ЕНДОКРИННА СИСТЕМА И СТАРЕЕНЕ

В. Каменова и В. Иванов

Клиника по ендокринология, Военномедицинска академия – София

ENDOCRINE SYSTEM AND AGING

V. Kamenova and V. Ivanov

Clinic of Endocrinology, Military Medical Academy – Sofia

Резюме: *С възрастта в ендокринната система на индивидите възникват редица промени. В статията се разглеждат хормоналните и метаболитните изменения, настъпващи в процеса на стареене, и клиничните последици от тях. С напредване на възрастта се наблюдават понижение на серумните нива на естрогените и тестостерона, повишение на лутеинизиращия и фоликулостимулиращия хормон и глобулина, свързващ половите хормони. В допълнение се наблюдава понижение на серумните концентрации на растежния хормон, инсулиноподобния растежен фактор-I, дехидроепиандростерона и неговата сулфатирана форма. Въпреки че настъпват комплексни промени в хипоталамо-хипофизо-надбъбречната и тиреоидната ос, в процеса на стареене се наблюдават минимални промени в адреналната и тиреоидната функция. Клиничното значение на тези промени е различно и включва понижен белтъчен синтез, намаление на телесното тегло и костната плътност, инсулинова резистентност, повишен кардиоваскуларен риск, вазомоторни симптоми, умора, депресия, анемия, намалено либидо, еректилен дефицит и понижена функция на имунната система. За всяка от хормоналните вериги са правени проучвания, оценяващи ефекта от опита да се заличат последствията на стареенето върху хормоналните нива, но до този момент реални ползи от подобно заместително лечение не са еднозначно установени и те все още са обект на изследвания.*

Ключови думи: *ендокринна система, стареене, фоликулостимулиращ хормон, лутеинизиращ хормон, естрогени, тестостерон, растежен хормон, тироксин, кортизол, дехидроепиандростерон, мелатонин, пролактин*

Адрес за кореспонденция: *Д-р В. Каменова, Доц. д-р В. Иванов, Клиника по ендокринология, Военномедицинска академия, ул. "Г. Софийски" № 3, 1606 София, тел.: +39529226333, +395225584, e-mail: venzi_bg@yahoo.com*

Summary: *Different changes occur in the endocrine system of the aging individuals. This article comments the hormonal and metabolic changes that happen in the aging process and their clinical consequences. Lowering of the serum levels of estrogens and testosterone and elevation of those of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and sex hormone-binding globulin is observed as individuals age. Additionally, there is a decline in serum concentrations of growth hormone, insulin-like growth factor–I, dehydroepiandrosterone and its sulphate-bound form. Despite of these complex changes in the hypothalamo–pituitary–adrenal/thyroid axis, minimal changes occur in adrenal and thyroid function in aging process. The clinical impact of these changes is different and includes lowered protein synthesis, body mass, and bone density, insulin resistance, elevated risk for cardiovascular diseases, vasomotor symptoms, fatigue, depression, anemia, decreased libido, erectile deficiency and diminished function of the immune system. There are many studies upon each of these hormonal chains assessing the effect of eliminating age-related changes in their function, but real benefits of such therapy are still being evaluated.*

Key words: *endocrine system, aging, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, oestrogens, testosterone, growth hormone, thyroxine, cortisol, dehydroepiandrosterone, melatonin, prolactin*

Address for correspondence: *V. Kamenova, MD, Assoc. Prof. V. Ivanov, MD, Clinic of Endocrinology, Military Medical Academy, 3 G. Sofiyski" str., Bg – 1606, Sofia, tel.: +39529226333, +395225584, e-mail: venzi_bg@yahoo.com*

ВЪВЕДЕНИЕ

Стареенето е сложен, обусловен от множество фактори процес, който представлява постепенна загуба на функция, настъпваща след зрелостта и водеща до инвалидност и смърт. В по-широк смисъл се обхващат биологичните процеси, възникващи в организма от началото на живота (зачеването) до смъртта. До момента не съществува дефиниция, която да е общоприета. Едно по-скорошно и по-точно определение гласи, че стареенето е невъзможност на организма да отговори на стрес и да поддържа регулацията на хомеостазата в условията на заплашваща промяна, което води до невъзможност да преживее пагубни промени, възникващи след зрелостта [12].

Ендокринните промени при стареенето се изразяват в понижение във функциите на жле-

зите с вътрешна секреция и намаление в чувствителността на периферните тъкани. Това е съчетано и с промени в централните механизми, регулиращи времевата организация на хормоналното освобождаване, като се наблюдава понижение в хормоналните и нехормоналните циркадни ритми. Всички жлези с вътрешна секреция са повлияни от процеса на стареене, така че понижената функция на една от тях се отразява и на останалите.

С напредване на възрастта се променя структурата на тялото и се понижава функционалният му статус. В сравнение с младите, възрастните здрави индивиди имат редуцирана мускулна маса, повишено количество мастна тъкан и намалена мускулна сила. При застаряващи здрави индивиди настъпват редица промени в ендокринните функции, включително в естрогените (менопауза), тестостерона (андропауза), оста растежен хормон/инсулиноподобен растежен фактор-I (соматопауза), хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос, хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос, дехидроепиандростерона и неговата сулфатна форма (адренопауза). В допълнение, с напредване на възрастта отслабват функциите на Т-супресорите и нараства титърът на циркулиращите автоантитела. Това увеличава риска от развитие на автоимунни заболявания и допълнително нараства заболяемостта от хипофункция на ендокринните жлези. Расте и склонността за поява на повече от едно автоимунно заболяване при един индивид (синдроми на полигландуларна недостатъчност). Променената рецепторна и пострецепторна реактивност води до повишена честота на захарния диабет и до атипична клинична картина – "апатична" тиреотоксикоза [10].

В представената статия се прави опит да се очертаят някои аспекти на взаимоотношенията между регулацията на ендокринните функции и процеса на стареене и да се изследват свързаните с възрастта промени в хормоналния метаболизъм и продукция с техните клинични последици. При това е необходимо да се разграничат действителните промени при стареене от тези, които са резултат от преобладаването на определени, свързани с напредналата възраст, заболявания.

МЕНОПАУЗА

Във възрастта между 40 и 60 години всички жени преживяват менопауза. Още около 40-годишна възраст намалява честотата на овулациите, като яйчниковата функция се прекратява в рамките на следващите 15 години. При повечето жени в този период яйчниковите фоликули функционират по-непълноценно, понижават се серумните нива на естрадиола и се повишават тези на фоликулостимулиращия хормон (ФСХ) в сравнение със стойностите при младите жени. Нивата на лутеинизиращия хормон не се променят [22]. При преустановяване на яйчниковата функция ЛХ и ФСХ се повишават над нивата си пременопаузално, а концентрацията на естрогените пада до постменопаузални нива. Малки количества от слабия естроген естрон се синтезират от андростендион в кората на надбъбреците и интерстициалните яйчникови клетки, като известна част от него може да се трансформира в естрадиол [7]. Последица от тези хормонални промени са серия от по-нататъшни изменения, включващи повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, ускорена загуба на костна плътност, вазомоторна нестабилност, психични симптоми и атрофия на естроген-чувствителните тъкани.

Рискът от сърдечно-съдови заболявания при пременопаузалните жени е по-нисък в сравнение с мъжете, но в постменопаузалния период този риск нараства и постепенно се изравнява с този при мъжете на същата възраст и със същия профил на рисковите фактори. Първично при това повишаване на риска се влошават серумните концентрации на атерогенните липиди. Увеличават се концентрациите на общия холестерол и на липопротеините с ниска плътност, а се понижават на тези с висока плътност. Смята се, че понижението на HDL е една от причините за повишената честота на исхемичната болест на сърцето, миокардния инфаркт и инсултите при постменопаузалните жени [7]. Хормонозаместителното лечение променя благоприятно биохимичните маркери, но въпреки това се наблюдава дори повишаване на честотата на сърдечно-съдовите инциденти [21].

По време на менопаузата се наблюдава ускорена загуба на костна плътност в резултат на понижението на естрогените. Това се случва на фона на възрастовосвързана загуба на костна тъкан, която започва през четвъртата декада от живота. В перименопаузалния период жените губят 5-15% от своята костна маса, като 80% са за сметка на трабекуларната кост, която е метаболитно по-активна от кортикалната [32]. Наблюдава се умерено повишаване на серумния йонизиран калций без промяна в ПТХ (паратхормон), което показва вероятна промяна в чувствителността към него, а това се отразява върху хормоналното му действие. Установява се

отпадане на естроген-зависимите компоненти на чревната калциева абсорбция и тубулната реабсорбция. Асоциацията на увеличена костна резорбция с нормални нива на ПТХ предполага повишена чувствителност на костта към действието на ПТХ. Не се открива промяна в серумния 1,25-дихидрокси-витамин D [17].

По време на менопаузалния период, когато загубата на костна маса е най-голяма, заместителното лечение с естрогени поддържа костната плътност и намалява фрактурния риск. Лекарствените групи, които спомагат за намаляване загубата на костна маса, включват бифосфонатите, понижаващи костната резорбция чрез инхибиторен ефект върху остеокластите, стронциевия ранелат, активиращ и остеобластите, и ралоксифена – селективен модулатор на естрогеновите рецептори, повлияващ селективно както костната резорбция, така и липидния профил.

Вазомоторните симптоми, наблюдавани през менопаузалния период, произхождат от хипоталамуса и се причиняват от пренастройването на системата за терморегулация [21]. Топлите вълни се предхождат от повишаване на ЛХ, което обаче не е свързано с промяна в нивата на естрадиола [17]. Понижените естрогенови нива биха могли да доведат до ниски серотонинови нива и по този начин да причинят up-регулация на серотониновите рецептори А в хипоталамуса, което води до активацията им, и като резултат се появяват топли вълни [21]. Въпреки това точният им механизъм все още е недокрай изяснен. Хормонозаместителното лечение намалява, но не премахва докрай появата на такива епизоди [17]. Отчитат се редица нарушения в когнитивните функции по време на менопаузата, като се смята, че те са свързани с промените в естрогеновите концентрации. Редица проучвания са посветени на ефектите на естрогените върху някои когнитивни функции, по специално върху паметта на постменопаузални жени, но по-съществени резултати от тях все още не са получени [36]. По време на менопаузата се наблюдава атрофия на влагалищната лигавица, която води до кървене и по-лесно травмиране. В допълнение, понижените нива на естрогените водят и до дизурия, императивни позиви за уриниране и инконтиненция. Тези симптоми могат да бъдат повлияни от хормонозаместителна терапия с естрогени [20].

Причината за пониженото либидо при постменопаузални жени може да се търси в едновременното намаление в концентрациите на естрогените и тестостерона след прекратяване на яйчниковата функция.

Съществува спор за съотношението полза–риск при хормонозаместителното лечение, особено след обявяване на резултатите от проучването Women's Health Initiative (WHI). То е съставено от две паралелни рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания, които е трябвало да покажат дали самостоятелното приложение на конюгиран конски естроген (за жени с предхождаща хистеректомия), или комбинацията му с прогестин ще доведе до намаление на кардиоваскуларните инциденти при здрави постменопаузални жени. Рамото с комбинираното приложение на естроген и прогестин е спряно по-рано поради повишен риск при него от рак на гърдата. По времето на прекратяване на проучването рисковете от коронарна болест, инсулт и белодробен емболизъм са били сигнификантно увеличени при групата с естроген + прогестин. Рисковете от рак на дебелото черво и фрактура на бедрената шийка са били по-малки, като рискът от смърт в групата не е бил значително по-различен. Естрогеновото рамо е продължено, като резултатите по отношение на сърдечно-съдовите заболявания, инсултите и тромбоемболизма остават сходни с комбинираното, но се наблюдава отчетливо, но несигнификантно понижение в заболяемостта от рак на гърдата [2]. По-нататъшен анализ на проучването WHI показва, че естрогеновото лечение самостоятелно или в комбинация с прогестин повишава риска едновременно от деменция и леки когнитивни нарушения [38].

Друго мултицентрово, проспективно, контролирано проучване за приложение на естроген и прогестин при постменопаузални жени не успява да защити тезата, че хормонозаместителната терапия може да доведе до вторична профилактика на сърдечно-съдовите заболявания [36]. Необходимо е да се разясни на болните, че хормонозаместителното лечение носи със себе си повишен риск от исхемичен инсулт, коронарни инциденти, венозни тромбози, а вероятно и от рак на гърдата. Следователно то би следвало да се прилага само при тежки менопаузални симптоми, за минимален период от време и жените трябва да бъдат информирани за рисковете, които носи.

АНДРОПАУЗА

Стареенето е свързано с промени в гонадната стероидогенеза както при жените, така и при мъжете. Поради факта, че популацията доживява до по-напреднала възраст, се повиши интересът към промените, настъпващи при мъ-

жа, особено по отношение на т.нар. "подмладяващи хормони", в частност андрогените. В продължение на много години се водят дебати, дали понижението на серумния тестостерон при здравите застаряващи мъже е реално, или е признак на стареене, придружено от хронични заболявания и прием на медикаменти. В резултат на редица кръстосани и лонгитудинални проучвания е постигнато съгласие, че при здравите мъже в процеса на стареене се наблюдава постепенно, но прогресиращо възрастовозависимо понижение в серумните нива на тестостерона, наречено андропауза [27]. Този феномен е по-изразен по отношение на свободния тестостерон в сравнение с общия и се дължи на свързаното с възрастта повишение на нивата на свързващия половите хормони глобулин [18]. Този спад не започва от определен момент на индивидуалното развитие и варира от умерен до значителен (с неясни клинични последици) за разлика от резките промени, настъпващи при жените по време на менопаузата. Понижението на серумния тестостерон е главно резултат от понижена продукция при възрастните мъже и е поради промени, настъпващи на всички нива на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос. В редица лонгитудинални проучвания е установено възрастово повишение на серумните концентрации на ЛХ и ФСХ. Въпреки това се установяват невинаги реципрочни на понижението на тестостерона концентрации на ЛХ – вероятно поради нарушение в секрецията на гонадотропин-рилизинг хормона и промени в обратната връзка на половите стероиди [43]. Отговорът на тестостерона към ЛХ и човешкия хорионгонадотропин отслабва с напредване на възрастта, като се губи и циркадният ритъм в секрецията му с по-високи сутрешни и по-ниски вечерни нива [3]. Клиничните последици от понижените плазмени нива на тестостерона при старещия мъж се изразяват с увеличение на мастната тъкан, понижение на костната и мускулната маса, умора, депресия, анемия, намалено либидо, еректилен дефицит, инсулинова резистентност и повишен риск от сърдечно-съдови заболявания [16]. Тези симптоми се наблюдават и при млади мъже с ниски нива на тестостерон, поради това е предложено наименованието синдром на андрогенния дефицит при стареещия мъж – androgen deficiency of the ageing male (ADAM), или синдром на частичен андрогенен дефицит при стареещия мъж – partial androgen deficiency of the ageing male (PADAM). Поради факта, че подобни клинични характеристики се наблюдават и при възрастни мъже с нормални тестостеронови нива, този синдром не е универсално приет.

Тъй като определена част от мъжете на средна и в по-напреднала възраст са със серумни нива на тестостерон, по-ниски от тези на младите мъже, се предполага, че заместителното лечение с тестостерон с дози, повишаващи концентрацията му до средата на нормата при млади здрави мъже, би могло да предпази или дори да предизвика обратно развитие на ефектите от стареенето [40]. През последното десетилетие са проведени няколко проучвания за установяване на ползата от подобно лечение, но все още няма консенсус върху проблема, дали то има благоприятен ефект при мъже над 50 години.

ПРОЛАКТИН

Установява се леко, но сигнификантно повишение в плазмените нива на пролактина с напредване на възрастта. Това повишение корелира с понижение на допаминергичната активност [10].

РАСТЕЖЕН ХОРМОН–ИНСУЛИНОПОДОБЕН РАСТЕЖЕН ФАКТОР-I

Растежният хормон (РХ) е едновременно анаболен и липолитичен, като ефектите му в периферните тъкани са медиирани отчасти от циркулиращия (синтезиран в черния дроб) или паракринния инсулиноподобен растежен фактор-I (IGF-I). Секрецията на РХ претърпява значителни промени по време на човешкия живот. Преди пубертета секрецията му е ниска, през периода на половото съзряване и юношеството се наблюдава повишена секреция на РХ, съпроводена с усилен растеж на тялото. Няколко изследвания показват понижение с напредване на възрастта както на базисните нива на соматотропния хомон, така и на отговора му към стимули и това е успоредно с понижението на IGF-I. Понижението е с повече от 50% при здрави възрастни хора [5, 8]. Този прогресиращ спад в секрецията на РХ е наречен „соматопауза" и ефектите му при стари хора са свързани с намален синтез на протеини, намалено телесно тегло, мускулна и костна маса и понижение в имунните функции [8]. Невроендокринните механизми на соматопаузата са неизяснени. Ранните предположения за сенилни промени в хипофизата не се потвърждават от липсата на намаление в броя на соматотрофите или от това, че екзогенният соматотропин-рилизинг хомон или аналозите му са в състояние да възстановят секрецията на РХ или IGF-I при възрастни индивиди.

Следователно вниманието е насочено към промени в хипоталамичната регулация на соматотропната секреция, като се предполага възрастовозависимо понижение в секрецията на ендогенния соматотропин-рилизинг хормон, водещо до понижение в секрецията на РХ [7]. Намалената физическа кондиция и затлъстяването при по-възрастни индивиди също допринасят за понижаване на секрецията на РХ [41]. Въпреки това механизмите, които стоят в основата на това явление, остават неизяснени. Понижените нива на IGF-I в по-голяма степен отразяват понижение в секрецията на РХ, отколкото показват загуба на чернодробния отговор към хормоналното действие, тъй като циркулиращите нива на IGF-I нарастват по сходен начин както при млади, така и при възрастни хора след екзогенно приложение на РХ или соматотропин-рилизинг хормон [8].

При млади хора с дефицит на РХ се наблюдават промени в структурата на тялото, включително в поносимостта към физическо натоварване, психичното благосъстояние и субстратния метаболизъм, което напомня на фенотипа при стареене. Тези характеристики се променят в положителна посока при заместително лечение с рекомбинантен РХ [6]. Това е довело до извода, че старите хора поначало са с дефицит на РХ и биха имали полза от лечение с него. Проучване от 1990 г. показва, че 6-месечното лечение с рекомбинантен РХ при 12 здрави лица на възраст между 61 и 81 години води до повишение на активното телесно тегло с 9% и до понижение с 15% на теглото на мастната тъкан. Прилаганата седмична доза на РХ обаче е била два пъти по-висока от използваната при млади хора с дефицит на РХ. Проучването не е било двойносляпо и не са отчетени ефектите по отношение на мускулната сила, физическата издръжливост и качеството на живот. Друго двойносляпо, плацебо-контролирано проучване показва, че приложението на растежен хормон със или без полови хорони при здрави жени (n = 57) и мъже (n = 74) на възраст между 65 до 88 години повишава активното телесно тегло и понижава това на мастната тъкан, но без промяна в мускулната сила или максималния кислороден прием при физическо натоварване. Тези резултати са сходни с получените при предходно рандомизирано, контролирано, двойносляпо проучване от 1996 г., при което на 52-ма здрави мъже на възраст над 69 години с ниски базисни нива на IGF-I са давани за срок от 6 месеца физиологични дози РХН. Структурата на тялото се е подобрила, но не и функционалните възможности. В друго изследване 18 здрави мъже на възраст между 65 и 82 години са подложени първоначално на засилващи се тренировки с тежести за 14 седмици за предизвикване на тренирано състояние, а после са рандомизирани да получават РХ или плацебо в хода на продължаващи още 10 седмици силови тренировки. Резултатите показват, че заместването с РХ не е усилило отговора към упражненията за сила при по-възрастните мъже [7].

Данните водят до предположението, че възрастово обусловеното понижение в нивата на тестостерона, наблюдавано при много мъже, може да допринася за редукцията в секрецията на РХ. По такъв начин тестостеронът може да повлияе синергично с РХ при промяна на това понижение. Установено е, че нефармакологични дози на комбинирани РХ и тестостерон при по-възрастни мъже могат да подобрят определени аспекти от физическото им представяне и да увеличат експресията на гена за IGF-I, без да променят в измерима степен структурата на тялото или мускулната сила [4]. При едно по-скорошно проучване съчетаното приложение на РХ и тестостерон в ниски дози е довело до благоприятни промени в междинната бедрена мускулатура и аеробния капацитет [13].

Първоначалният ентусиазъм по отношение на потенциалните ползи от приложението на заместително лечение с РХ при възрастни индивиди е бил значително охладен от известните странични ефекти на това лечение, включващи артралгия, синдром на карпалния тунел, отоци и хипергликемия. В частност съществуват и съмнения за връзки на оста РХ–IGF-I с развитието на ракови заболявания в общата популация [7]. Проучванията до момента предоставят данни за безопасност за максимален период от 12 месеца, така че все още няма данни за по-дълъг период от време. Остава да се провери и ползата от приложението на РХ секретагогите при възрастни хора.

ХИПОТАЛАМО-ХИПОФИЗО-ТИРЕОИДНА ОС

Хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос е подложена на значителен брой комплексни физиологични промени, свързани с напредването на възрастта. Необходимо е разграничаване между тях и промените, предизвикани от придружаващо тиреоидно и нетиреоидно заболяване или други физиологични и патофизиологични промени, асоциирани с възрастта. За няколко промени, формално смятани за директен резултат от процеса

на стареене, впоследствие се оказва, че се дължат на повишената честота на субклинична тиреоидна болест и/или са резултат от нетиреоидно заболяване. Това затруднява интерпретацията на функционалните тестове на щитовидната жлеза при възрастни. Понижава се клирънсът на тиреоидните хормони, като едновременно намалява и тяхната секреция, и като краен резултат концентрациите на общия и свободния серумен тироксин (Т4) остават непроменени. Противоположно на него, нивата на общия и свободния трийодтиронин (Т3) се понижават с напредване на възрастта. Смята се, че това се дължи на намалена периферна конверсия на Т4 в Т3 поради придружаващо заболяване или на стареенето само по себе си [26]. При възрастни, очевидно еутиреоидни пациенти, може да се установят понижени концентрации на тиреостимулиращия хормон (ТСХ), но това обикновено е патологична находка, показваща ендогенна или екзогенна тиреотоксикоза. Въпреки това при по-възрастни пациенти без данни за клиничен или субклиничен хипертиреоидизъм е отчитан понижен серумен ТСХ [29, 34]. Докладвано е свързано с възрастта понижение в степента на денонощна секреция на ТСХ. Причината за тази зависима от възрастта редукция е неизяснена [7]. Предполага се, че може би става въпрос за повишена чувствителност на тиреотрофите към негативната отрицателна връзка с Т4, но и други теории, например тази за понижената хипоталамична секреция на тиреотропин-рилизинг хормон, не могат да бъдат отхвърлени [26]. Амплитудата на нощните пулсове на ТСХ, която представлява по-голямата част от денонощната ТСХ секреция, е по-ниска при по-възрастните пациенти. Това вероятно има за резултат понижена Т4 секреция като отговор на понижения клирънс [7].

Заболяемостта от болести на щитовидната жлеза нараства с напредване на възрастта, като това включва всички нозологични групи. Клиничната картина е различна от наблюдаваната при млади хора. При по-възрастните е по-чест автоимунният хипотиреоидизъм. Хипертиреоидизмът се изявява предимно с кардиоваскуларни симптоми и често е поради токсични нодозни струми. По-агресивно се развива карциномът на щитовидната жлеза. Стареенето се асоциира и с повишен титър на щитовидните автоантитела, но тяхната биологична и клинична значимост е все още неизвестна. Някои данни показват, че тези антитела са рядкост при здрави столетници и при други по-дълго живеещи популации, а се наблюдават по-често при неселектирани или хоспитализирани болни. По-тази причина се смята, че появата им по-скоро е свързана със заболяване, отколкото с процеса на стареене [25].

Важен, но все още неизяснен остава и въпросът, до каква степен комплексните физиологични промени, наблюдавани в хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос, допринасят за патогенезата на възрастовосвързаните заболявания, каквито са атеросклерозата, исхемичната болест на сърцето и неврологичните заболявания [26].

ХИПОТАЛАМО-ХИПОФИЗО-НАДБЪБРЕЧНА ОС

Хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос (ХХН) участва в хомеостатичните и алостатичните механизми, отговор на вътрешни и външни стресори. Това е динамична система, основана на обратните връзки, характеризираща се с циркадна ритмичност и пулсативна неврохормонална секреция. Начинът, по който стареенето оказва влияние върху нея, е недокрай изяснен. С напредване на възрастта се наблюдават различни промени в ефектите на кортизола върху секрецията на АКТХ. Въпреки това не се установява дефицит в продукцията на кортикостероидите в процеса на стареене. В условията на здраве с напредване на възрастта се наблюдава нарушаване на невроендокринните механизми, координиращи отделните пулсативни и 24-часовите ритмични колебания в освобождаването на кортизола, а също така на вътрешните за оста механизми, свързващи ЛХ и кортизоловата секреция. При старите хора е възможно нивата на кортизола да варират в по-голяма степен, отколкото при младите в рамките на 24-часов период [42]. Наблюдава се повишение с 20-50% на средните кортизолови нива за период от 24 часа във възрастовия интервал между 20 и 80 години. Вечерният спад на кортизоловата концентрация настъпва по-рано и е по-изразен при възрастните пациенти [35, 37]. Нивата на кортикостероид-свързващия глобулин не се променят с възрастта. Потискането с дексаметазон повлиява кортизоловата и АКТХ секрецията по еднакъв начин както при младите хора, но може да има покъсно начало [7]. При възрастни жени серумните кортизолови концентрации нарастват в по-голяма степен под действието на екзогенен АКТХ. В условията на глад серумните му концентрации нарастват еднакво при млади и при по-възрастни хора, но отговорът на стрес при по-възрастните е удължен. Няколко проучвания показват свързани с възрастта половоспецифични промени в оста ХХН. С напредване на възрастта при здрави хора се наблюдават засилване на кортизоловия отговор при стимулация с кортикотропин-рилизинг

хормон и понижена хипоталамо-хипофизна чувствителност към инхибиторната глюкокортикоидна обратна връзка. Това обаче е по-изразено при старите жени, отколкото при мъжете.

Възрастовосвързаните промени могат да имат по-далечно физиологично значение. Натрупват са доказателства за това, че хроничният излишък на кортизол може да доведе до атрофия на хипокампа и до когнитивни нарушения по време на стареенето. Промените в кортизоловата циркадна амплитуда и фаза може да са включени в етиологията на нарушенията в съня на здравите стари хора. В допълнение, измерената чрез стойностите на уринния кортизол повишена активност на оста ХХН при стари жени се асоциира с понижение на паметовите възможности [35]. При здравите мъже в напреднала възраст нивата на кортизола са в обратна зависимост с минералната костна плътност и степента на загуба на костна маса, което предполага, че костната плътност и степента на инволутивното º понижение може да са регулирани от оста ХХН [9]. Както при мъжете, така и при жените кортизоловите нива са силно свързани с риска за клинични фрактури. Накрая, съществува асоциация между 24-часовата кортизолова секреция и повишената тлъстинна маса при възрастните мъже. Така че повишената активност на оста ХХН може да участва в промените в структурата на тялото и склонността за центрипетално разпределение на мастната тъкан с напредване на възрастта [31].

ДЕХИДРОЕПИАНДРОСТЕРОН

Дехидроепиандростеронът (ДХЕА) и неговата сулфатна форма (ДХЕАС) са стероидни хормони, произхождащи от надбъбречните жлези. За ДХЕА(С) се смята, че има директен ефект като невростероид с кардиопротективно, антидиабетно, антиобезно и подсилващо имунната система действие. Този хормон е бил и предмет на спорове по отношение на ефекти, насочени срещу стареенето, и на потенциалните му възможности като хормон на младостта. За разлика от почти незасегнатия от процесите на стареене биосинтез на кортизола, с напредване на възрастта се наблюдава значително понижение в биосинтеза на ДХЕА(С). Серумните нива на ДХЕА, по-голямата част представени от сулфатната форма (ДХЕАС), достигат максимална стойност на около 20-годишна възраст, като след 25 години започват чувствително да се понижават и на 80-годишна възраст пациентите имат 10-20% от концентрацията на младите хора [44]. Хистоморфологичните анализи показват редукция в размерите на zona reticularis като морфологичен субстрат на хормоналните промени [7].

При стареенето в добро здраве има подчертан полов диморфизъм в регулацията на адреналната секреция. При възрастните жени се отчитат по-ниски нива на ДХЕА(С) и по-високи нива на кортизол в сравнение с възрастните мъже, като тази находка персистира с напредване на възрастта. Честотата на пиковата секреция на ДХЕА, амплитудата и размерът на пулсативната му продукция са по-високи, а времето на полуживот е по-ниско при жените, отколкото при мъжете. Въпреки че стойността на пулсативната продукция е по-голяма при жените, общата продукция на ДХЕАС е обща при двата пола [30]. Това е в контраст с кортизоловите нива при мъже и жени, които показват успоредно, прогресиращо с възрастта повишение. Като последица от този полов диморфизъм може да се разглеждат свързаните с възрастта промени по отношение на кардиоваскуларните заболявания, мозъчните функции и костния метаболизъм.

Кръстосани проучвания показват асоциация между понижението на ДХЕАС и сърдечно-съдовите заболявания, рака на гърдата, понижението на костната плътност, депресиите, диабета тип 2 и болестта на Алцхаймер. Това само по себе си може да повлияе процесите на стареене и без тази причинно-следствена връзка. Проведени са няколко рандомизирани проучвания върху ефекта на перорално приложен ДХЕА при здрави възрастни хора. В първото кръстосано, рандомизирано плацебо-контролирано проучване е приложен 50 mg ДХЕА на 13 мъже и 17 жени на възраст между 40 и 70 години за срок от 6 месеца. Отчетени са подобрено състояние и липсваща промяна по отношение на инсулиновата резистентност и телосложението. Биологично достъпния IGF-I е бил леко повишен, докато HDL холестеролът е бил понижен при жените. В най-голямото проучване до момента, проведено като двойносляпо, рандомизирано и паралелно, извършено върху 140 мъже и 140 жени на възраст между 60 и 79 години, на които е даван 50 mg ДХЕА дневно, не е установено подобрение на общото състояние и когнитивните функции. При жените над 70 години са регистрирани повишено либидо и малко, но сигнификантно повишение на костната плътност, което не е отчетено при мъжете. Други проучвания не успяват да демонстрират подобрение на общото състояние, настроението, когнитивните способности и справянето с ежедневните дейности при прием на ДХЕА [7].

Като заключение, няма ясно установени последици от възрастовото понижение в серумните концентрации на ДХЕА и няма изразена полза от заместителното лечение с него при възрастните хора [1, 15].

ХОРМОНАЛНА РЕГУЛАЦИЯ НА ВОДНО-СОЛЕВАТА ХОМЕОСТАЗА

Възрастните хора с намалени възможности за самообслужване са изправени пред риска да развият дехидратация или хипонатриемия. При тях се установява и нарушено чувство за жажда при дехидратация, като причината за това според редица проучвания върху хора и животни се крие в нарушения опиоиден стимул за поемане на течности. Намаленото освобождаване на нагиотензин II, мощен дипсоген при животни, също би могло да има значение за развитието на дехидратация при възрастните хора [10].

Базисните нива на вазопресин при здрави стари хора не се променят съществено с напредване на възрастта. Въпреки това инфузията на хипертоничен разтвор на натриев хлорид предизвиква по-голямо повишение в плазмените нива на антидиуретичния хормон (АДХ), отколкото при млади хора. Обратно, инфузията на етанол води до намалено потискане на секрецията му [33]. Тези данни предполагат повишена чувствителност на осморецепторите при възрастните хора, с по-висока степен на вазопресинова секреция. По този начин лекарства, както и определени заболявания на дихателната и нервната система могат да ускорят развитието на синдрома на неадекватната секреция на АДХ [19]. Освен това възрастните хора не реагират с адекватно повишение на вазопресина през нощта и това би могло да е една от причините за никтурията при тях [10].

Концентрациите на атриалния натриуретичен хормон (АНХ) са повишени при възрастните хора, но това повишение е по-ниско от наблюдаваното при сърдечна недостатъчност [28]. Установява се отслабване на отговора на цАМФ към АНХ, което предполага намалена способност на АНХ да активира рецепторите си с напредване на възрастта [10].

МЕЛАТОНИН

Мелатонинът (N-ацетил-5-метокситриптамин) е продукт на епифизата при повечето бозайници и при човека. Изучаването на плазмените му нива сред представители на различните възрастови групи показва чувствително понижение на серумните му нива с напредване на възрастта. Установява се, че денонощните ритми на мелатонина са променени с изместване на фазите напред при възрастни жени в сравнение с младите. Съществуват големи вариации в амплитудата на нощната секреция на мелатонин сред различните индивиди, което предполага че някои хора произвеждат значително по-малко мелатонин от други, което от своя страна би могло да повлияе върху процесите на стареене. Намаляването на амплитудата на секрецията на мелатонин в напреднала възраст е както индикация, така и причина за нарушения в денонощните ритми, водещи до хронобиологични заболявания. Това се съпровожда и от влошаване на когнитивното, физиологичното и социалното функциониране, както и от нарушения в съня [11]. Обратно, при проучвания, проведени при столетници, е установено, че при тях е запазен циркадният ритъм на секреция на мелатонина, което би могло да се смята за един от факторите за правилното стареене [23]. При животни е установено, че нормалното развитие и функциониране на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос от пренаталния период до старостта са зависими от мелатониновата секреция. Опитите, провеждани със заместително лечение с мелатонин, показват възстановяване на хормоналната секреция при възрастните до нива, сходни с тези при младите индивиди [24].

С понижението в серумните нива на мелатонина на около 60-годишна възраст може да се свърже и възрастовото отслабване на имунитета. Редица проучвания установяват, че той притежава имуномодулиращи свойства както при животните, така и при хората [39].

Мелатонинът като фармакологичен препарат е обект на редица проучвания. Оценяват се неговите антиоксидантни, антитуморни и имуностимулиращи качества, но все още липсват сигурни данни от по-големи студии, които да подкрепят по-широката му употреба като средство за борба със стареенето.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдават се промени в ендокринната система, които са независими от факторите, асоциирани с по-високата заболяемост от определени, свързани с възрастта, болести. Ендокринните дефицитни състояния включват понижените серумни нива на естрогените и тестостерона, при повишени ЛХ, ФСХ и свързващия половите хормони глобулин. Освен това се отчита и понижение на серумните концентрации на РХ, IGF-I и ДХЕА(С). Във функциите на такива жлези,

като щитовидната и надбъбречните, които са жизненоважни, се наблюдават минимални промени в базисните функции в хода на стареенето, въпреки че се отчитат комплексни промени в хипоталамо-хипофизо-надбъбречната/тиреоидната ос. Клиничното значение на тези изменения все още е въпрос на проучвания. Менопаузата води до серия от промени в липидния метаболизъм, до загуба на костна плътност, вазомоторни симптоми и евентуални промени в когнитивните функции. По подобен начин понижението във функциите на мъжката гонада води до повишаване количеството на мастната тъкан, загуба на костна и мускулна маса, умора, депресия, анемия, намалено либидо, еректилен дефицит, инсулинова резистентност и повишен риск от сърдечно-съдови заболявания. Хормоналните промени в надбъбречните жлези са с вариабилно клинично значение.

За всяка хормонална система съществуват проучвания, насочени към обръщане на ефектите на стареенето чрез възстановяване на хормоналните нива на възрастните хора до стойностите на младежите, и въпреки това все още не е ясно дали лечението на тези възрастови промени има клинично значение. Досега не е открито магическото хапче, което да обърне процеса на стареене, и търсенето на хормона на младостта е все още в ход.

Библиография

1. A l l o l i o, B. et W. Arlt. DHEA treatment: myth or reality? – Trends Endocrinol. Metab., **13**, 2002, № 7, 288-294.
2. A n d e r s o n, G. L. et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. – J. Am. Med. Assoc., **291**, 2004, № 14, 1701-1712.
3. B r e m n e r, W. J., M. V. Vitiello et P. N. Prinz. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **56**, 1983, № 6, 1278-1281.
4. B r i l l, K. T. et al. Single and combined effects of growth hormone and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **87**, 2002, № 1, 5649-5657.
5. B r o o k, C. G. et P. C. Hindmarsh. The somatotropic axis in puberty. – Endocrinol. Metab. Clin. North Am., **21**, 1992, № 4, 767-782.
6. C a r r o l l, P. V. et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **83**, 1998, № 2, 382-395.
7. C h a h a l, H. S. et W. M. Drake. The endocrine system and ageing. – J. Pathol., **211**, 2007, 173–180.
8. C o r p a s, E., S. M. Harman et M. R. Blackman. Human growth hormone and human aging. – Endocr. Rev., **14**, 1993, № 1, 20-39.
9. D e n n i s o n, E. et al. Profiles of endogenous circulating cortisol and bone mineral density in healthy elderly men. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **84**, 1999, № 9, 3058-3063.
10. F e l i g, P h., J. D. Baxter et L. Frohman. Endocrinology and Metabolism. N. Y., McGraw Hill, 1997, 1816-1817.
11. F e r r a r i, E. et al. Neuroendocrine features in extreme longevity. – Exp. Gerontol., 2007, Jul 4; (Epub ahead of print).
12. F l o r e z - D u q u e t, M. et R. B. McDonald. Cold-induced thermoregulation and biological aging. – Physiol. Rev., **78**, 1998, 339-358.
13. G i a n n o u l i s, M. G. et al. The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **91**, 2006, № 2, 477-484.
14. G r a y, A. et al. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **73**, 1991, № 5, 1016–1025.
15. G u r n e l l, E. M. et V. K. Chatterjee. Dehydroepiandrosterone replacement therapy. – Eur. J. Endocrinol., **145**, 2001, № 2, 103-106.
16. H a k, A. E. et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **87**, 2002, № 8, 3632-3639.
17. H a m m a r, M. et al. A double-blind, randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. – Br. J. Obstet. Gynaecol., **105**, 1998, № 8, 904-911.
18. H a r m a n, S. M. et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **86**, 2001, № 2, 724-731.
19. H e l d e r m a n, J. H. et al. The response of arginine vasopressin to intravenous ethanol and hypertonic saline in man: The impact of aging. – J. Gerontol., **33**, 1978, 39-47.
20. H e n d r i x, S. L. et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. – J. Am. Med. Assoc., **293**, 2005, № 8, 935-948.
21. H u l l e y, S. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. – J. Am. Med. Assoc., **280**, 1998, № 7, 605-613.
22. J o h n s o n, S. R. Menopause and hormone replacement therapy. – Med. Clin. North Am., **82**, 1998, № 2, 297-320.
23. L o p e z, B. D. et al. Melatonin influences on the neuroendocrine–reproductive axis. – Ann. N. Y. Acad. Sci., 2005, № 1057, 337-364.
24. M a e s t r o n i, G. J. The immunotherapeutic potential of melatonin. – Expert Opin. Investig. Drugs, **10**, 2001, 467-476.
25. M a r i o t t i, S. et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **77**, 1993, № 5, 1130-1134.
26. M a r i o t t i, S. et al. The aging thyroid. – Endocr. Rev., **16**, 1995, № 6, 686-715.
27. M o r l e y, J. E. et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. – Metabolism, **46**, 1997, № 4, 410-413.
28. O h a s h i, M. et al. High plasma concentrations of human atrial natriuretic polypeptide in aged men. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **64**, 1987, 81-85.
29. O l s e n, T., P. Laurberg et J. Weeke. Low serum triiodothyronine and high serum reverse triiodothyronine in old age: an effect of disease not age. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **47**, 1978, № 5, 1111-1115.

30. P a r k e r, C. R. Jr. et al. Aging alters zonation in the adrenal cortex of men. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **82**, 1997, № 11, 3898-3901.
31. P u r n e l l, J. Q. et al. Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **89**, 2004, № 1, 281-287.
32. R i g g s, B. L. et L. J. I. Melton. Involutional osteoporosis. – N. Engl. J. Med., **314**, 1986, № 26, 1676-1686.
33. R o w e, J. W. et al. Age-related failure of volume-pressure-mediated vasopressin release. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **54**, 1982, 661-664.
34. S a w i n, C. T. et al. Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. – Arch. Intern. Med., **151**, 1991, № 1, 165-168.
35. S e e m a n, T. E. et al. Increase in urinary cortisol excretion and memory declines: MacArthur studies of successful aging. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **82**, 1997, № 8, 2458-2465.
36. S h a y w i t z, S. E. et al. Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. – J. Am. Med. Assoc., **281**, 1999, № 13, 1197-1202.
37. S h e r m a n, B., C. Wysham et B. Pfohl. Age-related changes in the circadian rhythm of plasma cortisol in man. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **61**, 1985, № 3, 439-443.
38. S h u m a k e r, S. A. et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. – J. Am. Med. Assoc., **291**, 2004, № 24, 2947-2958.
39. S r i n i v a s a n, V. et al. Melatonin, immune function and aging. – Immunity Ageing, **2**, 2005, 17.
40. T e n o v e r, J. L. Testosterone and the aging male. – J. Androl., **18**, 1997, № 2, 103-106.
41. V a h l, N. et al. Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in healthy adults. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **81**, 1996, № 6, 2209-2215.
42. V a n, C. E., R. Leproult et D. J. Kupfer. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **81**, 1996, № 7, 2468-2473.
43. V e l d h u i s, J. D. et al. Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **86**, 2001, № 2, 529-535.
44. V e r m e u l e n, A. Dehydroepiandrosterone sulfate and aging. – Ann. N. Y. Acad. Sci., **774**, 1995, 121-127.

Постъпила – 22 февруари 2008 г.

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветни рекламни страници:
- на 2-ра и 4-та страница на корицата – 500 лв.;
- на 3 стр. на корицата – 400 лв.;
- на страница от книжното тяло – 300 лв.;

2. Отпечатване на черно-бяла реклама в книжното тяло – 100 лв.;
3. Отпечатване на готов текст за 1 страница – 50 лв.;
4. Изпращане на готова вложка в книжките – 0.30 лв./брой.
5. Отпечатване на черно-бяло рекламно каре 10/17 cm – 60 лв.

В цената не е включен ДДС!

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне. По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на до 2 (стандартни машинописни) страници текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията. Всеки рекламодател получава книжки от списанието.