Endokrin változások, endokrin betegségek időskorban

Kőhalmi Edit oh. ▪ Bakó Gyula dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Geriátria Grémium, Debrecen

A világ népessége, a születéskor várható élettartam és ezzel együtt az idősek aránya a népességen belül visszafordíthatatlanul növekszik. Ez a trend a belátható időn belül megfordíthatatlannak látszik, aminek jelentős egészségügyi kihatásai vannak. Az idősek körében aránytalanul magasabb az endokrin és anyagcsere-betegségek prevalenciája. Az idősek patofiziológiai paraméterei jelentősen eltérnek a fiatal felnőttekéitől, aminek következtében morbiditási „mintázatuk" is más. A hypopituitarismus, a hypothyreosis, az osteoporosis, a diabetes mellitus, a mellékvesekéreg-elégtelenség, a hypogonadismus különböző formái, a malignus endokrin betegségek gyakoribbak idősekben. Nagy figyelmet igényel, hogy időskorban a hormonok laboratóriumi értékei általában „normálisan" alacsonyabbak a standardoknál. A kezelés során ennek a korcsoportnak az adottságait fontos tényezőként kell figyelembe venni, hogy optimális eredményt érhessünk el. A belgyógyászat és az endokrinológia oktatása során az időskorra vonatkozó eltéréseknek fokozott hangsúlyt kellene kapniuk a graduális képzés idején.
Orv Hetil. 2024; 165(2): 51–58.

Kulcsszavak: endokrin, idősek, hypothalamus–hypophysis, pajzsmirigy, mellékvesék, menopausa, osteoporosis

Endocrine changes, endocrine diseases in the elderly

The population of the world, the life expectancy at birth and the proportion of elderly in the population increase irreversibly. This trend seems irreversible and has significant importance in healthcare. The endocrine and metabolic diseases' prevalence is disproportionately higher in elderly people. Their pathophysiological properties also highly differ from younger counterparts, resulting in altered morbidity patterns. The hypopituitarism, hypothyroidism, osteoporosis, diabetes mellitus, insufficiency of adrenal glands, different types of hypogandism and malignant endocrine diseases appear more frequently in old people. It should be highlighted that distinct hormonal laboratory findings in the elderly are normally lower than standard ones. It is an important factor to take into consideration the capability of this age-group during disease treatment to get optimal result. During the gradual education of endocrinology and internal medicine, the highlighting of the alteration of old people should be more focused.

Keywords: endocrine, elderly, hypothalamus–hypophysis, thyroid gland, adrenal glands, menopause, osteoporosis

Kőhalmi E, Bakó Gy. [Endocrine changes, endocrine diseases in the elderly]. Orv Hetil. 2024; 165(2): 51–58.

(Beérkezett: 2023. október 11.; elfogadva: 2023. november 9.)

Rövidítések

ADH = antidiuretikus hormon; ANH = atrialis natriureticus hormon; BMD = (bone mineral density) a csont ásványianyag-sűrűsége; DHEA-S = dehidroepiandroszteron-szulfát; DNS = dezoxiribonukleinsav; FSH = folliculusstimuláló hormon; FT3 = (free triiodothyronine) szabad trijód-tironin; FT4 = (free thyroxine) szabad tiroxin; GH = (growth hormone) növekedési hormon; GHRH = (growth-hormone-releasing hormone) növekedésihormon-felszabadító hormon; GnRH = (gonadotropin-releasing hormone) gonadotropinfelszabadító hormon; HTGab = (human thyroglobulin antibody) humán tireoglobulin elleni antitest; IGF1 = (insulin-like growth factor 1) inzulinszerű növekedési faktor-1; LDL = (low-density lipoprotein) kis sűrűségű lipoprotein; LH = luteinizáló hormon; MOOT = Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság; NE = nemzetközi egység; NSAID = (non-steroidal anti-inflammatory drug) nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; PTH = parathormon; T3 = trijód-tironin; T4 = tiroxin; TPO = tireoperoxidáz; TPOab = (thyroid peroxidase antibody) tireoperoxidáz elleni antitest; TSH = (thyroid stimulating hormone) pajzsmirigy-stimuláló hormon

Brought to you by University of Debrecen | Unauthenticated | Downloaded 01/22/24 12:41 PM UTC

Az endokrin rendszer öregedése

Az emberi életkor három fő kategóriája a köztudatban a gyermek-, a felnőtt- és az időskor. Az ENSZ legtöbbször használt csoportosítása a korösszetétel vonatkozásában: gyermekkor: 0–14 év; fiatal felnőtt kor: 15–24 év; középkorúak: 25–44 év; késő középkorúak: 45–64. Az időseket a 65+ évesek alkotják.

Az öregedés definícióját sokan próbálták megadni, itt a magyar „Geriátria: az időskor gyógyászata" című könyv meghatározását idézzük: „Az öregedés progresszív, univerzális és irreverzibilis folyamatok összessége, melyek érintik a molekulákat (DNS, proteinek, lipidek), a sejteket és az egész szervezetet, és halállal végződnek."

Mint szervezetünk bármelyik szabályozórendszere, az endokrinium is jelentős változásokon esik át az életkor előrehaladtával, ami többnyire negatívan befolyásolja az endokrin funkciókat. Az endokrin rendszer szoros kapcsolatban áll az idegrendszerrel, és együttesen szervezik és irányítják a test szöveteinek, szerveinek működését. Az endokrin szervek termelik azokat a hormonokat, amelyek fenntartják a test homeostasisát, azaz fenntartják a szervezet anyagainak a „normális" tartományban maradását. Az immunrendszer szerepe is jelentős a szervezet homeostasisának fenntartásában és egyes endokrin betegségek kialakulásában (például Addison-kór, Hashimoto-thyreoiditis) [1–3].

A legtöbb esetben a hormontermelés jelentősen csökken, a cirkadián ritmus mértékével együtt, mely akár meg is szűnhet. A klinikai következmények változó mértékűek lehetnek egyéntől függően, de mindenkinél bekövetkeznek [4].

Az öregedés folyamata nem egyszerűsíthető le hormon(ok) hiányára. Ennek mértéke fajspecifikus, és a homeostasis megtartásának képessége vész el fokozatosan. A legtöbb hormonra érvényes, hogy elválasztásuk életszakaszonként változik, korhoz illesztett normálértékük a legtöbbször nem ismert. Az endokrin funkciók csökkenése az adott endokrin szerv rezervkapacitása elvesztésének, majd a nyugalmi állapotban is csökkent működésének a következménye. Régóta megfigyelt jelenség a jelátvitel-hatásosságnak a korral fokozódó mértékű csökkenése [5].

A hypothalamus–hypophysis-rendszer öregedése

A hypothalamus nemcsak az endokrin rendszer központi szabályozószerve. Megbomlik a teljes napi ritmus a hormonelválasztásban, ami neurodegeneratív eltérésekhez, inzulinrezisztenciához, diabetes mellitushoz, obesitashoz, daganatos betegségekhez és a cirkadián ritmus megváltozásához vezethet [6, 7].

Az életkor, a cirkadián ritmus, a tobozmirigy és az alvászavarok

A tobozmirigy állítja elő a neurotranszmitter szerotoninból a melatonint. A tobozmirigy testünk belső órájaként működik. Napközben fény hatására a melatonintermelés csökken, éjszakai sötétben a termelődés fokozódik, előkészítve testünket az alvásra. Az életkor előrehaladtával a tobozmirigyben kalcifikáció is kialakul, mely a melatonintermelés progresszív csökkenését idézi elő, 60 éves korra a tinédzserkorinak a 80%-ára.

Az életkor, a hypothalamus–hypophysis és a perifériás endokrin szervek

Idősekben jellemzően fokozott mértékű a késő éjszakai kortizolelválasztás, és a csökkent elválasztás időtartama mérséklődik. A kortikotropinfelszabadító hormonra a hypophysis erőteljesebben reagál, míg az adrenokortikotrop hormonra adott mellékveseválasz kisebb mértékű. A kortizol diurnalis ritmusának csökkenése a dehidroepiandroszteron-szulfáttal (DHEA-S) együtt demens betegekben kifejezettebb (Alzheimer-kór). A kortizol a hippocampus neuronjainak apoptózisát váltja ki, feltételezhető, hogy a hypophysis–mellékvese-tengelyben bekövetkező változások szerepet játszhatnak a dementia patomechanizmusában [8]. Összességében a kortizol koncentrációja 20–50%-kal nagyobb, mint fiatalokban. Az éjszakai kortizolszint magasabb, stresszhatásra az idősek tartósabb kortizolválasszal reagálnak. Következmény: alvászavar, memóriaromlás, BMD-csökkenés, fracturák, „immunszuppresszív" állapot, a hasi zsírszövet mennyiségének növekedése és hízás.

A növekedésihormon-felszabadító hormon (GHRH) hypothalamicus elválasztása a nucleus arcuatusból időskorban csökken, míg a paraventricularis magban a szomatosztatin szekréciója fokozódik. A növekedési hormon (GH) pulzatilis elválasztása csökkent frekvenciával és amplitúdóval történik időskorban. A GH és az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF1) szérumszintje csökken a korral, a menopausa utáni évekre kb. a felére. Ezt a folyamatot somatopausának hívjuk. A feltételezések szerint a GH/IGF1 által képviselt fő anabolikus folyamatok nemi különbségeket mutatnak [9]. Kisgyermekkorban a GH-termelés szintje alacsony, de tinédzserkorban jelentősen fokozódik, aminek következménye a pubertáskori jelentős testi fejlődés. A 25–30. életév elérésével a GH-termelés mindkét nem esetében csökkenni kezd. Férfiakban kb. 7 évente feleződik a becslések szerint [10]. Ezt a somatopausának nevezett jelenséget élettani jelenségek sokasága jelzi [5]: a fehérjeszintézis általános csökkenése, a zsírmentes testtömeg és az anyagcsere-intenzitás progresszív redukciója, a zsírszövet, különösen az abdominalis zsír fokozott lerakódása,

Brought to you by University of Debrecen | Unauthenticated | Downloaded 01/22/24 12:41 PM UTC

a csonttömeg- és csontsűrűségvesztés következményes osteoporosissal és csonttöréshajlammal, az immunfunkciók általános gyengülése, a fertőzéshajlam fokozódása.

Az IGF1-termelés a GH-elválasztással párhuzamosan csökken. Ez a GHRH termelődésének és hatása csökkenésének következménye. A GH-pótló kezelés javítja az izomvesztést és az életminőség mutatóit, nem fokozza azonban az izomerőt, nem fiatalít, viszont mellékhatásai – ödémaképződés, kéztőalagút-szindróma, arthralgia – kifejezettek lehetnek.

A pajzsmirigy vonatkozásában a tireotropinfelszabadító hormon hatására a hypophysis érzékenysége csökken. Általában növekszik a pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH) szintje. A pajzsmirigy-autoantitestek szintje emelkedik [11].

A hypothalamus–hypophysis-rendszerben csökken a dopaminerg neuronok mennyisége, ami enyhe hyperprolactinaemiához vezet. Ennek következménye a férfiak hypogonadismusa, enyhe gynaecomastiája és fokozódó osteoporosisa [12]. Ezt a dopamin pulzatilis elválasztásának csökkenésével magyarázzák az időskori alvás kezdetén.

A neurohypophysis, az életkor és a vízháztartás

Az antidiuretikus hormon (ADH) időskorban normális vagy enyhén emelkedett alapértéke mellett ozmotikus stimulusra a fiatalkorúak esetében erőteljesebb fokozódás mérhető. A vese szabadvíz-clearance-e csökken, amit a glomerularis filtrációs ráta csökkenő mértékében láthatunk. Mindezek, különösen ha szívelégtelenséggel, hypothyreosissal vagy diuretikumadással társulnak, gyakran okoznak hyponatraemiát. Az ADH-val szembeni fokozott ozmoreceptor-szenzitivitás és csökkent baroreceptor-válasz mérsékli az ADH-elválasztást, aminek következménye a gyakori hypotensio és hypovolaemia. Az ADH-hatás a veséken csökken emelkedett ADH-szint esetén is, aminek következménye a vese koncentrálóképességének csökkenése.

A csökkent aldoszteron- és a fokozott atrialis natriureticus hormon (ANH-) hatás csökkenti a vesék Na-megtartó képességét. Idős emberekben csökken a szomjúságérzet, a folyadékbevitel, így a folyadékhiány hypovolaemiához vezet. Kifejezetten veszélyeztetettek az immobilis, demens, idősotthonokban kezelt betegek. Az éjszakai polyuria okai között az ADH csökkent mértékű cirkadián ritmusa, az éjszakai ADH-szint elmaradása és az ANH emelkedett szintje észlelhető [13, 14].

Pajzsmirigyműködés

A pajzsmirigy hormonjainak fontos szerepük van az anyagcsere szabályozásában: szénhidrátok, zsírok, fehérjék anyagcseréje, hőszabályozás, emésztés, izom-ideg aktivitás, a bőrvastagság és -integritás fenntartása.

A pajzsmirigy termeli a T4 és T3 hormonokat, melyek az intracellularis anyagcserét szabályozzák. Az FT4, az FT3 és a TSH az egészséges idősek többségében nem változik. A pajzsmirigy mérete kissé nő a korral. Az életkor előrehaladtával a pajzsmirigyállomány göbössége fokozódik, a nyakon distalisabban helyezkedik el (ennek sebészi szempontból lehet jelentősége). A pajzsmirigy elleni autoantitestek (HTGab, TPOab) gyakrabban fordulnak elő. A legtöbbször manifeszt pajzsmirigybetegség nélkül, gyakran szubklinikai, ritkán manifeszt hypothyreosissal, különösen 80 évnél idősebb életkorban [15]. A tiroxin lebontásának lassulása a hormonpótló kezelés során a dózis redukcióját igényli.

A T4 lebontása a májban mérséklődik a korral, de ezt a csökkent T4-elválasztás kiegyenlíti. A T3 és a TSH termelése csökken a pajzsmirigyben, illetve a hypophysisben [16]. Ez az oka az idősekben az alapanyagcsere általános csökkenésének.

Mind a hyperthyreosis, mind a hypothyreosis prevalenciája nő a korral. A hyperthyreosis időskori atípusos megjelenése gyakran dyspnoét, csökkent terhelhetőséget okoz. Klasszikus hyperadrenerg tünetek helyett szívritmuszavarok, a leggyakrabban pitvarfibrilláció, testsúlycsökkenés, depresszió (apathiás thyreotoxicosis) jelentkezik. Általában a klinikai tünetek enyhék, akár hiányozhatnak is. Gyakorta észlelünk szupprimált TSH-értéket éveken át manifeszt hyperthyreosisos tünetek nélkül, majd az értékek normalizálódnak [17]. A hyperthyreosis kezelésében időskorban a radiojódot és a gyógyszeres kezelést részesítjük előnyben, a sebészi megoldást kifejezetten nagy, substernalisan terjedő, endokrin ophthalmopathiás esetekre vagy bizonyítottan rosszindulatú esetekre tartjuk fenn [18]. A következmény mindkét irányú eltérés (hypo- vagy hyperthyreosis) esetén a legtöbbször atípusos megjelenési forma. A manifeszt hyper- és hypothyreosist mindig kezelni kell!

A hyperthyreosis leggyakoribb oka ebben a korban a toxicus multinodularis struma, jódtartalmú radiológiai kontrasztanyag adása, de a Basedow–Graves-betegség is jelentős hányadot tesz ki. A nagy jódtartalmú amiodaront szedők 1%-ánál találunk hyperthyreosist (1. típus) vagy 10%-ánál hypothyreosist (2. típus) [19, 20]. Az időskori hypothyreosis is – a manifeszttől a szubklinikai formáig – gyakoribb időskorban, női dominanciával. A larvált esetek diagnózisa a legnehezebb, mivel a pszichés tünetek, a depresszió, a hajhullás, a száraz bőr, a hidegintolerancia, a csökkent étvágy, a fogyás és a gyengeség elég gyakori panaszok idősekben. A leggyakoribb ok a Hashimoto-thyreoiditis, de rá kell kérdeznünk pajzsmirigyműtétre, radiojód-kezelésre, jódhiányos területen tartózkodásra, és ki kell zárnunk a malignus betegséget is [21]. A daganatellenes biológiai kezelések egyre gyakoribb használata is emeli a hypothyreoid betegek számát. A szubklinikai hypothyreosis pontos diagnózisa időskorban azért fontos, mert a manifeszt hypothyreosist időben megelőzhetjük vele.

Brought to you by University of Debrecen | Unauthenticated | Downloaded 01/22/24 12:41 PM UTC

Az utóbbi évtizedekben a 65 évnél idősebb betegek körében a pajzsmirigy autoimmun betegségei és a szubklinikai hypothyreosis megjelenése elérte a 20%-ot [22], azaz normális FT4-, FT3-érték mellett a TSH emelkedett, és a beteg követése során manifeszt hypothyreosis alakul ki az enyhe szívelégtelenség tüneteivel együtt.

A jelentősen emelkedett TSH-szint idősekben is hypothyreosisra utal. Az enyhén emelkedett TSH-érték idősekben, manifeszt tünetek hiányában szükségtelen és veszélyes T4-pótló kezelést indíthat (az osteoporosis súlyosbodása, szívritmuszavarok megjelenése), ezért a tünetekre és a normáltartományban lévő T4-értékre nagy figyelemmel kell lenni. A T4 vesén át történő csökkent kiválasztása, az intracellularisan fokozottabb T4-dejodináció kompenzatorikus hatású. A manifeszt hypothyreosist levotiroxin-monoterápiával kezeljük.

A kalcitoninelválasztás változásai

A pajzsmirigy szerepet játszik a Ca-homeostasisban is a parafallikuláris C-sejtek kalcitonin termelése révén. Ha Ca-ban gazdag táplálékot eszünk, kalcitonin szabadul fel, mely gátolja a csont lebontásáért felelős osteoclastaktivitást. Ezen osteoclastgátlás révén a kalcitonin indirekt módon fokozza a csontsűrűséget. Kevés vizsgálatot végeztek a kalcitonintermelés változására vonatkozóan. A legátfogóbb az 1980-as években zajlott 50 egészséges nő bevonásával [23], akiknél igazolták a kalcitonintermelés kortól függő csökkenését.

A mellékpajzsmirigyek és a hyperparathyreosis

A legtöbb tanulmány azt igazolta, hogy a korral növekszik a keringő parathormon (PTH) szintje, és ez a „fiziológiás” hyperparathyreosis a fő oka a korral bekövetkező csökkenő BMD-nek a középső életkortól kezdődően időskorig. A PTH-szint emelkedésének oka a korral [24, 25] csökkenő kalciumfelszívódás, az általános D-vitaminhiány és a romló vesefunkció miatti foszfátretenció [26].

Osteoporosis

A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság irányelveiben az osteoporosis definícióját így adják meg: „Az osteoporosis a csontváz generalizált, progresszív betegsége, amelyben a csonttömeg fogyása, a mikroarchitektúra károsodása és a csontminőség romlása fokozott törékenységhez vezet” [27, 28]. (A WHO 2001-ben kiadott definíciója nem változott, melyet a MOOT is átvett, szóbeli közlés.)

Az osteoporosisnak két típusát különböztetjük meg: a nők postmenopausalis osteoporosisát és a mindkét nemet érintő senilis osteoporosist, mely a 70 éves populációban mindkét nemnél kb. 70%-os gyakoriságú. Ezek a primer osteoporosisok. A szekunder osteoporosisok hátterében nemcsak endokrin okok állnak. Az idiopathiás osteoporosis a fiatal felnőttekben kialakult állapot jelölésére szolgál, melynek hátterében kalcium-anyagcserezavart nem tudunk kimutatni.

Az osteoporosis endokrin okai: hyperparathyreosis, hyperthyreosis, Cushing-szindróma, tartós kortikoszteroid-kezelés autoimmun betegségekben, totális thyreoidectomia utáni kalcitoninhiány, D-vitamin-hiányos állapot, korai menopausa, hyperprolactinaemia, férfiak esetében hypogonadismus. A nem endokrin okok között szerepel a mozgásszegény életmód, a dohányzás, az ágyhoz kötött állapot, az alultápláltság, bizonyos gyógyszerek (antikoagulánsok, L-tiroxin, szteroidok, kemoterápiás szerek), szisztémás autoimmun betegségek az alapbetegség okán (rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus stb.).

Ma már az is elfogadott, hogy a D-vitamin-hiány nemcsak az osteoporosishoz járul hozzá, hanem az esésekhez, a törésekhez, a cardiovascularis betegségekhez, a csökkent fizikális erőnléthez és bizonyos tumorok előfordulásához is, de alapvetően fontos tényező a mozgáskoordinációban is, a központi idegrendszerre gyakorolt hatása miatt.

Az osteoporosis diagnózisa, mivel nincs diagnosztikus tünete, csak a veszélyeztetett népességben, csípő-, végtag-, gerincfájdalom esetén vagy az 5. életévtizedben lévő praemenopausás nőknél végzett csontsűrűség-vizsgálattal (BMD) állapítható meg. A laboratóriumi vizsgálatok közül a legfontosabb a PTH, Ca, P, TSH, FT4, FT3, D-vitamin szintjének mérése, mely a reproduktív hormonok meghatározásával egészíthető ki, ha az előzőekkel nem jutottunk diagnózishoz. A pontos diagnózis a kezelés megválasztása szempontjából fontos. A hyperparathyreosis laboratóriumi leletei esetén lokalizációs diagnózist kell felállítanunk a mellékpajzsmirigyek szcintigráfiás vizsgálatával.

Időskorban gyakori a tünetmentes kompressziós csigolyatörés, melyre a hirtelen bekövetkező testmagasságcsökkenés utalhat. Az elesések következtében csuklótáji törések, csípőtáji femurtörések alakulnak ki. Ez utóbbiak nagy ápolási és anyagi terhet rónak az ellátórendszerre és a családra egyaránt.

Az osteoporosis kezelésének célja a csonttörések megelőzése, a csontdenzitás javítása a további törések megelőzése érdekében. A nem gyógyszeres kezelések közül az akadálymentesített lakókörnyezet megteremtése a legfontosabb. A D-vitamin napi 2–3000 NE dózisban, 500–1000 mg Ca-kiegészítéssel kifejezetten csökkenti a törés incidenciáját, különösen az osteopeniás esetekben. A postmenopausalis hormonterápia alapja az ösztrogén-progesztogén adása, mellyel javul a csontdenzitás, és csökken az osteoporosisra visszavezethető törések száma. Alkalmazása háttérbe szorult az emlőrák, a thromboemboliás következmények, a stroke halmozott jelentkezése miatt. A szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (raloxifén, tamoxifén) ösztrogénagonista hatásuk révén az előző kezelés veszélye nélkül hatásosak. A bisz-

Brought to you by University of Debrecen | Unauthenticated | Downloaded 01/22/24 12:41 PM UTC

foszfonátok az osteoclastok által okozott csontreszorpció csökkentése révén javítják a csontsűrűséget. A denoszumab az osteoclastképződés gátlásával, a tibolon metabolitjai ösztrogén- és androgénszerű hatásaikkal, melyek nem okoznak endometriumproliferációt, a teriparatid – rekombináns PTH – intermittálóan adagolva fokozza a csontépítést, ezek mind alkalmazhatók az osteoporosis kezelésében [29].

A mellékvesék

A mellékvesekéreg koleszterinből szteroidhormonokat szintetizál, elsősorban kortizolt és aldoszteront.

Kortizol

A glükokortikoid kortizol kiválasztását biológiai stresszszorok váltják ki. Természetes gyulladáscsökkentő, és a fehérjék és zsírok lebontásában játszik fontos szerepet.

A kortizolszint életkorfüggő változásai gyakran ellentmondásosak. Kezdetben a kortizolszint 20–50%-os emelkedését mérték 20 és 80 éves életkor között [30]. A legújabb kutatások szerint a legtöbb emberben a korral csökken a kortizolelválasztás, míg vannak emberek, akikben a szérumszint relatíve stabil az élet során. Úgy tűnik, összefüggés áll fenn az emelkedett kortizolszint és a csökkent BMD- és csonttörési gyakoriság között. Egyre több adat szól amellett, hogy az emelkedett kortizolszint a hippocampus sejtjeinek pusztulásához vezet, aminek a hippocampus atrophiája lesz a következménye. Ez gyakran társul az idősek kognitív funkcióinak csökkenésével, a memória romlásával és alvási zavarokkal.

Aldoszteron

Az aldoszteron mennyisége csökken a korral, 70 évesekben 50%-kal. Oka a renintermelés csökkenése. Következménye hyponatraemia és hyperkalaemia lehet. A primer hyperaldosteronismus „normális” aldoszteronszintnél jelentkezhet idősekben [31]. A mineralokortikoid aldoszteron szabályozza a nátrium és a kálium szérumszintjét, és fontos szerepe van a vízháztartás és a vérnyomás szabályozásában. Gyakori az orthostaticus hypotensio és a szédülés. Az érrendszerben a nátrium tartja benn a vizet ozmotikus hatása révén, a hyponatraemia csökkent vértérfogathoz és vérnyomáshoz vezet. Sok gyógyszer (opiátok, NSAID-ok, diuretikumok, antidepresszánsok) súlyosbítja a hyponatraemiát [32]. A vértérfogatot és a vérnyomást tovább csökkenti az erőteljes diuretikus hatású ANH korfüggő fokozott termelődése a szívben.

A DHEA-nak és szulfátjának (az androgének és ösztrogének prekurzora) elválasztása drasztikusan csökken a korral; cardioprotectiv, antidiabeticus, immunstimuláns, elhízásellenes hatását írták le, de felhívják a figyelmet a nőkben mért jelentős androgén- és a férfiakban mért ösztrogénhatásra [33].

Az adrenalin és a mellékvesevelő

A mellékvesevelő az adrenalint és a noradrenalint termeli. A korral az adrenalin elválasztása csökken, de plazmakoncentrációja relatíve állandó marad, mivel a veséken át történő kiválasztás csökkent. Az akut stresszre adott adrenalinszekréciós válasz kisebb mértékű, mint fiatalokban [34].

A noradrenalin koncentrációja nő, ami a szövetek reakcióképességének csökkenésével magyarázható. A hypertonia, a cardialis dekompenzáció, a myocardialis infarktus tovább növeli a sympathomimeticus aktivitást. A béta-blokkolók hatása csökken az adrenerg receptorok aktivitáscsökkenése miatt.

A hypothalamus–hypophysis–gonadtengely, a petefészkek öregedése

A nők esetében a 4. életévtized végére csökken a reprodukciós képesség, egyéb következményekkel, mint osteoporosis, pszichés, cardio- és cerebrovascularis eltérések [35].

Az életkor előrehaladtával a petefészek folliculusainak funkciója csökken, az ovulációk ritkulnak, és a szérumösztradiolszintek alacsonyabbak, mint fiatalkorban. A petefészek ösztrogéntermelése negatív visszacsatolási kontroll alatt áll, melyet az extragonadalis szintézis alig befolyásol. A menopausa idejére a keringő ösztrogén 90%-a a petefészek-elégtelenség miatt eltűnik, az extragonadalis (zsírszövet, bőr) aromatázaktivitás és kis mennyiségben a mellékvesék által termelt ösztrogén marad a keringésben. Ezzel párhuzamosan a luteinizáló hormon (LH) koncentrációja változatlan marad, a folliculusstimuláló hormon (FSH) értéke emelkedni kezd praemenopausalisan, ami a petefészek-rezervkapacitás csökkenésének jele. Ahogyan a folliculusok működése megszűnik, az ösztrogénszint ún. postmenopausalis értékre esik, a gonadotropinértékek jelentősen meghaladják a praemenopausalis szinteket [36].

A korábbi nézet szerint a menopausát a petefészekfolliculusok kimerülése okozza. Az újabban széles körben elfogadott elmélet szerint a központi idegrendszer működési zavara és a hypothalamus–hypophysis-tengely egyaránt felelős a menopausáért. Az életkorral szaporodó szabad gyököket is felelőssé teszik a menopausáért, melyekhez környezeti tényezők, dohányzás, fehérje- és zsírdús étkezés, magas hőmérsékleten készített ételek is hozzájárulnak.

A gonadotrop tengely öregedése klinikailag fontos, mivel a szexuálszteroidok csökkenése az izom- és csonttömeg vesztéséhez, a zsigeri zsír felhalmozódásához, hyperinsulinismushoz, az LDL emelkedéséhez vezet. Valószínűleg befolyásolja a hangulatot, a libidót, a kognitív funkciókat, a memóriát, az életminőséget.

A férfiakban is csökken az anabolikus androgén, a tesztoszteron szintje, amit andropausának nevezünk [37]. A csökkenés kezdete és üteme nehezen határozha-

Brought to you by University of Debrecen | Unauthenticated | Downloaded 01/22/24 12:41 PM UTC

tó meg, a GnRH-termelés fokozatos csökkenésével hozható párhuzamba. Az andropausáért a szabad tesztoszteron szintjének csökkenése felelős.

A nemihormon-csökkenés mind férfiakban, mind nőkben szexuális diszfunkcióval jár. A postmenopausában lévő nőknél csökkent libidóhoz vezet, férfiaknál az erectilis diszfunkciót a tesztoszteronszint csökkenése okozza [38–40].

A kognitív funkciókban egyedüli konzekvens eltérés az emelkedett FSH-szint Alzheimer-kóros postmenopausás nőkben [41]. A nők postmenopausás osteoporosisában az ösztrogénpótlás sokat javít az állapoton. Férfiak esetében a tesztoszteronpótlás hatástalannak bizonyult.

A nők esetében a cardiovascularis betegségek erőteljesen megszaporodnak, ami a postmenopausalis ösztrogénvédelem megszűnésének tulajdonítható. A gyakori hőhullámok az LH és a szerotoninszintek változásaival mutatnak összefüggést [40]. 12 hónap ciklusmentes periódus után állapítható meg a menopausa bekövetkezése, mely európai nők esetében az 51. életévben általános.

Körülbelül az 5. életévtized közepétől jelentkeznek a változókor (klimaktérium) tünetei: a menstruációs ciklus változékonysága, hőhullámok jelentkezése, hangulatváltozások. A 45 éves életkor előtt bekövetkező menopausát korai, az 55 éves kor után jelentkezőt késői menopausának nevezzük. „Mesterségesen” is bekövetkezhet korai menopausa, ha az ováriumokat bármilyen ok miatt műtétileg eltávolítják, vagy a területet radioaktív sugárzás éri. A menopausában leírt FSH-szint-emelkedés az alapszint tízszeresét éri el, az LH esetében az emelkedés háromszoros. Az emelkedett szintek kb. 3 év után mérséklődnek. A mellékvesék által termelt androszténdionból és tesztoszteronból postmenopausalisan is jelentős mennyiségű ösztrogén képződhet, mely hajlamosíthat endometriumcarcinoma kialakulására.

A postmenopausában jelentkező klimaktériumszindróma tünetei átlagosan 5–10 évig tarthatnak. A jellemző tünetek vasomotoros hőhullámok formájában, genitalis és urológiai szervek atrophiájában nyilvánulnak meg. A tünetegyüttes részét képezi a szorongás, a koncentráltság csökkenése, feledékenység jelentkezése, az önbizalom elvesztése és a már említett gyakori hangulatváltozások. A tünetegyüttes kellemetlen komponense a libido csökkenése, a szexuális funkció zavara, mely további pszichés terhet jelent a nők számára. Csökkenti a munkateljesítményt, és az életminőség romlása olyan mértéket is elérhet, mely veszélyezteti az egzisztenciát és a család integritását [42].

A klimaktérium tünetei hormonpótló kezeléssel csökkenthetők. A hormonhiány kezelésére hysterectomián átesett betegek esetében ösztrogén-progesztogén tartalmú készítményeket használnak. Intakt uterus esetében a méhnyálkahártya-daganatok elkerülése érdekében mindig a legkisebb ösztrogén-progeszteron tartalom bevitele ajánlatos. A progesztogéneket szekvenciálisan, havi 10–12 napon át adhatjuk, így a méhtestrák rizikója csökkenthető. A megfelelő gyógyszer és alkalmazási mód kiválasztására menopausa-szakrendelések állnak rendelkezésre. A hormonpótló kezelés ellenjavallata az ismert emlőcarcinoma és thrombosishajlam, krónikus májbetegség.

Évenkénti mammográfia elvégzése indokolt, mivel nagy statisztikák szerint a hormonpótló kezelés enyhén emeli az emlőrák kockázatát. 5 év után is folytatott hormonpótló kezelés esetén a cardiovascularis eseményekre, osteoporosisra, stroke-ra kifejtett kedvező hatás hosszú ideig megmarad [40].

Következtetés

Munkánkban igyekeztünk összefoglalni az endokrin rendszerben az életkorral bekövetkező változásokat. Ennek fő indokát abban látjuk, hogy világszerte elöregedő társadalmakban élünk. A korral párhuzamosan az emberi szervezetben jelentős, többnyire negatív irányú változások következnek be. A regulációs mechanizmusok romlanak, a homeostasist fenntartó tényezők működése csökken, az emberi testnek és minden funkciójának adaptív képessége romlik. A homeostasis fenntartásában az idegi, immunológiai és endokrinológiai szabályozás önállóan és egymással kölcsönhatásban fontos szerepet játszik, így bármelyik részterületben bekövetkező változás a másik kettő változását is maga után vonja.

A munkánk tárgyát képező endokrin rendszeri változások döntően a jelátviteli mechanizmusok hatásosságának csökkenése, az endokrin szervek rezervkapacitásának beszűkülése. Az endokrin rendszer működésének legfőbb irányító szerve a hypothalamus–hypophysis-rendszer, mely az élettan minden területén fontos. Az eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy ebben a szervrendszerben is sokáig ép marad a rezervkapacitás, de a reguláció rugalmassága csökken. A cirkadián ritmus szabályozásában szerepet játszó melatonintermelés a korral kialakuló degeneratív eltérések hatására a tobozmirigyben jelentősen torzul. Az adenohypophysis szintjén a ’releasing’ hormonok és az általuk szabályozott ’trop’ hormonok termelésében következik be negatív irányú változás, a prolaktin kivételével. Gyakran észlelhető az egyébként szinte általános pulzatilis hormonelválasztás ritmicitásának és amplitúdójának csökkenése. Neurohypophysisben az ADH-elválasztás diurnalis ritmusa kissé eltolódik a rövidebb alvási periódusok miatt. Az ADH-termelés kifejezettebb hypovolaemia hatására, de a hormon vesére kifejtett hatása kisebb mértékű.

A korral megváltozik a pajzsmirigy struktúrája, gyakrabban jelennek meg göbök a parenchymában, és autoantitesteket (HTG és TPO ellen) is gyakrabban lehet kimutatni. Figyelni kell arra, hogy mind a hyper-, mind a hypothyreosis atípusos formában jelentkezik, melyek könnyen összetéveszthetők az időskor egyébként jelen lévő betegségeivel, tüneteivel. A diagnózis pontosítása nehéz, de fontos lehet, mert időben indított kezeléssel cardiovascularis problémákat, csontritkulás-fokozódást

Brought to you by University of Debrecen | Unauthenticated | Downloaded 01/22/24 12:41 PM UTC

előzhetünk meg. A manifeszt hyper- vagy hypothyreosist mindig kezelni kell. A kalcitonin, a D-vitamin, a PTH szerepe a csontvázrendszer ásványianyag-összetételének alakítása. Időskorban főként a populációban általános D-vitamin-hiánynak és a PTH-szint-emelkedésnek van jelentősége. Egyéb endokrin okok mellett ez a két komponens játszik jelentős szerepet a főleg nőket érintő osteoporosis kialakulásában. Az életkorral egyébként is növekvő elesési és csonttörési incidencia osteoporosis esetén jelentősen fokozódik, mivel kisebb mechanikai behatás hatására is törés következhet be. A csípőtájéki törések önmagukban mortalitást fokozó tényezők, de jelentős életminőség-romlás, egészségügyi ellátás, gyógyszeres kezelés iránti igény alakul ki.

A mellékvesék hormonjai közül a kortizol áll a hypophysis visszacsatolási szabályozása alatt. A korral a kortizol szérumkoncentrációja emelkedik, a stresszhatásokra adott kortizolválasz erőteljesebb és tartósabb. Ez azonban nem általános az idősek vonatkozásában. Az idősek egy részében változatlan vagy csökkenő kortizolszintet mérünk. Az aldoszteronszint csökken a korral, ami gyakori oka az idősek orthostaticus hypotensiójának.

A mellékvesevelő által termelt adrenalin is kevesebb, de a vesekiválasztás csökkenése miatt a szérumkoncentráció nem változik lényegesen. Stresszhatásra az adrenalinszekréciós válasz csökken. A noradrenalinra a szövetek reakcióképessége csökken, és a BB-k hatása is csökken az adrenerg receptorok aktivitáscsökkenése miatt.

A petefészekben a korral csökken a folliculusok és az ovulációk száma, következményes ösztrogénszinteséssel. A negatív visszacsatolás miatt az FSH- és LH-szintek emelkednek. E régóta ismert okok mellett a menopausa kialakulásáért felelős életmódbeli okokat is feltártak. A menopausa a nők életminőségében jelentős romlást tud okozni testsúly-, csonttömegváltozás, vasomotorváltozások, pszichés labilitás, cardiovascularis következmények formájában, melyek évekig jelen lehetnek, és hormonpótló kezelést igényelhetnek. A 6. évtizedben a férfiakban is kialakul hasonló tünetegyüttes, melyet andropausának nevezünk.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. E.: A rendelkezésére bocsátott irodalom alapján feldolgozta a témát, és elkészítette a kéziratot. B. Gy.: Tanácsadói felügyeletet látott el, szükség esetén korrekciókkal segítette a kézirat elkészítését. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

[1] United Nations, Digital Library. Recommended standard international age classifications for demographic, social and related economic data. In: Provisional Guidelines on standard international age classification. Statistical Papers, United Nations, New York, NY, 1982; pp. 3–12. Available from: https://digitallibrary.un.org/record/32113 [accessed: Nov 6, 2023].

[2] Lelbach Á, Székács B. Biological and physiological aspects of ageing. In: Székács B. (ed.) Geriatry. [Az öregedés biológiai és élettani vonatkozásai. In: Székács B. (szerk.) Geriátria: az időskor gyógyászata.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2005; pp. 7–13. [Hungarian]

[3] Yang H, Fang B, Wang Z, et al. The timing sequence and mechanism of ageing in endocrine organs. Cells 2023; 12: 982.

[4] Russell SJ, Kahn CR. Endocrine regulation of ageing. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007; 8: 681–691.

[5] Veldhuis JD. Changes in pituitary function with ageing and implications for patient care. Nat Rev Endocrinol. 2013; 9: 205–215.

[6] Diamanti-Kandarakis E, Dattilo M, Macut D, et al. Mechanisms in endocrinology. Aging and anti-aging: a Combo-Endocrinology overview. Eur J Endocrinol. 2017; 176: R283–R308.

[7] Mattis J, Sehgal A. Circadian rhythms, sleep, and disorders of aging. Trends Endocrinol Metab. 2016: 27: 192–203.

[8] Ferrari E, Cravello L, Muzzoni B, et al. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. Eur J Endocrinol. 2001; 144: 319–329.

[9] Junnila RK, List EO, Berryman DE, et al. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. Nat Rev Endocrinol. 2013; 9: 366–376.

[10] Gibney J, Wolthers T, Johannsson G, et al. Growth hormone and testosterone interact positively to enhance protein and energy metabolism in hypopituitary men. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005; 289: E266–E271.

[11] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000; 160: 526–534.

[12] Roelfsema F, Pijl H, Keenan DM, et al. Prolactin secretion in healty adults is determined by gender, age and body mass index. PLOS ONE 2012; 7: e31305.

[13] Tian Y, Serino R, Verbalis JG. Downregulation of renal vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 expression parallels age-associated defects in urine concentration. Am J Physiol Renal Physiol. 2004; 287: F797–F805.

[14] Bauer JH. Age related changes in the renin-aldosterone system. Physiological effects and clinical implications. Drugs Aging 1993; 3: 238–245.

[15] Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. Nat Rev Endocrinol. 2013; 9: 194–204.

[16] Peeters RP. Thyroid hormones and aging. Hormones (Athens) 2008; 7: 28–35.

[17] Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/l: a prospective study. Clin Endocrinol. (Oxf) 2010; 72: 685–688.

[18] Ross DS, Burch HB, Cooper DS. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid 2016; 26: 1343–1421. Erratum: Thyroid 2017; 27: 1462.

[19] Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyreoidism. Lancet 2004; 363: 793–803.

[20] Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 2529–2535.

Brought to you by University of Debrecen | Unauthenticated | Downloaded 01/22/24 12:41 PM UTC

[21] Carlé A, Laurberg P, Pedersen IB, et al. Age modifies the pituitary TSH response to thyroid failure. Thyroid 2007; 17: 139–144.
[22] Franklyn JA. The thyroid – too much and too little across ages. The conseqences of subclinical thyroid dysfunction. Clin Endocrinol. (Oxf) 2013; 78: 1–8.
[23] Shamonki IM, Frumar AM, Tataryn IV, et al. Age-related changes of calcitonin secretion in females. J Clin Endocrinol Metab. 1980; 50: 437–439.
[24] Portale AA, Lonergan ET, Tanney DM, et al. Aging alters calcium regulation of serum concentration of parathyroid hormone in healthy men. Am J Physiol. 1997; 272: E139–E146.
[25] Braverman ER, Chen TJ, Chen AL, et al. Age related increases in parathyroid hormone may be antecedent to both osteoporosis and dementia. BMC Endocr Disord. 2009; 9: 21.
[26] Tuohimaa P. Vitamin D and aging. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009; 114: 78–84.
[27] Detection, prevention and treatment of osteoporosis. Recommendation of the Hungarian Society for Osteology and Osteoarthrology. [MOOT. Az osteoporosis felismerése, megelőzése és kezelése. A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság szakmai ajánlása.] Ca Csont 2008; 11: 4–62. [Hungarian]
[28] Tardi P. Study on the disease-specific knowledge and the significance of patient' education in physiotherapy. Analysis of osteoporosis-specific knowledge. [A betegség-specifikus tudás vizsgálata és a betegedukáció jelentősége a fizioterápiában – az osteoporosis betegség-specifikus tudás vizsgálata.] Doktori (PhD-) értekezés. Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Doktori Iskola, Pécs, 2023.
[29] Szathmári M. Osteoporosis. In: Leövey A, Nagy VE, Paragh Gy, Rácz K. (eds.) Textbook of endocrine and metabolic disorders. [Osteoporosis. In: Leövey A, Nagy VE, Paragh Gy, Rácz K. (szerk.) Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2017; pp. 239–262. [Hungarian]
[30] Zaidi SK, Shen WJ, Azhar S. Impact of aging on steroid hormone biosynthesis and secretion. Open Longev Sci. 2012; 6: 1–30.
[31] Liamis G, Milionis G, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis. 2008; 52: 144–153.
[32] Miller M. Chapter 17: Fluid balance disorders in the elderly. Geriatric Nephrology Curriculum, American Society of Nephrology, Washington, DC, 2009. Available from: https://www.asnonline.org/education/distancelearning/curricula/geriatrics/Chapter17.pdf [accessed: Oct 10, 2023].
[33] Baulieu EE, Thomas G, Legrain S. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 4279–4284.
[34] Seals DR, Esler MD. Human ageing and the sympathoadrenal system. J Physiol. 2000; 528: 407–417.
[35] El Khoudary SR, McClure CK, VoPham T, et al. Longitudinal assessment of the menopausal transition endogenous sex hormones, and perception, of physical functioning: the Study of Women's Health Across the Nation. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014; 69: 1011–1017.
[36] Veldhuis JD, Sharma A, Roelfsema F. Age-dependent and gender-dependent regulation of hypothalamic-adrenocorticotropic-adrenal axis. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013; 42: 201–225.
[37] Cunningham GR. Andropause or male menopause? Rationale for testosterone replacement therapy in older men with low testosterone levels. Endocr Pract. 2013; 19: 847–852.
[38] El-Sakka AI, Hassoba HM. Age related testosterone depletion in patients with erectile dysfunction. J Urol. 2006; 176: 2589–2593.
[39] Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA 2013; 310: 1829–1836. Erratum: JAMA 2014; 311: 967
[40] Jakab A. Endocrine disorders of reproductive system in women. In: Nagy VE. (ed.) Endocrine disorders in adults. [A reproduktív rendszer endokrin betegségei nőkben. In: Nagy VE. (szerk.) Endokrin betegségek felnőttkorban.] Medicina Könyvkiadó, Budapest; 2021; pp. 180–198. [Hungarian]
[41] Janicki SC, Schupf N. Hormonal influences on cognition and risk for Alzheimer's disease. Curr Neurol Neurosci Rep. 2010; 10: 359–366.
[42] Changes of the endocrine system and metabolism. In: Kvell K, Pongrácz J, Székely M, et al. Molecular and clinical basis of gerontology. [Az endokrin rendszer és az anyagcsere változásai. In: Kvell K, Pongrácz J, Székely M, et al. A gerontológia molekuláris és klinikai alapjai. TÁMOP-4.1.2-08/1/A-2009-0011] Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2011; pp. 74–78. [Hungarian]

(Bakó Gyula dr.,
Debrecen, Móricz Zs. út 22., 4032
e-mail: gybako@gmail.com)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)

Brought to you by University of Debrecen | Unauthenticated | Downloaded 01/22/24 12:41 PM UTC