

Androgénny status u pacientov s osteoporózou

S. TOMKOVÁ¹, J. PAYER², Z. KILLINGER², P. ALEXÝ³

¹Osteocentrum, Nemocnica Košice-Šaca, a. s., ²Interné oddelenie FNŠP Ružinov, Bratislava, ³FCHPT Slovenská technická univerzita Bratislava

SÚHRN

Tomková S., Payer J., Killinger Z., Alexý P.: **Androgénny status u pacientov s osteoporózou.**

Deficit androgénov môže byť jednou z príčin sekundárnej osteoporózy u mužov. Cieľom našej práce bolo v rámci diferenciálnej diagnostiky zistiť hladinu celkového testosterónu, LH a estradiolu u mužov s novozistenou idiopatickou osteoporózou a osteopéniou. V súbore 57 mužov s priemerným vekom 54 rokov, s idiopatickou osteoporózou a osteopéniou denzitometricky zistenou sme stanovovali sérové hladiny celkového testosterónu, LH a estradiolu. Ani jeden pacient nedosiahol hornú hranicu normy sérového testosterónu, ani jeden nedosiahol ani 75% hodnotu fyziologického rozpätia. Až 89 % pacientov malo hodnotu testosterónu pod strednú hranicu fyziologického rozpätia a 4 pacienti mali hodnotu pod dolnú hranicu normy. Hodnoty LH boli u 91 % pacientov v norme, 1 pacient mal hodnotu LH zníženú a 4 pacienti zvýšenú. Hodnoty estradiolu boli u 90 % pacientov v norme, 3 pacienti mali zvýšenú hodnotu. Klinické prejavy hypogonadizmu sme u pacientov nepotvrdili. Z našich náleзов vyplýva, že vyšetrenie celkového testosterónu, ktorý na rozdiel od jeho voľnej frakcie neodráža primerane androgénny status, nemusí byť prínosom pri rutinnej diagnostike mužskej osteoporózy. Znížené hladiny celkového testosterónu v rámci normálneho rozpätia však poukazujú na možný efekt androgénov pri rozvoji osteoporózy u mužskej populácie.

Kľúčové slová: kostná denzita – muži – testosterón.

SUMMARY

Tomková S., Payer J., Killinger Z., Alexý P.: **Androgenous state in patients presenting with osteoporosis.**

Androgen deficiency may cause secondary osteoporosis in men. The purpose of our study was to determine, as part of differential diagnosis, the concentrations of total testosterone, LH and estradiol in men presenting with newly diagnosed idiopathic osteoporosis and osteopenia. In a group of 57 men, mean age 54 years, presenting with idiopathic osteoporosis and densitometrically established osteopenia we determined serum concentrations of total testosterone, LH and estradiol. We did not find the upper limit of normal serum testosterone levels in any of the patients – actually none of the patients presented even 75 % of the physiological range. In 89 % of the patients testosterone was lower than the mean of the physiological range and in 4 patients the testosterone values were below the lower limit of normal values. LH values were in 91 % of the patients within the normal range. 1 patient had a somewhat lower LH value, while in 4 of them this value was higher than normal values. 90 % of the patients had normal estradiol values, 3 had somewhat higher values. We could not confirm clinical manifestations of hypogonadism in our set of patients. Our results indicate that the determination of total testosterone, which in contrast to its free fraction does not express the appropriate androgenous condition, is not necessarily a contribution to the routine diagnosis of male osteoporosis. Lower total testosterone values, which remain within the normal range, indicate a possible role of androgens in the development of osteoporosis in the male population.

Keywords: bone mineral density – men – testosterone.

Osteologický bulletin 2004;9(3):75–77

Adresa: MUDr. Soňa Tomková, PhD., Osteocentrum, Nemocnica Košice-Šaca, a. s., Lúčna 57, 040 15 Košice-Šaca, tel./fax: +421 556 731 405

Došlo do redakcie: 5. 4. 2004

Úvod

Výskyt osteoporózy u mužov v priebehu posledných rokov stúpa a jej prevalencia sa odhaduje na 20 %. Alarmujúce sú najmä údaje o počte osteoporotických zlomenín. Riziko fraktúry proximálneho femoru u mužov nad 50 rokov je asi 6 %, asi 30 % všetkých fraktúr proximálneho femoru sa vyskytuje v mužskej populácii [7]. Mortalita u mužov po fraktúre proximálneho femoru je vyššia ako u žien. U pacientov nad 70 rokov je až 30%. Príčinou je zrejme vyšší výskyt sprievodných ochorení, ako aj kratšia dĺžka života u mužskej populácie. Výskyt vertebrálnych fraktúr osteoporotického pôvodu je z dôvodu rôznych hodnotiacich kritérií menej známy. Prevalencia zlomenín v 19 európskych krajinách je odhadovaná na 12 %, rovnako ako u ženskej populácie. Na Slovensku bol výskyt náhodne zistených vertebrálnych fraktúr 8,7 % [6]. Prevalencia ďalšej typickej osteoporotickej fraktúry – zlomeniny predlaktia je u starších mužov asi 4%. Jednu z troch najčastejších osteoporotických zlomenín utrpí do 60 roku života asi 3 % a do 80 roku života 8 % mužov.

Príčina vzniku osteoporózy u mužskej populácie je komplexnejšia a často multifaktoriálnejšia ako u žien. Jedným z dôležitých faktorov je nedostatok androgénov [8].

Cieľom našej štúdie bolo vyšetriť v rámci diferenciálnej dia-

gnostiky koncentráciu sérového testosterónu, luteinizačného hormónu – LH a estradiolu u pacientov s novozistenou osteopéniou a osteoporózou.

Pacienti a metódy

Charakteristika súboru pacientov je v tab. 1.

Pacienti z diagnostického centra, ktorí mali meranú kostnú denzitu v rámci preventívnej prehliadky s pozitívnym denzitometrickým nálezom v zmysle osteopénie a osteoporózy boli podrobne vyšetrení za účelom diferenciálnej diagnostiky ochorenia. V tejto práci sú analyzovaní pacienti, u ktorých bola osteoporóza hodnotená ako idiopatická.

Osteoporóza bola verifikovaná denzitometricky (Hologic QDR 4500 A) v oblasti lumbálnej chrbtice a v oblasti bedrového kĺbu. CV bol menej ako 1 %.

Hladiny testosterónu, LH a estradiolu v sére boli stanovené použitím metódy ELISA, súpravou Testeron – elisa IBL, Norma: 8,3–41,6 nmol/l, LH metódou ELISA súpravou Magia rest LH (Biotrol), Norma: 1,5–15 IU/l, estradiol metódou ELISA súpravou 17 beta- estradiol elisa IBL, Norma: 0–50 ng/l.

Pri štatistickom spracovaní boli použité štandardné postupy štatistickej analýzy nameraných dát: F- test, T- test, korelačná analýza

za. Pre konkrétne výpočty boli použité podprogramy tabuľkového editora MS-EXCEL pre MS OFFICE 97.

Tabuľka 1

Charakteristika súboru pacientov s idiopatickou osteoporózou, alebo osteopéniou, u ktorých bola stanovená hladina celkového testosterónu, LH a estradiolu v sére

počet pacientov:	57
priemerný vek:	54 r.
vekové rozpätie: (do 50 r.: 11 pac., nad 50 r.: 46 pac.)	32–69 r.
priemerný BMI:	27,1
počet fajčiarov:	28 (49 %)

Tabuľka 2

Hodnoty celkového testosterónu a LH u pacientov s idiopatickou osteoporózou

	norma		pacienti	
	priem. hodnota	rozsah	priem. hodnota	rozsah
celkový testosterón (nmol/l)	24,95	8,3–41,6	15,9	4,51–32,62
luteinizačný hormón (IU/l)	8,25	1,5–15	6,6	1,0–26
estradiol (ng/l)	–	0–50	–	0–97

variácia koeficient pre testosterón: 37,18 %,
pre luteinizačný hormón: 71,4 %

Tabuľka 3

Rozdelenie pacientov do podskupín podľa hodnôt celkového testosterónu, LH, estradiolu

	v norme	pod normu	nad normu
testosterón (n = 57)	53 (93 %)	4 (7 %)	0
LH (n = 57)	52 (91 %)	1 (2 %)	4 (7 %)
estradiol (n = 30)	27 (90 %)	–	3 (10 %)

Tabuľka 4a

Rozdelenie pacientov s normálnou hodnotou celkového testosterónu do jednotlivých kvartilov

NORMA (n = 53)				
hodnoty celkového testosterónu (nmol/l)	I.	II.	III.	IV.
	8,3–16,6	16,7–24,9	25–33,3	33,4–41,6
počet pacientov	34 (64 %)	13 (25 %)	6 (11 %)	0

Tabuľka 4b

Rozdelenie pacientov s normálnou hodnotou LH do jednotlivých kvartilov

NORMA (n = 52)				
hodnoty LH (IU/l)	I.	II.	III.	IV.
	1,5–4,84	4,85–8,24	8,25–11,62	11,63–15
počet pacientov	20 (39 %)	23 (44 %)	6 (12 %)	3 (5 %)

Výsledky

Výsledky sú sumarizované v tab. 2–5 a grafe 1.

U pacientov s idiopatickou osteoporózou boli hodnoty celkového testosterónu v sére nižšie, pri pomerne veľkom fyziologickom rozpätí normálnych hladín (8,3–41,6 nmol/l).

Z 57 pacientov ani jeden nedosiahol hornú hranicu normy a ani jeden nedosiahol 75 % hodnotu fyziologického rozpätia. Až 89 % pacientov malo hodnotu testosterónu pod strednú hranicu fyziologického rozpätia. Len 4 pacienti mali hodnotu pod dolnú hranicu normy. U týchto pacientov nebol diagnostikovaný klinický hypogonadizmus.

Hodnoty LH boli u 91 % pacientov v norme, 1 pacient mal hodnotu LH po normu, 4 pacienti nad normu.

Hodnoty estradiolu boli u 90 % pacientov v norme, 3 pacienti mali vyššiu hodnotu.

Pacienti s nízkym testosterónom mali normálne hodnoty LH aj estradiolu.

Korelácia medzi denzitou chrbtice (BMD CH) a hladinou celkového testosterónu nie je štatisticky významná na hladine spoľahlivosti 95 %, kritická hodnota korelačného koeficientu je 0,26 a korelačný koeficient pre závislosť BMD CH a testosterón je len 0,11.

Diskusia

Vzťah androgénov a vzniku osteoporózy nie je natoľko kauzálny ako vzťah estrogénov a vzniku osteoporózy [9]. Napriek tomu je nepochybné, že androgény majú dôležitú úlohu pri vývoji a udržiavaní primeranej kostnej hmoty. Androgénne receptory sú exprimované na osteoblastoch a priamy účinok androgénu v regulácii ich proliferácie a expresie bol dokumentovaný in vitro. Androgénna väzba je špecifická, bez kompetície s estrogénmi, gestagénmi a dexametazónom. Všetky tieto údaje potvrdzujú, že priamy účinok androgénov v osteoblastoch je sprostredkovaný aspoň čiastočne klasicky, zmenou v géovej expresii receptora pre androgénne steroidy [10]. Okrem účinku prostredníctvom androgénneho receptora môžu androgény účinkovať aj prostredníctvom 63-kDa cytozolového proteínu, alebo nongenómovým mechanizmom cez receptory na bunkovom povrchu.

Výsledným efektom je vzostup aktivity TGF beta (transformujúci rastový faktor beta) v osteoblastoch. Kastrácia vedie k redukcii TGF beta a následne k zníženej kostnej formácii [11]. Androgény účinkujú aj prostredníctvom iných systémov rastových hormónov, ako sú napr. inzulín podobný rastový faktor II (IGF II) a AP-1 transkripčný faktor [2]. Testosterón modifikuje aj odpoveď na iné dôležité osteotropné regulačné hormóny a regulátory. Inhibuje účinok parathormónu, interleukínu – 6 a tým efektívne zabraňuje kostnej resorpcii. Deficit testosterónu spôsobuje pokles sekrécie kalcitonínu a tvorby kalcitriolu [1].

V patogeneze osteoporózy u mužov sú dôležité aj estrogény. Až 30 % mužov s primárnou alebo sekundárnou osteoporózou stredného veku má deficit estrogénov asociovaný s poklesom kostného obratu. Viaceré práce zvyrazňujú dôležitosť estrogénov v priebehu normálnej osteogenézy aj u mužov. Popísaný bol vysoký kostný obrat u mužov s deficitom estrogénových receptorov a s deficitom aromatázy. Otázkou je, či príčinou osteoporózy u mužov je nedostatok estrogénov, testosterónu, alebo oboch. Napriek viacerým experimentálnym i klinickým štúdiám potvrdzujúcim rozhodujúcu úlohu estrogénov v remodelačnom procese u mužov, niet pochýb o nutnosti dostatku androgénov pre udržanie kostnej rovnováhy.

Objem trabekulárnej kosti sa znižuje rýchlo po kastrácii a v krátkom čase dochádza k rozvoju osteopénie. Kostná strata je dôsledkom zvýšenej kostnej resorpcie s histologickým dôkazom vzostupu aktivity osteoklastov. Androgény suprimujú aj tvorbu osteoklastov indukovanú prostredníctvom RANKL (receptor aktívatora NF- κ ligandu). Nepochybne dôležitým efektom androgénov je ich stimulácia svalovej proteosyntézy [4].

Znížená gonadálna funkcia zvyšuje riziko kostných strát, ktorých dôsledkom je vznik osteoporózy. Hypogonadizmus je príčinou osteoporózy asi u 15 % všetkých mužov s ťažkou osteoporózou [3].

Nedostatok androgénov bol diagnostikovaný u 5–33 % mužov s kompresívnymi fraktúrami stavcov, hoci klinická symptomatológia androgénneho deficitu nebýva frekventná. Znížená koncentrácia testosterónu bola popísaná u 58 % starších mužov s fraktúrou krčka femoru v porovnaní k nálezu 18 % u veku primeranej kontrolnej skupine. Pokles kostnej denzity sprevádzaný zvýšeným kostným obratom bol potvrdený u pacientov s androgénnym deficitom. Androgénny nedostatok je výraznejší v trabekulárnej kosti. Po orchidektómii dochádza rýchlo (už po prvom roku) k stratám kostnej denzity a vzostupu kostných markerov.

Pre hodnotenie gonadálnej funkcie je najvhodnejšie vyšetrenie voľnej frakcie testosterónu, ktorá dobre koreluje s kostnou denzitou. Rovnako riziko osteoporotických fraktúr súvisí okrem iných faktorov ako sú napr. vek, znížená telesná výška a hmotnosť aj so zvýšenou koncentráciou pohlavné hormóny viažuceho globulínu (SHBG) v sére.

Vyšetrenie koncentrácie celkového testosterónu, tj. toho, ktorý je riadený práve SHBG má často len orientačný charakter a jeho normálna koncentrácia v krvi nevylučuje mierny deficit androgénov, ktorý môže byť klinicky nemý aj pri tkaninových známkach ich nedostatku [5].

V rutinnej praxi štandardne nebýva využívané vyšetrenie voľnej frakcie testosterónu, ale väčšina pracovísk sa uspokojuje so zhnotením celkového testosterónu v krvi, resp. vyšetrením luteinizačného hormónu. Vyhodnocovanie estradiolu zatiaľ nie je súčasťou rutinného hodnotenia hormonálneho statusu u mužov s osteoporózou a interpretácia výsledkov zatiaľ nie je klinicky interpretovateľná.

V našej práci sme vyšetrili u 57 pacientov s novozistenou osteoporózou a osteopéniou celkový testosterón. Nezistili sme významné zmeny koncentrácie, pri rozdelení nálezov do kvartilov sme však zistili, že ani jeden nedosiahol 75% hodnotu fyziologického rozpätia. Až 89 % pacientov malo hodnotu testosterónu pod strednú hranicu fyziologického rozpätia. Gonadotropín – LH, ktorý reguluje tvorbu testosterónu bol u 91 % pacientov v norme, len 1 pacient mal zníženú hladinu (u neho bola hladina celkového testosterónu v norme) a 4 pacienti mali zvýšenú hladinu LH. U pacientov sme následným dynamickým testovaním nepotvrdili hypotalamo-hypofyzárnu poruchu. Dôvodom pre vyšetrenie estradiolu v krvi bol fakt, že viacerí autori udávajú že estradiol je dôležitejším regulátorom kostnej novotvorby ako testosterón aj u mužskej populácii. V našom súbore sme nepotvrdili významnú odchýlku v koncentráciách sérového estradiolu, čo poukazuje na fakt, že stanovenie celkového estradiolu v krvi u pacientov s osteoporózou neodráža efekt estradiolu priamo na kostné bunky.

Predpokladáme, že vyšetrenie voľného testosterónu a/alebo SHBG by odhalili deficit androgénov u viacerých našich pacientov. Pre hodnotenie androgénneho nedostatku je potrebné hodnotenie voľnej frakcie testosterónu v krvi, pretože pri vyšetrení celkového testosterónu v krvi môže mierny hypogonadizmus často uniknúť a časť pacientov nie je adekvátne liečená. Nezistili sme ani koreláciu medzi hladinou celkového testosterónu a kostnou denzitou u vyšetrených pacientov.

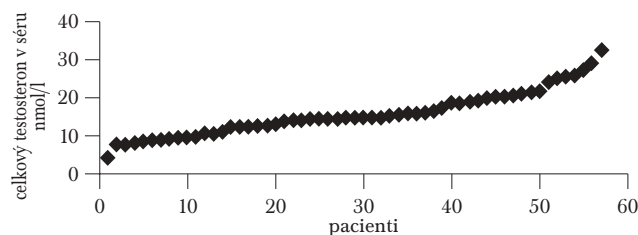
Záver

Osteoporóza u mužskej populácie predstavuje závažný medicínsky i socio-ekonomický problém. Životné riziko vzniku osteoporózy pre mužov kaukazskej rasy sa odhaduje na 13–25 % v porovnaní k 50 % riziku u žien. Jednou z frekventných príčin je

Tabuľka 5
Rozdelenie pacientov podľa denzitometrického nálezu

	Osteopénia (T-skóre: od –1,5 do –2,5 SD)	Osteoporóza (T-skóre pod –2,5 SD)
Počet pacientov (n = 57)	43 (75 %)	14 (25 %)

Graf 1
Hladina celkového testosterónu u pacientov s idiopatickou osteopéniou a osteoporózou



nedostatok androgénov, ktoré komplexne ovplyvňujú kostnú remodeláciu.

V našej práci sme sledovali koncentrácie celkového testosterónu, gonadotropínu-luteinizačného hormónu a estradiolu u skupiny pacientov s novozistenou zníženou kostnou denzitou. Nálezy poukazujú na mierny pokles (i keď ešte v pásme normy) v koncentráciách celkového testosterónu pri normálnej koncentrácii LH a estradiolu.

Pre hodnotenie androgénneho nedostatku je teda potrebné hodnotenie voľnej frakcie testosterónu v krvi. Pri vyšetrení celkového testosterónu a/alebo luteinizačného hormónu v krvi môže mierny hypogonadizmus často uniknúť a časť pacientov nie je adekvátne liečená.

Vyšetrenie estradiolu v sére u neselektovanej skupiny pacientov s osteoporózou a osteopéniou nie je vzhľadom na ťažkú interpretovateľnosť výsledkov rutinne indikované.

Literatúra

- Orwoll E. Osteoporosis in men. The effects of gender on skeletal health. Academic Press, London 1999:582.
- Masaryk P. Epidemiológia osteoporózy na Slovensku. Abstrakt z Pracovnej konferencie Slovenskej reumatologickej spoločnosti „Osteoporóza, diagnostika a liečba. Biomin H – uplatnenie v klinickej praxi“, Piešťany 16. 3. 1993:5–12.
- Payer J, Killinger Z. Hormóny a kosť. Osteol bul 2001;6:113–116.
- Payer J, et al. Význam androgénov a rastového hormónu pri vzniku osteoporózy. Osteol Bul 1999;4:40–42.
- Sotorník R. Osteoporosis in men, Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, Výživa 2000;3:264–272.
- Štěpán J, et al. Castrated men exhibit bone loss: effects of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69:523–527.
- Gilberg P, et al. Bone mineral density in femoral neck is positively correlated or circulating insulin-like growth factor (IGF-I) and IGF-binding protein (IGFBP-3) in swedish men. Calcif Tissue Int 2002;70:22–29.
- Center JR, et al. Hormonal and biochemical parameters and osteoporotic fractures in elderly men. J Bone Miner Res 2000;15:1405–1411.
- Huber DM, et al. Androgens suppress osteoclast formation induced by RANKL and macrophage – colony stimulating factors, Endocrinology 2001;142:3800–8.
- Hofbauer LC, Khosla S. Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies. Eur J Endocrin 1999;140: 271–286.
- Langard E, et al. Osteoporosis in men: a potential role for the sex hormone binding globulin, Bone 2001;29:90–95.