



Hormony młodości?*

Hormones of youth?

Michał Karasek

Zakład Neuroendokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź
Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki”, Łódź

Streszczenie

Starzenie się organizmu człowieka jest procesem złożonym, rozciągniętym znacznie w czasie i obejmującym wiele układów, także układ dokrewny. Układ hormonalny człowieka ulega zmianom wraz z wiekiem. Zmiany te nie dotyczą jednak w równym stopniu wszystkich gruczołów dokrewnych i nie są jednokierunkowe — oprócz hormonów, których wydzielanie ulega z wiekiem upośledzeniu, są i takie, których wydzielanie zwiększa się z wiekiem i takie, których wydzielanie nie ulega zmianie. W niniejszym opracowaniu omówiono dane dotyczące ewentualnego udziału hormonów nazywanych często „hormonami młodości” (hormonu wzrostu, melatoniny i dehydroepiandrosteronu [DHEA]) w procesie starzenia się. Chociaż pewne dane, zarówno doświadczalne, jak i kliniczne, przemawiają za odgrywaniem przez omawiane hormony pewnej roli w procesie starzenia się organizmu człowieka, jak wynika z przedstawionych w artykule danych, dalecy jesteśmy od stwierdzenia, że rzeczywiście jeden (lub więcej) z opisanych hormonów można uznać za „hormon młodości”, którego stosowanie w podeszłym wieku może spowolnić starzenie się. Jednak pewne cechy poprawy jakości życia po stosowaniu DHEA, melatoniny czy hormonu wzrostu mogą sugerować ich korzystny wpływ na tak zwane „ładniejsze starzenie się”.

(*Endokrynol Pol* 2007; 58 (2): 153–161)

Słowa kluczowe: hormon wzrostu, melatonina, DHEA, starzenie się

Abstract

Ageing is doubtless complicated, lifelong process regarding many body systems, including endocrine system. Human hormonal system changes with age. Although these changes concern secretion of many hormones, they are not unidirectional, there are hormones secretion of which is diminished, whereas secretion of the others is augmented or not changed with age. A possible role of hormones which are often termed “hormones of youth” (growth hormone, melatonin, and dehydroepiandrosterone) in the ageing process is discussed in the present article. Although some experimental and clinical data indicate that these hormones may play some role in the human ageing process, it appears from presented data that we are still far away from conclusion that, indeed, one (or more) of the discussed hormones could be considered as “hormone of youth”, which may slow down ageing process. However, some symptoms of the quality of life improvement following administration of dehydroepiandrosterone, melatonin, and growth hormone may suggest that they may promote so called “successful aging”.

(*Pol J Endocrinol* 2007; 58 (2): 153–161)

Key words: growth hormone, melatonin, DHEA, aging



Prof. dr hab. med. Michał Karasek
Zakład Neuroendokrynologii, Katedra Endokrynologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Czechosłowacka 8/10, 92–216 Łódź
tel./faks: 042 675 76 13
e-mail: karasek@csk.umed.lodz.pl

*Artykuł oparto na prezentacji na II Kursie Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Wisła, 22–25.03.2007 roku.

Wstęp

Starzenie się społeczeństwa na świecie jest jednym z najbardziej zaznaczonych zjawisk demograficznych XX i XXI wieku. Stwarza to wiele problemów społecznych, ekonomicznych i medycznych, bowiem wzrasta istotnie liczba potencjalnych beneficjentów funduszy na emerytury i ochronę zdrowia (głównie tych po 65. roku życia), a zmniejsza się liczba osób aktywnych zawodowo (w wieku 18–65 lat) [1].

Starzenie się organizmu człowieka jest procesem złożonym, rozciągającym znacznie w czasie i obejmującym wiele układów, także układ dokrewny, w którym dochodzi do zmian w wydzielaniu wielu hormonów. Zmiany te nie dotyczą jednak w równym stopniu wszystkich gruczołów dokrewnych i nie są jednokierunkowe — oprócz hormonów, których wydzielanie ulega z wiekiem upośledzeniu (np. estradiol, testosteron, dehydroepiandrosteron [DHEA], hormon wzrostu, melatonina), są i takie, których wydzielanie zwiększa się z wiekiem (np. hormon folikulotropowy [FSH] i hormon luteinizujący [LH]) i takie, których wydzielanie nie ulega zmianie (np. ACTH, kortyzol) [2].

Wprawdzie nieuchronność procesu starzenia jest dla wszystkich oczywista, ludzkość od zarania poszukuje substancji, które mogłyby ten proces opóźnić bądź przynajmniej złagodzić. Wśród tych substancji wymieniane są także hormony, których wydzielanie wyraźnie zmniejsza się z wiekiem. Są one nawet często nazywane „hormonami młodości” („fontanną młodości”, „antidotum na starzenie”, „cudowną pigułką”), do których należą: hormon wzrostu (GH), DHEA i melatonina. Ewentualne znaczenie tych hormonów w procesie starzenia omówiono w niniejszym artykule.

Hormon wzrostu

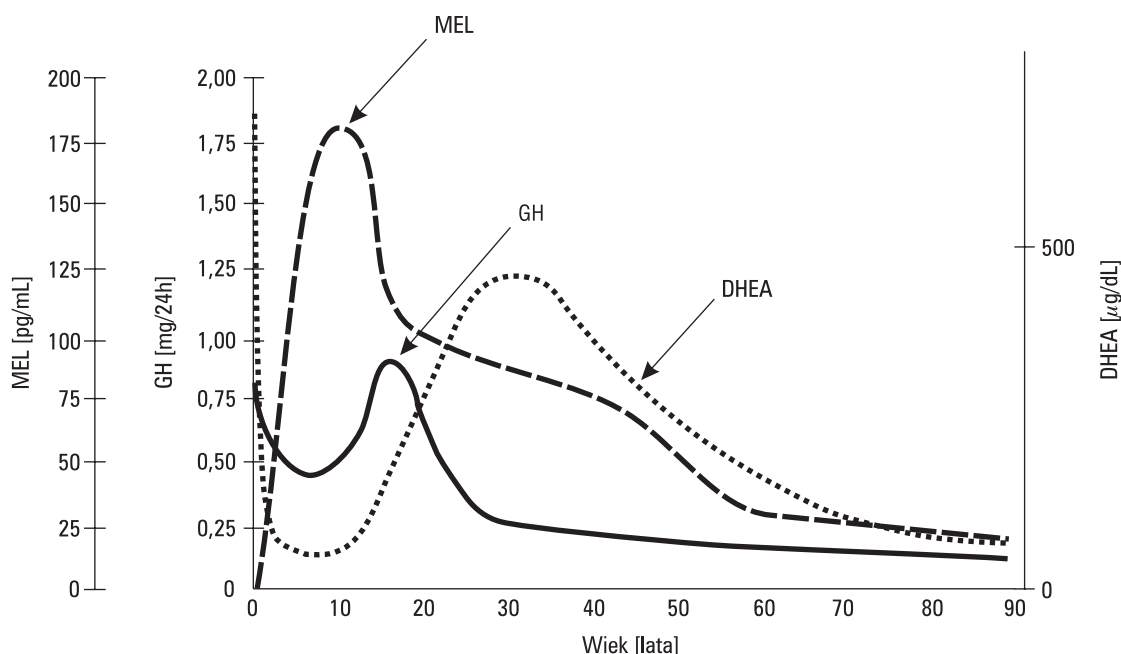
Obniżenie wydzielania GH związane z wiekiem (ryc. 1), zwane niekiedy „somatopauzą”, jest bardzo dobrze udokumentowane w literaturze biomedycznej [3, 4]. Zmniejszone jest także wydzielanie insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-I), który jest wytwarzany w tkankach obwodowych (głównie w wątrobie) pod wpływem GH i pośredniczy w jego działaniu [3]. Obniżone wydzielanie GH jest głównie wynikiem zmniejszenia amplitudy i długości pulsów GH (a nie ich częstotliwości), wskutek zmniejszonego wydzielania somatoliberyny (GHRH) i zwiększonego wydzielania somatostatyny. Jednak zachowany jest dobowy profil wydzielania GH, z przeważającym wydzielaniem w nocy, w połączeniu z fazą III i IV snu [2–6]. Należy podkreślić, że chociaż przeciętne stężenia GH są u osób w wieku 65–85 lat o połowę niższe niż u osób młodych,

i u większości z nich są one znacznie wyższe niż u osób z hipopituitarizmem, to aż u 1/3 populacji kobiet i mężczyzn 70–80-letnich stężenia GH i IGF-I są identyczne jak u pacjentów z klinicznym hiposomatotropinizmem przysadkowym [3, 5, 6].

Należy pamiętać, że GH jest hormonem o wielokierunkowym działaniu na niemal wszystkie narządy naszego organizmu, gdyż moduluje on szlaki metaboliczne, a także wpływa na fizjologię układu nerwowego, płciowego, immunologicznego, krążenia i oddechowego [7, 8]. Obniżone wydzielanie GH i IGF-I może powodować powstanie wielu dolegliwości, zarówno w sferze psychicznej (depresja, zaburzenia osobowości, niestabilność emocjonalna, drażliwość, zaburzenia snu, poczucie izolacji społecznej, obniżona energia, pogorszenie pamięci i koncentracji, obniżone poczucie własnej wartości, zmniejszona satysfakcja z życia płciowego), jak i somatycznej (obniżenie odporności, zmniejszenie masy mięśniowej, osteopenia i osteoporoza, zwiększone odkładanie się tkanki tłuszczowej — otyłość centralna, przyspieszenie rozwoju miażdżycy, suchość skóry w wyniku zmniejszonego wydzielania gruczołów potowych) [2, 7].

Z powyższych danych wynika, że niedobór GH może prowadzić do pogorszenia się jakości życia osób w podeszłym wieku. Powstaje więc pytanie, czy należy ten niedobór uzupełniać egzogennym GH. W 1990 roku ukazała się publikacja, w której po raz pierwszy zasugerowano korzystne działanie GH w procesie starzenia [9]. W stosunkowo nielicznych badaniach przeprowadzonych w następnych latach wykazano pewne korzystne efekty stosowania GH u osób starszych, zwłaszcza w kategorii poprawy jakości życia [3]. Podawanie GH powodowało bowiem poprawę nastroju (poprawa snu i łaknienia, zwiększenie wydzielania endorfin), poprawę zdolności poznawczych i pamięci (zwiększony przepływ krwi w mózgu, zwiększona plastyczność synaptyczna i komunikacja międzyneuronalna, zmienione wytwarzanie somatostatyny), a także poprawę wydolności fizycznej (zwiększona erytropoeza, zwiększona masa mięśniowa, poprawa czynności układu krążenia i oddechowego), zmniejszenie masy tłuszczowej, zwiększone wydzielanie gruczołów potowych [3, 7, 8, 10]. Należy jednak podkreślić, że badania nad podawaniem GH u osób w podeszłym wieku nie wyszły poza fazę nielicznych prób klinicznych przeprowadzonych na niewielkich grupach badanych.

Podawanie GH osobom dorosłym, także w podeszłym wieku ma swe uzasadnienie jedynie w przypadkach ciężkich niedoborów tego hormonu. Wprawdzie w przypadku niektórych osób w podeszłym wieku podawanie rekombinowanego GH powodowało korzystne



Rycina 1. Zmiany stężeń hormonu wzrostu (GH), melatoniny (MEL) i dehydroepiandrosteronu (DHEA) z wiekiem
Figure 1. Changes in growth hormone (GH), melatonin (MEL), and dehydroepiandrosterone (DHEA) concentrations with age

zmiany, jego stosowanie jako środka opóźniającego starzenie nie ma w chwili obecnej racjonalnych przesłanek. Ponadto, terapia taka jest bardzo kosztowna (500–1000 USD miesięcznie [11]), a nie wykazano, że jest całkowicie bezpieczna i efektywna klinicznie [3, 10–13]. Trzeba pamiętać, że podawanie GH może wiązać się z pewnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: bóle i obrzęki stawów, zatrzymanie płynów z obwodowymi obrzękami, nadciśnienie, nietolerancja glukozy, cukrzyca, akromegalia, a także zwiększone ryzyko choroby nowotworowej [3, 10, 13]. W najnowszym opracowaniu opierającym się na analizie 31 randomizowanych i kontrolowanych badań nad wpływem podawania GH u zdrowych osób w wieku powyżej 50 lat autorzy dochodzą do wniosku, że pozytywne efekty są niewielkie, a ryzyko działań niepożądanych duże i postępowanie takie nie może być rekomendowane jako terapia antystarzeniowa [13]. Należy także podkreślić, że dostępne są (głównie w sklepach internetowych) preparaty doustne lub wziewne reklamowane jako „HGH” lub substancje powodujące jego wydzielanie. Oczywiście nie potwierdzono skuteczności żadnej z tych substancji, co więcej, GH jest peptydem rozkładanym w żołądku [11, 12].

Na podstawie założenia, że u podłoża „somatopauzy” leżą mechanizmy podwzgórzowe, według Pawlikowskiego [14] interesującą alternatywą dla leczenia rekombinowanym GH może być stosowanie analogów somatostatyny o działaniu antagonistycznym i/lub analogów GHRH o działaniu agonistycznym.

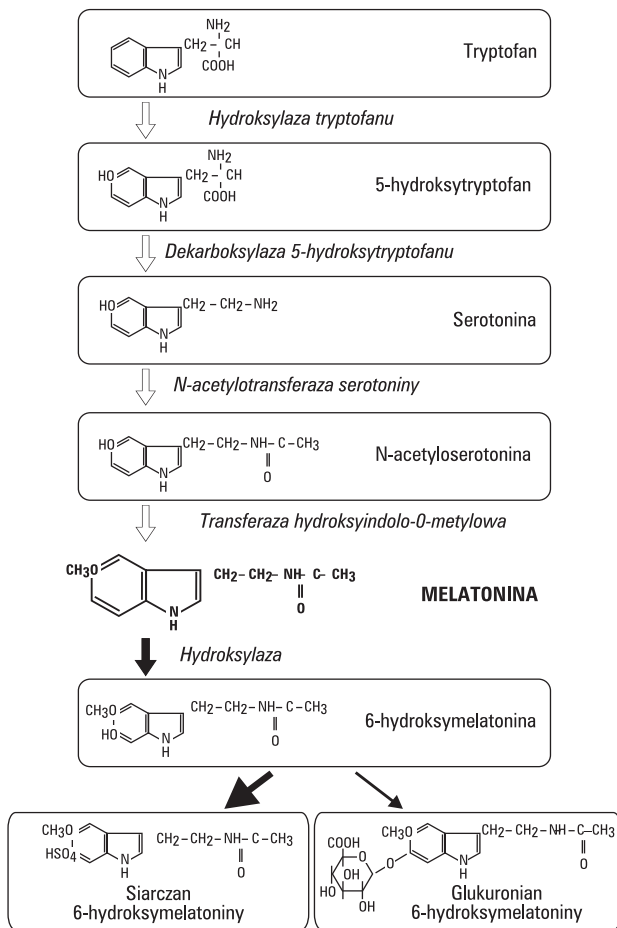
Melatonina

Kolejnym hormonem, któremu przypisuje się znaczenie w procesie starzenia się organizmu jest melatonina. Pierwsze sugestie dotyczące ewentualnej roli melatoniny w procesie starzenia się pojawiły się w końcu lat 80. i na początku lat 90. na podstawie badań doświadczalnych [15–17].

Wprawdzie dane dotyczące ewentualnego udziału melatoniny w procesie starzenia się człowieka są skąpe, uważa się, że potencjalne znaczenie melatoniny zarówno w zapobieganiu procesowi starzenia *per se*, jak i opóźnieniu rozwoju chorób związanych z wiekiem wynika z kilku przesłanek, które omówiono poniżej [18–20].

Melatonina bierze udział w wielu procesach życiowych, a jej wydzielanie wyraźnie zmniejsza się z wiekiem

Melatonina wykazuje bardzo charakterystyczny dobowy rytm wydzielania. W ciągu dnia jej stężenia w surowicy są niskie (10–20 pg/ml), natomiast wyraźnie wzrastają w nocy, osiągając szczyt (80–150 pg/ml) między godziną 24.00 a 3.00. Rytm ten jest ściśle zależny od światła, o którym informacja dociera do szyszynki za pośrednictwem autonomicznego układu nerwowego, skomplikowaną drogą wieloneuronalną obejmującą siatkówkę, jądra nadskrzyżowaniowe i przykomorowe podwzgórza, rdzeń kręgowy i zwoje szyjne górne. Włókna nerwowe pochodzące z tych zwojów poprzez uwalnianą noradrenalinę pobudzają głównie receptory α -adrenergiczne (85%) i częściowo α -adrenergiczne



Rycina 2. Biosynteza i metabolizm melatoniny

Figure 2. Biosynthesis and metabolism of melatonin

(15%) w komórkach szyszynki, w wyniku czego dochodzi do syntezy melatoniny.

Produktem wyjściowym do produkcji melatoniny jest tryptofan, a produktem pośrednim — serotonina. Enzymem limitującym produkcję melatoniny jest N-acetylotransferaza serotoniny. Szyszynka nie magazynuje melatoniny i stopień jej wydzielania odpowiada stopniowi syntezy. Jest metabolizowana w wątrobie, a głównym metabolitem jest siarczan 6-hidroksymelatoniny (ryc. 2). Melatonina, jak każdy hormon, wywiera swe działanie fizjologiczne przez specyficzne receptory — MT_1 i MT_2 , a być może także przez receptory jądrowe ROR/RZR [19].

Rytm dobowy wydzielania melatoniny wykształca się około 6. miesiąca życia. Nocne stężenia tego hormonu wzrastają następnie dość szybko, osiągając szczyt między 4. a 8. rokiem życia, po czym, następuje obniżenie, najwyraźniejsze w okolicy wieku osiągnięcia dojrzałości płciowej. Wartości osiągnięte wtedy utrzymują się na dość stabilnym poziomie do 35.–40. roku życia, by następnie ulegać systematycznemu obniżaniu do bardzo niskich wartości w wieku podeszłym (ryc. 1) [18–20].

Obniżonej amplitudzie rytmu wydzielania melatoniny w podeszłym wieku towarzyszy upośledzenie wielu rytmów dobowych jako konsekwencja osłabienia czynności jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza (zegara biologicznego)

Rytmiczność okołodobowa wielu ważnych czynności fizjologicznych odgrywa ważną rolę w utrzymaniu właściwej funkcji organizmu jako całości. Zaawansowany wiek charakteryzuje się jednak upośledzeniem wielu rytmów okołodobowych (np. cykl sen–czuwanie, temperatura ciała i wydzielanie wielu hormonów, w tym melatoniny). Starzenie się często łączy się z wcześniejszą synchronizacją endogennych rytmów okołodobowych i zredukowaną amplitudą wielu rytmów [21]. Wiadomo, że starsi ludzie mają trudności w przystosowaniu się do pracy zmianowej i do szybkich zmian strefy czasowej podczas podróży międzykontynentalnych (*jet-lag*) [22, 23]. Istnieje wiele dowodów wskazujących, że podawanie melatoniny może poprawić adaptację do pracy zmianowej [24]. Od wielu już lat melatonina znajduje zastosowanie w łagodzeniu zaburzeń wynikających z szybkiej zmiany stref czasowych (*jet-lag*). Złe samopoczucie, zaburzenia snu, nadmierna drażliwość, ból głowy, dezorientacja, zmęczenie i brak koncentracji występują u wielu przemieszczających się osób. Odpowiednie przyjmowanie melatoniny może znacznie złagodzić, a nawet zniwelować całkowicie te przykre objawy [25, 26]. Melatonina jest także skuteczna w leczeniu zaburzeń rytmów biologicznych u osób niewidomych, które mają swobodnie bieżący rytm dobowego wydzielania tego hormonu, inny niż rytm 24-godzinny; podawanie melatoniny powoduje normalizację rytmów biologicznych (np. cyklu sen–czuwanie) [25].

Melatonina może być u człowieka naturalnym środkiem wywołującym sen, a jej zmniejszone stężenia mogą powodować pogorszenie jakości snu, charakterystyczne dla wieku podeszłego

Aż 40–70% osób w podeszłym wieku cierpi na przewlekłe zaburzenia snu, a jedynie około 20% nie zgłasza żadnych problemów związanych ze snem. Zaburzenia snu wpływają niekorzystnie na ogólne zdrowie fizyczne osób starszych i towarzyszą często chorobom sercowo-naczyniowym (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca), zaburzeniom hormonalnym czy zmniejszeniu odporności i towarzyszącą mu zwiększoną zapadalnością na infekcje. Są one także stałym elementem upośledzenia zdrowia psychicznego (obniżenie satysfakcji z życia, słaba koncentracja i produktywność, depresja, senność w ciągu dnia, nerwowość i niepokój) [27].

Istnieje wyraźna negatywna korelacja między stężeniami melatoniny a występującymi w podeszłym wieku zaburzeniami snu. Mimo że nie ma pełnej jasności czy powodem zaburzeń snu u osób starszych jest zmniejszenie wydzielania melatoniny, to jednak istnieją dane świadczące o wyraźnie niższych nocnych stężeniach melatoniny w surowicy lub jej metabolitu — siarczanu 6-hydroksymelatoniny w moczu u osób z zaburzeniami snu w porównaniu z osobami w tym samym wieku bez takich zaburzeń [28, 29]. Wykazano także niższe wydzielanie melatoniny u osób młodych i w średnim wieku z bezsennością w porównaniu z osobami zdrowymi w tym samym wieku [30].

W dość licznych obecnie badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby udowodniono bezspornie skuteczność melatoniny w niektórych zaburzeniach snu, zwłaszcza przebiegających z zaburzeniami rytmów dobowych. Wykazano, że melatonina ułatwia zasypianie, zmniejsza liczbę przebudzeń w nocy bądź powoduje w tych przypadkach wcześniejsze ponowne zasypianie i poprawia samopoczucie w ciągu dnia [26, 31, 32]. Szczególną skuteczność melatoniny wykazano w zespole opóźnionej fazy snu, czyli w takich przypadkach kiedy przesunięte są fazy sen–czuwanie [33]. Istotny wydaje się fakt, że sen wywołany przez melatoninę uderzająco przypomina sen naturalny, podczas gdy sen wywołany przez większość środków nasennych zaburza fazy snu.

Melatonina ma właściwości immunostymulujące, a obniżona immunokompetencja ma istotne znaczenie w nasileniu procesu starzenia się organizmu

Wśród licznych procesów fizjologicznych zmieniających się z wiekiem istotne miejsce zajmuje upośledzenie funkcji obronnych organizmu wynikające z pogarszania się jakości układu immunologicznego, zarówno odpowiedzi humoralnej, jak i komórkowej [34]. Zmiany polegają na „przebudowie” struktury i funkcji układu odpornościowego i dotyczą wielu procesów, zachodzących na wielu poziomach: hematopoety, przedziału narządów limfoidalnych, a także funkcjonowania komórek obwodowych, co prowadzi do częstszego zapadania na choroby, a w konsekwencji — do większej śmiertelności [34, 35]. Istnieje wiele dowodów, że zarówno zmiany okołodobowe, jak i sezonowe w układzie immunologicznym korelują ze zmianami w wydzielaniu melatoniny i mogą być przez nią kontrolowane [35]. Ponadto, wiele danych wskazuje, że melatonina odgrywa pewną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Immunomodulujące działanie melatoniny zostało wykazane przez kilka grup badaczy [35–37].

Melatonina jest jednym z najbardziej efektywnych zmiataaczy wolnych rodników, a stres oksydacyjny ma istotne znaczenie zarówno w procesie starzenia per se, jak i w chorobach związanych z wiekiem (np. choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, choroba nowotworowa, zaćma)

Jednym z ostatnio podkreślanych działań melatoniny jest jej zdolność do zmiatania wolnych rodników [38–40]. Wolne rodniki są związkami chemicznymi posiadającymi na swej zewnętrznej orbicie niesparowany elektron, i powstającymi jako niepożądane produkty przejściowe metabolizmu. Największe zainteresowanie wzbudzają wolne rodniki będące reaktywnymi formami tlenu, mogące uszkadzać DNA, białka i lipidy będące w efekcie istotnym czynnikiem w patogenezie wielu chorób, jak na przykład nowotworów, chorób degeneracyjnych układu nerwowego (choroba Alzheimera, choroba Parkinsona), miażdżycy, zaćmy i tym podobne [41, 42]. Podkreśla się także ich znaczenie w procesie starzenia się [43–45].

Wykazano ostatnio, że melatonina wywiera silne działanie antyoksydacyjne. Jest ona szczególnie efektywna w zmiataniu rodników hydroksylowych, a więc tych, które powodują ponad 50% całkowitych uszkodzeń wywołanych przez wolne rodniki. Rodniki hydroksylowe nie są enzymatycznie metabolizowane (unieszkodliwiane) w komórce. Mogą więc być neutralizowane jedynie przez bezpośrednie działanie zmiataaczy wolnych rodników. Melatonina rozpuszcza się zarówno w tłuszczach, jak i w wodzie, co powoduje, że może ona pełnić rolę przeciwutleniacza tak hydrofilowego, jak i hydrofobowego. Wykazano, że melatonina jest 5-krotnie skuteczniejsza w zmiataniu rodników wodorotlenkowych niż główny przeciwutleniacz hydrofilowy — glutation [38–40].

Melatoninę charakteryzuje ogromna łatwość penetracji komórki, a jej stężenie wewnątrzkomórkowe jest często większe niż stężenie w płynach ustrojowych. Sprawia to, że melatonina, mimo występowania w organizmie w znacznie niższym stężeniu niż na przykład glutation, jest łatwo dostępna w komórce i może być uznana za jeden z istotniejszych przeciwutleniaczy [40].

Wykazano, że stężenia melatoniny w surowicy wyraźnie korelują ze zdolnością tej ostatniej do neutralizowania wolnych rodników. Stwierdzono także, że porównanie stężeń melatoniny z całkowitym stanem antyoksydacyjnym surowicy w różnych dekadach życia wykazuje wyraźne równoległe obniżenie z wiekiem [46]. Innymi słowy, zmniejszone wydzielanie melatoniny przez szyszynkę silnie koreluje z obniżoną zdolnością surowicy do neutralizowania toksycznych wolnych rodników. Przyjmując podobne zmniejszenie stężeń melatoniny na poziomie tkankowym i komórkowym w podeszłym wieku, można przypuszczać, że

osoby starsze są narażone na większe uszkodzenia oksydacyjne będące następstwem względnego niedoboru antyoksydacyjnej melatoniny.

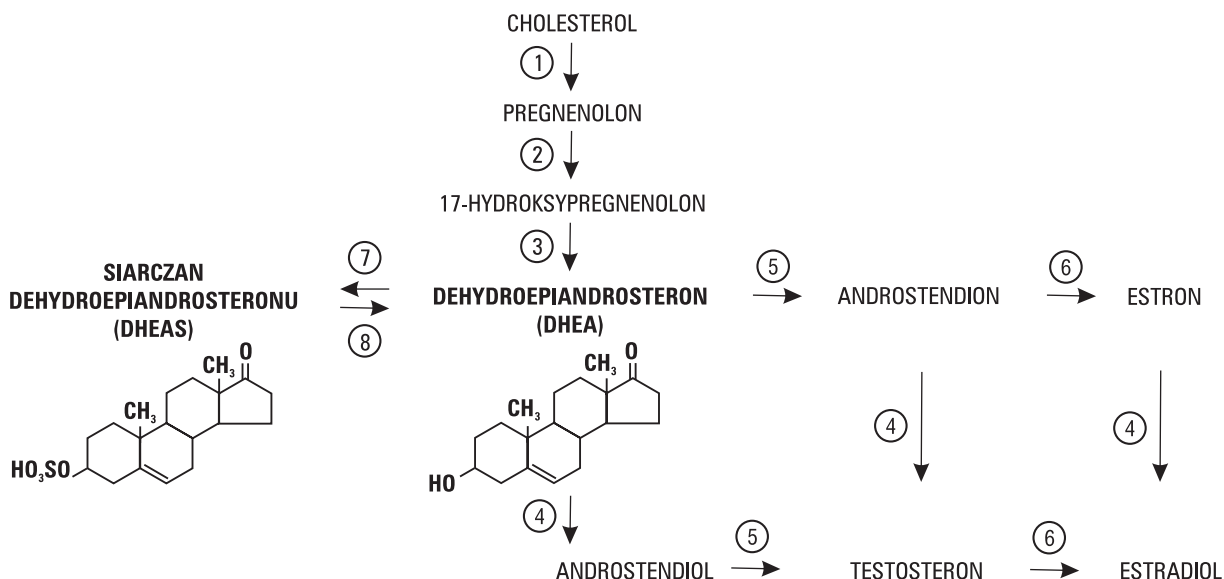
Dehydroepiandrosteron (DHEA)

Dehydroepiandrosteron i jego siarczan (DHEAS) są ostatnio przedmiotem szerokiego zainteresowania i często reklamowane jako środek opóźniający proces starzenia się. Są to hormony syntetyzowane w warstwie siateczkowej kory nadnerczy, a ich stężenia w surowicy są najwyższe ze wszystkich hormonów steroidowych (15 razy wyższe od kortyzolu, 100–500 razy wyższe od testosteronu i 1000–10 000 razy wyższe od estradiolu). Wprawdzie w surowicy znajduje się przede wszystkim DHEAS, może on być w tkankach łatwo konwertowany do DHEA. Oba hormony są często nazywane słabymi androgenami, chociaż nie wiążą się z receptorami androgenowymi. Jednak DHEA może działać jako prohormon, gdyż w tkankach obwodowych ulega konwersji do hormonów płciowych i w ten sposób może mieć działanie androgenne. Dehydroepiandrosteron jest bowiem metabolizowany do innych hormonów steroidowych, androstendionu (przez dehydrogenazę 3β -hydroksysteroidową) i androstendiolu (przez reduktazę 17-ketosteroidową), a następnie do testosteronu i estradiolu (ryc. 3). Czas półtrwania DHEA wynosi około 15–30 minut, a DHEAS — około 7–10 godzin [47–51].

Mimo że od wykrycia DHEA minęło już ponad 70 lat i często opisuje się go jako multipotencjalny hormon z wieloma działaniami korzystnymi (jak działanie: immunoprotekcyjne, przeciwmiażdżycowe, zapobiegające osteoporozie, antykancerogenne, antyoksydacyjne, przeciwcukrzycowe, antyglukokortykosteroidowe, przeciwołyściowe, neurotropowe, poprawiające pamięć) [52–54], mechanizm jego działania pozostaje niejasny.

Stężenia DHEA i DHEAS wykazują wyraźne różnice związane z wiekiem (ryc. 1). Ich zawartość jest bardzo wysoka w surowicy niemowląt z uwagi na wysoki stopień syntezy przez płodową korę nadnerczy. Wkrótce po urodzeniu następuje bardzo wyraźny spadek wydzielania DHEA i DHEAS, ich stężenie wybitnie zwiększa się z początkiem dojrzewania i osiąga szczytowe wartości między 25. a 35. rokiem życia, a następnie wyraźnie obniża się, i w wieku 60–70 lat wynosi tylko 10–20% wartości występującej u osób 30-letnich [9–12]. Występują wyraźne różnice w wydzielaniu DHEA i DHEAS w zależności od płci — u kobiet stężenie jest około 20% mniejsze niż u mężczyzn (odpowiednio: 130–980 ng/dl vs. 180–1250 ng/dl i 80–400 μ g/dl vs. 80–500 μ g/dl), a także różnice osobnicze w wielkości spadku wydzielania [52, 55, 56].

Nie wyizolowano dotychczas receptora dla DHEA. Wprawdzie pewne dane sugerują występowanie zależnego od receptorów działania DHEA [57], wydaje się prawdopodobne, że nie jest ono wywierane bezpośrednio przez ten hormon, a zależy od pośredniego



Rycina 3. Biosynteza i metabolizm dehydroepiandrosteronu (DHEA) oraz wzory strukturalne DHEA i jego siarczanu (DHEAS); 1 — 20α -hydroksylaza/20,22-desmolaza, 2 — 17α -hydroksylaza, 3 — 17,20-desmolaza, 4 — 17β -reduktaza, 5 — dehydrogenaza 3β -steroidowa/ Δ^5 , Δ^4 -izomeraza, 6 — aromataza, 7 — sulfotransferaza, 8 — sulfataza

Figure 3. Biosynthesis and metabolism of dehydroepiandrosteron (DHEA) and chemical structure of DHEA and its sulfate (DHEAS). 1 — 20α -hydroxylase/20,22-desmolase, 2 — 17α -hydroxylase, 3 — 17,20-desmolase, 4 — 17β -ketosteroid reductase, 5 — 3β -hydroxysteroid dehydrogenase/ Δ^5 , Δ^4 -isomerase, 6 — aromatase, 7 — sulfotransferase, 8 — sulfatase

oddziaływania powstałych po konwersji aktywnych hormonów płciowych (testosteronu i estradiolu). Ponieważ DHEA jest cząsteczką hydrofobną nie można też wykluczyć jego działania przez mechanizmy niezależne od receptorów [47].

Dehydroepiandrosteron zalicza się do tak zwanych neurosteroidów, czyli do steroidów syntetyzowanych bezpośrednio w obrębie centralnego układu nerwowego, które wywierają modulujący wpływ na przewodnictwo nerwowe via receptory GABA_A, NMDA i sigma [58, 59].

Niedobór DHEA może powodować wiele objawów, takich jak: obniżenie nastroju, obniżenie libido, osłabienie potencji, osteopenia, zmniejszenie masy i siły mięśni, obniżenie odporności, zwiększona insulinooporność, przyspieszenie miażdżycy czy zwiększone ryzyko kancerogenezy. Naturalne wydaje się więc czy związane z wiekiem niedobór DHEA można wiązać w jakikolwiek sposób z procesem starzenia się, i czy jego suplementacja może złagodzić dolegliwości typowe dla wieku podeszłego.

Na podstawie wielu badań, niestety rzadko randomizowanych z zastosowaniem placebo, wydaje się, że dostępne dane nie dają jednoznacznych podstaw do polecenia stosowania DHEA u osób w podeszłym wieku bez wyraźnego upośledzenia zdrowia. Sytuacja jest nieco odmienna, gdy DHEA stosowano u osób starszych, u których stwierdzano różne zaburzenia często występujące w podeszłym wieku, takie jak: obniżony nastrój i zdolności poznawcze, zaburzenia seksualności oraz zaburzenia immunologiczne. W części badań (choć nie we wszystkich) przeprowadzonych u tych osób wykazano pewien potencjał terapeutyczny DHEA [52]. Z badań tych wynika, że DHEA może korzystnie wpływać na wiele dolegliwości (chorób) charakterystycznych dla wieku podeszłego, takich jak: upośledzenie nastroju i samopoczucia, obniżona czynność układu immunologicznego, osteoporoza czy insulinooporność [2, 47, 50, 52, 60]. Dawki potrzebne dla osiągnięcia u osób starszych stężeń DHEA, które są charakterystyczne dla osób w szczycie jego wydzielania (25–35 lat) wynoszą 25–50 mg dziennie [61–63].

Dehydroepiandrosteron, mimo że jest hormonem steroidowym, jest dobrze tolerowany, jeśli nie przekracza się dawki 25–50 mg dziennie. Jednak należy pamiętać, że podawanie DHEA powoduje 3–5-krotny wzrost stężenia androgenów u kobiet i nieznane są odległe efekty jego stosowania. Z niekorzystnych objawów niepożądanych u niewielkiego odsetka leczonych obserwuje się trądzik, przetłuszczenie skóry oraz niewielki hirsutyzm. Z uwagi na obawy, że DHEA może promować rozwój nowotworów hormonozależnych nie zaleca się jego stosowania u osób z rakiem sutka, endometrium, jajnika i prostaty, a także u osób z wywiadem rodzinnym dotyczącym tych nowotworów [47, 51, 62, 64, 65].

Podsumowanie

Warto pamiętać, że w związku z istotnym wydłużaniem się długości życia, zarówno kobiety, jak i mężczyźni w ciągu 1/3 swego życia będą doświadczać pewnych naturalnych, związanych z wiekiem zmian hormonalnych, które w większości polegają na obniżeniu ich wydzielania, co może niekorzystnie wpływać na jakość życia osób starszych. Powstaje pytanie czy w celu poprawienia jakości życia racjonalne jest uzupełnianie fizjologicznych niedoborów hormonalnych. Wydaje się, że na tak postawione pytanie nie ma jednoznacznej odpowiedzi. Terapia substytucyjna w przypadku dolegliwości związanych z okresem menopauzy zyskała rację bytu już wiele lat temu (mimo pewnych postulowanych ostatnio ograniczeń) i całkowicie odwrót od takiej terapii nie wydaje się aktualnie możliwy. Znacznie więcej kontrowersji budzi suplementacja androgenami u mężczyzn, czy uzupełnianie niedoborów DHEA, melatoniny, a zwłaszcza GH. Na podstawie ciągle nielicznych niestety badań opartych na faktach, wydaje się, że w pewnych przypadkach można rozpocząć uzupełnianie niedoborów DHEA i melatoniny przy założeniu, że podanie tych hormonów będzie korzystnie wpływać na poprawę jakości życia osób w podeszłym wieku. Jednak, mimo zachęcających wyników wstępnych, niezbędne są dalsze kontrolowane badania kliniczne, które pozwolą na ustalenie wskazań i przeciwwskazań do terapii substytucyjnej tymi hormonami. W każdym przypadku celowa jest także konsultacja z lekarzem przed sięgnięciem po „cudowną pigułkę”, gdyż, jak wynika z przedstawionych powyżej danych, dalecy jeszcze jesteśmy od stwierdzenia, że rzeczywiście jeden (lub więcej) z opisanych hormonów można uznać za „hormon młodości”.

Podziękowanie

Badania autora i niniejszy artykuł były finansowane przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 503-50-84-1.

Piśmiennictwo

1. Karasek M. Introduction: Aging of the world population. W: Karasek M (red.). Aging and age-related diseases: the basics. Nova Science, New York 2006; 1–3.
2. Karasek M, Pawlikowski M. Hormony w starzeniu się. Folia Med Lodz 2003; 30: 11–38.
3. Harman SM. Growth hormone, IGF-I and human aging. W: Karasek M (red.). Aging and age-related diseases: the basics. Nova Science, New York 2006; 47–63.
4. Xu X, Sonntag WE. Growth hormone and aging: regulation, signal transduction and replacement therapy. Trends Endocrinol Metab 1996; 7: 145–150.
5. Toogood AA, O'Neill PA, Shalet SM. Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 460–465.

6. O'Connor KG, Tobin JD, Harman SM i wsp. Serum levels of insulin-like growth factor-I are related to age and not to body composition in healthy women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53: M176–M182.
7. Hull KL, Harvey S. Growth hormone therapy and quality of life: possibilities, pitfalls and mechanisms. *J Endocrinol* 2003; 179: 311–333.
8. Simpson H, Savine R, Bengtsson BA i wsp. Growth hormone replacement therapy for adults: into the new millennium. *Growth Horm IGF Res* 2000; 12: 1–33.
9. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS i wsp. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; 323: 1–6.
10. Blackman MR, Sorkin JD, Münzer T i wsp. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2282–2292.
11. Perls TH, Reisman NR, Olshansky SJ. Provision or distribution of growth hormone for “antiaging”. Clinical and legal issues. *JAMA* 2005; 294: 2086–2090.
12. Vance ML. Can growth hormone prevent aging? *N Engl J Med* 2003; 348: 779–780.
13. Liu H, Bravata DM, Olkin I i wsp. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Int Med* 2007; 146: 104–115.
14. Pawlikowski M. Neuroendokrynologia starzenia. *Menopauza* 2002; 1: 5–7.
15. Maestroni GJM, Conti A, Pierpaoli W. Pineal melatonin, its fundamental immunoregulatory role in aging and cancer. *Ann NY Acad Sci* 1988; 521: 140–147.
16. Pierpaoli W, Dall'Ara A, Pedrinis E i wsp. The pineal control of aging: The effects of melatonin and pineal grafting on survival of older mice. *Ann NY Acad Sci* 1991; 621: 291–313.
17. Pierpaoli W, Regelson W. Pineal control of aging: Effects of melatonin and pineal grafting in aging mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 1994; 91: 787–791.
18. Karasek M. Melatonin, human ageing, and age-related diseases. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1723–1729.
19. Karasek M. Melatonin in human physiology and pathology. W: Columbus F (red.). *Frontiers in chronobiology research*. Nova Science, New York 2006; 1–43.
20. Karasek M. Role of melatonin in aging. W: Karasek M (red.). *Aging and age-related diseases: the basics*. Nova Science, New York 2006; 83–102.
21. Pandi-Perumal SR, Seils LK, Kayumov L i wsp. Senescence, sleep, and circadian rhythms. *Aging Res Rev* 2002; 1: 559–604.
22. Akerstedt T, Torsvall L. Age, sleep and adjustment to shiftwork. W: Koella WP (red.). *Sleep Karger*, Basel 1981; 190–195.
23. Smolensky MH, Lee E, Mott D i wsp. A health profile of American flight attendants (FA). *J Hum Ergol (Tokyo)* 1982; 11 (supl.): 103–119.
24. Skene D, Lockley SW, Arendt J. Use of melatonin in the treatment of phase shift and sleep disorders. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467: 79–84.
25. Arendt J, Deacon S. Treatment of circadian rhythm disorders — melatonin. *Chronobiol Int* 1997; 14: 185–204.
26. Cardinali DP, Brusco LI, Perez Lloret S i wsp. Melatonin in sleep disorders and jet-lag. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23 (supl. 1): 9–13.
27. Van Someren EJW. Circadian and sleep disturbances in the elderly. *Exp Gerontol* 2000; 35: 1229–1237.
28. Haimov I, Laundon M, Zisapel N i wsp. Sleep disorders and melatonin rhythm in elderly people. *Br Med J* 1994; 309: 167.
29. Hajak G, Rodenbeck A, Staedt J i wsp. Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *J Pineal Res* 1996; 19: 116–122.
30. Rodenbeck A, Huether G, Hajak G. Sleep disorders and aging: understanding the causes. W: Touitou Y (red.). *Biological clocks. Mechanisms and applications*. Elsevier, Amsterdam 1998; 329–332.
31. Zisapel N. The use of melatonin for the treatment of insomnia. *Biol Signals Recept* 1999; 9: 84–89.
32. Zisapel N. Melatonin and sleep. *Aktualnosci Neurologiczne* 2003; 3: 173–180.
33. Tzichinsky O, Dagan Y, Lavie P. The effects of melatonin on the timing of sleep in patients with delayed sleep phase syndrome. W: Touitou Y, Arendt J, Pevet P (red.). *Melatonin and the pineal gland* Elsevier, Amsterdam 1993; 351–354.
34. Pawelec G, Barnett Y, Forsey R i wsp. T cell immunosenescence. *Front Biosc* 2002; 7: d1056–d1183.
35. Skwarlo-Sońta K, Karasek M. Układ odpornościowy, starzenie się a melatonina. *Aktualnosci Neurologiczne* 2003; 3: 215–220.
36. Maestroni GJM. The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 467–476.
37. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem* 2002; 2: 167–179.
38. Reiter RJ. Oxygen radical detoxification processes during aging: The functional importance of melatonin. *Aging Clin Exp Res* 1995; 7: 430–351.
39. Reiter RJ, Tan DX, Allegra M. Melatonin: reducing molecular pathology and dysfunction due to free radicals and associated reactants. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23 (supl. 1): 3–8.
40. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C i wsp. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J Biomed Res* 2000; 7: 444–458.
41. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases. *Drugs Aging* 2001; 18: 685–716.
42. Djordjevic VB. Free radicals in cell biology. *Int Rev Cytol* 2004; 237: 57–89.
43. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat Res* 1992; 275: 257–266.
44. Wickens AP. Ageing and the free radical theory. *Respir Physiol* 2001; 128: 379–391.
45. Bokov A, Chaudhuri A, Richardson A. The role of oxidative damage and stress in aging. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 811–826.
46. Benot S, Goberna R, Reiter RJ i wsp. Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum. *J Pineal Res* 1999; 27: 59–64.
47. Pawlikowski M, Karasek M. Dehydroepiandrosterone (DHEA) in aging. W: Karasek M (red.). *Aging and age-related diseases: the basics*. Nova Science, New York 2006; 65–81.
48. Labrie F, Belanger A, Simard J i wsp. DHEA and peripheral androgen and estrogen formation: intracrinology. *Ann NY Acad Sci* 1995; 774: 16–28.
49. Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3147–3151.
50. Alolio B, Arlt W. DHEA treatment: myth or reality. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 288–294.
51. Pepping J. DHEA: dehydroepiandrosterone. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: 2048–2056.
52. Arlt W. Adrenal androgens. W: Blackman MB (red.). *Endocrinology of aging*. <http://www.endotext.com>. 2004.
53. Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL i wsp. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 327–348.
54. Yen SS. Dehydroepiandrosterone sulfate and longevity: new clues for an old friend. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 8167–8169.
55. Belanger A, Candas B, Dupont A i wsp. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1086–1090.
56. Dharia S, Parker CR, Jr. Adrenal androgens and aging. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 361–368.
57. Wildstrom RL, Dillon JS. Is there a receptor for dehydroepiandrosterone or dehydroepiandrosterone sulfate? *Semin Reprod Med* 2001; 22: 289–298.
58. Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 963–987.
59. Friess E, Schiffelholz T, Steckler T i wsp. Dehydroepiandrosterone — a neurosteroid. *Eur J Clin Invest* 2000; 30 (supl. 3): 46–50.
60. Nawata H, Yanase T, Goto K i wsp. Mechanisms of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1101–1106.

61. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC i wsp. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1360–1367.
62. Legrain S, Massien C, Lahlou N i wsp. Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3208–3217.
63. Percheron G, Hogrel JY, Denot-Ledunois S i wsp. Effects of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double blind placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2003; 163: 720–727.
64. Hinson JP, Brooke A, Raven PW. Therapeutic uses of DHEA; a review. *Curr Opin Invest Drugs* 2003; 4: 1205–1208.
65. Stoll BA. Dietary supplements of dehydroepiandrosterone in relation to breast cancer risk. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 771–775.