

Endokrynne aspekty starzenia się mężczyzn

Endocrinology of aging males

Michał Rabijewski, Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński

Przeгляд Menopauzalny 2010; 3: 184–189

Streszczenie

Starzenie się mężczyzn przebiega ze stopniowym pogorszeniem czynności fizjologicznej wielu narządów, w tym serca, płuc, nerek i wątroby, a także czynności układu dokrewnego. Symptomatologia tych zmian charakteryzuje się pogorszeniem jakości życia, wydajności pracy, zmniejszeniem masy i siły mięśni, androgenizacji, aktywności i sprawności seksualnej, libido, zwiększeniem częstości zaburzeń wzroku, masy tkanki tłuszczowej, osteopenią, progresją miażdżycy, a także pogorszeniem czynności układu nerwowego, zaburzeniami pamięci i bezsennością. Wiele z tych objawów przypomina objawy niedoborów hormonalnych, tj. hipogonadyzmu, niedoboru hormonu wzrostu (GH) czy niedoczynności tarczycy, ale najczęściej trudno jest jednoznacznie ocenić udział w tych procesach zjawiska starzenia *per se*, zaburzeń hormonalnych oraz wpływu chorób współwystępujących. W niniejszym artykule omówiono wpływ zmian w układzie endokrynnym na zjawisko starzenia się mężczyzn.

Słowa kluczowe: testosteron, hormon wzrostu, melatonina, DHEA, cukrzyca, tarczyca, starzenie

Summary

Aging in men is accompanied by gradual decline of all physiological functions, involving the heart, lungs, kidneys, liver and brain as well as the endocrine systems. The symptomatology is characterized by a decrease in general well-being, work capacity, muscle mass and strength, virility, sexual pilosity, libido and sexual activity, by a greatly increased frequency of impotence, increased body fat, osteopenia and atherosclerosis, and a decline in cognitive performance, forgetfulness and sleep disturbances. Many of these symptoms are reminiscent of symptoms of hormone deficiency such as hypogonadism, growth hormone (GH), deficiency or hypothyroidism, although it often remains difficult to evaluate the relative contribution of the aging process itself, the endocrine alterations or the permanent consequences of previous diseases to the symptomatology in aging males. We present here some reflections on the involvement of the endocrine system in the aging process in men.

Key words: testosterone, growth hormone, melatonin, DHEA, diabetes, thyroid, aging

Średnia długość życia mężczyzn w latach 50. XX w. wynosiła 45 lat. Postęp cywilizacji, w tym osiągnięcia medycyny, sprawiły, że w 2000 r. wynosiła już ponad 64 lata, a w roku 2050 r. osiągnie ok. 75 lat. W krajach wysoko rozwiniętych już obecnie sięga prawie 80 lat, zatem w 2050 r. światowa populacja mężczyzn po 65. roku życia osiągnie ok. 700 mln [1]. Oznacza to, że starzenie i związane z nim problemy zdrowotne staną się jednym z głównych wyzwań dla medycyny. Istotne zatem jest poznanie mechanizmów regulujących proces starzenia, jest to bowiem proces złożony i obejmujący wiele układów i narządów, w tym także także układ dokrewny.

Starzenie się naszego organizmu związane jest najczęściej ze stopniowym pogarszaniem funkcji gruczołów dokrewnych w następstwie zmian wstecznych w samych narządach wydzielania wewnętrznego, ale także w wyniku stopniowej dysregulacji działania ośrodków nadrzędnych, tj. przysadki i podwzgórza. Zmiany te nie dotyczą jednak w równym stopniu wszystkich gruczołów dokrewnych i nie są jednokierunkowe. Oprócz hormonów, których wydzielanie ulega z wiekiem upośledzeniu (testosteron, dehydroepiandrosteron – DHEA, hormon wzrostu, melatonina), są i takie, których wydzielanie zwiększa się z wiekiem (np. hormon folikulotropowy – FSH, i hormon

Adres do korespondencji:

dr n. med. **Michał Rabijewski**, Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa

luteinizujący – LH), i takie, których wydzielanie nie ulega zmianie (np. hormon adrenokortykotropowy – ACTH, kortyzol). Wzrasta także wraz z wiekiem częstość występowania chorób tarczycy i cukrzycy, u podstaw których leżą czynniki będące konsekwencją procesu starzenia i zaburzeń homeostazy ustroju [2].

Jak już wspomniano, starzenie się mężczyzn związane jest ze stopniowym upośledzeniem funkcji fizjologicznych wielu narządów i układów: serca, płuc, nerek, wątroby i ośrodkowego układu nerwowego, jak również układu endokrynnego. Symptomatologia tych zmian charakteryzuje się stopniowym pogorszeniem jakości życia, ogólnego samopoczucia, sprawności w pracy, zaburzeniami libido i potencji, zmniejszeniem sprawności intelektualnej i zaburzeniami snu. Zmianom tym towarzyszy zmniejszenie masy i siły mięśniowej, zwiększenie masy centralnej tkanki tłuszczowej, osteopenia i miażdżyca. Wiele z tych objawów przypomina skutki hipogonadyzmu, niedoboru hormonu wzrostu (GH) lub niedoczynności tarczycy. Jednakże często trudno jest określić udział w tych procesach zjawiska starzenia *per se*, zaburzeń endokrynologicznych czy konsekwencji innych poważnych chorób [2]. W niniejszym artykule autorzy odniosą się do roli układu endokrynnego w zjawisku starzenia się mężczyzn.

Testosteron

Wprawdzie nie można mówić o „andropauzie” w podobnym aspekcie jak o menopauzie u kobiet, ponieważ mężczyźni zachowują płodność często do późnej starości, tym niemniej u mężczyzn z wiekiem dochodzi do zmniejszenia egzokrynnego i endokrynnego czynności jąder z upośledzeniem spermatogenezy i postępującym zmniejszeniem wydzielania testosteronu.

Pogorszenie czynności hormonalnej jąder u mężczyzn, nazywane obecnie zespołem niedoboru testosteronu (*testosterone deficiency syndrome* – TDS) jest odpowiedzialne za wiele częstych objawów występujących u mężczyzn w starszym wieku, takich jak: obniżenie libido i potencji, ścieńczenie skóry, zmiany jakościowe i ilościowe składu ciała, zmniejszenie masy i siły mięśniowej oraz gęstości mineralnej tkanki kostnej, a także za zwiększone ryzyko miażdżycy z jej konsekwencjami, tj. otyłością brzuszną i nadciśnieniem tętniczym oraz dyslipidemią [3]. Zmniejszenie stężenia całkowitego testosteronu staje się istotne od 55.–60. roku życia (0,8%/rok). W wieku 75 lat średnie stężenie testosteronu całkowitego stanowi ok. 60% stężenia obserwowanego u mężczyzn w wieku 30 lat. Postępujące zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG) sprawia natomiast, że stężenie wolnego testosteronu zmniejsza się szybciej (1,4%/rok) i w wieku 75 lat stanowi już tylko 40% stężeń obserwowanych u 30-latków [4–5]. Zwiększenie stężenia SHBG jest związane prawdopodobnie ze stopniowym zmniejszaniem się stężeń hormonu wzrostu (GH) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1). U star-

szych mężczyzn obserwuje się również zmniejszanie się stężenia inhibiny, co świadczy o postępującej niedomocy także komórek Sertoliego w jądrze. Wprawdzie stężenia testosteronu zmniejszają się z wiekiem, jednak tempo tego procesu jest bardzo indywidualne [6]. Częstość niedoboru testosteronu związanego z wiekiem wzrasta z 8% w grupie mężczyzn 40–60-letnich do ponad 20% w grupie 60–80-latków, ale 15% mężczyzn po 80. roku życia ma stężenie wolnego testosteronu w górnej granicy normy dla młodych zdrowych mężczyzn [7–8]. W odróżnieniu od kobiet po menopauzie, nie wszyscy zdrowi mężczyźni „starzeją się” jednakowo. Przyczyny tak wyraźnych różnic w stężeniach testosteronu są różnorodne. Czynniki genetyczne odpowiadają za ok. 60% tej zmienności, ale również wskaźnik masy ciała, oporność insulinowa, dieta (wegetarianie mają większe stężenia SHBG i testosteronu całkowitego, ale mniejsze wolnego) oraz stres, zarówno fizyczny, jak i psychiczny, mają swój istotny udział. Oprócz czynników „fizjologicznych” wpływ na stężenia testosteronu mają również ciężkie choroby przewlekłe i leki, zwłaszcza hipotensyjne, neuroleptyki i glikokortykoidy, które są często stosowane u starszych pacjentów, a przyspieszają początek i zwiększają tempo zmniejszania się stężeń wolnego testosteronu u mężczyzn [8].

W chwili obecnej opracowano standardy rozpoznawania i leczenia niedoboru testosteronu. Podkreśla się w nich, że kandydatami do leczenia są pacjenci spełniający zarówno kliniczne, jak i biochemiczne kryteria rozpoznawania zespołu TDS. Należy jednak pamiętać, że nie ma patognomonicznych objawów klinicznych niedoboru testosteronu i zawsze należy posiłkować się oznaczeniami hormonalnymi, po uwzględnieniu uwag zawartych powyżej. Należy również rozważyć bilans korzyści i ryzyka tego leczenia u poszczególnego pacjenta [2, 9].

Obecnie wiele uwagi przykładana jest do metabolicznych objawów niedoboru testosteronu (miażdżyca, zespół metaboliczny i otyłość). Stwierdzenie tych zaburzeń u mężczyzny powinno być sygnałem, że u pacjenta może występować także niedobór testosteronu [10–12]. Wykazano również w badaniach obserwacyjnych i przekrojowych, że u mężczyzn z mniejszymi stężeniami częściej występuje choroba niedokrwienna serca, a także wyższa jest śmiertelność nią spowodowana [13]. Mężczyźni z małymi stężeniami testosteronu żyją krócej, a umierają głównie z powodu miażdżycy i jej konsekwencji, a także z powodu zespołu metabolicznego i powikłań cukrzycy [14].

Opublikowano wiele badań klinicznych, w których wykazano korzystny wpływ wyrównywania niedoboru testosteronu zarówno na jakość życia i sprawność seksualną, jak i na wiele czynników metabolicznych, w tym wrażliwość na insulinę, skład ciała, gęstość mineralną kości i stężenia lipidów [15–20]. Należy jednak podkreślić, że tylko nieliczne z tych badań spełniały rygorystyczne kryteria obowiązujące dla obecnie przeprowadzanych badań klinicznych (randomizacja, przeprowadzenie badania metodą podwójnie ślepej próby, zastosowanie placebo). Dlate-

go też problem wyrównywania niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn wymaga dalszych analiz i badań.

Dehydroepiandrosteron

Od wielu lat wiele uwagi przywiązuje się do roli dehydroepiandrosteronu (DHEA) w ustroju. Nazywano nawet ten związek „hormonem młodości”, nie do końca słusznie uważając, że jego niedobór odgrywa kluczową rolę w procesie starzenia [21–22]. Czynność nadnerczy zmienia się wraz z wiekiem, zmniejsza się bowiem synteza androgenów nadnerczowych, natomiast synteza kortyzolu nie ulega zmianie. Istnieją nawet doniesienia o niewielkim zwiększeniu stężeń kortyzolu i czynności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Podobnie, nie ma obecnie dowodów na związane z wiekiem zmiany w syntezie mineralokortykoidów (aldosteronu). Dehydroepiandrosteron i jego siarczan (DHEAS) są syntetyzowane w warstwie siateczkowatej kory nadnerczy, a ich stężenia w surowicy są największe ze wszystkich hormonów steroidowych (10–15 razy wyższe od kortyzolu, 100–500 razy wyższe od testosteronu i 1000–10 000 razy wyższe od estradiolu) [22–23]. Oba hormony są często nazywane słabymi androgenami, chociaż nie wiążą się z receptorami androgenowymi. Jednak DHEA może działać jako prohormon, gdyż w tkankach obwodowych ulega konwersji nie tylko do androgenów, ale również estrogenów. Ich działanie ograniczone jest do tkanek docelowych i w ten sposób organizm chroniony jest przed ich ogólnym działaniem androgennym (intrakrynologia). Znaczenie tych lokalnych mechanizmów regulujących pozostaje niejasne [24]. Sugerowano jednakże, że stężenie DHEA może być markerem fizjologicznego starzenia [25–26].

Mimo że od wykrycia DHEA minęło kilkadziesiąt lat i w literaturze medycznej opisuje się go jako hormon mający wiele korzystnych działań (działanie: immunoprotekcyjne, przeciwmiażdżycowe, przeciwosteoporotyczne, antykancerogenne, antyoksydacyjne, przeciwotyłociowe i neurotropowe), to jednak mechanizm jego działania pozostaje nadal niejasny. Stężenia DHEA i DHEAS wykazują wyraźne różnice związane z wiekiem. Stężenia DHEA i DHEAS osiągają szczytowe wartości między 25. a 35. rokiem życia, a następnie wyraźnie zmniejsza się i w wieku 60–70 lat wynosi tylko 10–20% wartości występującej u osób 30-letnich. U kobiet stężenie DHEA jest ok. 20% mniejsze niż u mężczyzn [27].

Nie wyizolowano dotychczas receptora dla DHEA, a jego działanie zależy od pośredniego oddziaływania powstałych po konwersji aktywnych hormonów płciowych (testosteronu i estradiolu). Dehydroepiandrosteron należy także do tzw. neurosteroidów, czyli steroidów syntetyzowanych bezpośrednio w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, które wywierają modulujący wpływ na przewodnictwo nerwowe *via* receptory GABA [28].

Niedobór DHEA może powodować wiele objawów, takich jak: obniżenie nastroju, libido i potencji, osteope-

nię, zmniejszenie masy i siły mięśni, obniżenie odporności, zwiększoną insulinooporność i ryzyko zespołu metabolicznego, progresję miażdżycy czy zwiększone ryzyko nowotworzenia. Wykazano, że mężczyźni ze zmniejszonym stężeniem DHEA mają istotnie większe ryzyko wystąpienia zawałów serca, a także większą tendencję do istotnych zaburzeń metabolicznych będących następstwem insulinooporności, głównie otyłości i zespołu metabolicznego [23, 29].

Biorąc pod uwagę przedstawione fakty, od dawna zastanawiano się, czy związany z wiekiem niedobór DHEA można wiązać w jakiś sposób z procesem starzenia się i czy leczenie zastępcze DHEA może łagodzić dolegliwości typowe dla wieku podeszłego. Na podstawie wielu badań, niestety – podobnie jak w przypadku leczenia zastępczego testosteronem – rzadko spełniających zasady medycyny opartej na faktach, dostępne dane nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie skuteczności DHEA u osób w wieku podeszłym bez istotnego upośledzenia wydzielania DHEA. Tym niemniej wykazano korzystny wpływ DHEA u starszych osób na różne zaburzenia często występujące w podeszłym wieku (obniżony nastrój i zdolności poznawcze, zaburzenia seksualne oraz niedobory immunologiczne, osteoporoza czy insulinooporność) [30–32]. Dawki potrzebne dla osiągnięcia u starszych mężczyzn stężeń DHEA charakterystycznych dla osób 25–35-letnich wynoszą 50 mg dziennie. W tej dawce nie ma działań niepożądanych u mężczyzn. Nie zaleca się stosowania DHEA u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (nowotwór hormonalnie niezależny), mimo że nie ma żadnych dowodów wskazujących na kancerogenną rolę DHEA w odniesieniu do prostaty [32].

Hormon wzrostu

Następnym układem endokrynologicznym, którego funkcja zmniejsza się z wiekiem, jest oś hormon wzrostu (*growth hormone* – GH) – insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1). Proces ten nazywamy niekiedy somatopauzą. Zmniejszone jest także wydzielanie IGF-1, który jest wytwarzany w tkankach obwodowych (głównie w wątrobie) pod wpływem GH i pośredniczy w jego działaniu [33]. Obniżone wydzielanie GH jest spowodowane zmniejszeniem amplitudy i długości pulsów GH wskutek zmniejszonego wydzielania somatoliberyny (GHRH) i zwiększonego wydzielania somatostatyny. Przeciętne stężenia GH są u osób w wieku 65–85 lat o połowę niższe niż u osób młodych [34].

Obniżone wydzielanie GH i IGF-1 może powodować powstanie wielu dolegliwości, zarówno w sferze psychicznej (depresja, zaburzenia osobowości, drażliwość, zaburzenia snu, obniżona energia, pogorszenie pamięci i koncentracji i zmniejszona satysfakcja z życia płciowego), jak i somatycznej (obniżenie odporności, zmniejszenie masy mięśniowej, osteopenia i osteoporoza, zwiększona depozycja tkanki tłuszczowej, progresja miażdżycy czy suchość

skóry w wyniku zmniejszonego wydzielania gruczołów potowych) [35]. Niedobór GH może zatem powodować pogorszenie jakości życia u starszych osób [36]. Wiele objawów niedoboru GH imituje naturalny proces starzenia. Brak aktywności fizycznej może być przyczyną zmniejszenia poziomu GH, ale wydaje się, że mechanizm ten odgrywa większą rolę u ludzi młodych. Innymi czynnikami, poza zaawansowanym wiekiem, które powodują zmniejszenie syntezy GH, są wisceralna depozycja tkanki tłuszczowej (otyłość) oraz zmniejszone stężenie testosteronu – oba zjawiska występujące często u mężczyzn z starszym wiekiem.

Obecnie istnieje niewiele obserwacji wpływu długoterminowego wyrównywania niedoboru GH związanego z wiekiem. Podstawowym problemem jest określenie precyzyjnej i powszechnie akceptowanej definicji jego niedoboru i wystandaryzowanie testów dynamicznych służących do oceny osi GH-IGF-1 (tak, jak ma to miejsce u dzieci z niedoborem wzrostu). Istniejące dane wskazują, że leczenie u starszych mężczyzn hormonem wzrostu powoduje zwiększenie gęstości mineralnej kości i poprawę metabolicznych markerów kościotworzenia, zwiększenie beztłuszczowej masy ciała i masy mięśniowej, korzystne zmiany w profilu lipidowym osocza, poprawę czynności układu krążenia i oddechowego oraz poprawę jakości życia [37–39]. Ze względu na potencjalne objawy uboczne oraz duże koszty, a także nieprecyzyjne kryteria rozpoznawania niedoboru GH, wyrównywanie jego niedoboru związanego z wiekiem jest przedmiotem kontrowersji, a dostępne badania kliniczne nad podawaniem GH u osób w podeszłym wieku, nie wyszły poza fazę nielicznych prób klinicznych przeprowadzonych na niewielkich grupach badanych [36]. Podawanie GH osobom dorosłym, także w podeszłym wieku ma swe uzasadnienie jedynie w przypadkach ciężkich niedoborów tego hormonu. Podawanie GH może wiązać się z pewnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: bóle i obrzęki stawów, nadciśnienie, nietolerancja glukozy, cukrzyca, a także zwiększone ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej [40].

Melatonina

Hormon ten wydzielany jest przez szyszynkę. Stężenia melatoniny zmieniają się z wiekiem. Rytm dobowego wydzielania melatoniny ze szczytem przypadającym na godziny nocne (między 24.00 a 3.00) wykształca się u człowieka ok. 6. miesiąca życia, ze szczytem między 4. a 7. rokiem życia, po czym następuje spadek w okresie dojrzewania. Wartości wtedy osiągnięte utrzymują się na dość stabilnym poziomie do 35.–45. roku życia, by następnie ulegać powolnemu obniżaniu się do bardzo niskich wartości w wieku podeszłym. Rytm wydzielania melatoniny jest ściśle zależny od światła. Obniżonej amplitudzie rytmu wydzielania melatoniny w podeszłym wieku towarzyszy upośledzenie wielu rytmów dobowych jako konsekwencja osłabienia czynności jąder nadskrzyżowaniowych

podwzgórza (zegara biologicznego). Rytmiczność okołodobowa wielu ważnych czynności fizjologicznych odgrywa ważną rolę w utrzymaniu właściwej funkcji organizmu jako całości. Zaawansowany wiek charakteryzuje się jednak upośledzeniem wielu rytmów okołodobowych, takich jak cykl sen–czuwanie, temperatura ciała i wydzielanie wielu hormonów, w tym melatoniny [41–42].

Aż 40–70% osób w podeszłym wieku cierpi na przewlekłe zaburzenia snu. Zaburzenia snu wpływają niekorzystnie na ogólne zdrowie fizyczne osób starszych i towarzyszą często chorobom sercowo-naczyniowym (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca), zaburzeniom hormonalnym czy zmniejszeniu odporności i towarzyszącej zwiększonej zapadalności na infekcje. Są one także stałym elementem upośledzenia zdrowia psychicznego [43]. Wykazano ujemną korelację między stężeniami melatoniny a występującymi w podeszłym wieku zaburzeniami snu. Podczas prób klinicznych wykazano skuteczność melatoniny w niektórych zaburzeniach snu, zwłaszcza przebiegających z zaburzeniami rytmów dobowych. Melatonina ułatwia zasypianie, zmniejsza liczbę przebudzeń w nocy, powoduje wcześniejsze ponowne zasypianie i poprawia samopoczucie w ciągu dnia [44–45]. Sen wywołany przez melatoninę przypomina sen naturalny w odróżnieniu od snu wywołanego przez większość środków nasennych.

Melatonina jest również jednym z najsilniejszych „wymiataczy” wolnych rodników. Stopniowe zmniejszanie z wiekiem jej stężenia może narażać ustrój na zwiększające się skutki uszkodzeń spowodowanych przez wolne rodniki. Może to być przyczyną starzenia się w sensie ogólnym oraz powstawania chorób, w których wolne rodniki odgrywają znaczącą rolę, takich jak nowotwory, choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona. Obserwowano również zmniejszenie stężenia melatoniny w chorobie niedokrwiennej serca, co korelowało z większym stężeniem cholesterolu i nadciśnieniem tętniczym [46, 47].

Wraz z wiekiem istotnie pogarsza się sprawność układu immunologicznego ustroju – zarówno odpowiedź humoralna, jak i komórkowa. Wykazano, że zaburzenia funkcji obronnych organizmu w starszym wieku korelują ze zmianami w wydzielaniu melatoniny i mogą być przez nią kontrolowane [48, 49].

Dostępnych jest wiele badań oceniających skuteczność stosowania melatoniny w omówionych zaburzeniach, tym niemniej w chwili obecnej znajduje ona zastosowanie głównie w leczeniu bezsenności i zaburzeń rytmów dobowych.

Cukrzyca

Jak już wspomniano, zwiększenie masy tłuszczu i zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała są często spotykane u mężczyzn w starszym wieku. Częściowo odpowiedzialne są za to opisane niedobory hormonalne, ale mała aktywność fizyczna, dieta i czynniki genetyczne również odgrywają rolę. Często tym zaburzeniom towarzyszy cu-

krzyca insulinoniezależna. Częstość jej występowania wynosi 15–20% u mężczyzn w wieku 65–75 lat i ponad 40% w wieku powyżej 80 lat [50]. U tych chorych obserwuje się obwodową oporność na insulinę i hiperinsulinemię. W stanach niedoboru testosteronu również obserwuje się oporność insulinową, a leczenie testosteronem prowadzi do wzrostu wrażliwości na insulinę popartą zmniejszeniem masy tkanki tłuszczowej i wzrostem beztłuszczowej masy ciała. Wzrost masy mięśniowej pociąga za sobą polepszenie utylizacji glukozy oraz wtórnie poprawę profilu lipidowego (niezależnie od bezpośredniego wpływu testosteronu na metabolizm lipidów) [51–52]. Nie wiadomo, czy oporność insulinowa jest zjawiskiem pierwotnie towarzyszącym starzeniu, czy zjawiskiem wtórnym, np. do zaburzeń hormonalnych.

Tarczycyca

Zaburzenia czynności tarczycy są często spotykane u osób w starszym wieku i objawy starzenia mogą łatwo być pomyłone z objawami niedoczynności tarczycy. Dysfunkcja czynności tarczycy nie wydaje się konsekwencją procesu starzenia, ale raczej zaburzeniem często występującym w tym okresie [53]. Czynność tarczycy u osób w starszym wieku charakteryzuje się niewielkim zmniejszeniem stężenia tyreotropiny (TSH) z prawidłowymi stężeniami (wolnej) tyroksyny i z obniżoną obwodową degradacją tyroksyny, co powoduje zależne od wieku zmniejszenie stężenia trijodotyroniny, która jednak pozostaje w zakresie normy [54]. Jednak u wielu starszych mężczyzn stężenie tyroksyny jest zmniejszone, a TSH zwiększone w konsekwencji częstszego występowania autoimmunizacji. Zjawisko to jest raczej wynikiem związanej z wiekiem zwiększonej ekspresji choroby niż z samym procesem starzenia [55]. Wiele chorób serca, wątroby i nerek, a także cukrzyca jest związanych z zaburzeniami funkcji tarczycy w postacią małego stężenia trijodotyroniny, prawidłowego lub małego stężenia tyroksyny i prawidłowego lub małego stężenia TSH [53]. Większość ciężko chorych ma małe stężenie trijodotyroniny i ponad 30% małe stężenie tyroksyny, ale zwykle prawidłowy stężenie wolnej tyroksyny (zespół niskiej trijodotyroniny). Częstość występowania niedoczynności tarczycy u starszych mężczyzn wzrasta z 0,5% do 6%, a subkliniczna niedoczynność tarczycy z 4% do 10–15% [56]. Symptomatologia tych zaburzeń jest często podobna do objawów towarzyszących starzeniu, a najbardziej czułym testem jest zwiększenie stężenia TSH.

Podsumowanie

Starzenie u zdrowych mężczyzn wiąże się z poważnymi zmianami w systemie endokrynnym obejmującymi głównie oś podwzgórze–przysadka–jądra, funkcje nadnerczy, oś podwzgórze–przysadka–hormon wzrostu oraz czynność trzustki i wydzielanie melatoniny. Oś podwzgórze–przysadka–tarczyca jest w mniejszym stopniu odpo-

wiedzialna za zmiany hormonalne u starszych mężczyzn, ale zaburzenia czynności tarczycy są często spotykane, zwłaszcza przy współistnieniu innych ciężkich chorób. Jest oczywiste, że zaburzenia czynności endokrynej odpowiedzialne są częściowo za objawy kliniczne procesu starzenia. Wiele objawów związanych ze starzeniem, jak zmniejszenie masy i siły mięśniowej, osteopenia, miażdżycy i oporność insulinowa mają podłoże wieloczynnikowe. Każdy mężczyzna w starszym wieku wymaga bardzo wnikliwej i krytycznej oceny, czy obserwowane nieprawidłowości są wynikiem naturalnego procesu starzenia, czy też manifestacją kliniczną niedoborów hormonalnych związanych z wiekiem. Jest to szczególnie istotne przy podejmowaniu decyzji włączenia leczenia substytucyjnego. Taka decyzja powinna być podjęta na podstawie objawów klinicznych niedoborów hormonalnych oraz poparta odpowiednimi oznaczeniami hormonalnymi, po wykluczeniu wtórnych przyczyn tych niedoborów.

Należy podkreślić, że obecnie brakuje badań klinicznych, które obiektywnie potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo leczenia substytucyjnego testosteronem, DHEA czy hormonem wzrostu u starszych mężczyzn. Również kwestia kryteriów rozpoznawania tych niedoborów budzi wiele kontrowersji. Tym niemniej niedobór tych hormonów, wywierających istotne działanie anaboliczne oraz wpływających na jakość życia, odgrywa niewątpliwie istotną rolę w starzeniu się mężczyzn.

Piśmiennictwo

1. United Nations Department for Economic and Social Information and Policy Analysis, Population Division. World Population Prospects: The 2004 revision. New York United Nations, 2004.
2. Vermeulen A. Some reflections on the endocrinology of the aging male. *The Aging Male* 1998; 1: 163-8.
3. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *The Aging Male* 2009; 12: 5-12.
4. Vermeulen A, Kaufman JM. Aging of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res* 1995; 43: 25.
5. Snyder P. Effects of age on testicular function and consequences of testosterone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2369-72.
6. Feldman HA, Longcope C, Derby C, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589-8.
7. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at 45 years; the HIM Study. *Int J Clin Prac* 2006; 60: 762-9.
8. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5920-6.
9. Rabijewski M, Jakiel G, Zgliczyński W. Zespół niedoboru testosteronu. *Medycyna po Dyplomie* 2008; 7: 77-9.
10. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes and metabolic syndrome. *Curr Opin Endocrinol Obes* 2007; 14: 226-34.
11. Selvin E, Feinleib M, Zhang L, et al. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2007; 30: 234-8.
12. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2618-23.

13. Muller M, YT van der Schouw, Thijssen JHH et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 99: 5076-86
14. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, et al. Low testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1660-5.
15. Wang C, Alexander G, Berman N, et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3578-83.
16. Yassin AA, Saad F. Improvement of sexual functions in men with late-onset hypogonadism treated with testosterone only. *J Sex Med* 2007; 4: 20-8.
17. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 407-13.
18. Snyder PJ, Peachey TW, Hannoush P, et al. Effects of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years old. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2647-53.
19. Snyder PJ, Peachey TW, Hannoush P, et al. Effects of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1966-72.
20. Rabijewski M, Kubuj M, Zgliczyński S. Skuteczność i bezpieczeństwo hormonalnego leczenia zastępczego (HLZ) testosteronem u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem. *Endokrynol Pol* 2003; 3: 293-300.
21. Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3147-51.
22. Allolio B, Artl W. DHEA treatment: myth or reality. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 288-94.
23. Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, et al. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 327-48.
24. Labrie F, Belanger A, Simard J, et al. DHEA and peripheral androgen and estrogen formation: intracrinology. *Ann NY Acad Sci* 1995; 774: 16-28.
25. Dharia S, Parker CR, Jr. Adrenal androgens and aging. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 361-368.
26. Yen SS. Dehydroepiandrosterone sulfate and longevity: new clues for an old friend. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 8167-9.
27. Belanger A, Candas B, Dupont A, et al. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1086-90.
28. Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 963-87.
29. Nawata H, Yanase T, Goto K, et al. Mechanisms of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1101-6.
30. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, et al. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1360-7.
31. Percheron G, Hogrel JY, Denot-Ledunois S, et al. Effects of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double blind placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2003; 163: 720-7.
32. Hinson JP, Brooke A, Raven PW. Therapeutic uses of DHEA; a review. *Curr Opin Invest Drugs* 2003; 4: 1205-8.
33. O'Connor KG, Tobin JD, Harman SM, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I are related to age and not to body composition in healthy women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53: M176-M182.
34. Toogood AA, O'Neill PA, Shalet SM. Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 460-5.
35. Hull KL, Harvey S. Growth hormone therapy and quality of life: possibilities, pitfalls and mechanisms. *J Endocrinol* 2003; 179: 311-33.
36. Vance ML. Can growth hormone prevent aging? *N Engl J Med* 2003; 348: 779-80.
37. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; 323: 1-6.
38. Blackman MR, Sorkin JD, Minzer T, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2282-92.
39. Perls TH, Reisman NR, Olshansky SJ. Provision or distribution of growth hormone for antiaging. Clinical and legal issues. *JAMA* 2005; 294: 2086-90.
40. Liu H, Bravata DM, Olkin I, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Int Med* 2007; 146: 104-15.
41. Karasek M. Melatonin, human ageing, and age-related diseases. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1723-9.
42. Karasek M. Znaczenie kliniczne melatoniny. *Postępy Nauk Medycznych* 2007; 20: 395-8.
43. Pandi-Perumal SR, Seils LK, Kayumov L, et al. Senescence, sleep, and circadian rhythms. *Aging Res Rev* 2002; 1: 559-604.
44. Cardinali DP, Brusco LI, Perez Lloret S, et al. Melatonin in sleep disorders and jet-lag. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23 (supl. 1): 9-13.
45. Skene D, Lockley SW, Arendt J. Use of melatonin in the treatment of phase shift and sleep disorders. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467: 79-84.
46. Reiter RJ, Tan DX, Allegra M. Melatonin: reducing molecular pathology and dysfunction due to free radicals and associated reactants. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23 (supl. 1): 3-8.
47. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, et al. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J Biomed Res* 2000; 7: 444-58.
48. Maestroni GJM. The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 467-76.
49. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem* 2002; 2: 167-79.
50. Meneilly GS, Tessier D. Diabetes in the elderly. *Diabetic Med* 1995; 12: 949-60.
51. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedic NM, et al. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women, the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 55-60.
52. Selvin E, Feinleib M, Hang L, et al. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2007; 30: 234-38.
53. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, et al. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16: 686-715.
54. Rubinstein HA, Butler VPJ, Werner SC. Progressive decrease in serum triiodothyronine concentrations with human radioimmunoassay following extraction of serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 247-53.
55. Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G, et al. Thyroid and other organ specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet* 1992; 339: 1506-8.
56. Viersinga WM. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. Prevalence and clinical relevance. *Netherlands J Med* 1995; 46: 197-203.