

ENDOKRINOLOGIE STÁRNUTÍ

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

Endokrinologický ústav, Praha

Autor podává stručný souhrn nejdůležitějších endokrinních změn, které provázejí stárnutí. U muže je klíčová osa hypotalamus-hypofýza-testes, jejíž snížená výkonnost vede k relativnímu poklesu androgenů. U žen s dozíváním reprodukční funkce ovarií vyhasíná i v nich lokalizovaná tvorba estrogenů, ale i androgenů. Poklesem androgenního zásobení je také oslabován již tak snížený potenciál sekrece růstového hormonu a podobně je tomu i u melatoninu. Speciální roli hraje nadledvinová kůra, která zásobuje organismus glukokortikoidy v podstatě ve stejné míře jako v období reprodukčního optima, ale nadledvinové androgeny, zejména dehydroepiandrosteron se svou pestrou škálou příznivých účinků na metabolismus, vykazují výrazný pokles s narůstajícím věkem. Suplementace chybějícími hormony je schopna v pozoruhodné míře zmírnit známky symptomů menopauzy resp. andropauzy, somatopauzy a adrenopauzy, ale bezpečněji v ošetření endokrinosenescence je ve větší šíři zatím zavedena jen léčba estrogeny.

Klíčová slova: stárnutí, andropauza, somatopauza, adrenopauza, androgeny, testosteron, dehydroepiandrosteron.

ENDOCRINOLOGY OF AGING

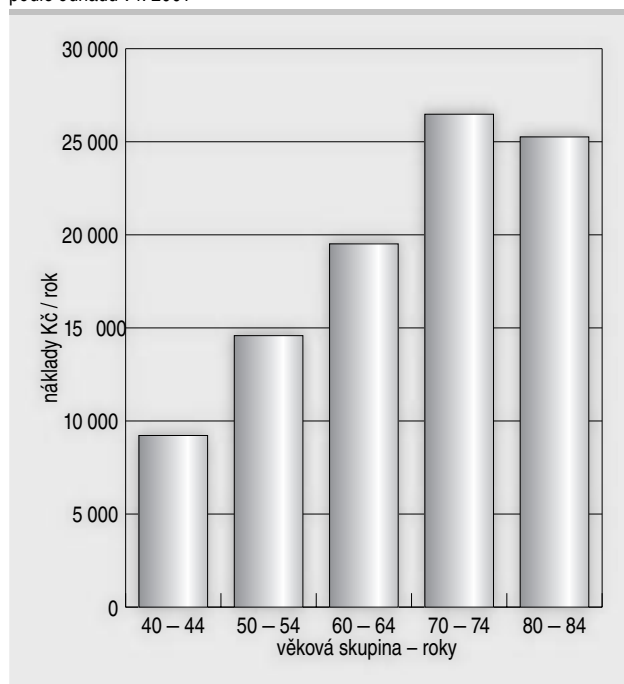
The most important endocrine events typical for aging men are reviewed. The axis hypothalamus-hypophysis-testis and its reduced efficiency, which causes a relative androgen decline in the elderly men, plays a key role. The reduced androgen potential is combined with a decreased secretion of growth hormone as well as the production of melatonin in the pineal gland. A special situation occurs in the adrenal cortex which provides the organism with glucocorticoids in an amount nearly identical as in the optimal reproductive age, whereas the adrenal androgens, esp. dehydroepiandrosterone shows a dramatic decline in the elderly men and so are reduced the benefits elicited by this steroid. The supplementation of the declining hormones is able to ameliorate the multifactorial signs and symptoms of the aging endocrine systems to a considerable degree.

Key words: aging, andropause, somatopause, adrenopause, androgens, testosterone, dehydroepiandrosterone.

Trend rostoucího podílu starších ročníků na celkové populaci je běžný ve všech vyspělých zemích Evropy i Severní Ameriky. Je tomu tak i v České republice: např. muži nad 70 let u nás v r. 1998 představovali 9,1 % mužské populace a střední délka života byla u nich 71 let, zatímco v r. 1990 ještě pouze 67 let (29). Z tohoto trendu narůstající střední délky života v posledních letech lze extrapolovat, že na konci příštího desetiletí budou naši mu-

ži dosahovat středního věku kolem 75 let (a ženy více než 80 let) a výrazně se zvýší relativní poměr neproduktivní části populace. Zvýšením průměrného věku naroste i počet osob postižených nemocemi provázejícími stáří, zejména onemocněními cerebrovaskulárními, kardiovaskulárními a respiračními, demencemi a diabetem. Již nyní kolem dvou třetin mužů starších 70 let trpí onemocněním prostaty, každý druhý hypertenzi, každý čtvrtý diabetem nebo alespoň porušenou glukózovou tolerancí a každý desátý depresí. Všechna tato onemocnění mají výraznou patogenetickou složku v stárnoucím endokrinním systému. Poměrně značná část těchto onemocnění pak vede ke ztrátě soběstačnosti, k nepohyblivosti nebo k nutnosti dohledu nad takto postiženými osobami a stává se těžkou zátěží nejbližšího pacientova okolí i celospolečenským problémem ekonomickým (obrázek 1). Pro zlepšení těchto výhledů stojí před společností řada úkolů a závažný po-

Obrázek 1. Náklady VZP na pacienta v jednotlivých věkových kategoriích podle odhadu v r. 2001



Tabulka 1. Změny hormonálních hladin v průběhu stárnutí

vzestup	pokles	beze změny
PTH	IGF, GH	kortizol
FSH	DHEA	estrogeny (u mužů)
ANF	aldosteron, PRA	
vasopresin (nebo bez změny, snížení v noci)	T3	
inzulin	kalcitonin	
TSH (jako projev subklinických hypotyreóz)	D-vitaminy	
	testosteron	
	glukagon	
	prolaktin	
	TSH (nebo bez změny)	

díl z nich náleží medicíně. Ona může pomoci, aby léta na konci života byla co nejméně poznamenána morbiditou a probíhala v co největší pohodě. Proto také lékařská věda této problematice věnuje v poslední době značnou pozornost a objevují se i nové pojmy pro tuto oblast jako anti-aging medicine, involuční lékařství nebo užší pojmy jako endokrinosenescence, imunosenescence.

Biologické stárnutí a morbidita se sice prolínají velmi těsně a jsou na sobě vzájemně závislé, ale jsou to dva samostatné děje. Ať už podle různých teorií je stárnutí výsledkem programovaných pochodů v organismu, nebo důsledkem náhodných dějů na úrovni opotřebování molekul a součástí buňky, je vždy provázeno i významnými změnami řídicích soustav: nervové, imunitní i endokrinní. Endokrinní změny, které pak dále humorálně ovlivňují téměř všechny tělesné funkce, hrají v celém ději stárnutí významnou roli.

Endokrinní soustava prochází v průběhu stárnutí mnoha změnami, které je nutno považovat za fyziologické. Hladiny některých hormonů nápadně klesají, jiné stoupají, nebo se nemění, jako např. kortizol nebo estrogeny u mužů (tabulka 1).

Tyto posuny hladin hormonů mají za následek orgánové a funkční změny, projevující se zejména relativním hypogonadizmem a hypovirilizací, osteoporózou, oslabením svalstva a síly, ale také hypodipsii, endokrinně modifikovanými kardiovaskulárními poruchami a hypertenzí, obezitou a poruchami metabolismu glycidů a změněnou stresovou reakcí (22). Na určitém stupni těchto změn je však nutno uvažovat o skutečných endokrinopatiích.

Endokrinopatie vyššího věku

Snížená funkčnost daná stářím přecházející do zřetelného klinického onemocnění se týká zejména dvou endokrinních systémů: pankreatického řízení metabolismu sacharidů a osy hypothalamus-hypofýza-štítná žláza.

Porušenou glukózovou toleranci nebo přímo diabetes lze zjistit asi u 40 % osob ve věku 65–74 let a u 50 % jedinců starších 80 let. Z toho téměř polovina těchto poruch zůstávala nerozpoznána (14). Ti všichni jsou ohroženi zvýšeným rizikem rychlejšího rozvoje sekundárních komplikací, zejména makrovaskulárních. Změny v endokrinním pankreatu, inzulinových receptorech a postreceptorových dějích ve spojení s běžnými změnami vlastního stárnutí jsou kritickými složkami endokrinologie stárnutí. Kromě relativně snížené sekrece inzulinu beta-buňkami pankreatu, zvýšené periferní rezistence na inzulin přispívá k narušení metabolismu glukózy i fyzická nečinnost, nevhodné stravovací návyky a zmožnění abdominálního tuku. Léčba diabetiků starších věkových kategorií je náročná a nákladná, zvláště tam, kde již nestačí dieta, fyzická aktivita nebo perorální antidiabetika a je nutno zahájit inzulinovou terapii.

U starších osob jsou četné také tyreopatie. Subnormální koncentrace kolujícího tyroxinu a/nebo zvýšené hladiny tyreotropního hormonu (TSH) se zjišťují u 5–10 % star-

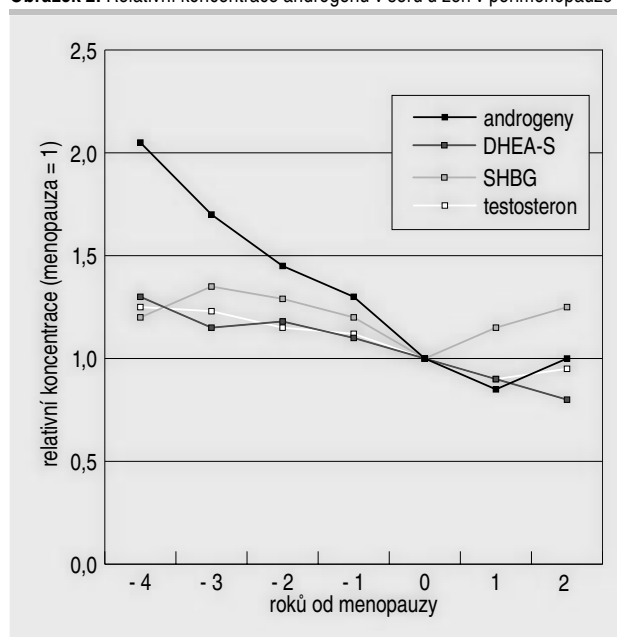
ších žen (17). Příčinou většiny tyreopatií ve stáří jsou autoimunní procesy a jsou tedy spíše výrazem morbidity než fyziologického doprovodu stárnutí. Normální stárnutí je doprovázeno spíše poklesem hypofyzární sekrece TSH, ale zejména zpomalením periferní transformace tyroxinu de-jodázami na trijodtyronin. Postupný pokles trijodtyroninu s rostoucím věkem bez změn hladin tyroxinu je důležitý proto, že trijodtyronin je vlastním efektozem aktivity připisované hormonům štítné žlázy v periférii. Pokles trijodtyroninu s věkem probíhá však většinou v širokém rozmezí jeho referenčních koncentrací a není zatím jasné, zda se významněji podílí na funkčních změnách během stárnutí, stejně jako není vyřešena otázka, zda jeho suplementace přináší zřetelný benefit, dokonce i u zřejmé subklinické hypotyreózy.

Další tři endokrinní systémy mají prokazatelný pokles tvorby nebo sekrece svých charakteristických hormonů během stárnutí, a to i u zcela zdravých jedinců, a tyto změny jsou proto považovány za fyziologické. V analogii s fyziologickou ženskou menopauzou bývá někdy obdobný stav s poklesem funkce gonád u mužů označován jako andropauza, snížení produkce somatotrofního hormonu a růstových faktorů jako somatopauza a snížení některých funkčních složek adrenální funkce jako adre-nopauza.

Andropauza

Ani u žen nedochází při vyhasnutí reprodukční funkce ovaria k zlomovému snížení jejich endokrinní funkce, tj. produkce estrogenů a androgenů (obrázek 2). Ještě méně nápadné je snižování funkčního potenciálu endokrinní testikulární sekrece. Na rozdíl od žen nedochází u mužů k projevům důsledku poklesu některých hormonů v krátkém časovém úseku, ale jde o děj kontinuální a pozvolný (obrázek 3). Proto také není název andropau-

Obrázek 2. Relativní koncentrace androgenů v séru u žen v perimenopauze



za - i když je často používán - považován za zcela přesný (20, 27) a ve světové literatuře se prosazuje termín ADAM resp. PADAM (androgen decline in aging male resp. partial androgen deficiency of aging men), které lépe vystihují skutečnost, že pokles hladin androgenů je poněkud typický, nikoli však konstatními příznaky (tabulka 2), připisovanými převážně relativnímu androgennímu deficitu. Ten je obvykle definován biochemicky hladinami celkového testosteronu pod 11 nmol/l resp. volného testosteronu pod 220 pmol/l. Takovýto pokles je zaznamenáván u více než 25 % mužů nad 75 let (27) (obrázek 4). Je však třeba zdůraznit, že plných 20 % mužů v této věkové skupině je naopak vybaveno v tomto smyslu výborně a disponuje hladinami testosteronu v horním kvartilu hladin mladých mužů. Zdá se, že právě tato skupina je geneticky lépe vybavena a že se u nich uplatňuje gen pro dlouhověkost zpomalující apoptózu. Pro většinu mužů však platí, že roční pokles celkového testosteronu ve věkové skupině 30-70 let je 0,4 % a volného testosteronu 1,2 % za rok. To koreluje i s údaji o výskytu impotence podle Massachusetts

Tabulka 2. Příznaky androgenního deficitu

virilita	snížená vitalita úbytek svalové hmoty prořídnutí pohlavního ochlupení abdominální obezita
sexualita	snížené libido omezení sexuální aktivity slabší erekční funkce slabá ejakulace snížený objem ejakulátu
vazomotorické a nervové příznaky	návaly horka epizodické pocení nervozita insomnie
poruchy nálady a kognitivních funkcí	podrážděnost nebo letargie zeslabený pocit spokojenosti nedostatečná motivace, nízké sebevědomí snížená duševní energie příznaky deprese, pocit strachu problémy s krátkodobou pamětí

Tabulka 3.

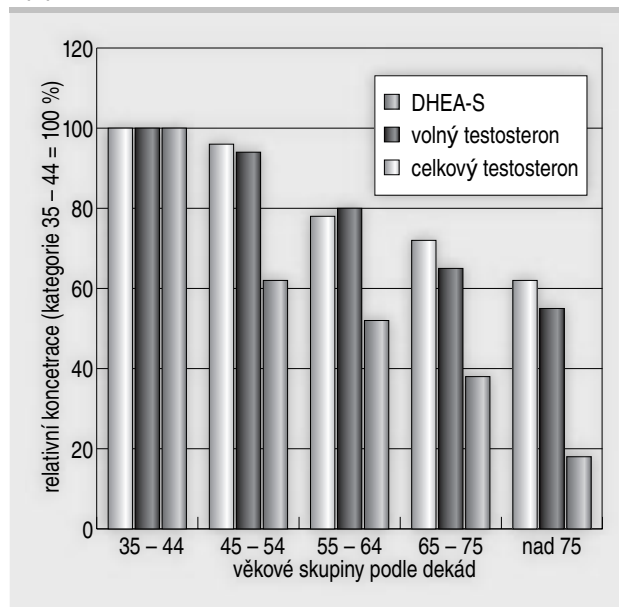
Morfologické testikulární změny při ADAM
• snížení velikosti a váhy testes • snížení počtu Leydigových buněk, jejich vakuolizace a ukládání lipofuscinu • aterosklerotické změny testikulárních cév • degenerace semenotvorných kanálků • porucha zrání spermií, změny jejich morfologie • ztlustění bazální membrány • snížení počtu Sertoliho buněk
Změny v zásobení sexuálními hormony při ADAM
• pokles hladiny testosteronu • zvýšení SHBG • pokles biologicky dostupného a volného testosteronu • (malý) pokles dihydrotestosteronu • pokles androstendionu, DHEA a DHEA-S • minimální změny estrogenů • LH v normě, utlumená odpověď LH na GnRH • snížení inhibinu a zvýšení FSH

Male Aging Study, která je ve věku 40 let u 5 %, ale v 70 letech již u 15 % mužů.

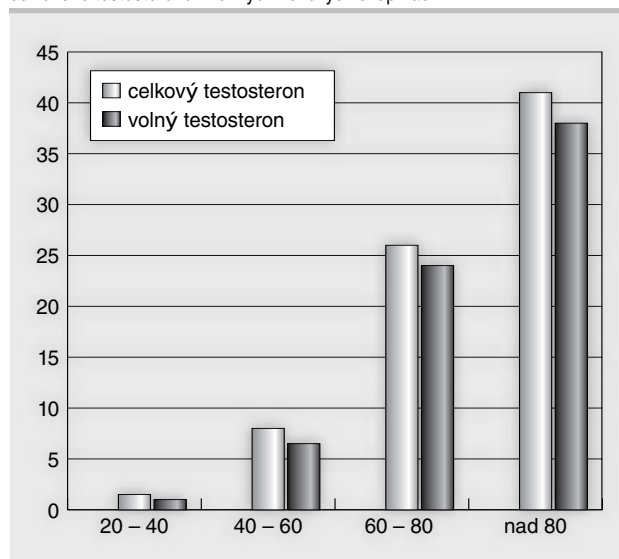
Mužská reprodukční soustava je přitom postižena řadou morfologických a biochemických změn, které však jsou do značné míry diskretní a neodchylují se příliš nápadně od normy mladších mužů. Některé testikulární morfologické změny a hormonální posuny uvádí tabulka 3. Nejzřetelnější změny jsou patrné v hypotalamo-hypofyzární regulaci endokrinní činnosti Leydigových buněk a v jejich sekretorické činnosti, ale stárnutí, a to již dokonce od asi 35. roku věku, lze pozorovat i na počtu a funkci Sertoliho buněk (1).

Pro orientaci, zda subjektivní potíže mohou být známkou skutečného deficitu androgenů, může sloužit dotazník, vypracovaný na Univerzitě v St. Louis. (tabulka 4), který je jedním z mnoha podobných.

Obrázek 3. Věková závislost koncentrací jednotlivých androgenů v séru mužů



Obrázek 4. Relativní zastoupení mužů se subnormální koncentrací volného a celkového testosteronu v různých věkových skupinách



Pro nápravu důsledků relativního androgenního deficitu se samozřejmě nabízí použití podobně jako u žen hormonální substituční terapie, v tomto případě androgeny. Z uvedených potíží vyvolaných hypoandrogenémií upravuje suplementace testosteronem alespoň částečně libido, svalovou sílu, paměť, některé parametry kardiovaskulárního systému a pocit pohody, může však také zhoršovat agresivitu, spánkovou apnoe, retenci vody, vyvolávat gynekomastii nebo nežádoucí polycytémii signalizovanou zvýšením hodnot hematokritu. Nadto se na nejistém terénu pohybujeme tam, kde je přítomna benigní hyperplazie prostaty a ta je u starších mužů běžnou potíží.

Léčba androgeny byla vlastně anticipována již staroindickými vědci nebo Pliniem, který doporučoval požívání varlat, v r. 1889 Brown-Séquard si sám injikoval testikulární extrakt a v r. 1920 Voronov počítal bohatým starým pánům transplantaci opičích varlat částkou 5 000 USD. Poté co se podařila syntéza čistého testosteronu (byla za ni udělena Nobelova cena za rok 1939) bylo už jen otázkou času, kdy bude androgenní terapie aplikována u stárnoucích mužů. Stalo se tak v r. 1940, kdy ji použili Thomas a Hill a v r. 1944 Heller a Myers už provedli kontrolovaný pokus na 20 mužích. Dnes je testosteron nejen obecně přijímán jako hormon, jehož deficit je správně korigovat suplementací, ale který je také často pro své především anabolické působení zneužíván (11). Cíle je možno dosáhnout i podáním méně účinných androgenů, např. dehydroepiandrosteronu, jak je dále uvedeno v oddíle o adrenopauze.

K nápravě prokázaného relativního deficitu androgenů může dnes pomoci terapie testosteronem, ať již perorálně undekanoátem, injekčně směsí esterů nebo nejraději transdermálně, přičemž cílem by mělo být udržet hladinu kolutujícího testosteronu v dolní polovině normálního rozmezí. Léčba má být dlouhodobá. Kontrola prostaty (prostatický specifický antigen, vyšetření per rectum nebo ultrazvukem) a hematokritu by měla být pravidlem.

I když deficit androgenů hraje v andropauze klíčovou úlohu, je třeba počítat i se změnami v jiných endokrinních funkcích. Důležité jsou významné negativní posuny v sekreci růstového hormonu a růstových faktorů, v sekreci melatoninu, ve funkci nadledvin a sekreci androgenních prekurzorů, ve funkci štítné žlázy, endokrinního pankreatu, v hladinách leptinu a dalších hormonů řídících energetický metabolismus a hormonů zasahujících do vodního a minerálního hospodářství, včetně obratu vápníku.

Somatopauza

Sekrece růstového hormonu vykazuje v průběhu stárnutí pokles asi o 14 % za dekádu, takže ve věku 70 let se udává, že tvoří jen pětinu optimální sekrece zjišťované ve 30 letech. Ve stáří se snižuje i jeho pulzová sekrece v amplitudě i frekvenci a důsledkem je i snížení produkce růstových faktorů, zejména IGF-I, které však na exogenně podávaný růstový hormon reagují zcela normálně.

Do produkce růstových faktorů ovšem zasahuje i snížené zásobení androgeny a do jejich periferního působení i změny vazebných proteinů spojené se stárnutím. Nižší potenciál růstových působků směřuje ke snížení celkové výkonnosti, ke snížení svalové síly a ke sklonu k obezitě, k poklesu výkonnosti kardiovaskulárního systému, CNS i imunitního systému (2, 18). Nakolik však může substituce růstovým hormonem nebo dokonce IGF-I zabránit některým příznakům nedostatečnosti, není jednotně nazýváno. Objevily se dokonce experimentální doklady o možnosti urychlení stárnutí těmito hormony (4) a není také zcela bezpečně známo, zda nemohou stimulovat některé rozhodující mechanismy pro proliferaci tkání, ať už benigní nebo maligní, zejména v prostatě (26). Metabolické důsledky nedostatku růstového hormonu jsou uvedeny v tabulce 5. Většinu poznatků o komplikacích při substituci růstovým hormonem máme ovšem z léčby patologického deficitu u dětí a dospělých s vrozeným nebo získaným deficitem růstového hormonu. Proti těmto stavům se u relativního nedostatku růstového hormonu v průběhu stárnutí doporučuje dávkování rekombinantního somatotropinu jen asi v množství odpovídajícím jedné desetinné dávky užívané u klasické nedostatečnosti. Ve stadiu klinického výzkumu je také substituce rekombinantním růstovým faktorem IGF-I nebo sekretagogy somatotropinu, jako je hexarelin apod.

Melatonin a jeho deficit

I když nepanuje obecný souhlas s hypotézou, že snížení koncentrace melatoninu je obecnou charakteristikou stárnutí nezatiženého nemoci, je substituce melatoninem běžně doporučována jako užitečný nástroj k zvládnutí pestrých spánkových poruch ve stáří (7, 30). Melatonin se účastní regulace biorytmů, gonadálních funkcí, indukce spánku, snad i pochodů stárnutí a modulace některých imunitních obranných reakcí. Je účinným antioxidantem a v pokusech na hlodavcích zpomaloval růst experimentálních nádorů. Usnadňuje penetraci různých působků buněčnou membránou a je významným likvidátorem radikálů. Je také faktorem ovlivňujícím stav kůže a kožních adnex, na kterých se známky stárnutí projevují zvláště nápadně (8). Protože po-

Tabulka 4. Zkrácený dotazník k zjištění androgenního deficitu u starších mužů podle Univerzity v St. Louis

Kladná odpověď na otázky 1 nebo 7 nebo tři jiné kladné odpovědi jsou důvodem k dalšímu vyšetření androgenního deficitu
1. Pokles libida?
2. Pokles energie?
3. Pokles síly nebo vytrvalosti?
4. Snížení tělesné výšky?
5. Pokles pocitu životní pohody?
6. Smutek nebo nářky?
7. Slabší erekce?
8. Snížení schopnosti a uspokojení ze sportu?
9. Ospalost po obědě?
10. Snížení pracovní výkonnosti?

kles melatoninu vede ke snížení testosteronu, je nesnadné určit, zda některý z účinků melatoninu není jen následným jevem změn sexuálních hormonů. Je jistě pozoruhodné, že v experimentu bylo možno zvýšit produkci melatoninu epifýzou podáváním dehydroepiandrosteronu (24).

Nadledviny a adrenální androgeny – adrenopauza

Někteří autoři přikládají zásadní úlohu v regulaci některých metabolických a imunitních funkcí poměru dvou nejhojnějších produktů kůry nadledvin: kortizolu s jeho glukokortikoidním účinkem a dehydroepiandrosteronu (DHEA), resp. jeho sulfátu (DHEA-S). Působení dehydroepiandrosteronu byla značná pozornost v experimentu i v klinice věnována od doby, kdy byl označen jako „hormon mládí“ (9, 21, 28). Jeho hladiny klesají s věkem. U mužů mezi 70.–80. rokem poklesne jeho hladina o plných 20 %, tedy mnohem významněji než hladiny androgenů, jejichž prekurzorem v periférii může DHEA být (obrázek 5). Připisuje se mu kardioprotektivní, antikancer-

Tabulka 5. Důsledky fyziologického výpadu somatotropních funkcí (podle (10))

morfologické změny	Snížení lipolýzy, zvýšení obsahu tuku nejen viscerálně, ale i v podkoží na břiše, nepravá gynemastie. Menší viscerální orgány. Snížení beztukové tělesné hmoty – kolem 7–8 % – především stehenní svaly. Osteopenie až osteoporóza, snížená kostní remodelace, vyšší výskyt fraktur? Naopak nižší výskyt chondropatií (osteoarthritis). Poruchy syntézy kolagenu zvláště typu III (tenká, vrásčitá kůže zvláště v obličejí) podobně jako u hypopituitarizmu.
fyzická výkonnost	Přestože nejsou specifické histologické alterace svalových vláken, je nízká izometrická kontraktilita (nižší svalová hmota, odchýlný metabolismus svalové tkáně a defekty v neuromuskulární aktivaci).
kardiovaskulární změny	GH a IGF-1 receptory byly nalezeny v myokardu: jejich exprese je dána indukcí GH, ale i volumovou a tlakovou zátěží. Úbytek hmoty myokardu zvláště levé komory, snížení ejekční frakce a tendence k arytmiím je hlavně u nedostatečnosti růstového hormonu (GHD), jejíž terapie byla při dosažení dospělosti ukončena. U získané formy nedostatečnosti se naleznou spíše sekundární subklinické změny, snížení celkové tělesné vody, hypovolemie, zvýšená periferní cévní rezistence.
metabolické abnormality	Zvýšený celkový cholesterol, LDL cholesterol, apolipoprotein B, Lp(a)? častá inzulinová rezistence, zvýšení volných mastných kyselin. Nižší klidový energetický výdej (nižší beztuková tělesná hmota, nižší konverze tyroxinu na trijodtyronin). Snížení renálního průtoku, glomerulární filtrace, zvýšená natriuréza.
psychické a sociální alterace	Porušené vnímání kvality života („well-being“) – nepřiměřený pocit zhoršujícího se somatického stavu a zdraví, snížená vitalita, emoční labilita, depresivní ladění, poruchy spánku, zhoršená koncentrace a paměť. Sociální důsledky: zhoršené sociální uplatnění a problémy v partnerských vztazích.

rogenní, antiobezitní, osteoprotektivní a antidiabetogenní působení. Snad je jeho účinek zčásti zprostředkován i jeho metabolity s výraznými imunomodulačními schopnostmi (10) a s účinností ergosteroidů, steroidních hormonů napodobujících účinek tyroidálních hormonů (15). Nadledvina odpovídá na stresovou stimulaci ACTH zvýšením výdeje kortizolu a snížením DHEA(S). Ve stáří klesá produkce DHEA-S, ale sekrece kortizolu zůstává zachována (13, 23). Svým účinkem v CNS se dehydroepiandrosteron řadí k neurosteroidům, a to svým modulačním působením na GABA_A receptorech a NMDA receptorech. Takto se zřejmě podílí i na posílení kognitivních funkcí.

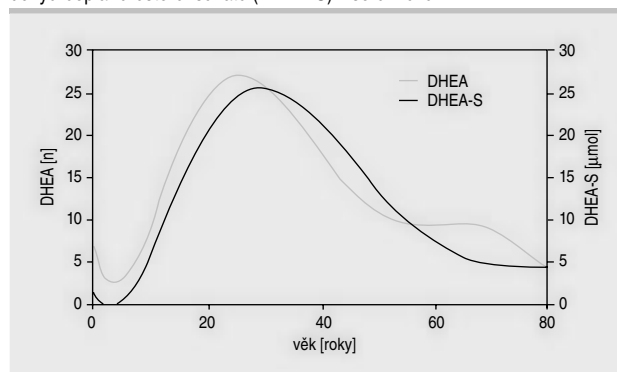
Mechanismus antikancerogenních, antiobezitních, imunomodulačních a antidiabetogenních účinků DHEA(S) není přesně znám. Uváděny bývají čtyři možné cesty (28). Prvá je založena na inhibičním účinku DHEA na savčí glukozo-6-fosfát dehydrogenázu. Chybí-li tato inhibice, otvírá se cesta do pentozového cyklu a zvyšuje se tvorba NADH. Nadměrná nabídka NADPH je pak klíčem k obezitě. Druhá cesta spočívá v indukci peroxizomů a enzymů asociovaných s peroxizomy. Třetím vysvětlením je mechanismus podobný vlivu omezení nabídky potravy jako energetického substrátu. Do této souvislosti je uváděn i radioprotektivní účinek DHEA, o jehož studii se zasloužil Šonka (25), který je ve světové literatuře stále hojně citován. Konečně se uvažuje o uplatnění antiglukokortikoidního účinku DHEA, který však neprobíhá cestou kompetice tohoto steroidu s glukokortikoidy na receptorech pro glukokortikoidy.

Dnes se považuje i dlouhodobá léčba dehydroepiandrosteronem v denní dávce 25–50 mg, nejlépe perkutánně, ale i per os, za prostou jakýchkoli nežádoucích vedlejších účinků (16) a za přínosnou pro imunitní stav, pro pocit životní pohody a pro stav kůže (hydratace, výška epidermis, produkce mazu, pigmentace) i zlepšení libida, kostního obratu a některých biochemických ukazatelů (lipidy, glycidový metabolismus) (5).

Štítná žláza

U starších mužů byly prokázány nižší hladiny trijodtyroninu a TSH, zůstávají však v zásadě v normálním rozmezí. Produkce i degradace trijodtyroninu klesá asi o 30 % a koncentrace trijodtyroninu v krvi bývá mírně

Obrázek 5. Věková závislost koncentrace dehydroepiandrosteronu (DHEA) a dehydroepiandrosteronsulfátu (DHEA-S) v séru mužů



snížena. Produkce tyroxinu u starších osob klesá asi o 25 % ve srovnání s mladými muži, ale kolující hladiny zůstávají prakticky na stejné úrovni, protože současně klesá clearance tyroxinu (6). Také TRH stimulace sekrece tyreotropinu a současně i prolaktinu ve stáří byla méně výrazná. Rovněž noční reakce TSH je v nejvyšších věkových skupinách porušena, což ukazuje na změnu ve funkci hypotalamu. Narušení osy hypofýza-tyroidea ve stáří se projevuje také vyšší frekvencí subklinických forem hypo- a hypertyreózy v tomto věkovém období. Rozvinutá hypertyreóza má za následek porušenou kardiální funkci, hyperlipidémii a neuropsychiatrické příznaky, hypertyreóza pak zvyšuje riziko kardiovaskulární a riziko osteoporózy.

Neurosteroidy

Jsou to steroidy, které moduluji nervový vzruch interakcí se specifickými neurotransmiterovými receptory. Patří k nim z běžných steroidních hormonů např. estradiol, testosteron, dehydroepiandrosteron a jeho sulfát, ale i řada jiných steroidů, které byly dlouho považovány za neúčinné degradační metabolity. Některé z nich působí na GABA_A-receptorech a NMDA receptorech jako modulatory jiných neuroendokrinních signálů (5). Dehydroepiandrosteron zasahuje také např. přímo do tvorby β -amyloidu u Alzheimerovy nemoci nebo upravuje abstinenční příznaky u alkoholiků. Mezi neuropsychofarmakologické účinky neurosteroidů patří: účinek neuroprotektivní, paměť podporující, sedativní, hypnotický, anestetizující, anxiolytický, antikonvulzní, antipsychotický, antidepresivní a spánek modulující. Svým působením, zejména na kognitivní funkce a na změny nálady, mohou významně zasahovat do pocitu pohody nebo spoluúčastnit se na rozvoji demencí ve stáří (3). O této funkci dnes již není pochyb u estrogenů, ale určité příznivé účinky v tomto směru mají i další steroidní hormony ze skupiny neurosteroidů, včetně dehydroepiandrosteronu a testosteronu (12).

Oxid dusnatý

Oxid dusnatý produkovaný působením endoteliální a neuronální NO syntázy hraje roli významného řídicího hormonu ve všech tělesných orgánech. Vypracována byla hypotéza, že oxid dusnatý má klíčovou roli v procesu stárnutí tím, že působením různých bakterií a virů je indukovatelná masivní produkce NO (19), která je toxická pro bakterie, ale i pro hostitelskou buňku. NO má oxidační účinky volných radikálů, ale také aktivuje guanylatcyklázu a tím i tvorbu cGMP. Touto cestou pak zvyšuje produkci prostaglandinu E₂ a leukotrienů. Indukce NO syntázy působením bakteriálních polysacharidů vede ke zvyšování NO nejdříve mimo mozkomíšní bariéru, tj. v epifyze, meningeální tkáni a plexus chorioides, později i v hypothalamických oblastech řídicích hypofýzu. Stres, zánět a infekce indukují NO syntázu a opakované působení vysoké produkce NO vede ke stárnutí epifyzy a hypofýzy s poklesem sekrece jejich hormonů. NO je snad i společným jmenovatelem induktoru degenerativních pochodů v CNS při Alzheimerově a Parkinsonově nemoci a AIDS.

Další hormonální systémy ve stáří

K hormonálním systémům, které mění ve stáří svůj charakter natolik, že mohou vést k vážným komplikacím a přispívat k involuční morbiditě, patří zejména hormony kalciofosfátového metabolismu a hormony řídící vodní a minerálové hospodářství. Kritickými komponentami stárnutí jsou endokrinní funkce pankreatu, receptory pro inzulin a postreceptorové děje inzulinem řízené utilizace glukózy. Vždyť téměř 40 % „mladých starých“ (65–74 let) a 50 % osob nad 80 let má porušenou glukózovou toleranci nebo přímo diabetes mellitus – bohužel, skoro z poloviny nerozpoznaný (14).

Zásady hormonální substituce ve stáří

Z praktických i ekonomických důvodů by měla být hormonální substituce doporučována tam, kde je její účelnost jednoznačně prokázána nebo tam, kde endokrinním vyšetřením je dostatečně ověřena nedostatečnost některého z endokrinních systémů. Klíčovou roli v substituční terapii stárnoucích mužů by měly hrát androgeny, protože jsou důležité i pro plné uplatnění růstového hormonu a mají svou úlohu při kontrole sekrece jiných hormonů, např. melatoninu. Je-li hladina testosteronu pod 11 nmol/l u stárnoucího muže, jde o podobnou hypofunkci jako u mladších osob, kde se nerozpakujeme substituci zahájit. Podobně spánkové poruchy reagující dobře na dávky melatoninu se nemusíme obávat tímto způsobem korigovat dlouhodobě. Substituce dehydroepiandrosteronem je slibná, ale její dopad vyžaduje ještě intenzivnější studium. Korekce somatopauzy podáváním rekombinantního lidského somatotropinu, růstových faktorů nebo syntetických sekretagog GH je zatím asi striktně omezena na osoby s prokázanou zřetelnou nedostatečností růstového hormonu. Vždy musíme mít na paměti možné vedlejší účinky léčby, zvážit celkový zdravotní stav pacienta a přítomnost kontraindikací v případě jiných základních onemocnění. Je pak vhodné pamatovat, že nevelký, ale přece jen měřitelný účinek i ve stáří na sekreci růstového hormonu mají přirozené sekreční popudy jako je dostatečný spánek, fyzická aktivita, přívod bílkovin a aminokyselin a že naopak inhibičně působí strava bohatá na sacharidy.

Závěr

Stárnutí populace je výzvou pro lékařskou vědu i praxi k vyvinutí snahy, aby byly zmírněny obtíže, které stárnutí přináší. V endokrinním systému se objevuje řada změn přímo spojených s procesem stárnutí, přičemž u mužů je vedoucí známkou endokrinní nerovnováhy významný pokles v sekreci androgenů i nepříznivý posun v mechanismech zprostředkujících jejich působení. Relativně nižší androgenní potenciál u stárnoucích mužů může nejen zasahovat i do dalších oblastí endokrinního, ale i nervového a imunitního řízení tělesných funkcí, ale také nepříznivě ovlivňovat psychiku, pocit spokojenosti a chování i jejich společenské vztahy.

Přehled byl vypracován v rámci výzkumného záměru MZ: 000000023761.

Literatura

1. Anderson RA. Sertoli cell function in the aging male. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 139–140.
2. Arvat E, Broglio F, Ghigo E. Insulin-like growth factor I: implications in aging. *Drugs Aging* 2000; 16: 29–40.
3. Barret-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrin Metab* 1999; 84: 3681–3685.
4. Bartke A, Brown-Borg HM, Bode AM, et al. Does growth hormone prevent or accelerate aging? *Exp Gerontol* 1998; 33: 675–687.
5. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHE. Age study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4279–4284.
6. Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, et al. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis status of human during development and aging process. *Clin Chim Acta* 1999; 288: 137–145.
7. Fauteck JD, Dittigen M, Farker K, et al. Melatonin and aging: relevance for clinical approach? *J Endocr Invest* 1999; 22: 90–91.
8. Fischer T, Wigger-Alberti W, Elsner P. Melatonin in dermatology. Experimental and clinical aspects. *Hautarzt* 1999; 50: 5–11.
9. Hampl R, Stárka L. Dehydroepiandrosteron. „Hormon mládi“ ve světle současných poznatků. *Čas Lék Čes* 1998; 137: 8–12.
10. Hampl R, Morfin R, Stárka L. 7-Hydroxylated C19-steroids: what are they good for? *Endocr Regul* 1997; 31: 211–218.
11. Hayes FJ. Testosterone – fountain of youth or drug of abuse? *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 3020–3023.
12. Katznelson L. Neuroendocrine aspects of testosterone insufficiency with aging. *Endocrinologist* 1999; 9: 190–196.
13. Kroboth PD, Salek FS, Pittinger AL, et al. DHEA and DHEA-S. A review. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 327–348.
14. Lamberts SWJ, van den Beld AW, van der Lely A-J. The endocrinology of aging. *Science* 1997; 278: 419–424.
15. Lardy H, Partridge B, Kneer A, et al. Ergosteroids: induction of thermogenic enzymes in liver of rats treated with steroids derived from dehydroepiandrosterone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 6617–6619.
16. Legrain S, Massien Ch, Lahlou A, et al. Dehydroepiandrosterone replacement administration: Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies to healthy elderly subjects. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 3208–3217.
17. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. Endocr. The aging thyroid. *Rev.* 1995; 16: 686–715.
18. Mašek Z. Somatopauza. In: Stárka L a kol.: Aktuální endokrinologie. Maxdorf Praha 1999: 347–357.
19. McCann SM, Licinio J, Wong ML, et al. The nitric oxide hypothesis of aging. *Exp Gerontol* 1998; 33: 813–826.
20. Morales A, Heaton JPW, Carson CC. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol* 2000; 163: 705–712.
21. Morley JE, Unterman TG. Hormonal fountains of youth. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 364–365.
22. Morley JE, van den Berg L. Endocrinology of aging. Humana Press, Totowa NJ 2000.
23. Parker CJ. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate production in the human adrenal during development and aging. *Steroids* 1999; 64: 640–647.
24. SanMartin M, Touitou Y. DHEA-sulfate causes a phase dependent increase in melatonin secretion. A study of perfused rat pineal glands. *Steroids* 2000; 65: 491–496.
25. Šonka J. Dehydroepiandrosterone. Metabolic effects. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1976; 71: 1–171.
26. Untergasser G, Rumpold H, Hermann M, et al. Proliferative disorders of the aging human prostate: involvement of protein hormones and their receptors. *Exp Gerontol* 1999; 34: 275–287.
27. Vermeulen A. Andropause. *Maturitas* 2000; 34: 5–15.
28. Williams JR. The effect of dehydroepiandrosterone on cancerogenesis, obesity, the immune system, and aging. *Lipids* 2000; 35: 325–331.
29. Zdravotnická ročenka České republiky 1998. ÚZIS Praha 1999: 38.
30. Zeitzer JM, Daniels JE, Duffy JF, et al. Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Amer J Med* 1999; 107: 432–436.