

Stárnutí u mužů a steroidní hormony

2. díl – adrenopauza

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

Endokrinologický ústav, Praha

S postupujícím stářím se mění i hormonální regulace vycházející z osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny. Výrazně klesají hladiny dehydroepiandrosteronu (DHEA), zatímco celková sekrece kortizolu spíše stoupá. To vede k vzrůstu poměru kortizol/DHEA a k posunu od anabolického stavu ke katabolickému, od podpory některých imunitních pochodů k jejich částečné inhibici a ke změnám neurosteroidní aktivity v mozku. Utlučenou sekreční schopnost má adrenální z. glomerulosa a v průběhu stáří se mění i citlivost regulace sekrece aldosteronu na různé podněty. Deficit DHEA ve vybraných omezených případech lze zlepšit podáváním DHEA, důsledky nadbytečné sekrece aldosteronu lze korigovat anti-minerlokortikoidně působícími léčivy, jako je spirolakton, ACE-inhibitory nebo sartany. Selektivně působící anti-glukokortikoid zatím neznáme.

Klíčová slova: stárnutí, kortizol, aldosteron, dehydroepiandrosteron, civilizační onemocnění.

Aging men and steroid hormones. 2. Adrenopause

In the course of aging the hormonal regulation originating in the axis hypothalamus-pituitary-adrenals is changed. The levels of dehydroepiandrosterone (DHEA) decrease markedly, whereas cortisol secretion has tendency to increase. In such way the ratio cortisol/DHEA increases followed by a shift from anabolism to catabolism, from support of immunity processes to their partial inhibition and to the change of neurosteroid activity in the brain. Damped secretion activity is recorded also in adrenal z. glomerulosa and in the course of aging the sensitivity of aldosterone secretion to various challenges is changed. Deficit of DHEA in some limited cases can be ameliorated by supplementation with DHEA; the consequences of higher aldosterone secretion can be corrected by antimineralo-corticoid drugs as spiro lactone, ACE-inhibitors or sartanes. Selectively acting anti-mineralocorticoid is not for disposition until now.

Key words: aging, cortisol, aldosterone, dehydroepiandrosterone, civilisation diseases.

Interní Med. 2012; 14(6 a 7): 257–260

Úvod

V referátu o mužském stárnutí, který byl publikován v tomto časopise před deseti lety (1) se stať o adrenopauze věnovala především poklesu hladin dehydroepiandrosteronu (DHEA) v průběhu života a možností korekce tohoto stavu. Bylo to přirozeným důsledkem tehdy panujícího nadšení z možnosti zlepšit fyzickou i psychickou stránku stárnutí zásahem do humorální nerovnováhy vyvolané stárnutím. DHEA se těšil v některých zemích značné oblibě jako „hormon mládí“ volně přístupný jako potravinový doplněk. Přes téměř dvě desetiletí výzkumu i klinických zkušeností však dosud pro obecnější substituci DHEA nemáme dostatečný průkaz ve smyslu medicíny důkazů. Na druhé straně však funkce nadledviny ve stáří stále přitahuje pozornost výzkumu i kliniky, nejen jako zdroj dehydroepiandrosteronu a jeho sulfátu, ale také kortizolu a aldosteronu.

Nadledviny v adrenopauze

Stárnutí vede i ke změnám v ose hypothalamus-hypofýza-kůra nadledvin, které někdy označujeme jako adrenopauzu. V průběhu stárnutí se zvyšuje večerní a noční sekrece ACTH a kortizolu a sekrece obou těchto hormonů je

ve stáří méně citlivá na některé podněty (např. canrenoát) než v mládí (2). Sekrece DHEA při stimulaci ACTH je u normálních starších osob v širokém rozmezí dávky ACTH silně snížena proti mladým jedincům, což je ve shodě s nedostatečnou funkční výkonností z. reticularis. Na rozdíl od mladých dospělých osob reaguje kortizol a aldosteron u starších osob nedostatečně na nízké dávky ACTH jako důsledek snížené citlivosti z. fasciculata a z. glomerulosa na ACTH (3). Histologický nálezn v nadledvinách starších osob ukazuje zúžení z. reticularis a zmnóžení mikrohemoragických lézí.

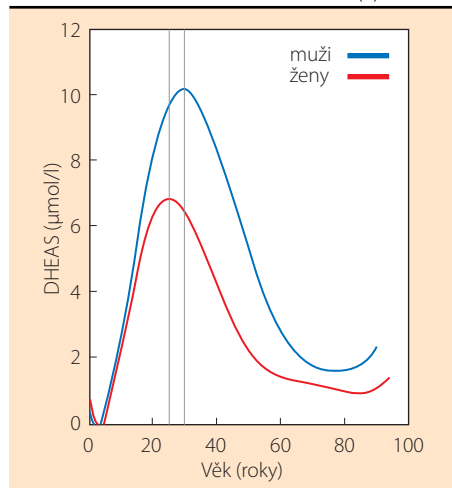
V sekreční oblasti je andropauza charakterizována nápadným poklesem sekrece DHEA a DHEAS, ale ranní hladiny ACTH se při tom nemění a hladiny kortizolu buď zůstávají nezměněny, nebo podle některých autorů mírně rostou. Ranní hladiny kortizolu se sice rostoucím věkem nemění, ale dochází ke změnám v pulzní sekreci kortizolu a ke zvýšení jeho večerních a nočních hladin, zejména u demencí. Důsledkem je nápadné zvýšení poměru kortizol/DHEA (S) (4). Tím se posunuje rovnováha mezi anabolickým a katabolickým efektem těchto hormonů i mezi jejich rozdílnými účinky na imunitní systém a na některé děje mozkové činnosti.

Dehydroepiandrosteron

Dehydroepiandrosteron (DHEA), resp. jeho sulfát (DHEAS) je kvantitativně nejdůležitější steroid produkovaný kůrou nadledvin. Na rozdíl od kortizolu a aldosteronu klesá jeho sekrece výrazně u obou pohlaví s věkem počínaje začátkem 4. dekády života (5) (obr. 1). Protože sekrece kortizolu se buď nemění, nebo s věkem vzrůstá, nápadně stoupá poměr kortizol/DHEA (S) a zvýšení tohoto poměru je spojováno s civilizačními onemocněními, jako je diabetes mellitus 2. typu, ateroskleróza, demence a osteoporóza (6). Na hladiny DHEAS nemá vliv fyzické cvičení nebo tělesná hmotnost ani kouření. Byla zjištěna korelace mezi hladinami DHEAS a BMI, cholesterolem, triglyceridy a kalcie.

Protože jeho pokles je nápadnější než u ostatních hormonů, upoutal na sebe pozornost a byl označen jako „hormon mládí“ (7). O dehydroepiandrosteronu v této souvislosti existuje sice nepřehledná řada publikací, ale dosud stále nevíme, zda fyziologický pokles jeho sekrece představuje pro zdraví škodlivý faktor. Účinnost DHEA byla sledována v řadě experimentálních studií na potkanech a myších, ale hlodavci nejsou vhodným modelem, protože proti primátům produkují DHEA v minimálním

Obrázek 1. Průběh hladin dehydroepiandrosteron-sulfátu u mužů a u žen během života (5)



množství. Účinnost byla hledána zejména v oblasti působení sexuálních steroidů, na které se může DHEA konvertovat – testosteronu a estradiolu. Jeho účinky se podle posledních zjištění však mohou významně projevovat i v jeho působení jako neurosteroidu, ve specifické účinnosti na endotel cév nebo v působení na imunitní systém, kde je našich znalostí dosud poměrně málo. Potvrzen byl přínos DHEA substituce na pacienty, zvláště ženy, s adrenální nedostatečností a slibné jsou i jeho terapeutické účinky u osob na dlouhodobé terapii vyššími dávkami kortikoidů. Může zde korigovat důsledky adrenální nedostatečnosti s projevy kognitivních poruch, změněné imunitní odpovědi, sexuální dysfunkce, depres a anxiety. Mužům se v takovýchto případech doporučuje podávat 50–100 mg DHEA/den per os. U zdravých starších osob podle probíhajících randomizovaných, placebem kontrolovaných studií substituce DHEA nemá zásadnější význam (8).

Kortizol

Uznávanou skutečností je, že hladina kortizolu v průběhu stárnutí neklesá nebo spíše mírně stoupá. Na rozdíl od poklesu androgenů, který byl zjištěn při srovnání mezi muži v 3. dekádě života a muži staršími 70 let, vykazoval kortizol nárůst +54,2% (9). Změny lze pozorovat také v denním rytmu pulzní sekrece kortizolu, kdy pokles kortizolu v odpoledních hodinách je u starších méně strmý. Zatímco večerní a noční kortizolémie je u starších osob vyšší, ranní hodnoty kortizolu se příliš stárnutím nemění (7). Do diurnálního průběhu hladin kortizolu se promítá i socioekonomický stav starších osob (10). S vyšším věkem se zvyšuje sekrece kortizolu na stresové podněty, a to více u žen než u mužů. Věkem daný nárůst v poměru kortizol/(DHEA (S)

vede k posunu od anabolického ke katabolickému stavu, k aktivaci aterogenních procesů, poruchám imunitního systému, poruše kognitivní a afektivní výkonnosti a nepříznivým posunům v metabolismu glukózy a lipidů (11).

Pro lokální koncentraci kortizolu má důležitou úlohu steroidní 11beta-hydroxysteroidní dehydrogenáza typu 1, jejíž aktivita stárím rovněž stoupá a mění se nejen v intenzitě, ale také v lokalizaci (12). Zvýšená lokální koncentrace kortizolu je faktorem zhoršujícím např. osteoporózu.

Snad nejnápadnějším znakem lidského stárnutí je ústup intelektuálních schopností (13). Značná pozornost byla věnována souběhu hladin kortizolu a dysforií, zejména depresí a úzkosti. Asociace mezi kortizolem a anxiitou je statisticky významná a roste s věkem a zvláště zřetelně vystupuje tato asociace, je-li sledován poměr sulfátu dehydroepiandrosteronu ke kortizolu. Bylo však také prokazováno, že dysforie, a zejména úzkostné stavy mohou urychlit pro stárnutí typické změny ve funkci osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (14).

Dehydroepiandrosteron má anti-glukokortikoidní vlastnosti v různých buněčných systémech a poměr kortizol/DHEA (S) s věkem významně stoupá. To má za následek nerovnováhu mezi účinky obou hormonů s dopady na metabolické pochody a zejména na děje v mozku, kdy převažující účinek kortizolu má nepříznivé důsledky na kognitivní funkce řízené z hipokampu. Je známou klinickou zkušeností, že u osob s Cushingovým syndromem nebo osob na dlouhodobé léčbě kortikoidy se snižuje výkonnost paměti. Dementní pacienti mají sklon k vyšším hodnotám poměru kortizol/DHEA (S) a tyto hodnoty se věkem ještě zhoršují (15). Podle matematického modelu stárnutí indukuje 12% pokles aktivity hipokampu, který se ještě zvyšuje na 30% akutním a na 40% chronickým zvýšením kortizolu (16). Vyšší kortizol je asociován s porušenou deklarativní paměťovou funkcí i u osob bez známek demence a vysoká koncentrace slinného kortizolu predikuje pokles paměťových schopností pro nejbližší 3 roky (17). Věkem daná změna sekrece kortizolu se projevuje i na imunitním systému (18,19).

K omezení důsledků zvýšené sekrece kortizolu by přicházela v úvahu léčba se selektivní anti-glukokortikoidní účinností. Taková však dosud nemáme. Protože lokální koncentrace kortizolu jsou významně řízena dehydrogenázou 11beta-hydroxysteroidů (11beta HSD), jsou v současné době nadějně zkoušena léčiva na bázi inhibitorů 11beta HSD typu 1 (20).

Systém renin-angiotenzin-aldosteron

Stárím se mění také reaktivita systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAA). Dochází ke zvýšené citlivosti systému na regulační vlivy sympatikoadrenálního a hypotalamo-hypofýsárního systému a k omezení funkční zdatnosti a reaktivity z. glomerulosa. Důsledkem je věkově podmíněný pokles výkonnosti a spolehlivosti systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) ve stresových situacích. Bazální hodnoty reninu a aldosteronu v cirkulaci klesají, zatímco citlivost na podněty řídicích systémů vzrůstá. To pak vede ke změnám intrarenální hemodynamiky a elektrolytové rovnováhy v organismu.

Systém renin-angiotenzin-aldosteron je důležitým faktorem v pochodech stárnutí, které postihují cévní systém a funkci ledvin (21,22). Antagonisté aldosteronu jako spirolakton, ACE-inhibitory nebo sartany působí tedy ochranným mechanismem proti vyšším hladinám aldosteronu. Naopak, vyšší hladiny aldosteronu mají protektivní úlohu před presbykuzií a kochleárním poškozením. Aldosteron je také důležitým faktorem pro termoregulaci, která je u starších osob oslabena, nebo pro hospodaření s vodou a elektrolyty u starších osob ohrožených dehydratací.

Přítomnost receptorů pro mineralokortikoidy v hladkém svalstvu cévní stěny a aktivace těchto receptorů může přispívat k stárnutí cévního systému a k ateroskleróze (23). Dysregulace RAA systému je asociována s řadou poruch narůstajících s věkem, jako je hypertenze, srdeční selhání a chronická renální onemocnění, ale také sarkopenie a následný pokles fyzické zdatnosti (21,22,24). U všech těchto onemocnění se mohou terapeuticky uplatnit anti-mineralokortikoidně působící léčiva (spirolakton, ACE-inhibitory, sartany).

V pokusech na myších bylo potvrzeno, že stárnutí je také spojeno s poklesem aktivity 11beta-steroidní dehydrogenázy typu 1. To vede ke změnám v poměru obsazování mineralokortikoidních a glukokortikoidních receptorů. V mozku, zejména v hipokampu, mají aktivované mineralokortikoidní receptory příznivý vliv na paměťové funkce, zatímco aktivace glukokortikoidních receptorů má následek opačný (25).

Byl nalezen nepřímý vztah mezi aldosteronem a délkou telomer v bílých krvinkách, což svědčí nejen pro pro-oxidační účinek aldosteronu, ale také pro to, že by vyšší koncentrace aldosteronu mohly být spojeny s vyšší rychlostí ztráty telomer a tak mohly urychlovat lidské stárnutí (26).

Poděkování: Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR S-NT 11277-6.

Literatura

1. Stárka L. Endokrinologie stárnutí. Interna pro praxi. 2002; 4: 280–289.
2. Giordano R, Bo M, Pellegrino M, Vezzari M, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal hyperactivity in human aging is partially refractory to stimulation by mineralocorticoid receptor blockade. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(10): 5656–5662.
3. Giordano R, Di Vito L, Lanfranco F, et al. Elderly subjects show severe impairment of dehydroepiandrosterone sulphate and reduced sensitivity of cortisol and aldosterone response to the stimulatory effect of ACTH (1–24). Clin Endocrinol (Oxf). 2001; 55(2): 259–265.
4. Ferrari M, Mantero F. Male aging and hormones: the adrenal cortex. J Endocrinol Invest. 2005; 28(11 Suppl Proceedings): 92–95.
5. Šulcová J, Hampl R, Hill M, Stárka L. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. J. Endocr. 1997; 154: 57–62.
6. Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3147–3151.
7. Chehab O, Ouertani M, Chaieb K, et al. Hormonal status of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate in an elderly Tunisian population. C R Biol. 2007; 330(10): 755–763.
8. Arlt W. Dehydroepiandrosterone and ageing. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004; 18(3): 363–380.
9. Elmlinger MW, Dengler T, Weinstock C, Kuehnelt W. Endocrine alterations in the aging male. Clin Chem Lab Med. 2003; 41(7): 934–941.
10. Agbedia OO, Varma VR, Seplaki CL, et al. Blunted diurnal decline of cortisol among older adults with low socioeconomic status. Ann N Y Acad Sci. 2011; 1231: 56–64.
11. Valenti G. Neuroendocrine hypothesis of aging: the role of corticoadrenal steroids. J Endocrinol Invest. 2004; 27(Suppl 6): 62–63.
12. Holmes MC, Seckl JR. Mol Cell Endocrinol. The role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases in the brain. 2006; 248(1–2): 9–14.
13. Lupien SJ, Schwartz G, Ng YK, Fiocco A, et al. The Douglas Hospital longitudinal study of normal and pathological aging: summary of findings. J Psychiatry Neurosci. 2005; 30(5): 328–334.
14. Hartaigh BO, Loerbroks A, Thomas GN, et al. Age-dependent and -independent associations between depression, anxiety, DHEAS, and cortisol: From the MIPH Industrial Cohort Studies (MICS). Psychoneuroendocrinology. 2011; 30.
15. de Bruin VM, Vieira MC, Rocha MN, Viana GS. Cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate plasma levels and their relationship to aging, cognitive function, and dementiaBrain Cogn. 2002; 50(2): 316–323.
16. McAuley MT, Kenny RA, Kirkwood TB, et al. A mathematical model of aging-related and cortisol induced hippocampal dysfunction. BMC Neurosci. 2009; 25(10): 26.
17. Li G, Cherrier MM, Tsuang DW, Petrie EC, et al. Salivary cortisol and memory function in human aging. Neurobiol Aging. 2006; 27(11): 1705–1714.
18. Buoso E, Lanni C, Molteni E, et al. Opposing effects of cortisol and dehydroepiandrosterone on the expression of the receptor for Activated C Kinase 1: implications in immunosenescence. Exp Gerontol. 2011; 46(11): 877–883.
19. Khanfer R, Lord JM, Phillips AC. Neutrophil function and cortisol: DHEAS ratio in bereaved older adults. Brain Behav Immun. 2011; 25(6): 1182–1186.
20. Bičíková M, Stárka L. Inhibice 11β-hydroxysteroidní dehydrogenázy typu 1 jako možná cesta léčby diabetu, obezity a metabolického syndromu. DMEV 2011; 14(2): 61–66.
21. Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. J Hum Hypertens. 2011; 25(9): 532–538.
22. Safar ME. Arterial aging--hemodynamic changes and therapeutic options. Nat Rev Cardiol. 2010; 7(8): 442–449.
23. McCurley A, Jaffe IZ. Mineralocorticoid receptors in vascular function and disease. Mol Cell Endocrinol. 2012; 350(2): 256–265.
24. Burton LA, McMurdo ME, Struthers AD. Mineralocorticoid antagonism: a novel way to treat sarcopenia and physical impairment in older people? Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 75(6): 725–729.
25. Yau JL, Noble J, Seckl JR. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 deficiency prevents memory deficits with aging by switching from glucocorticoid receptor to mineralocorticoid receptor-mediated cognitive control. J Neurosci. 2011; 31(11): 4188–4193.
26. Benetos A, Gardner JP, Kimura M, et al. Aldosterone and telomere length in white blood cells. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005; 60(12): 1593–1596.

Článek přijat redakcí: 23. 3. 2012
Článek přijat k publikaci: 11. 4. 2012

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

Endokrinologický ústav
Národní 8, 116 94 Praha 1
lstarka@endo.cz

