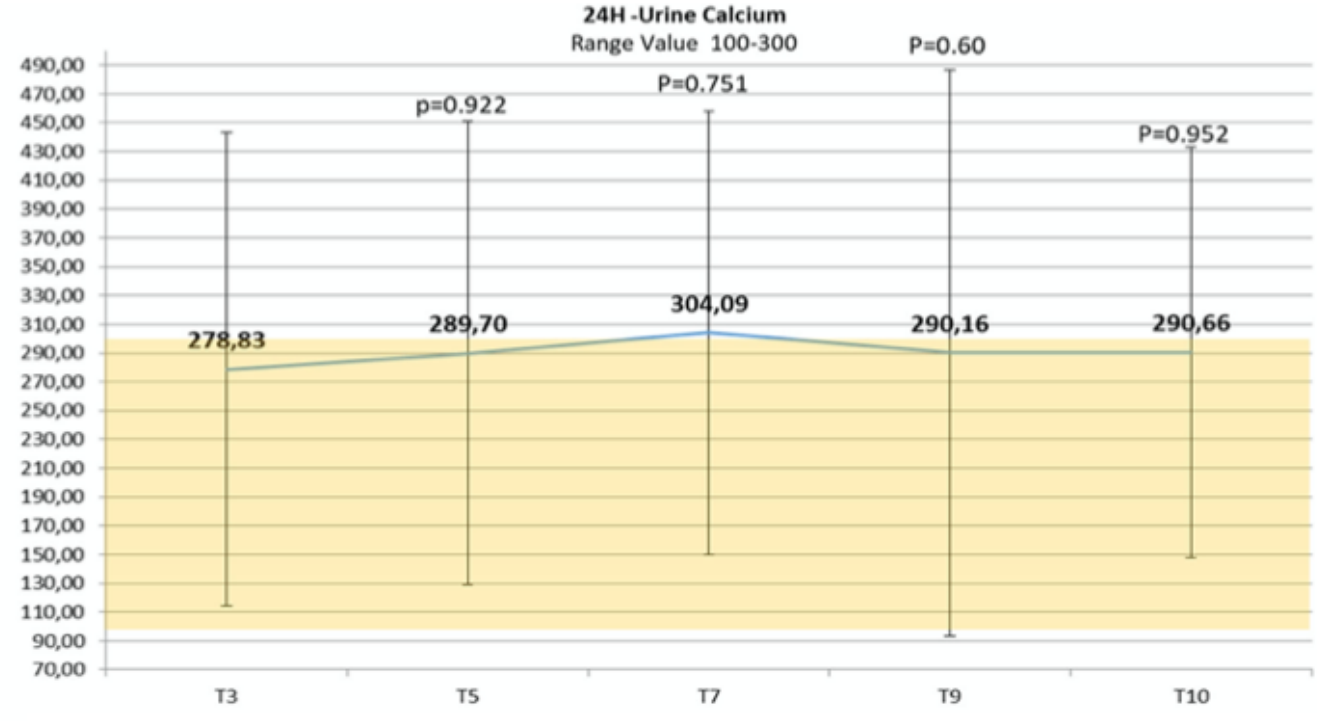
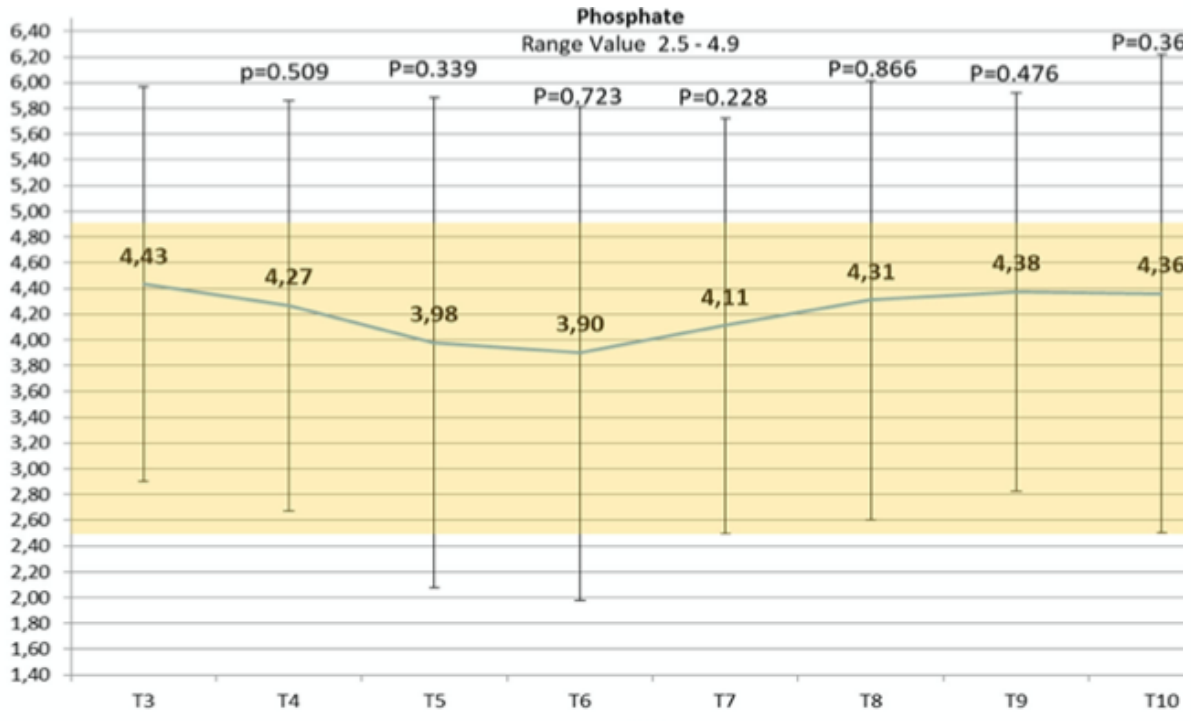
- ❖ ανοιχτή (open-label), μη συγκριτική, μελέτη φάσης 3 – 1 κέντρο
- ❖ 3 μήνες
- ❖ 2 εβδ → PTH 1-34 20μg 1x1 & ↓ Ca / D
- ❖ Από 3^η εβδ → τιτλοποίηση ως 1x2
- ❖ ανάγκες σε βιτ. D/Ca, Ca & P ούρων 24ωρου, Ca, P ορού, PTH, 25OHD, 1,25(OH)₂D, DXA, SF-36
- ❖ 12 μη ρυθμιζόμενοι ασθενείς > 18 (5 Α/7 Γ) – ολοκλήρωσαν 10 (2 είχαν ΑΕ)

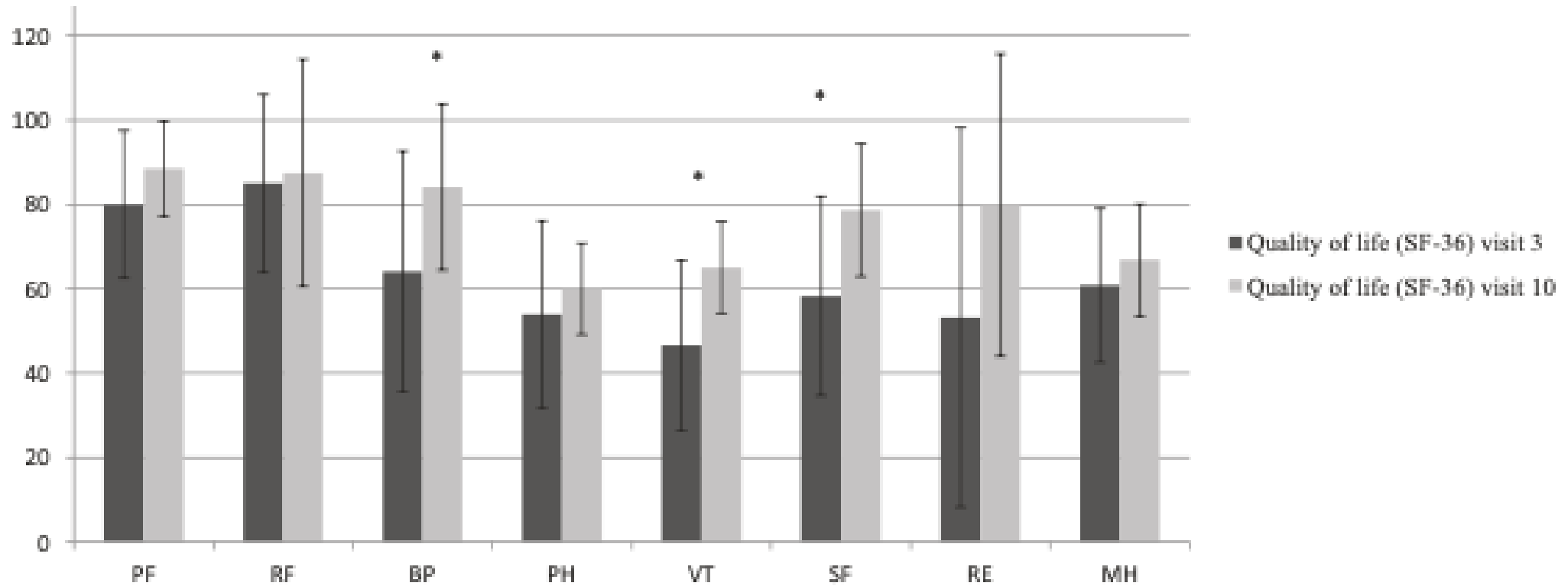
Αποτελέσματα

- ❖ από 3^η εβδ → τιτλοποίηση ως 1x2 σε όλους (μη επίτευξη ↓ > 50% σκευασμάτων)
 - 2 ήπια ↑ Ca ορού → 1x1
- ❖ ανάγκες σε Ca/καλσιτριόλη:
 - σε 100% ασθενών ↓ > 50% Ca/καλσιτριόλη
 - Ca: μέση ↓ 1450 → 260g/d – 75% διέκοψαν πλήρως
 - καλσιτριόλη: ↓ 1 → 0,12 μg/d – 87% διέκοψαν πλήρως

Albumin - Corrected Serum Calcium
Normal Range Value 8.5 - 10.1







- ❖ ↓ 25OHD
- ❖ ↑ 1,25(OH)₂D
- ❖ ↑ οστικής ΑΦ & δεοξυπυριδινολίνης ούρων
- ❖ ΑΕ: αρθραλγίες (n=1), κεφαλαλγία (n=1)

Συμπεράσματα

- ❖ PTH 1-34 20μg 1x1 δεν επαρκεί
- ❖ PTH 1-34 20μg 1x2 → ↓ αναγκών Ca/καλσιτριόλη, ↑ Ca ορού & ↑ QoL
 - κάποιες διακυμάνσεις επιπέδων Ca - P
- ❖ Όχι δεδομένα ασφάλειας για μακροχρόνια χρήση 1x2

Αποτελέσματα

- ❖ ↓ μονοκύτταρα, ρυθμιστικά και ολικά $CD4^+T$ & συσχέτιση τους με Ca, & PTH
- ❖ ↑ NK & αρνητική συσχέτιση τους με Ca, PTH, 25OHD
- ❖ ↓ TNF ορού
- ❖ ↓ έκφραση γονιδίων TNF & GM-CSF
- ❖ έκφραση PTHR1 σε όλες τις κυτταρικές σειρές του ανοσοποιητικού
 - σε υποΠΘ: έκφραση PTHR1 σε λιγότερα κύτταρα & πιο έντονη

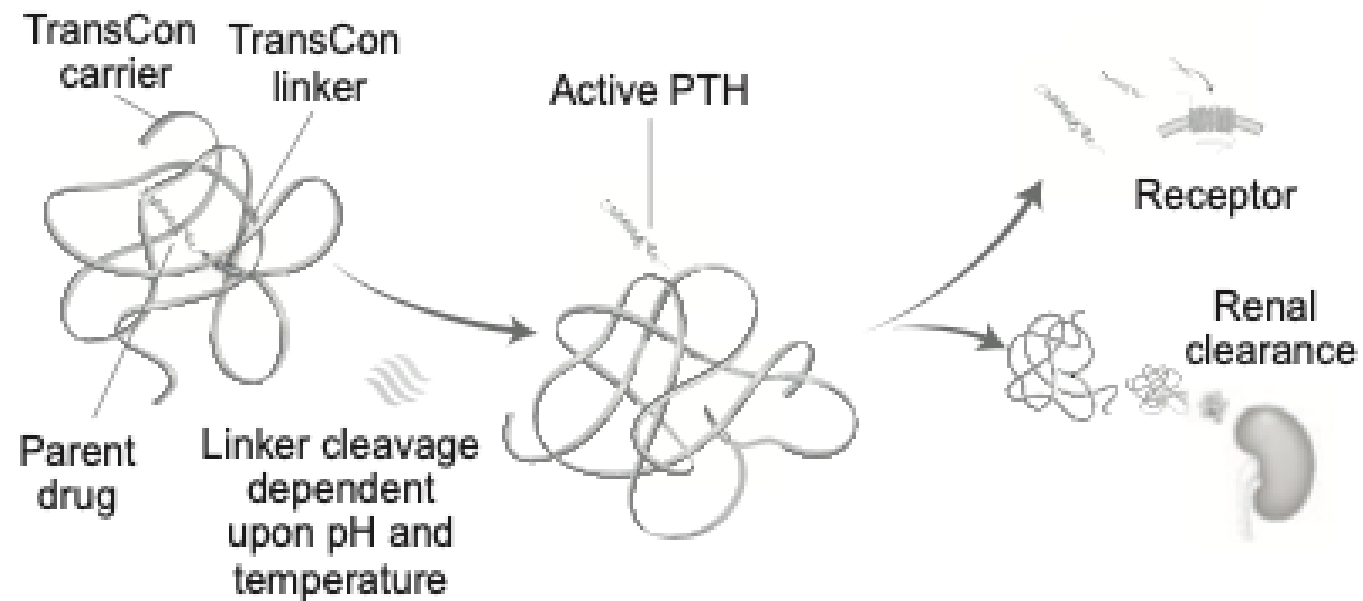
Clinical Research Article

PaTH Forward: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism

Aliya A. Khan,¹ Lars Rejnmark,² Mishaela Rubin,³
Peter Schwarz,⁴ Tamara Vokes,⁵ Bart Clarke,⁶ Intekhab Ahmed,⁷
Lorenz Hofbauer,⁸ Claudio Marcocci,⁹ Uberto Pagotto,¹⁰ Andrea Palermo,¹¹
Erik Eriksen,¹² Meryl Brod,¹³ Denka Markova,¹⁴ Alden Smith,¹⁴ Susanne Pihl,¹⁵
Sanchita Mourya,¹⁴ David B. Karpf,¹⁵ and Aimee D. Shu¹⁴

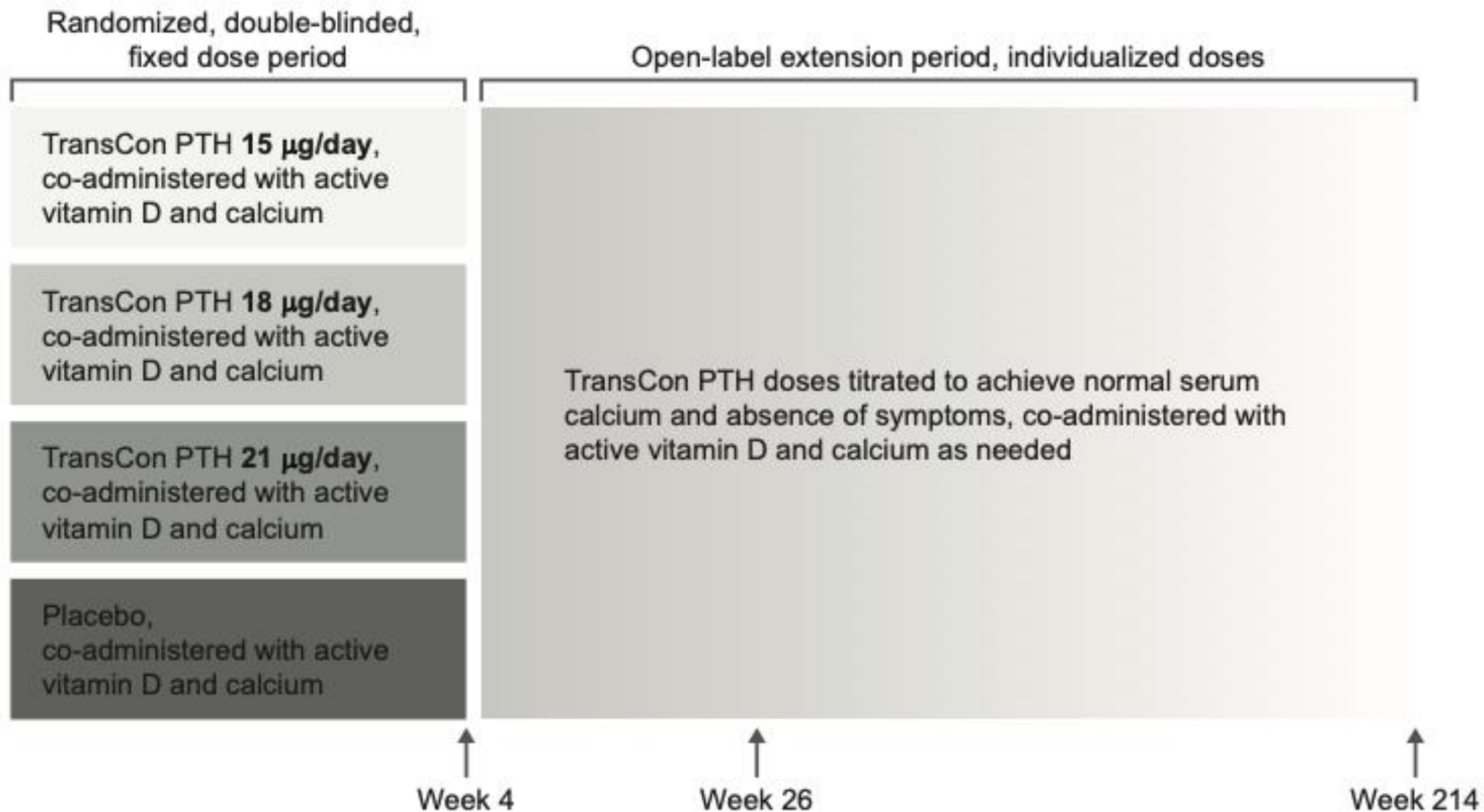
TransCon PTH: long-acting prodrug of PTH(1-34)

1 ένεση ημερησίως για θεραπεία υποΠΘ



- PaTH Forward: μελέτη Φάσης 2, πολυκεντρική, πολυεθνική
 - ✓ διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη 4 εβδ → open label επέκταση 22 εβδ
- άνδρες/γυναίκες > 18 ετών, BMI 17-40 με υποΠΘ
- σταθερή δόση D/Ca

59 subjects with chronic hypoparathyroidism randomized 1:1:1:1 to TransCon PTH (3 different doses) or placebo



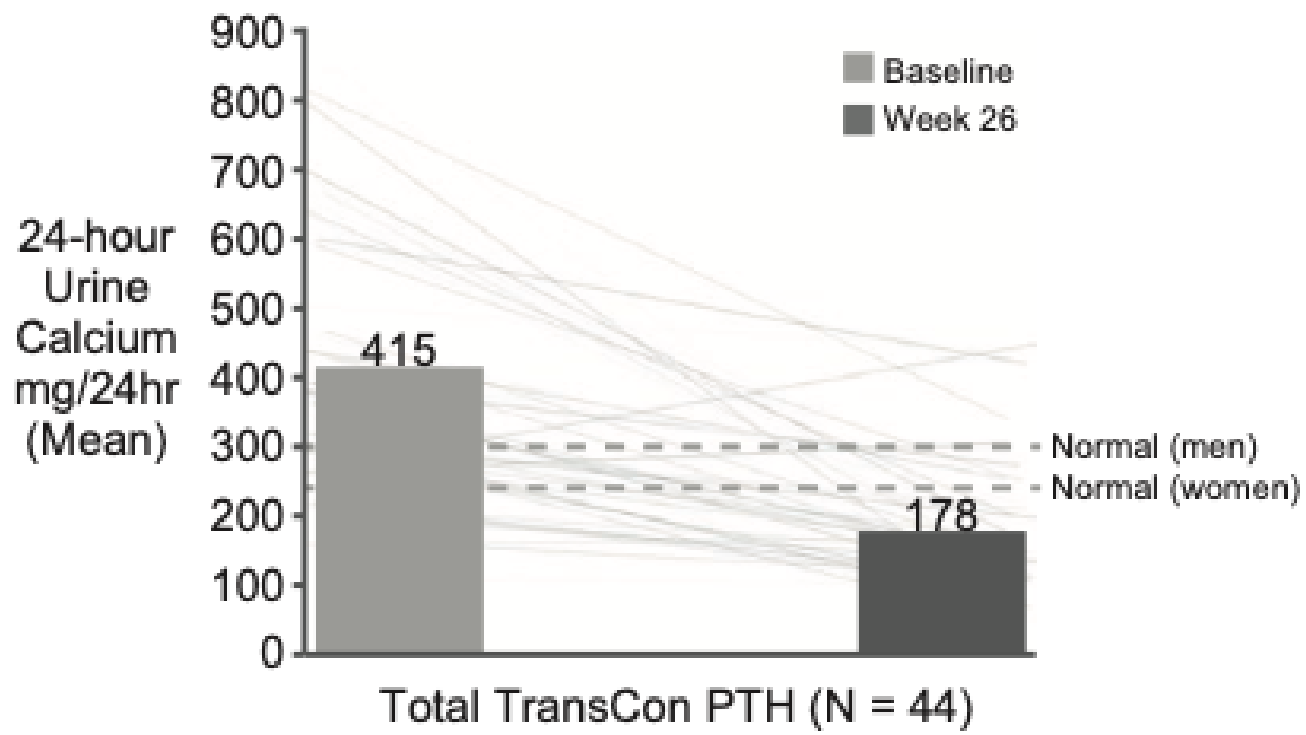
Αξιολογούμενες Παράμετροι

❖ ανάγκες σε βιτ. D/Ca, Ca ούρων 24ωρου, Ca, P ορού

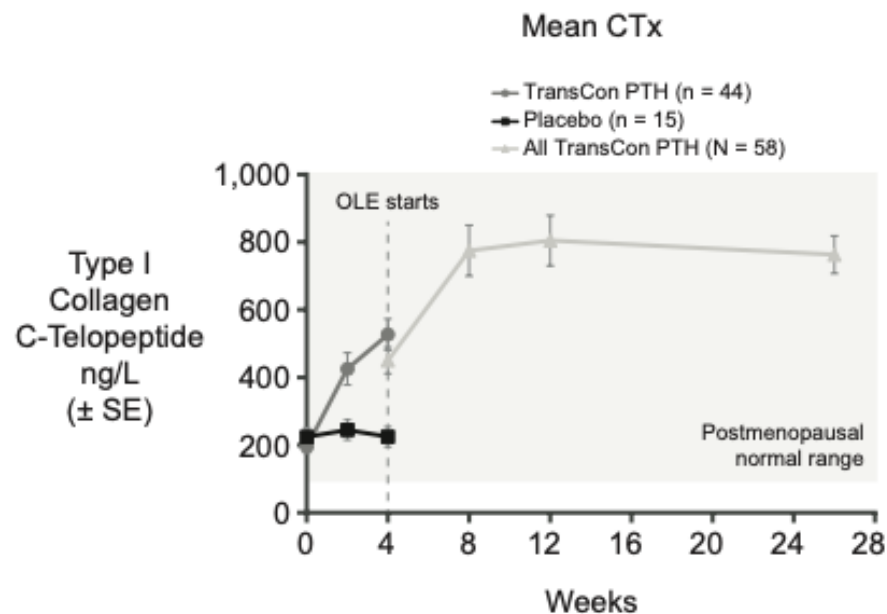
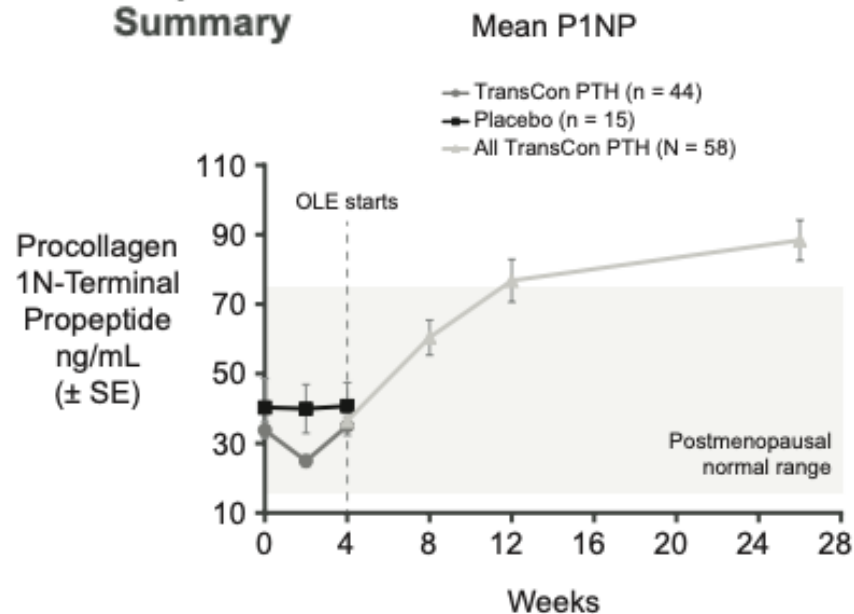
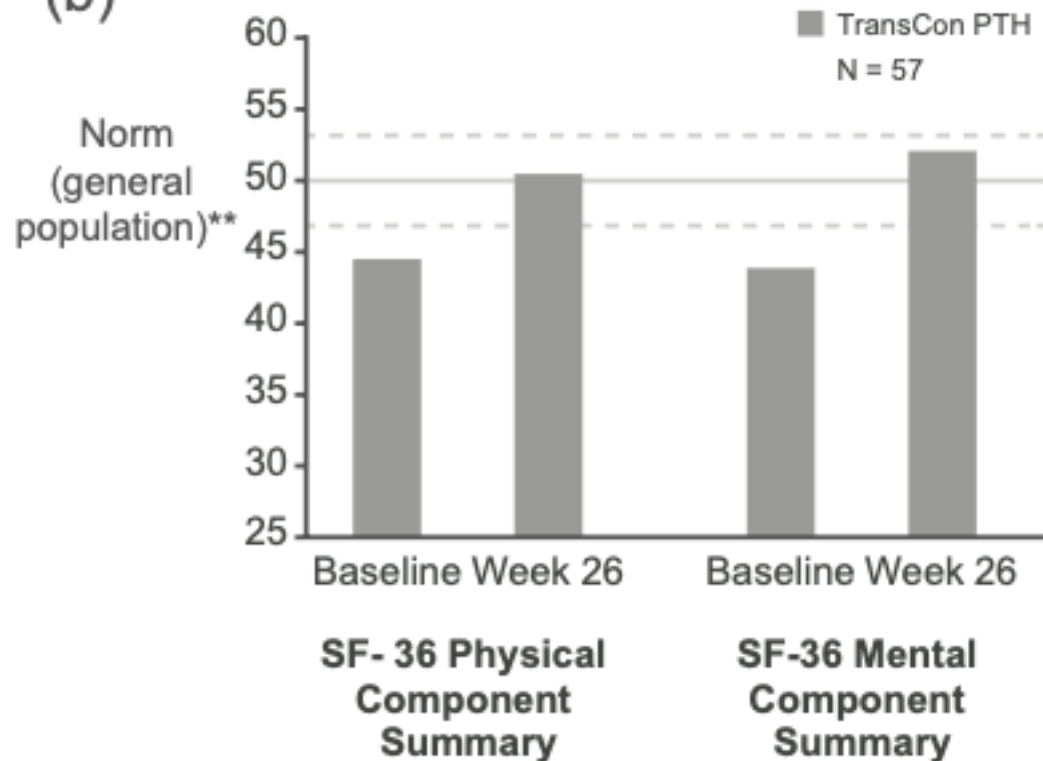
❖ QoL:

- 36-Item Short Form Health Survey (SF-36, version 2)
- Hypoparathyroid Patient Experience Scale (HPES)

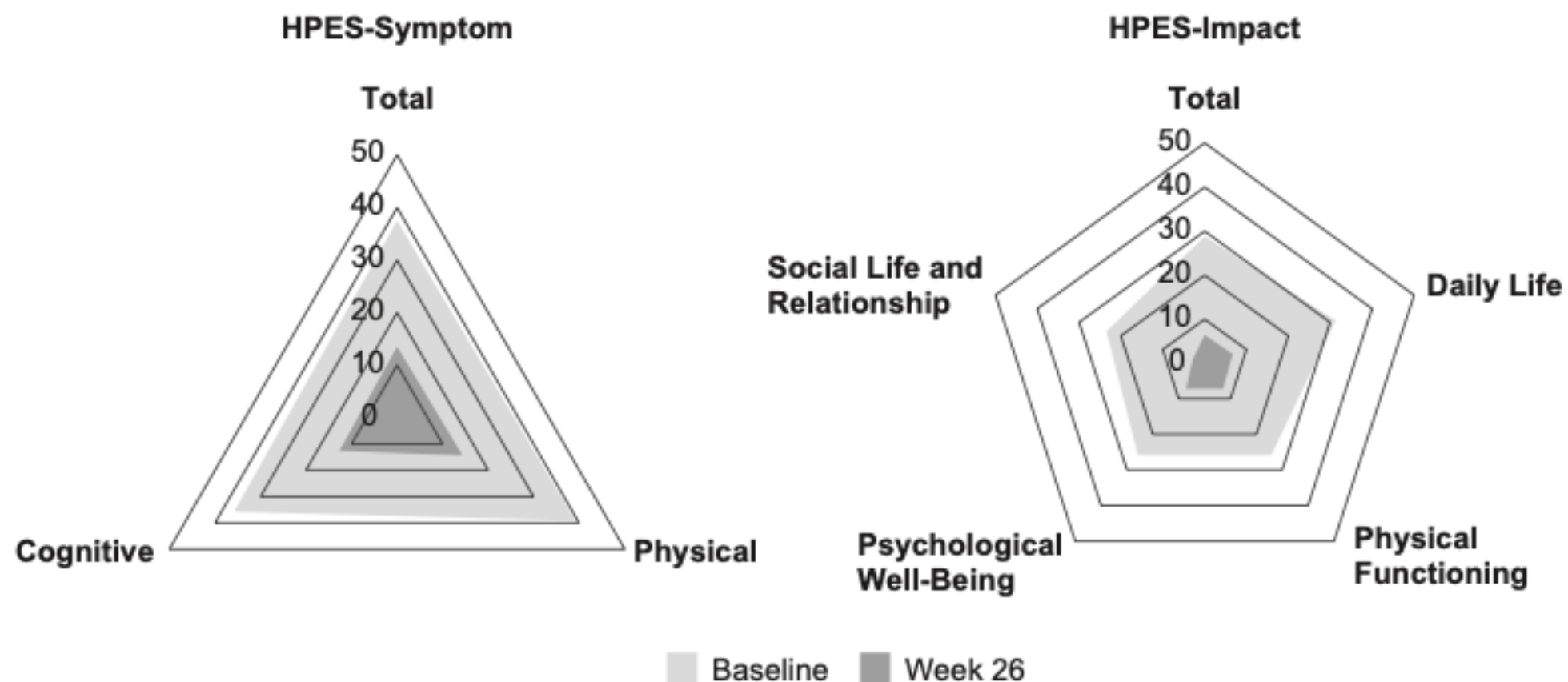
End Points at Week 26	TransCon PTH(N=59)
Independence from SoC (no active vitamin D and Ca \leq 500 mg/day)	91%
Independence from all supplements (no active vitamin D or Ca)	76%



(b)



(c)



Safety and Efficacy of Oral Human Parathyroid Hormone (1-34) in Hypoparathyroidism: An Open-Label Study

Sofia Ish-Shalom,¹ Yoseph Caraco,² Nariman Saba Khazen,¹ Michal Gershinsky,¹ Auryan Szalat,² Phillip Schwartz,³ Ehud Arbit,³ Hillel Galitzer,³  Jonathan CY Tang,⁴ Gregory Burshtein,³ Ariel Rothner,³ Arthur Raskin,³ Miriam Blum,³ and William D Fraser^{4,5}

- ❖ Ανοιχτή, πολυκεντρική πιλοτική μελέτη
- ❖ 0,75 mg human hPTH(1-34) acetate, 16 εβδ
 - >30' προ ή/και 60' μετά γεύμα ή άλλο φάρμακο
 - έναρξη: 1 x 4 – τιτλοποίηση ως 12 δισκία/ημ (9mg / ημ)
 - Έκδοχα: salcaprozate sodium & soybean trypsin inhibitor → αναστολή πρωτεόλυσης PTH + διευκόλυνση απορρόφησης

Table 1. Recommended Changes to Calcium (Ca) Supplements and Alfacalcidol or hPTH(1-34) Dosages in Accordance With Patients' Albumin-Adjusted Serum Ca (ACa)^a

ACa (mg/dL)	Recommended action
<8	Increase hPTH(1-34) dose by 2 tablets daily. Increase Ca supplements/alfacalcidol appropriately.
8–8.6	Increase hPTH(1-34) dose by 1 tablet daily. Maintain Ca supplements and alfacalcidol doses.
8.6–9.2	Decrease Ca supplements by 500 mg daily.
9.2–9.8	Decrease Ca supplements by 500 mg daily or—if not receiving calcium—decrease alfacalcidol appropriately.
9.8–10.4	Decrease Ca supplements by 500–1000 mg daily or—if not receiving calcium—decrease alfacalcidol supplementation appropriately. If not on Ca or alfacalcidol, reduce hPTH(1-34) by a single tablet.
>10.4	Decrease as for 9.6–10.4 mg/dL and may require stopping hPTH(1-34) therapy transiently until values return to normal.

- 19 ασθενείς (ολοκλήρωσαν 15)
- άνδρες/γυναίκες (3/16) > 18 ετών (μ. 44,6), BMI 25,5 με υποΠΘ
- Endpoints: μεταβολές σε ανάγκες Ca/αλφακαλσιδόλης, διορθωμένο Ca, P, Ca ούρων 24h, QoL

Table 3. Average Daily Dose of hPTH(1-34) Acetate During Each Week Over the Course of the 16-Week Treatment Period (*n* = 15)

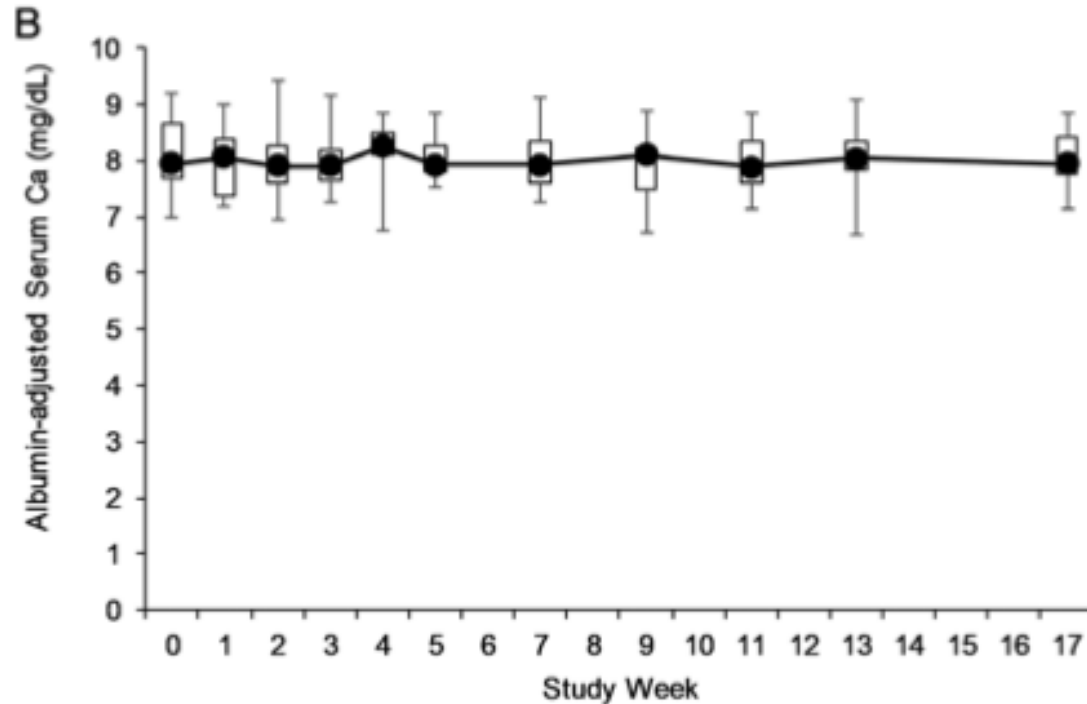
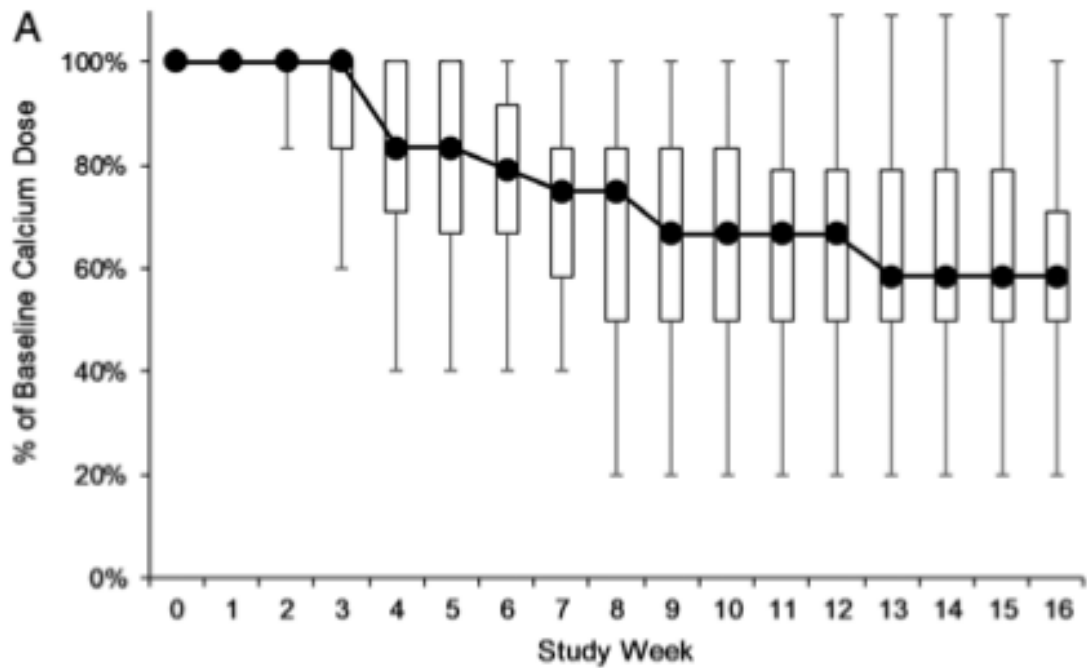
	Mean (mg)	SD	Range (mg)
Week 1	3.0	0.0	(3.0–3.0)
Week 2	4.9	1.4	(3.0–6.0)
Week 3	7.2	2.5	(3.0–9.0)
Week 4	7.4	2.2	(3.8–9.0)
Week 5	7.4	2.2	(3.0–9.0)
Week 7	8.2	1.7	(3.0–9.0)
Week 9	8.7	0.6	(7.5–9.0)
Week 11	9.0	0.0	(9.0–9.0)
Week 13	9.0	0.0	(9.0–9.0)
Week 16	9.0	0.0	(9.0–9.0)

Table 4. Summary of Daily Supplemental Calcium Dose (\pm SD) During Each Week Over the Course of the 16-Week Treatment Period (*n* = 15)

	Mean (g)	SD (g)	Median (g)
Week 1	3.7	2.4	3.6
Week 2	3.6	2.4	3.3
Week 3	3.4	2.4	3.0
Week 4	3.0	2.1	3.0
Week 5	3.0	2.1	2.4
Week 6	2.9	2.1	2.4
Week 7	2.8	2.1	2.4
Week 8	2.7	2.2	2.4
Week 9	2.6	2.1	2.4
Week 10	2.5	2.1	2.4
Week 11	2.4	2.1	2.4
Week 12	2.4	2.1	2.4
Week 13	2.4	2.1	2.4
Week 14	2.4	2.1	2.4
Week 15	2.4	2.1	2.4
Week 16	2.3	2.1	2.2

↓ 42%

- ↓ αλφακαλσιδόλης 4,3% (1,1 vs 1,0 μg/ημ)



- ταχεία \downarrow P ορού 23% ($p=0,003$)
- \downarrow Ca ούρων 26% (190 vs 141 mg, $p=0.07$)
- \uparrow QoL (VAS): 80 vs 85 ($p=0,03$)
- Καλή ανοχή – ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάρροιες, κράμπες

Limitations

- μικρός αριθμός ασθενών
- μικρή διάρκεια μελέτης
- απουσία ομάδας ελέγχου

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, Vol. 106, No. 7, 2092–2102

doi:10.1210/clinem/dgab114

Clinical Research Article



Clinical Research Article

Alfacalcidol vs Calcitriol in the Management of Patient With Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Trial

Soma Saha,¹ Vishnubhatla Sreenivas,² and Ravinder Goswami¹

Σχεδιασμός - μέθοδοι

- ❖ ανοιχτή (open-label), τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη (RCT) – 1 κέντρο
- ❖ ασθενείς με ιδιοπαθή υποΠΘ άριστα ρυθμισμένοι με αλφακαλσιδόλη:
 - αλλαγή σε καλσιτριόλη (1/2 δόσης) (n=25)
 - συνέχιση αλφακαλσιδόλης (n=20)
- ❖ Έναρξη & 6 μήνες:
 - Ca & P ούρων 24ωρου, Ca, P ορού, 25OHD, 1,25(OH)₂D, FGF23

Αποτελέσματα

- ❖ Συγκρίσιμα επίπεδα Ca & P ορού, Ca & P ούρων 24h, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, FGF23 μεταξύ των ομάδων
- ❖ κ.φ. επίπεδα Ca ορού & $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- ❖ Υπερφωσφοραιμία, υπερασβεστιουρία & \uparrow FGF32 & στις 2 ομάδες χωρίς διαφορά μεταξύ τους



Ευχαριστώ για
την προσοχή σας