

*PREHLADNÝ REFERÁT*

## REUMATOLOGICKÉ PREJAVY U PACIENTOV S ENDOKRINNÝMI CHOROBAMI

J. ROVENSKÝ, J. PAYER JR.<sup>1</sup>, I. RYBÁR

## RHEUMATOLOGICAL MANIFESTATION IN PATIENTS WITH ENDOCRINE DISEASES

Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany  
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.  
<sup>1</sup>I. interná klinika Fakultnej nemocnice, Bratislava  
Prednosta: prof. MUDr. I. Ďuriš, DrSc.

### Súhrn

Hormonálna rovnováha je základným predpokladom primeraného vývoja a funkcie pohybového aparátu. Hlavnými hormónmi ovplyvňujúcimi kostný metabolizmus sú tzv. calciotropné hormóny — parathormón, vitamín D a kalcitonín. Rovnako dôležitými pre vývoj pohybového aparátu sú však aj rastový hormón, tyreoidálne hormóny, inzulín, glukokortikoidy a pohlavné hormóny. Chronické endokrinné ochorenia sú často sprevádzané komplikáciami muskuloskeletálneho systému. Včasná a dôsledná liečba základného ochorenia je nevyhnutným predpokladom efektívnej terapie zmien pohybového aparátu.

**Kľúčové slová:** reumatologické prejavy, endokrinné choroby, hypertyreóza, hypogonadizmus, hyperparatyreóza, hypoparatyreóza.

### Summary

Fundamental precondition of adequate development and function of the locomotor apparatus is hormonal balance. Major hormones effecting bone metabolism are calciotropic hormones — parathormone, vitamin D and calcitonin. Equally important for locomotor apparatus development are growth hormone, thyroidal hormones, insulin, glucocorticoids and sexual hormones. Chronic endocrine diseases are often accompanied by musculoskeletal system complications. Early and thorough management of undelying disease is an inevitable precondition of the altered locomotor apparatus effective therapy.

**Key words:** rheumatological manifestation, endocrine diseases, hyperthyroidism, hypothyroidism, hypogonadism, hyperparathyroidism, hypoparathyroidism.

### ÚVOD

Všeobecne je známe, že mnohé endokrinné choroby majú veľmi dobre definovanú reumatologickú syndromológiu. Ide o choroby štítnej žľazy, hypotyreózu a hypertyreózu, akromegáliu, hyperkorticizmus, diabetes mellitus, hyperparatyreózu, hypoparatyreózu a hypogonadizmus. Hormóny ovplyvňujú rast a metabolizmus buniek muskuloskeletálneho systému a z toho potom vyplývajú aj klinické syndrómy, s ktorými sa stretávame v reumatológii (4, 5, 9, 13).

Cieľom práce bolo opísať reumatologické prejavy u pacientov s endokrinnými chorobami.

### CHOROBY ŠTÍTNEJ ŽĽAZY

#### Hypertyreóza

Pri hypertyreóze sa môžu vyskytovať nasledujúce reumatické syndrómy.

Tyreoidálna akropachia (nebolestivý opuch mäkkých tkanív prstov rúk a nôh) často s paličkovitými prstami a periostitídou. Akropachia sprevádza často úplne rozvinutý obraz Gravesovej—Basedowovej choroby s exoftalmom. Úplne rozvinutý príznak akropachie s paličkovitými prstami (clubbing) a periostózami, čo sa rádiologicky deteguje ako novotvorba periostálnej kosti, sa označuje ako sekundárna hypertrofická osteoartropatia. Periostózy sa pri hy-

perostóze najčastejšie nachádzajú na kostiach prstov rúk a môžu podmieňovať ich stlštenie.

Proximálna myopatia sa vyskytuje u 70 % pacientov, no intenzita jej klinických ťažkostí nemusí byť výrazná. Prejavuje sa svalovou bolestivosťou, pocitom stuhnutosť a niekedy kŕčmi.

Napokon sa môže zistiť osteoporóza v dôsledku zvýšeného kostného obratu. Tyreoidálne hormóny pôsobia na kost in vitro a in vivo stimuláciou osteoklastickej kostnej resorpcie a zvýšením kostnej remodelácie. Nie je jasné, či ovplyvňujú kostnú resorpciu priamo, alebo je ich účinok na osteoklasty sprostredkovaný cytokínmi. Hypogonadizmus, ktorý býva často komplikáciou neliečenej hypertyreózy, prispieva k rozvoju kostných zmien: u žien s Gravesovou—Basedowovou chorobou sa zistila znížená kostná denzita lumbálnej chrbtice (12). Antityreoidálna liečba viedla k vzostupu kostnej denzity po 12 mesiacoch aplikovania. Napriek rozporom v údajoch z literatúry možno konštatovať, že vyššie riziko vzniku osteoporózy majú pacientky v postmenopauze, ktoré sa liečia vysokými dávkami tyreoidálnych hormónov (karcinóm štítnej žľazy), a ženy s anamnézou hypertyreózy. Autoimunitné tyreoidálne syndrómy zahŕňujú Gravesovu—Basedowovu chorobu a Hashimotovu tyreoiditídu. Treba si uvedomiť, že tieto choroby sú spojené aj s inými reumatickými chorobami, ako je reumatoidná artritída, Sjögrenov syndróm, systémová skleróza, polymyalgia rheumatica, veľkobunková arteritída a relabujúca polychondritída. Tieto choroby sa často spájajú a majú úzku väzbu na haplotypy HLA B8 a DR3. Výskyt reumatoidného faktora a protilátok proti ds-DNA býva častý pri autoimunitnej tyreoiditíde. Vývoj autoimunitných chorôb štítnej žľazy sa zistil u pacientov so SLE, ktorá často býva spojená s orgánovými protilátkami proti štítnej žľaze. Autoimunitná tyreoiditída sa našla aj pri Sjögrenovom syndróme. Polymyalgia rheumatica alebo veľkobunková arteritída môže byť spojená s vývojom autoimunitnej choroby štítnej žľazy. Opísal sa aj výskyt Hashimotovej tyreoiditídy v hyperfunkčnej fáze s reumatoidnou artritídou, ale nie so systémovým lupus erythematosus alebo s ďalšími chorobami spojiva. Na druhej strane sama Hashimotova tyreoiditída môže mať aj v klinickom obraze zápalovú polyartritídu, ktorá neodpovedá na substitúciu hormónmi štítnej žľazy. Klinicky môže ísť o erozívnu artritídu s vývojom uzlov.

### Hypotyreóza

Pri hypotyreóze sa často vyskytuje artropatia, ktorá sa podobá reumatoidnej artritíde, artikulárnej chondrokalcinóze alebo synovitíde flexorov na ruke, ďalej sa vyskytuje syndróm karpálneho tunela a proximálna myopatia so svalovou hypertrofiou.

Klinická syndromológia pri artropatii je v rannej stuhnutosť, výskyte bolestí a opuchov kĺbov, ďalej dochádza k stlšteniu kĺbov, môže sa vyskytovať výpotok, najmä v ob-

lasti kolien a rúk. Opísali sa aj bolesti kĺbov a zápalová synovitída. Znakom je nezápalový charakter výpotku. Počet buniek pri analýze synoviálneho výpotku býva nižší ako 1000/mm<sup>3</sup>. Občas sa vyskytnú v synoviálnej tekutine kryštáliky kalciumpyrofosfátdihydrátu, ktoré sú uložené intracelulárne a extracelulárne, ale dosiaľ sa neopísali žiadne známky pseudodnavého záchvatu. Synoviálna biopsia preukazuje mierny zápal so stlštenou synoviálnou membránou. Na rádiograme kĺbov sa často zisťuje výskyt artikulárnej chondrokalcinózy. Súhrnne možno povedať, že v synoviálnej tekutine sa nachádza menej ako 1000 leukocytov na mm<sup>3</sup>, často s nálezom kryštálikov kalciumpyrofosfátdihydrátu a býva prítomná vysoká viskozita synoviálnej tekutiny. Hladiny celkového proteínu bývajú zvýšené v 50 %. Koincenciu hypotyreózy s pyrofosfátovou artropatiou publikovali roku 1982 Alexander a spol. (1). Zo 105 pacientov s pyrofosfátovou artropatiou malo 10,5 % hypotyreózu v porovnaní s 2,1 % pacientov s osteoartrózou. V klinickom obraze pri hypotyreóze bývajú najčastejšie postihnuté kolenné kĺby, no môžu byť postihnuté aj kĺby ruky, čo môže viesť k mylnej diagnóze reumatoidnej artritídy. Takto môže byť postihnuté zápästie, MCP a PIP kĺby. Ranná stuhnutosť trvá menej ako 30 minút a len v malom počte pacientov sú prítomné známky akútneho zápalu.

Častejším znakom postihnutia rúk je tenosynovitída flexorov a zhrubnutie ligamentum transversum, čo môže mať za následok vývoj syndrómu karpálneho tunela. Príčina vývoja syndrómu karpálneho tunela je multifaktoriálna. Spôsobuje ju jednak priamy tlak na nervus medianus, edém ligamentum transversum, flexorová tenosynovitída, infiltračia perineuria a endoneuria, ďalej neuronálna metabolická porucha v dôsledku hypotyreózy. Akroparestézie sú často dôležitým komponentom hypotyreózy a vyskytovali sa u 5 z 9 pacientov s artropatiou a hypotyreózou, čo svedčí o metabolickom účinku deficitu hormónov štítnej žľazy na nervovú funkciu. Veľa štúdií ukázalo, že syndróm karpálneho tunela, ktorý bol zapríčinený hypotyreózou, môže rýchlo ustúpiť po substitučnej liečbe hormónmi štítnej žľazy.

V diferenciálnej diagnostike môžu artrologické príznaky pri hypotyreóze napodobňovať syndróm polymyalgia rheumatica, ale pacienti s hypotyreózou majú normálnu alebo len mierne zvýšenú sedimentáciu červených krviniek. Zriedkavo sa môže vyskytovať aj sekundárna hyperurikémia ako dôsledok predpokladanej renálnej poruchy. Akútny dnavý záchvat sa však nepozoroval.

### Myopatia pri hypotyreóze

Postihnutie svalov môže byť charakteristickou súčasťou hypotyreózy. V klinickom obraze sa vyskytujú generalizované bolesti a stuhnutosť svalov. Proximálna myopatia sa môže klinicky podobáť polymyozitíde. V laboratórnom obraze sa môže vyskytovať mierne zvýšená hladina sérovej kreatínkinázy (CK) v dôsledku presakovania enzýmov zo

svalovej membrány, ale nie jej rozrušením, ako to býva pri zápalových myopatiách. Častým nálezom býva atrofia svalových vlákien II. typu, nezistili sa však zápalové zmeny. Elektromyografia preukazuje často nízke a skrátené akčné potenciály, zvýšený výskyt polyfázií a dlhšie pretrvávanie „inzerčnej“ aktivity. Môžu sa objaviť fibrilačné potenciály, ale sú menej časté.

Slabosť, svalová stuhnutosť a zvýšená hmotnosť svalovej hmoty u dospelých s myxedémom sa hodnotí ako Hoffmanov syndróm. Podobný stav bol opísaný aj u detí, býva často spojený so zvýšenou svalovou hmotou a nazýva sa Cohenov—Debre—Semelaigneho syndróm. Ďalej sa opísala myxedematózna pseudomyotómia, ktorá býva spojená so svalovou slabosťou a oneskorenou svalovou kontrakciou a relaxáciou. Elektromyogram neukázal vysokofrekvenčné výboje, ktoré sa pozorujú pri myotonických ochoreniach (myotóniách). Významnou klinickou črtou myopatickej hypotyreózy môžu byť kŕče, ktoré vedú k pseudotetanii.

### Hyperparatyreóza

Primárnu hyperparatyreózu charakterizuje hyperkalcémia pri nadprodukcii parathormónu z jedného alebo viacerých prístítnych teliesok.

Sekundárna hyperparatyreóza je dôsledkom dlhodobej, pretrvávajúcej stimulácie prístítnych teliesok nízkou hladinou sérového kalcia. Sprewádza stavy s chronickým zlyhaním obličiek, ako aj stavy spojené s malabsorpciou a malnutriiou.

Muskuloskeletálne prejavy spojené s hyperparatyreózou zahŕňajú bolesti kostí, tvorbu kostných erózií a cýst a patologické fraktúry. Súčasťou choroby sú často obličkové prejavy, predovšetkým obličkové koliky, nefrolitiáza a nefrokalcinóza s rôznym stupňom poškodenia obličkových funkcií. Ďalšie reumatologické manifestácie pri hyperparatyreóze sú nasledujúce: chondrocalcinosis articularis, artritída podobná reumatoidnej, azotemická artropatia, artropatia ramena, ruptúra šliach a kapsúl, uvoľnenie ligamentov, hyperurikémia. Na kostiach sa môže vyskytovať zvýšená resorpcia, osteoporóza a známky chondrocalcinózy. Môže sa vyskytovať proximálna myopatia. Muskuloskeletálne symptómy sa vyskytujú u 16 % pacientov s primárnou hyperparatyreózou. Je známe, že hyperparatyreóza a chondrocalcinóza sa často prekrývajú. Zo štúdií McCarthyho je známe, že 7,2 % pacientov s chondrocalcinózou má primárnu hyperparatyreózu (6). Opačne chondrocalcinóza sa opísala v rozsahu 18—40 pacientov s primárnou hyperparatyreózou a klinické známky atakov sa opísali len v rozsahu 1—10 % týchto pacientov. Ataky chondrocalcinosis articularis sú frekventné v prvé dni po paratyreoidektómii, to znamená vtedy, keď sérové kalcium klesne. Chondrocalcinóza však persistuje a jej ataky pokračujú.

Artropatiu opísali roku 1963 Bywaters a spol. (3) pri primárnej hyperparatyreóze a Rubin roku 1984 (11) pri se-

kundárnej hyperparatyreóze, v oboch prípadoch tieto prípady napodobňujú reumatoidnú artritídu. Artropatia napodobňuje reumatoidnú artritídu tak, že pacienti majú artikulárne prejavy na kolenách, zápästiach rúk a ramenách a rádiograficky známky erózií. Rádiografické zmeny sú však odlišné od zmien u pacientov s reumatoidnou artritídou. Pri hyperparatyreóze chýba synoviálna proliferácia a kĺbová štrbina je zachovalá. Často sa vyskytujú perikapsulárne kalcifikácie, erózie sú predilekčne na ulnárnej strane, no pri reumatoidnej artritíde je to radiálna strana. Ďalej sa zaznamenala reaktívna novotvorba kosti so znakmi osteoartrózy. Je potrebné uviesť si, že erózie sú výsledkom priameho efektu paratyreoidálneho hormónu na subchondrálnu kosť a nie synovitídy ako pri reumatoidnej artritíde. Pacienti s chronickým renálnym zlyhaním a sekundárnou hyperparatyreózou môžu mať známky klasických zmien renálnej osteodystrofie. Vyvíjajú sa erozívne zmeny, ktoré napodobňujú reumatoidnú artritídu. Títo pacienti majú epizódy subakútnej často symetrickej artritídy, ktorá postihuje MCP, PIP a kolenné kĺby. Opuch a stlštenie kolenných kĺbov sa pozorovali u 8 z 12 pacientov s erozívnymi zmenami. Erozívne zmeny sa nachádzajú najmä na MCP, DIP a PIP kĺboch, na ramenách, zápästiach a na kolenných kĺboch. V synoviálnom výpotku sa nachádza nízky počet bielych krviniek 50—1000/mm<sup>3</sup>. Žiadne kryštálky sa nezistili. Tretí typ artropatie, ktorý sa môže vyvinúť pri primárnej a sekundárnej hyperparatyreóze, je artropatia ramena, s intraartikulárnymi a periartikulárnymi eróziami hlavy humeru, bez kalcifikátov. Niektorí pacienti s rádiologickými zmenami nemali klinické symptómy. Účinok paratyreoidálneho hormónu na mäkké tkanivo, puzdro a ligamenty môže viesť k bolestivosti v miestach inzercie šľachy, ako aj k ruptúre šľachy a kĺbovej laxicite. Boli opísané početné kazuistiky so znakmi hyperurikémie a arthritis urica. Z ďalších klinických príznakov sa opísala neuromuskulárna choroba, subjektívne sa zistila svalová slabosť a únavnosť. Objektívne sa známky svalovej slabosti pozorovali len ojedinele. Pacienti majú symetrickú proximálnu myopatiu, väčšinou na dolných končatinách. Častým klinickým príznakom je celková únavnosť. Svalové enzýmy sú v norme a svalová biopsia ukazuje atrofiu II. typu často s neurogenným komponentom. Známky zápalovej myopatie nie sú prítomné. Elektromyografické nálezy poukazujú na myopatickú zložku (krátke polyfázické akčné potenciály s vysokou amplitúdou). Rýchlosť motorickej odpovede je v norme. Z ďalších neurologických nálezov býva prítomná hyperreflexia, fascikulácia jazyka, poruchy chôdze a parestézie. Pacienti so sekundárnou hyperparatyreózou majú podobný obraz. U pacientov s miernou asymptomatickou primárnou hyperparatyreózou sa nevyvíja svalová slabosť, ale pacienti majú svalové kŕče v 52 % a parestézie v 29 % prípadov. Rádiografické nálezy pri hyperparatyreóze sú nasledujúce:

1. kostná resorpcia:
  - a) superiostálna, intrakortikálna, endoperiostálna, subchondrálna, trabekulárna,
  - b) subligamentózna lokalizovaná, hnedé tumory;
2. kostná skleróza a periostitída, chondrokalcinóza.

Superiostálna resorpcia je dôležitým diagnostickým znakom hyperparatyreózy a veľmi často postihuje radiálnu časť II. a III. falangu. Hnedé nádory a artikulárna chondrokalcinóza sa vyskytujú pri primárnej, ako aj pri sekundárnej hyperparatyreóze. Osteoskleróza a periostitída sú menej časté. Hyperparatyreóza je spojená so zrýchlením straty kostnej hmoty a jej častou komplikáciou sú spontánne fraktúry. U pacientov s primárnou hyperparatyreózou býva pokles kostnej denzity lokalizovaný prevažne na kortikálnu kosť a v oblasti trabekulárnej kosti môže dôjsť paradoxne k jej vzostupu.

### Hypoparatyreóza

Základnou črtou hypoparatyreózy je spondylitída, no bez postihnutia sakroiliakálnych kĺbov. Ankylóza je sekundárna s extenzívnou kalcifikáciou paraspínálnych ligamentov (ligamentum longitudinale anterior et posterior). Opísalo sa zhrubnutie kalvy a jej osteoskleróza. Pacienti s pseudohypoparatyreózou a pseudopseudohypoparatyreózou majú navyše skrátenie metakarpálnych a metatarzálnych kostí, extenzívnu kalcifikáciu mäkkých tkanív, exostózy a tzv. deformitu tvaru luku.

### Akromegália

Akromegália je choroba zapríčinená nadprodukciou rastového hormónu, ku ktorej dochádza pri nádoroch hypofýzy. Rastový hormón spôsobuje charakteristické zmeny v spojivovom tkanive, predovšetkým v kostiach a kĺboch (artropatia pri akromegálii). Charakteristickou črtou choroby je zmena vonkajšieho vzhľadu pacienta, hlavne zmena črt tváre a rozšírenie a zhrubnutie rúk a nôh, zhrubnutie mäkkých tkanív, hirzutizmus, nadmerné potenie. Ďalej predčasný vývoj osteoartrózy, nadmerná tvorba chrupky, kyfóza a úžinové syndrómy periférnych nervov.

Výskyt artropatie pri akromegálii je pravdepodobne spôsobený nadmernou stimuláciou osteoblastov, fibroblastov, chondrocytov a svalových buniek rastovým hormónom. Kĺbové ťažkosti sa obyčajne objavujú neskôr po určení diagnózy základnej choroby (obyčajne o 10 rokov) a vyskytuje sa asi u 75 % pacientov. Najčastejšie sú postihnuté veľké kĺby (kolená, ramená). V popredí klinického obrazu sa vyskytuje ranná stuhnutosť. Opuchy kĺbov bývajú u menej ako polovice chorých. Častý je syndróm karpálneho tunela, ktorý je asi u polovice pacientov obojstranný. Môže sa vyskytovať bursitis olecranii alebo acromialis. Rádiologickým vyšetrením sa zistila hypertrofia chrupky, ktorá vedie k rozšíreniu kĺbových priestorov, hlavne v oblasti MCP kĺbov, kde priestor nad chrupkou môže dosahovať zväčšenie viac

ako 3 mm. Takisto sa pozorovalo rozšírenie distálnych článkov prstov, sezamoidné kostičky môžu byť hypertrofované. Z ďalších nálezov sa zistilo zhrubnutie podkožného väziva päty. Zhrubnutie u mužov nad 23 mm a u žien nad 21,5 mm sa považuje za abnormálne.

V diferenciálnej diagnostike je pri podozrení na akromegáliu potrebné vylúčiť obezitu, edém a myxedém.

Aj na chrbtici pri akromegálii sa môžu vyskytovať zmeny. Ide o zväčšenie medzistavcových priestorov, hlavne v lumbálnej krajine ako dôsledok stimulácie enchondrálnej kostnej formácie. Vyššie uvedená abnormalita vedie k uvoľneniu šlachového aparátu, čo má priamy vzťah k vývoju hypermobility v tejto oblasti. Uvoľnenie a rozšírenie stavcov je častejšie v torakálnej chrbtici, menej často v cervikálnej. Môže sa vyvíjať dorzálna kyfóza. Člnkovité deformity stavcov a ich zadného okraja sa pozorujú v lumbálnej oblasti. Na chrbtici sa vyskytujú aj predné a laterálne osteofyty. V pokročilejšom štádiu sa vyvíja kontinuálna deformita napodobňujúca difúznou idiopatickou skeletálnu hyperostózu (DISH).

Rádiologický obraz pri akromegálii spočíva v zahusťení mäkkých častí rúk, ďalej sa opísalo rozšírenie kĺbových priestorov, deformácia hlavičiek MCP a neskôr epifýz, zhrubnutie rozšírených terminálnych článkov, periostálna apozícia rúrovitých kostí. Hypostóza (kontinuálne zahusťenie spojené s úbytkom špongiózy) sa vyskytuje na metatarzálnych kostiach, na panvových kostiach najmä na hornom ráme a na článkoch prstov intrakortikálne rýhovanie svedčiacie o zvýšenom kostnom obrate. Rádiografické vyšetrenie kolenného kĺbu v kĺbovej dutine môže upozorniť na vákuový fenomén. Častý je vzostup kostnej denzity prítomný vo všetkých meraných oblastiach.

Neuropatia pri akromegálii môže vzniknúť v dôsledku kompresie zhrubnutého spojivového tkaniva, alebo nadmerným rastom kostí a sekundárnou ischemickou neuropatiou. Možný je aj priamy metabolický účinok rastového hormónu na nervové tkanivo.

Diferenciálna diagnostika: odlíšiť akromegáliu od iných chorôb nie je ťažké, podobné kostnokĺbové zmeny sa môžu vyskytnúť pri osteoartróze, hyperostóza sa môže vyskytnúť pri DISH, akromegáliu pripomínajúci syndróm sa môže zistiť aj pri pachydermoperiostóze.

Terapia je v kompetencii endokrinológa. Po adekvátnej liečbe sa môže zistiť zväčšenie Achillovej šľachy a môžu sa upraviť príznaky syndrómu karpálneho tunela. Degeneratívne zmeny sa môžu liečiť ako osteoartróza. Známky DISH sú ireverzibilné.

### Hypogonadizmus

*Osteoporóza spôsobená estrogénovým deficitom.* Estrogénny deficit, ktorý je charakteristický pre postmenopauzálnu obdobie, predstavuje najčastejšiu príčinu osteoporózy. Estrogény ovplyvňujú kosť viacerými mechanizmami. Zabra-

ňujú proresorpčnemu účinku viacerých faktorov (napr. parathormón, tyreoidálne hormóny, ťažké kovy) a inhibujú uvoľňovanie cytokínov z osteoblastov a periférnych monocytov. Nedostatok estrogénov zapríčiňuje nadprodukcii interleukínu IL-1 periférnymi krvnými monocytmi. Aj TNF (tumor necrosis factor) alfa zvyšuje kostnú resorpciu, zrejme priamou stimuláciou aktivity osteoklastov. IL-1 a TNF alfa majú kritickú úlohu v patogenéze kostných strát pri nedostatku estrogénov. Estrogény potláčajú aj produkciu IL-6, ktorá je indukovaná prostredníctvom IL-1 a TNF alfa. IL-6 je dôležitým stimulátorom osteoklastovej novotvorby. Estrogénne receptory sú exprimované na povrchu mononukleárných buniek, prekursoroch osteoblastov, osteoblastoch i osteoklastoch. Pri ich nedostatku stúpa produkcia IL-1, TNF alfa a IL-6, ale aj iných pôsobkov, ako je inhibičný faktor leukémie, ciliary neutrophilic factor, kardiotrofin-1 a iné.

Estrogény modulujú produkciu cytokínov a IL-1, IL-6 a TNF alfa stúpajú pri ich nedostatku. Estrogény súčasne stimulujú génovú expresiu rastového faktora TGF beta, ktorý je dôležitým mediátorom estrogénnej aktivity. TGF beta je anabolickým faktorom, ktorý inhibuje osteoklastickú novotvorbu. Estrogény regulujú aj produkciu prostaglandínov, ktoré ovplyvňujú tvorbu a účinnosť cytokínov.

Okrem uvedených priamych účinkov na kosť vedie nedostatok estrogénov aj k zásahu do rovnováhy kalciumfosfátového metabolizmu. Pri deficite estrogénov sa stupňuje osteoresorpcia, znižuje sa vylučovanie vápnika obličkami a zvýši sa absorpcia vápnika črevom prostredníctvom parathormónom stimulovanej produkcie  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Následný vzostup kalcémie spôsobuje pokles sekrécie PTH a vzostup sekrécie kalcitonínu. Tento dej vedie k poklesu osteoresorpcie, poklesu črevnej absorpcie a vzostupu vápnikovej exkrécie. Deficit estrogénov spôsobuje prostredníctvom účinku parathormónu vzostup koncentrácie fosfátov v krvi. Pokles koncentrácie PTH a vzostup koncentrácie fosfátov spôsobujú zníženie produkcie  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Všetky tieto adaptačné mechanizmy prispievajú k prehĺbovaniu primárneho kostného poškodenia v estrogénovo-deficitných stavoch.

Výskyt estrogénovodeficitnej (najčastejšie postmenopauzálnaj) osteoporózy je veľmi vysoký. Odhaduje sa, že biela žena má riziko, že bude mať zlomeninu osteoporotickej genézy počas svojho života v oblasti krčka femuru v 16 %, v oblasti chrbtice v 32 % a v oblasti predlaktia v 15 %. Biele ženy vo veku nad 50 rokov majú asi 40 % šancu, že do konca života utrpia osteoporotickú zlomeninu (9, 12). Estrogénna substitúcia (pri dôslednom rešpektovaní kontraindikácií) je patofyziologicky kauzálnym a maximálne efektívnym spôsobom liečby postmenopauzálnaj osteoporózy (2, 8, 9).

*Osteoporóza spôsobená androgénovým deficitom.* Výskyt osteoporózy u mužov je zrejme vyšší, ako sa doteraz

predpokladalo. Asi 13—15 % mužov vo veku nad 65 rokov má osteoporózu a vo viac ako 50 % ide o sekundárnu osteoporózu pri známom ochorení.

Nedostatok estrogénov je jednou z najčastejších príčin sekundárnej osteoporózy. Vzťahy androgénov a vzniku osteoporózy u mužov nie je natoľko kauzálny ako vzťah estrogénov a osteoporózy u žien. Testosterón má priamy stimulačný vplyv na tvorbu a aktivitu osteoblastov, o čom svedčí nález androgénnych receptorov na ich povrchu. Deficit testosterónu môže redukovať aj sekréciu kalcitonínu a syntézu kalcitriolu. Viaceré novšie štúdie zdôrazňujú význam deficitu estrogénov pri vzniku osteoporózy u mužov. Mechanizmus ich antiresorpčného efektu je identický ako u žien.

Manifestný hypogonadizmus je menej častý ako mierna insuficiencia v sekrécii androgénov. Fyziologicky klesá novotvorba testosterónu vo veku nad 50 rokov. Pokles však nie je natoľko pregnantný ako pokles estrogénov u žien v období menopauzy. Na hypogonadizmus môže upozorniť už dôkladná anamnéza (sexuálny život, frekvencia holenia) a klinické vyšetrenie (veľkosť testes, ochlpenie).

Laboratórne potvrdenie diagnózy umožní nález zvýšenej hladiny luteinizačného hormónu (LH) a často aj nález znížených hladín voľného alebo celkového testosterónu.

Kauzálnou terapiou je v tomto prípade substitúcia androgénymi preparátmi (7, 10).

*Hyperkorticismus a diabetes mellitus.* Reumatickým komplikáciám oboch týchto častých ochorení sa v časopise *Rheumatologia venovali samostatné práce* (Philipp a spol. — DM, *Rheumatologia* 13, 1999, č. 2, s. 73—80; Payer a Killinger — Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza, *Rheumatologia* 11, 1997, č. 4, s. 225—227).

## LITERATÚRA

1. Alexander, G.M., Dieppe, P.A., Doherty, M., Scott, S.G.I.: Pyrophosphate arthropathy: a study of metabolic associations and laboratory data. *Ann Rheum Dis*, 41, 1982, s. 337—381.
2. Borovský, M.: Hormonálna substitúcia v postmenopauze. *Prak Gynec*, 2, 1995, č. 1, s. 11—14.
3. Bywaters, E.G.L., Dixon, A.S.J., Scott, J.T.: Joint lesions of hyperparathyroidism. *Ann Rheum Dis*, 22 1963, s. 171—187.
4. Hrnčíř, Z., Bradna, P., Dvořák, Z., Vižda, J., Malířová, E.: Abnormality funkčních testů štítné žlázy u systémových nemocí pojiva. *Rheumatologia*, 11, 1997, č. 3, s. 117—120.
5. Maddison, P.J., Isenberg, B.A., Woo, P., Gloss, D.N.: Oxford Textbook of Rheumatology. 1993.
6. McCarty, D.J., Silcox, D.C., Coe, F.: Diseases associated with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition. *Amer J Med*, 56, 1974, s. 704—714.
7. Orwoll, E.S., Klein, R.F.: Osteoporosis in men. *Endocrine Rev*, 16, 1995, s. 87—116.
8. Payer Jr., J.: Význam hormonálnej substitučnej liečby v prevencii a liečbe osteoporózy. *Slovakofarma Rev*, 8, 1998, č. 3, s. 93—96.

9. Payer Jr., J., Killinger, Z.: Osteoporóza pri endokrinných ochoreniach. S. 128. In: Spustová, V.: Osteoporóza. Bratislava, SAP 1998.
10. Payer Jr., J., Killinger, Z., Takácsová, M., Sládeková, K., Ondrejka, P., Kratochvílová, H.: Význam androgénov a rastového hormónu pri vzniku osteoporózy. Osteol Bull, 4, 1999, č. 2, s. 40—43.
11. Rubin, L.A. et al.: Erosive azotemic arthropathy. Arthr Rheum, 27, 1984, s. 1086—1094.
12. Solomon, B., Wartofsky, L., Burman, D.: Prevalence of fracture in postmenopausal women with thyroid disease. Thyroid, 3, 1993, č. 1, s. 17—23.
13. Trnavský, K., Dostál, C. et al.: Klinická revmatologie. Praha, Avicenum 1990.

Do redakcie došlo 19.4.1999.

Adresa: Prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc., VÚRCH, Nábr. I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko

## *JUBILEUM*

### **PRIMÁR MUDr. JAROSLAV NAVRÁTIL JUBILUJE**

V júni 1999 sa nestor českej a slovenskej reumatológie primár MUDr. Jaroslav Navrátil dožil požehnaných 85 rokov pri plnej duševnej sviežosti. Pre staršiu generáciu reumatológov predstavuje primár Navrátil odborníka s hlbokými znalosťami, ktorý sa v svojej dobe mnohými publikáciami a prednáškami zaradil medzi najlepšie osobnosti nielen českej a slovenskej, ale aj európskej reumatológie. Legendárnymi sa stali reumatologické podujatia v Kyjove, ktoré jubilant sám organizoval. Vynikali vysokou vedeckou úrovňou a v pamäti všetkých účastníkov ostali

i spomienky na spoločenské posedenia pri cimbálovej muzike a skvelom vítku z jubilatovej vinice.

Primár Navrátil je osobnosťou čistého srdca, zbožnej mysle a zdrojom životnej múdrosti.

Vážený kolega, drahý Jaroslav, prajeme Ti do ďalších rokov dobrého zdravia, hojnosť Božieho požehnanie a spokojnosti v kruhu Tvojich drahých.

Prof. MUDr. J. ROVENSKÝ, DrSc.

Doc. MUDr. H. TAUCHMANNOVÁ, CSc.