

Endokrinologie stárnutí – krátký přehled

F. Gabalec, J. Čáp

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Prodlužování života ve vyspělých zemích a s ním související sociální, medicínské a ekonomické konsekvence se dostávají stále více do popředí zájmu společnosti. Zhoršená fyzická i psychická zdatnost v pokročilém věku nemusí být nutně způsobena věkem a zaslouží si správnou diagnostiku a terapii. Endokrinní příčiny mohou být, vzhledem k polymorbiditě a méně vyjádřeným symptomům, často opomenuty. Článek shrnuje endokrinní změny ve stárnoucím organismu.

Klíčová slova

endokrinologie – hormony – stárnutí

The Endocrinology of aging – short overview

Abstract

Human life extension in developed countries and related social, medical and economic consequences have become a growing matter of public concern. Impaired physical and mental performance in elderly individuals is not necessarily caused by age and deserves adequate diagnosis and therapy. Endocrine causes can be missed due to comorbidities and less frequent typical symptoms. This review focuses on endocrine changes in aging.

Keywords

endocrinology – hormones – aging

Úvod

S expanzí celosvětové populace a zvyšováním očekávané průměrné délky života narůstá i počet lidí v geriatrickém věku. Společně s klesající mírou porodnosti má stárnutí naší populace závažné medicínské i nemedicínské konsekvence [1]. Podíl mužů a žen starších 65 let je největší v lidské historii a celosvětově rychle narůstá. Není tomu jinak ani v ČR. V roce 2013 byl počet osob nad 65 let 1,8 milionu a stále narůstá. Ve věku více než 85 let žilo v roce 2013 v ČR 175 tisíc osob, což je dvojnásobek oproti roku 2003. Podíl seniorů je dlouhodobě vyšší než dětí (v roce 2013 to bylo 17,4 % osob ve věku 65+) [2]. Zvyšováním věku narůstá i počet osob postižených onemocněními provázejícími stáří. Stárnutí je proces spojený s degenerativními změnami v mnoha orgánových systémech. Míra rozsahu těchto změn je závislá na genetice, přítomnosti ostatních onemocnění a efektu faktorů socioekonomických, environmentálních a životního stylu. Hypopituitarismus dospělých, hypothyreóza, osteoporóza, diabetes mellitus, adrenální nedostatečnost, různé formy hypogonadizmu a endokrinní tumory se ve stáří vyskytují s větší frekvencí. Významně se liší i přístup k te-

rapii endokrinních onemocnění v této populaci. Liší se dávkování a v terapii hrají roli i unikátní psychosociální faktory, na které musí být brán ohled při hledání optimálního terapeutického postupu u starších pacientů. Následuje přehled nejčastějších endokrinních změn.

Endokrinní systém, z velké části ovlivněný biologickými rytmy, prochází během stárnutí mnoha změnami, které je nutno považovat za fyziologické. Hladiny hormonů mohou stoupat i klesat, jiné zůstávají neměnné [3].

Štítná žláza

Poruchy funkce tyreoidální osy jsou časté v obecné populaci a jejich prevalence narůstá s věkem [4]. Výskyt subklinických tyreopatií je pak až 10 % u osob nad 80 let. Důležité je odlišit výskyt syndromu netyreoidálního onemocnění, kdy dochází k poklesu volného trijodtyroninu (FT3), vzestupu reverzního trijodtyroninu (RT3) a při tom jsou hladiny tyreotropního hormonu (TSH) nízké nebo normální. Normální je i hladina volného tyroxinu (FT4). Důležité je tento syndrom odlišit od subklinické hypertyreózy.

Prevalence primární hypothyreózy rovněž narůstá s věkem. Nutné je odlišovat manifestní a subklinickou formu (zvýšené TSH při nor-

málních hladinách FT3 a FT4). Příznaky jsou ve stáří méně vyjádřené a nespecifické. Deprese, padání vlasů, suchá kůže, zimomřivost, menší chuť k jídlu, únava nebo slabost mohou být mylně přikládány samotnému stárnutí organismu. U nás zatím nejsou používány normy s ohledem na věk, ale je známo, že v průběhu stárnutí dochází ke zvýšení horní hranice normy pro TSH. Tento fyziologický posun je pak nutno odlišit od subklinické hypothyreózy, která, jak už vyplývá z názvu, se navíc neprojevuje klinickou symptomatologií. Manifestní hypothyreóza by měla být léčena vždy, otázka substituce v případě hypothyreózy subklinické je individuální. V nedávno publikovaném přehledu substituce tyroxinem vedla k úpravě hladin cholesterolu a LDL. Subklinická hypothyreóza je také spojena s větším rizikem srdečního selhání u osob nad 65 let. Navzdory tomu studie u osob nad 85 let prokázala snížené riziko úmrtí z kardiovaskulární příčiny při hodnotách TSH mezi horní hranicí normy a 10. V případě léčby je vždy nutné zahájit nižší dávkou tyroxinu a postupně ji zvyšovat. Manifestní i subklinická hypertyreóza je ve stáří také častější a příznaky méně vyjádřené. Nejčastějšími příznaky pak jsou pokles

hmotnosti a dušnost. Častější je i výskyt fibrilace síní. Etiologicky je ve stáří zvýšen výskyt autonomní produkce multinodulární strumou, zatímco v běžné populaci dominuje nejvíce autoimunitní (Graves-Basedowova) tyroiditida. Bohužel není stále jasné ani z metaanalýz, zda subklinická hypertyreóza zvyšuje kardiovaskulární a celkovou mortalitu, stejně jako spojení s poruchou kognitivních funkcí a demencí [4]. Na druhou stranu manifestní i subklinická hypertyreóza je spojena se snížením kostní denzity. Výskyt uzlů ve štítné žláze rovněž narůstá s věkem [5]. Incidence malignit pak dosahuje vrcholu kolem sedmé dekády a jejich výskyt je spojen s horší prognózou než u mladších nemocných.

Pankreas – inzulinová rezistence

Důležité změny postihují i slinivku. Poruchu glukózové tolerance nebo diabetes mellitus má 40 % osob mezi 65 a 74 lety a 50 % osob starších 50 let. Prevalence diabetu je pak 10 % u nemocných nad 60 let a 20 % u nemocných nad 80 let. Téměř polovina případů zůstává nediodagnostikována. Klesá počet sekreční funkce inzulínu B buňkami, dalším důvodem je inzulinová rezistence. Hlavními příčinami jsou neadekvátní výživa, fyzická neaktivita, zvýšený podíl abdominálního tuku a snížení svalové hmoty [6,7]. Léčba je komplikovanější než u mladších jedinců, nutno posoudit zejména způsobnost nemocných, přítomnost mikro- a makrovaskulárních komplikací a přítomnost dalších závažných chorob.

Nadledviny – adrenopauza

Osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny je zodpovědná za odpověď organismu na stres.

S přibývajícím rokem klesá od čtvrté dekády života produkce dehydroepiandrosteronu (DHEA) a jeho sulfátu (DHEAS). Hladiny DHEA klesají asi o 2–3 % ročně. Důvodem se zdá být snížení počtu funkčních buněk v zona reticularis kůry nadledvin [8]. V minulosti se o DHEA hovořilo jako o hormonu mládí a v přehledném referátu o něm pojednává prof. Stárka [9]. Přínos substituce DHEA byl prokázán u žen s adrenální nedostatečností, přínos substituce u starších osob nebyl prokázán [10,11]. Sekrece kortizolu zůstává ve vyšším věku neměnná nebo mírně stoupá, ranní hladiny adrenokortikotropního hormonu (ACTH) se nemění, ale stoupá sekrece ACTH večer a v noci. S tím související zvýšení poměru kortizon/DHEA vede k přesunu rovnováhy z anabolického ke katabolickému stavu. Pře-

važující účinek kortizolu má významný dopad na osteoporózu, kognitivní funkce a imunitní systém. Medikamentózní ovlivnění tohoto systému je obtížné. Minimální dopad na fyziologické procesy by měl mít mírný pokles aldosteronu a s ním spojený pokles plazmatické reninové aktivity.

Růstový hormon – somatopauza

Růstový hormon (GH) a inzulín podobný faktor I (IGF-I) mají v organismu celou řadu účinků. Hlavním účinkem je podpora růstu. Mimo to hrají roli i v metabolismu glukózy a lipidů. Fyziologickou změnou provázející stárnutí je pokles sekrece GH a IGF-I [12]. Hlavní příčinou je snížení sekrece somatolibnerinu (GHRH) a zvýšení tonu somatostatínu. GH je sekretován méně často a s nižší amplitudou než u mladších. Změny ve stáří jsou podobné těm u nemocných s deficitem GH. U nemocných s deficitem GH vede jeho substituce k úpravě těchto změn – zvýšení svalové hmoty, zvýšení svalové síly, zvýšení kostní denzity, poklesu LDL, vzestupu HDL a zlepšení kvality života. Tyto účinky vedly k zneužívání rekombinantního GH jako prostředku proti stárnutí. Avšak v přehledu studií hodnotících substituci GH u zdravých starších osob vedla aplikace GH ke snížení tukové hmoty, zvýšení svalové hmoty (obojí o 2,1 kg) a snížení hladiny cholesterolu. Bohužel však neměla žádný aditivní efekt ke cvičení než placebo, nedošlo ke zlepšení svalové síly, fyzické aktivity ani psychosociálním změnám [13]. Navíc bylo podávání spojeno s nežádoucími účinky jako syndrom karpálního tunelu, artralgie, porucha glukózové tolerance nebo diabetes mellitus. Vyvstávají i obavy, že vysoké hladiny IGF-I jsou spojeny se zvýšeným rizikem rakoviny prostaty, tlustého střeva a prsu. V současné době není důkaz podporující farmakologické ovlivnění osy hypotalamus-GH-IGF-I u starších osob. Substituce je indikována pouze u prokazatelného deficitu růstového hormonu z organických příčin. Zajímavým kontrastem je, že chybění/snížení aktivity osy GH/IGF-I se ukázalo být spojeno s delší dobou života u mnoha živočišných druhů (červi, octomilky, kvasinky a myši). Aktivita osy GH/IGF-I je ovlivněna i restrikcí kalorií, což je rovněž prostředek k dosažení delší doby života u mnoha živočišných druhů. Přesný mechanismus ovlivnění však není znám. Zda bude v budoucnu ovlivnění aktivity osy GH/IGF-I přínosné pro prodloužení délky života, je stále nezodpovězenou otázkou [14].

Pohlavní orgány – menopauza a andropauza

Nejrychlejší změnou okolo 50. roku u žen je menopauza. Cyklická sekrece estradiolu je nahrazena nízkou kontinuální hladinou. Toto období je doprovázeno vazomotorickými projevy, poruchou nálady, změnami kůže, zvýšením tukové tkáně a snížením svalové hmoty. Následně pak dochází k redukci kostní hmoty a zvyšuje se i riziko kardiovaskulárních onemocnění. Průměrný věk menopauzy se dlouhodobě nemění, ale se zvyšováním očekávané doby života tráví ženy až třetinu svého života v menopauze. Terapeutické ovlivnění ztráty estrogenů přineslo kontroverzní výsledky a je příkladem obtížného balancování hormonální terapie ve stáří. Důležitá je doba zahájení hormonální substituce a délka podávání při zhodnocení dalších rizikových faktorů, kdy substituce estrogeny zvyšuje riziko koronárních příhod, venózního trombembolismu a rakoviny prsu. Krátkodobá terapie estrogeny vede k úlevě od vazomotorických symptomů, urogenitálních obtíží a zlepšení nálady. V terapii a prevenci osteoporózy se pak uplatní bezpečnější bisfosfonáty [15].

Endokrinologie stárnutí muže je komplexní. Jak muž stárne, je u něj malý a postupný pokles (ne jako u žen) pohlavních hormonů (testosteronu a DHEAS). Je i individuální. Není jasné, zda je příznakem stárnutí nebo ukazatelem a důsledkem komorbidit. Dopad těchto změn s ohledem na všudypřítomnou roli pohlavních hormonů v organismu je značný. Přístup k late onset hypogonadismu (LOH), tedy souboru příznaků kompatibilních s nedostatečnou produkcí androgenů a sníženými hodnotami testosteronu bez průkazu poruchy v ose hypotalamus-hypofýza-testes, zůstává kontroverzní [16]. Zejména proto, že diagnostika deficitu androgenů je u staršího muže obtížná. Symptomy jsou nespecifické a překrývají se s ostatními komorbiditami. Problémem mohou být i ne zcela přesně určená rozmezí normálních hladin testosteronu pro staršího muže [17]. Neexistují také žádné randomizované kontrolované studie, které by poskytl relevantní důkaz pro klinickou účinnost a bezpečnost terapie testosteronem u těchto mužů. Naopak substituce je indikována při jasných klinických projevech hypogonadismu a současně nízkém testosteronu. Nutné je sledovat prostatický specifický antigen, velikost prostaty a krevní obraz.

S očekáváním dalšího zvyšování předvídané doby života by měla být cílem plná funkční ka-

pacita organismu i v pokročilejších letech. Zda lze nevyhnutelný pokles funkcí v endokrinním systému bezpečně odvrátit substitucí nebo stimulační na prereceptorové úrovni, je stále kontroverzní téma a vyžaduje ještě mnoho práce a studií k ověření těchto hypotéz.

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906) a programem PRVOUK P37/08.

Literatura

1. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World Population Ageing 2013. [online] Available from: <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/ageing/WorldPopulationAgeing2013.shtml>.
2. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Zdravotnická ročenka České republiky 2013. [online] Dostupné z: <http://www.uzis.cz/publikace/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky-2013>.
3. Starka L. Endokrinologie stárnutí. Intern Med Pro Prax 2002; 6: 280–289.
4. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. Nat Rev Endocrinol 2013; 9: 194–204. doi: 10.1038/nrendo.2013.30.
5. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993; 328: 553–559. doi: 10.1056/NEJM199302253280807.
6. Lášticová M. Diabetes mellitus 2. typu ve stáří. Geriatrie a gerontologie 2014; 3: 88–91.
7. Pelikánová T, Bartoš V. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf 2010.
8. Perrini S, Laviola L, Natalicchio A et al. Associated hormonal declines in aging: DHEAS. J Endocrinol Invest 2005; 28 (Suppl 3): 85–93.
9. Starka L. Stárnutí u mužů a steroidní hormony 2. díl – adrenopauza. Interní medicína pro praxi 2012; 14: 257–260.
10. Arlt W. Dehydroepiandrosterone and ageing. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004; 18: 363–380. doi: 10.1016/j.beem.2004.02.006.
11. Veldhuis JD, Sharma A, Roelfsema F. Age-dependent and gender-dependent regulation of hypothalamic-adrenocorticotrophic-adrenal axis. Endocrinol Metab Clin North Am 2013; 42: 201–225. doi: 10.1016/j.ecl.2013.02.002.
12. Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ Jr et al. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60: 513–516. doi: 10.1210/jcem-60-3-513.
13. Liu H, Bravata DM, Olkin I et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. Ann Intern Med 2007; 146: 104–115.
14. Junnila RK, List EO, Berryman DE et al. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. Nat Rev Endocrinol 2013; 9: 366–376. doi: 10.1038/nrendo.2013.67.
15. Jones CM, Boelaert K. The endocrinology of ageing: A mini-review. Gerontology 2014. doi: 10.1159/000367692.
16. Wu FC, Tajar A, Beynon JM et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med 2010; 363: 123–135. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.
17. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2536–2559. doi: 10.1210/jc.2009-2354.

Doručeno do redakce: 15. 3. 2015

Přijato po recenzi: 10. 4. 2015

MUDr. Filip Gabalec, Ph.D.

www.fnhk.cz

filip.gabalec@fnhk.cz

www.urologickelisty.cz