

Androgén hatású szexuáliszteroidok csökkenése szerepet játszik a menopauza utáni csontvesztésben

Poór Viktória, Bufa Anita, Bíró Ildikó, Szabó István dr., Wilhem Ferenc dr., Juricskay Istvánné dr. és Göcze Péter dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar. Bioanalitika Intézet, Ortopédiai Klinika, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Összefoglalás: A szerzők a vizeletben lévő szteroidok meghatározását végezték gázkromatográfiával 11 postmenopausás, osteoporosisos nem kezelt betegnél és 13 hasonló korosztályú egészséges nőnél. Szignifikáns csökkenést találtak a csonttritkulásos betegek etiocholanolon (Et) ($p < 0,05$), dehydroepiandrosteron (DHEA) ($p < 0,01$), 11-keto-androsteron (11-O-An) ($p < 0,05$), tetrahydrocortison (THE) ($p < 0,01$), tetrahydro-11-dehydrocorticosteron (THA) ($p < 0,05$), allo-tetrahydrocorticosteron (aTHB) ($p < 0,005$), β -cortolon (β -CL) ($p < 0,05$) és α -cortol (α -C) ($p < 0,01$) szintjében. Az Et, 11-O-An és DHEA szintjének szignifikáns csökkenése rámutat arra, hogy a testosteron (T), androstenedion ($\Delta 4$ -A) és DHEA fontos szerepet játszik a postmenopausás csontvesztésben.

ACCELERATED BONE LOSS DURING THE POSTMENOPAUSAL PERIOD IS RELATED TO THE DECLINE OF ANDROGENIC SEXUAL STEROIDS

Urinary steroid metabolites were measured by capillary gas chromatography in 11 postmenopausal women with osteoporosis and 13 age-matched healthy women. There were significant decreases in the levels of ethiocholanone (Et) ($p < 0.05$), dehydroepiandrosterone (DHEA) ($p < 0.01$), 11-keto-androsterone (11-O-An) ($p < 0.05$), tetrahydrocortisone (THE) ($p < 0.01$), tetrahydro-11-dehydrocorticosterone (THA) ($p < 0.01$), allo-tetrahydrocorticosterone (aTHB) ($p < 0.05$), β -cortolone (β -CL) ($p < 0.05$), and α -cortol (α -C) ($p < 0.05$) in patients with OP compared to the normal group. Our findings on the significantly decreased level of Et, 11-O-An and DHEA point to the role of testosterone (T), androstenedione ($\Delta 4$ -A) and DHEA in the postmenopausal bone loss. The significantly decreased values of the glucocorticoids are not consistent with the serum data published by other researchers. The background of these decreases is not clear. To explain these findings need further investigations.

Az osteoporosis (OP) a társadalom széles rétegeit érintő népegészségügyi probléma. Fiatal korban vagy a terhesség alatt is jelentkezhet, de leggyakrabban a menopausás nőknél (I. típus). Öregedés során a csonttritkulás mindkét nemet érinti (II. típus). Az OP rizikófaktorai jól ismertek (2).

A szexuáliszteroidok alapvető szerepet játszanak a csontok homeosztázisában. Az ösztrogének jelentősége a csonttömeg fenntartásában postmenopausás nőknél ismert a (3-5). Ezt támasztják alá azok a tanulmányok, amelyek a menopausában az ösztrogén hormonpótló terápiát (6-8) és az ösztrogén-progesztogén kombinált keze-

lés hatásait vizsgálták az OP megelőzésében (9).

Az androgén szteroidok is fontos fiziológiás szerepet játszanak a csontállomány fenntartásában. Az androgének a csontokra antireszorptív módon hatnak. Ez részben a közvetlen androgén hatásnak köszönhető, valamint annak, hogy az androgének indirekt módon is hatnak az aromatizáción keresztül az androgénekből szintetizált ösztrogének révén (10-12). Az androgének stimulálják a csontsejtek proliferációját és differenciálódását (13, 14), befolyásolhatják az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) szintézisét (15), valamint a D vitamin és ösztrogén receptorok mennyiségét is (16, 17).

Az androgének [testoszon (T) és az androszteron (Δ^4 -A)] legfőbb forrásai a gonádok, de a mellékvese kéreg androgén szteroidjainak [dehydroepiandrosteron (DHEA), dehydroepiandrosteron-szulfát (DHEAS)] egy része sokkal hatásosabb androgénné alakul át a periférián. A petefészekből és a mellékveséből származó androgének szerepe az OP patogenezisében még nem teljesen tisztázott [18]. Újabb kutatások a DHEA adását is javasolják a postmenopausális csontvesztés kezelésére, mert a DHEA növeli a szérum oszteokalcin szintjét, amely a csontképződés egyik markere (10, 19, 20).

Jól ismert, hogy glükokortikoid többlet OP-t okoz. A csontleépülésre kifejtett hatásmechanizmus komplex folyamat. A glükokortikoidok növelik a csontreszorpciót, gátolják a csontképződést és indirekt módon hatnak a csontokra az intestinális Ca^{2+} abszorpció csökkentésével, a D vitamin metabolizmus módosításával. Továbbá a glükokortikoidok hypercalciuriát tartanak fenn, gátolják a gonadotrop és somatotrop tengelyt (22).

Tanulmányunknak az volt a célja, hogy információkat szerezzünk OP-ban szenvedő postmenopausás nők vizelettel ürített szteroid metabolitjairól.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

24 órás vizeletet gyűjtöttünk 11 postmenopausás, OP-ban szenvedő nem kezelt betegtől (koruk: $53,8 \pm 4,9$ év), és 13 azonos korú, egészséges, nem kezelt postmenopausás, egészséges nőtől (koruk: $56,6 \pm 7,19$ év). Az OP-os nők a Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Menopausa és Osteoporosis Ambulanciájának betegei voltak. A kontrollként egészséges klinikai és laboratóriumi dolgozókat, valamint hozzátartozókat válogattuk be.

Gázkromatográfia és statisztika

Hidrolízis: β -glukuronidáz/aryl szulfatáz enzimmel (Helix pomatia), 48 órán át 37°C -on.

Származékképzés: a pyridinben oldott szteroidokhoz methoxyamin-hydrochloridot adtunk, 2 órán át 60°C -on inkubáltuk, majd trimethylsilylimidazolt adtunk hozzá.

Extrakció Lipidex 5000 oszlopon történt.

Kromatográfia: Agilent Technologies 5890 Series II. lángionizációs detektoros gázkromatográffal végeztük az analízist.

Mért komponensek: Androszteron (An), Etiocholanon (Et), Androsztediol (5α -AD), Dehydroepiandrosteron (DHEA), Androsztediol (Δ^5 -AD), 11-keto-androszteron (11-O-An), 11-hydroxy-androszteron (11-OH-An), 11-hydroxy-etiocholanon (11-OH-Et), 16-hydroxy-DHEA (16-OHD), Pregnatediol (PD), Pregnatediol (PT), Pregnatediol (Δ^5 -PD), Androsztediol (Δ^5 -AT), Tetrahydro-11-deoxycortisol (THS), 11-keto-pregnatediol (11-OPT), Pregnatediol (Δ^5 -PT), Tetrahydrocortison (THE), Tetrahydro-11-dehydrocorticosteron (THA), Tetrahydrocorticosteron (THB), Allo-tetrahydrocorticosteron (aTHB), Tetrahydrocortisol (THF), Allo-tetrahydrocortisol (aTHF), α -cortolon (α -CL), β -cortolon (β -CL), α -cortol (α -C), Cortisol (F), 6β -hydroxycortisol (6β -OHF), 20α -hydroxycortisol (20α -OHF).

A kiértékelést Student-féle t-tesztel végeztük.

EREDMÉNYEK

Szignifikáns csökkenést találtunk az OP betegek Et ($p < 0,05$), DHEA ($p < 0,01$), 11-O-An ($p < 0,05$), THE ($p < 0,01$), THA ($p < 0,05$), aTHB ($p < 0,005$), β -CL ($p < 0,05$) és α -C ($p < 0,01$) szintjében (1. és 2. ábra).

A totál F metabolitok (THE + THF + α THF + α CL + α CL + aC) koncentrációi szignifikánsan alacsonyabbak voltak ($p < 0,01$) a csonttritkulásban szenvedő betegekben. A kontrollhoz viszonyítva nem volt szignifikáns különbség a progeszteron metabolitok szintjében.

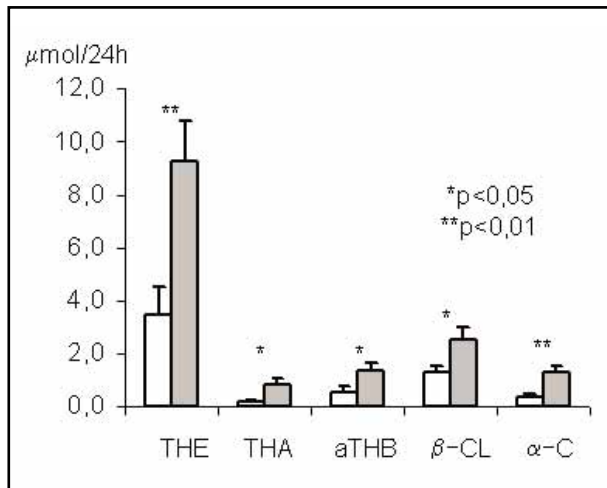
MEGBESZÉLÉS

Az eredményeink megegyeznek mások megállapításával, miszerint pozitív kapcsolat van a csontsűrűség (bone mineral density, BMD) és a T (18, 26), valamint a BMD és a Δ^4 -A között (24). A klinikai adatok azt mutatják, hogy a T hormonpótlás használható lehet az OP megelőzésében. Ezzel ellentétben mások a postmenopausás OP-os nők szérum Δ^4 -A szintje és a BMD között nem találtak összefüggést (28).

Takayanagi és mtsai direkt összefüggést találtak a szérum DHEAS és BMD között (20). Miklos közleményében feltűnően alacsony szérum DHEAS szintet demonstrált postmenopausás OP-os nőkben (29). Ezzel ellentétben mások nem találtak összefüggést a szérum DHEA valamint a gerinc és a proximális femur BMD között (30). Néhány közlemény a DHEA terápiának előnyös hatásairól számolt be, mely a csonttritkulás megelőzésének és kezelésének egyik eszköze is lehet (10, 19, 20).

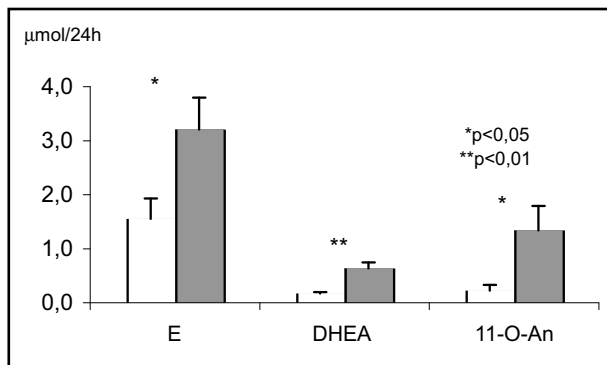
Vizsgálataink szerint postmenopausás nők vizeletében szignifikánsan csökkent DHEA koncentráció ($p < 0,01$) volt kimutatható, ami megerősíti, hogy ennek a szteroid komponensnek szerepe van az OP kialakulásában. Megfigyelésünk alátámasztja, hogy a mellékvese androgéneknek adásával a csonttritkulás megelőzhető és terápiásan is alkalmazható eljárás lehet.

Ismert, hogy a glükokortikoid kezelés hatással van a csontmetabolizmusra, OP kialakulásához vezet (22, 31, 32). A csonttritkulásban szenvedő betegek vizeletében az F metabolitok szintjének szignifikáns csökkenése (THE + THF + α THF + α CL + β CL + aC) ($p < 0,01$) eredeti



1. ábra: Postmenopausális osteoporosis esetén szignifikánsan csökkent az androgén metabolitok szintje.

Fehér oszlop: csontritkulás, szürke oszlop: kontroll csoport.



2. ábra: Az osteoporosisos betegek csökkent kortizol és kortikoszteroid metabolitjai postmenopausális betegekben és kontrollokban.

Fehér oszlop: csontritkulás, szürke oszlop: kontroll csoport.

megfigyelésünk. Ennek az ellentmondásosnak tűnő adat magyarázatára további kutatások szükségesek.

IRODALOM

- Szücs J: A csontrendszer és az extracelluláris kalciumforgalom In: Kórélettan, Szollár L (ed) Semmelweis Kiadó, Budapest, Magyarország, 2001.
- Westfall G, Littlefield R, Heaton A, Martin S: Methodology for identifying patients at high risk for osteoporotic fracture. Clin. Ther. 2001. 23. 1570-1588.
- Ohta H, Masuzawa T, Ikeda T, et al.: Which is more osteoporosis-inducing, menopause or oophorectomy? Bone Miner 1992. 19. 273-285.
- Lindsay R: Sex steroid pathogenesis and prevention of osteoporosis. In: Riggs BL, Melton LJ (eds) Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management. Raven Press, New York, 1988. pp. 333-358
- Drinkwater B, Nilson K, Ott S, Chesnut C: Bone mineral density after resumption of menses in amenorrheic athletes. JAMA 1986. 256. 380-382.
- Christiansen C, Christiansen M, McNair P, et al.: Prevention of early postmenopausal bone loss: Controlled 2-year study in 315 normal females. Eur J Clin Invest 1980. 10. 273-279.
- Lindsay R, Tohme J: Estrogen treatment of patient with established postmenopausal osteoporosis. Obstet. Gynecol 1990. 72. 290-295.
- Sowers M, Clarc M, Jannausch M, Wallace R: Body size, estrogen use and thiazide diuretic use affects 5-year radial bone loss in postmenopausal women. Osteoporosis Int 1993. 3. 314-321.
- Goeretzlehner G: The role of progestogens in hormone replacement. Drugs Today 2001. 37. 1-8.
- Davis S: Androgens and bone function. Maturitas 1997. 27. 8.
- Sasano H, Uzuki M, Sawai T: Aromatase in human bone tissue. J Bone Miner Res 1997. 12. 1416-1423.
- Czerwicz F, Liaw J, Liu S, et al.: Absence of androgen-mediated transcriptional effects in osteoblastic cells despite presence of androgen receptors. Bone 1997. 21. 49-56.
- Munoz-Torres M, Jodar M, Quesada M, Escobar-Jimenez F: Bone mass in androgen-insensitivity syndrome: response to hormonal replacement therapy. Calcified Tissue Int 1995. 57. 94-96.
- Kasperk C, Wakley G, Hierl T, Ziegler R: Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism in vitro J Bone Miner Res 1997. 12. 464-471.
- Barett-Connor E, Goodman-Gruen D: Gender differences in insulin-like growth factor and bone mineral density association in old age. J Bone Miner Res 1998. 13. 1343-1349.
- Davis S, McCloud P, Strauss B, Burger H: Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. Maturitas 1994. 21. 227-236.
- Otremski I, Lev-Ran M, Salama R, Edelstein S: The metabolism of vitamin D3 in response to testosterone. Calcified Tissue Int 1997. 60. 485-487.
- Zofková I, Bahbouh R, Hill M: The pathophysiological implications of circulating androgens on bone mineral density in a normal female population. Steroids 2000. 65. 857-861.
- Labrie F, Diamond P, Cusan L: Effect of 12 month DHEA replacement therapy on bone mineral density in 60- to 70-year-old women (1997) Maturitas 1997. 27. 119.
- Takayanagi R, Goto K, Suzuki S, et al.: Dehydroepiandrosterone (DHEA) as a possible source for estrogen formation in bone cells: correlation between bone mineral density and serum DHEA-sulfate concentration in postmenopausal women, and the presence of aromatase to be enhanced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human osteoblasts. Mech Ageing Dev 2002. 123. 1107-1114.
- Dovio A, Sartori M, Masera R, et al.: Inhibitory effect of physiological concentrations of cortisol but not estradiol on interleukin (IL)-6 production by human osteoblast-like cell lines with different constitutive IL-6 expression. Cytokine 2001. 15. 47-52.
- Manelli F, Giustina A: Glucocorticoid induced osteoporosis. Trends Endocrin Met 2000. 11. 79-85.
- Shackleton C, Whithney J: Use of Sep-pak cartridges for urinary steroid extraction: evaluation of the method for use prior to gas chromatographic analysis. Clin Chim Acta 1980. 107. 231-243.
- Homoki J, Rodens K, Teller W: In: Proc Symp Anal Steroids, Görög S (ed.) Sopron, Magyarország, 1987.
- Juricskay S, Telegdy E: Urinary steroids in women with androgenic alopecia. Clin Biochem 2000. 33. 97-101.
- Greendale G, Edelstein S, Barrett-Conor E: Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men. J Bone Miner Res 1997. 12. 1933-1943.
- De Lorenzo A, Lello S, Andreoli F, et al.: Body composition and androgen pattern in the early period of postmenopause. Gynecol Endocrinol 1998. 12. 171-177.
- Albanese C, Civitelli R, Tibolillo F, et al.: Endocrine and physical determinants of bone mass in late postmenopause. Exp Clin Endocr Diab 1996. 104. 263-270.
- Miklos S: Dehydroepiandrosterone sulphate in the diagnosis of osteoporosis. Acta Biomedica dell' Ateneo Parmense 1995. 66. 139-146.
- Hall G, Perry L, Spector T: Depressed levels of dehydroepiandrosterone sulphate in postmenopausal women with rheumatoid arthritis but no relations with axial bone density. Ann Rheum Dis 1993. 52. 211-214.
- Raisz L, Kream B: Regulation of bone formation (second of two parts). New Engl J Med 1983. 30. 83-89.
- Reid I, Veale A, France J: Glucocorticoid osteoporosis. J Asthma 1994. 31. 7-18.