



The aging process and function of endocrine glands

Proces starzenia a czynność gruczołów wydzielania wewnętrznego

Aleksandra E. Kazimierczak¹, Łukasz Nych¹, Anna Marek¹, Halina Borgiel-Marek², Monika Ogrodowczyk-Bobik³, Joanna Tarabura-Dragon³, Joanna Wierzbicka-Chmiel³, Szymon Janyga³, Bogdan Marek^{1,3}, Dariusz Kajdaniuk^{1,3}

¹Department of Pathophysiology and Endocrinology, School of Medicine with the Division of Dentistry, Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

²Department of Craniomaxillofacial Surgery, school of Medicine with the Division of Dentistry, Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

³Division of Endocrinology and Diabetology, Voivodeship Hospital nr 3, Rybnik

ABSTRACT

Population aging is becoming the biggest medical challenge of the 21st century. The body of elderly people shows a decreased ability to adapt to changing environmental and intracorporeal conditions. Aging is a process that is complex and stretches over a considerable length of time. As we get older our bodies progressively change, including the endocrine system. The changes are not unidirectional and do not affect all the endocrine glands to the same degree. The secretion of some hormones becomes impaired, while the secretion of other ones increases. There are also some hormones whose secretion does not change. The frequent concomitance of chronic diseases and taking many medications makes it difficult to interpret the results of studies on changes in hormone secretion in elderly people. This paper focuses on aging-related changes in the secretion of growth hormone, thyroid hormones, parathyroid and adrenal hormones.

KEY WORDS

aging, somatopause, thyroid hormones, parathyroid glands hormones, adrenal gland hormones

STRESZCZENIE

Starzenie społeczeństw staje się największym wyzwaniem medycznym XXI w. Organizm osób w podeszłym wieku wykazuje obniżoną umiejętność przystosowywania się do zmiennych warunków środowiska zewnętrznego i wewnętrznego. Starzenie to proces złożony i znacznie rozciągnięty w czasie. Wraz z wiekiem dochodzi do postępujących zmian w ustroju, w tym do zmian w układzie endokrynnym. Zmiany te nie są jednokierunkowe i nie dotyczą w równym stopniu wszystkich gruczołów dokrewnych. Wydzielanie części hormonów ulega upośledzeniu, innych

Received: 10.08.2016

Revised: 19.10.2016

Accepted: 19.10.2016

Published online: 01.08.2017

Address for correspondent: Lek. Aleksandra E. Kazimierczak, Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, pl. Traugutta 2, 41-800 Zabrze, Polska, tel. +48 669 749 360, e-mail: a.e.kazimierczak@gmail.com

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl



zwiększa się, są również takie, których wydzielanie nie ulega zmianie. Ze względu na częste współistnienie chorób przewlekłych i przyjmowanie wielu leków interpretacja wyników badań dotyczących zmian hormonalnych u osób w wieku podeszłym jest trudna. W niniejszym opracowaniu uwagę skupiono na zmianach związanych z wiekiem w wydzielaniu hormonu wzrostu, hormonów tarczycy, przytarczyc i nadnerczy.

SŁOWA KLUCZOWE

starzenie, somatopauza, hormony tarczycy, hormony przytarczyc, hormony nadnerczy

INTRODUCTION

Population aging is becoming the biggest medical challenge of the 21st century. Aging is a complex and constantly progressing process. The body of elderly people shows a decreased ability to adapt to changing environmental and intracorporeal conditions, which is caused by changes in the structure and function of many organs and systems. As we get older our bodies progressively change, which also includes the endocrine system.

Growth hormone

The blood level of growth hormone (GH) changes considerably throughout human life. Up to the time of puberty, GH remains at a relatively constant, low level. The highest levels of this hormone are observed in the puberty period, which corresponds to rapid somatic growth [1,2]. Then the secretion of GH decreases gradually over time. The decrease in secretion begins as early as in our late 30s. There is evidence that each life decade in men corresponds to a decrease in GH secretion by around 14% [3]. Night peaks in GH secretion are less expressed in adults than in children and young people [4]. It should be noted that the negative impact of aging on GH secretion is 2 times more expressed in men than in premenopausal women of roughly the same age [5]. Studies show that GH blood levels in persons aged 65–85 can be even lower by half than in young people [6,7]. The progressive decrease in GH secretion is referred to as somatopause [8,9].

The decrease in GH secretion with increasing age can be caused by a decrease in somatoliberin secretion – also known as the growth hormone-releasing hormone (GHRH) and ghrelin, an increase in somatostatin (SST) secretion as well as changes in GH receptors [10]. GH secretion regulation is affected by neurotransmission changes in the hypothalamic-pituitary system. The decrease in the GHRH level and increase in the SST level can be caused by impairing catecholaminergic (adrenergic and dopaminergic) transmission. In elderly people dopaminergic transmission, normally intensifying GH secretion by inhibiting SST release, is decreased. The decrease in adrenergic ten-

WPROWADZENIE

Starzenie się społeczeństw staje się największym wyzwaniem medycznym XXI wieku. Jest procesem złożonym i stale postępującym. Organizm osób w podeszłym wieku wykazuje obniżoną umiejętność przystosowywania się do zmiennych warunków środowiska zewnętrznego i wewnętrznego, co wiąże się ze zmianami w strukturze i funkcji wielu narządów i układów. Wraz z wiekiem dochodzi do postępujących zmian w ustroju, w tym do zmian w układzie endokrynnym.

Hormon wzrostu

Stężenie hormonu wzrostu (GH) we krwi podlega istotnym zmianom w ciągu życia człowieka. Do okresu pokwitania GH utrzymuje się na względnie stałym, niskim poziomie. Najwyższe stężenia tego hormonu obserwuje się w okresie dojrzewania, co odpowiada szybkiemu rozwojowi somatycznemu [1,2]. Następnie, wraz z upływem lat, dochodzi do stopniowego zmniejszania wydzielania GH, które zaczyna się już przed 40 r.ż. Udokumentowano, że u mężczyzn każda kolejna dekada życia oznacza zmniejszenie wydzielania GH o ok. 14% [3]. W życiu dorosłym nocne piki wydzielania tego hormonu są mniej wyraźne niż w dzieciństwie i młodości [4]. Należy zaznaczyć, że negatywny wpływ starzenia się na wydzielanie GH jest dwukrotnie bardziej zaznaczony u mężczyzn niż u kobiet przed menopauzą w podobnym wieku [5]. Badania wykazują, że stężenia GH u osób w wieku 65–85 lat mogą być nawet o połowę niższe niż u osób młodych [6,7]. Postępujący spadek wydzielania GH nazywany jest somatopauzą [8, 9].

Przyczynami zmniejszenia wydzielania GH wraz z wiekiem mogą być obniżenie wydzielania somatoliberyny – GHRH (hormonu uwalniającego hormon wzrostu) – i greliny, zwiększenie wydzielania somatostatyny (SST), a także zmiany dotyczące receptorów GH [10]. W regulacji wydzielania GH odgrywają rolę zmiany neurotransmisji w układzie podwzgórzowo-przysadkowym. Podstawą obniżenia stężenia GHRH oraz podwyższenia stężenia SST może być upośledzenie przewodnictwa katecholaminergicznego (adrenergicznego i dopaminergicznego). U osób w wieku po-



sion observed in elderly people can be responsible for progress of the aging process [11].

Elderly people also show a decrease in IGF-1 (insulin-like growth factor) secretion, produced in peripheral tissues (mainly in the liver) and induced by GH and acting as its intermediary [12,13]. In addition, a decrease in the amount of main protein binding the insulin-like growth factor – IGFBP-3 is observed [14].

Changes in GH and IGF-1 blood and tissue levels can be responsible for many somatic and mental disorders. Decreased GH and IGF-1 levels clinically correspond to a decrease in protein synthesis, decrease in muscle mass and strength, impaired immune system performance, susceptibility to obesity and osteoporosis [14]. Cognitive disorders observed in elderly people can also be affected by the decrease in GH and IGF-1 levels. Numerous studies confirm that higher GH and IGF-1 levels boost cognitive performance [15].

Many observations indicating a correlation between GH deficiency with increasing age became the basis for introducing supplementation therapy. Rudman et al. as early as in 1990 emphasized the advantages of administering recombinant human growth hormone (rhGH) in men aged 60 plus [16]. A decrease in fat-free body mass, reduced fat mass, improved physical performance, mood, cognitive functions and memory were observed as a result of rhGH administration. However, the above mentioned therapy involves some adverse effects including peripheral oedemas, arterial hypertension, glucose intolerance and diabetes, arthralgia, acromegaly, and a risk of cancer [17,18]. Liu et al. in a meta-analysis (covering 31 randomised studies) published in 2007, confirmed the advantages resulting from rhGH administration in the elderly, but also reported numerous therapy-associated adverse effects. Therefore, rhGH is not currently recommended as an anti-aging medication [19].

Thyroid gland

The body of elderly people shows a decreased ability to adapt to changing environmental and intracorporeal conditions, which mainly results from the process of multiple organ involution, including the endocrine system [20,21].

The thyroid gland with increasing age changes its macroscopic and microscopic structure [20, 21]. Its glandular tissue gradually rebuilds. Thyroid epithelial cells become shallower and undergo involution, while thyroid follicles become smaller. On the other hand (in the Central European population) the amount of fibrous tissue and lymphatic infiltrations grow, while the frequency of nodular lesions within the thyroid gland increases. In men aged 30 plus the number of parafollicular cells (C cells) grows, while in women this figure decreases, and the highest statistically variable difference between the sexes is visible after the

deszłym przewodnictwo dopaminergiczne, fizjologicznie nasilające wydzielanie GH poprzez hamowanie uwalniania SST, jest zmniejszone. Zmniejszenie napięcia adrenergicznego obserwowane w wieku podeszłym może więc być przyczyną postępującego procesu starzenia [11].

U ludzi w podeszłym wieku obserwuje się również zmniejszone wydzielanie insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), który jest produkowany w tkankach obwodowych (głównie w wątrobie) pod wpływem GH i pośredniczy w jego działaniu [12,13]. Jednocześnie opisuje się zmniejszenie ilości głównego białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-3) [14].

Zmiany stężeń we krwi, a także w tkankach GH oraz IGF-1 mogą wiązać się z występowaniem wielu dolegliwości somatycznych i psychicznych. Obniżone stężenia GH i IGF-1 klinicznie manifestują się zmniejszeniem syntezy białek, zmniejszeniem masy i siły mięśniowej, obniżeniem sprawności układu odpornościowego, skłonnością do otyłości i osteoporozy [14]. Również zaburzenia funkcji poznawczych, obserwowane w wieku podeszłym, mogą być związane z obniżeniem stężenia GH oraz IGF-1. Wiele badań potwierdza sprawniejszy przebieg procesów poznawczych u ludzi z wyższym stężeniem IGF-1 oraz IGFBP-3 [15].

Liczne obserwacje wskazujące na związek niedoboru GH z wiekiem były podstawą do wprowadzenia terapii uzupełniającej. Rudman i wsp. już w 1990 r. podkreślali korzyści ze stosowania rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH) u mężczyzn po 60 r.ż. [16]. W następstwie podawania rhGH obserwowano wzrost beztłuszczowej masy ciała, zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej, poprawę wydolności fizycznej, polepszenie nastroju, funkcji poznawczych oraz pamięci. Terapia ta nie jest jednak pozbawiona działań ubocznych, którymi są m.in. obrzęki obwodowe, nadciśnienie tętnicze, nietolerancja glukozy i cukrzyca, bóle stawów, akromegalia, ryzyko pojawienia się choroby nowotworowej [17,18]. Liu i wsp. w metaanalizie (obejmującej 31 badań randomizowanych) opublikowanej w 2007 r. potwierdzili wprawdzie korzyści wynikające ze stosowania rhGH u osób w wieku podeszłym, ale jednocześnie podkreślili liczne działania niepożądane terapii. Obecnie więc nie zaleca się stosowania rhGH jako leku przeciwstarzeniowego [19].

Tarczycza

W podeszłym wieku dochodzi do involucji wielu narządów, w tym układu dokrewnego [20,21].

Gruczoł tarczowy z wiekiem zmienia swój obraz makroskopowy i mikroskopowy [20,21]. Tkanka gruczolowa stopniowo przebudowuje się. Nabłonek pęcherzykowy ulega spłyceniu i zmianom wstecznym, a pęcherzyki tarczycowe zmniejszają swoją wielkość,



age of 60. However, the overall weight of the thyroid gland decreases with increasing age [21,22]. The structural changes of the thyroid gland result in functional changes of the gland. In the population of elderly people, significant disorders in peripheral metabolism of thyroid hormones are also observed [23]. Thyroid iodine uptake changes significantly with aging. In individuals aged 80–90 iodine uptake is lower by 40% than in 30-year-old individuals. In spite of this, the reserves of hormones in the elderly are sufficient to maintain hormone balance, probably also due to a decrease in degradation of thyroid hormones in target tissues and/or their excretion in urine [21].

In the elderly population the biological half-life of thyroxine (T4) extends from 7–8 days to 9.3 days, as a result, the serum concentration of T4 and fT4 in elderly people does not change significantly even up to the age of 100 [21]. The concentration of triiodothyronine (T3) decreases with age. About 20–30% T3 is produced by the thyroid gland, while the remaining 70–80% is formed as a result of converting T4 to T3 in peripheral tissues induced by the activity of type 1 5'-deiodinase. The process occurs in the liver, skeletal muscles, the kidney and brain. In healthy adults the daily production of T4 is 80 mg, T3 – 30 mg, while in elderly people the daily production of T4 is reduced by about 20 µg, and T3 secretion decreases by about 10 µg in women and 20 µg in men [24]. The decrease in the T3 level in blood serum results from the decrease in T4 production and impaired conversion of T4 to T3. In individuals at the age of about 90, the monodeiodination of T4 is decreased by 50% than in 21-year-old individuals, which is caused by the decreased activity of the type 1 5'-deiodinase enzyme. It results from the decrease in fat-free body mass and gradual impairment of hepatic and renal function during the aging process [21].

Thyroid disorders in the elderly are not rare, but they frequently remain undiagnosed because their clinical symptoms are hardly noticeable and frequently changed or masked by concomitant illnesses and medications [23,25].

Acute diseases inhibit the peripheral conversion of T4 reducing the level of T3, at the same time increasing the concentration of the biologically inactive form of T3, so-called reverse triiodothyronine (rT3) [21,26,27,28,29]. Changes in the metabolism of thyroid hormones without diagnosable thyroid diseases are referred to as non-thyroidal illness syndrome (NTIS), euthyroid sick syndrome (ESS) or sick euthyroid syndrome (SES). More frequently they affect elderly people because of a few concomitant chronic diseases and the simultaneous use of many medications [23,25,30]. Non-thyroidal illness syndrome (NTIS) comprises low T3 syndrome combined with low T3 syndrome with low thyroxine (T3 and T4) syndrome.

z drugiej zaś strony (w populacji środkowoeuropejskiej) zwiększa się ilość tkanki włóknistej i nacieków limfatycznych, a częstość występowania zmian guzkowych w obrębie tarczycy rośnie. U mężczyzn po 30 r.ż. liczba okołopęcherzykowych komórek C rośnie, z kolei u kobiet maleje, a największa zmienna statystycznie różnica między płciami jest widoczna po 60 r.ż. [21,22]. Ogólna masa gruczołu tarczowego z wiekiem raczej ulega zmniejszeniu. Zmiany w jego budowie pociągają za sobą zmiany czynnościowe tarczycy. W populacji osób w wieku podeszłym obserwuje się także istotne zaburzenia w obwodowym metabolizmie hormonów tarczycy [23]. Z wiekiem znacząco zmienia się również jodochwytność gruczołu, która u osób w wieku 80–90 lat jest o 40% mniejsza niż u osób 30-letnich. Mimo to rezerwy hormonalne u ludzi starszych są wystarczające do utrzymania ich w stanie równowagi hormonalnej, prawdopodobnie także z powodu spadku degradacji hormonów tarczycy w tkankach docelowych i/lub ich wydalania z moczem [21].

W starszej populacji okres biologicznego półtrwania całkowitej tyroksyny (T4) wydłuża się z 7–8 dni do 9,3 dnia, w rezultacie stężenie T4 i fT4 w surowicy osób starszych nie zmienia się istotnie nawet do 100 r.ż. [21]. Stężenie trijodotyroniny (T3) obniża się wraz z wiekiem. T3 w około 20–30% wytwarzane jest w gruczole tarczowym, pozostałe 70–80% powstaje w wyniku konwersji T4 do T3 w tkankach obwodowych, dzięki aktywności 5-dejodynazy typu 1. Proces ten zachodzi głównie w wątrobie, mięśniach szkieletowych, nerkach i mózgu. U zdrowych dorosłych dobową produkcję T4 wynosi 80 mg, a T3 30 mg, z kolei u osób starszych dobową produkcję T4 jest zmniejszona o około 20 µg, a T3 spada o około 10 µg u kobiet i 20 µg u mężczyzn [24]. Obniżenie stężenia T3 w surowicy krwi jest wynikiem zmniejszenia wytwarzania T4 oraz słabszej konwersji T4 do T3. U osób w wieku ok. 90 lat monodejodynacja T4 jest o 50% mniejsza niż u osób 21-letnich, co jest efektem zmniejszonej aktywności enzymu 5-dejodynazy typu 1. Wynika to ze zmniejszenia beztłuszczowej masy ciała oraz stopniowego upośledzenia czynności wątroby i nerek w procesie starzenia [21].

Zaburzenia czynności tarczycy u osób starszych nie należą do rzadkości, mimo to często pozostają nierozpoznane, ponieważ ich objawy kliniczne bywają dyskretne i często są zmienione przez współistniejące choroby i przyjmowane leki [23,25].

Choroby o ciężkim przebiegu hamują konwersję obwodową T4, zmniejszając stężenie T3 i równocześnie podwyższając stężenie biologicznie nieaktywnej postaci T3, tzw. odwrotnej trijodotyroniny (rT3) [21,25,26,27,28,29]. Zmiany w metabolizmie hormonów tarczycy bez uchwytanych chorób tarczycy określa się mianem *non-thyroidal illness syndrome* (NTIS), *euthyroid sick syndrome* (ESS) lub *sick euthyroid*



These syndromes occur in patients with myocardial infarction, sepsis, diabetic coma, following extensive thermal injuries, major surgical procedures and organ transplants. Patients hospitalised in Intensive Care Units very often show disorders in fT3 and fT4 levels. The low T3 syndrome or the low T3 and T4 syndrome can also occur in patients with hepatic cirrhosis, chronic renal failure, during starvation and malnutrition periods and in mental diseases. It is probably cytokines released in serious conditions (e.g. interleukins, interferon, tumor necrosis factor) that play a vital role in the etiopathogenesis of NTIS, inducing the reduction of TSH secretion and disorders in peripheral T4 metabolism [30,31]. Some researchers consider NTIS to be a mechanism of adaptation to a disease, while its treatment can even impair the process of thyroid function normalization during the recovery period [30].

While diagnosing the disorders of thyroid hormones, special attention should be paid to medications that can be frequently encountered in clinical practice, e.g. glucocorticoids, amiodarone, propranolol and iodine contamination during diagnostic tests using iodinated contrasts (most commonly used in computed tomography, coronary angiography) [21,31].

It should also be emphasized that the overall concentration of thyroid hormones is directly proportional to the concentration of specific transport proteins in blood serum, whose level decreases with aging, especially Thyroxine Binding Globulins (TBG) [21].

The detection of antithyroid autoantibodies in elderly individuals is not as clinically and diagnostically significant as in younger individuals [32,33]. However, it has been indicated that an increase in thyroid peroxidase antibodies (TPOAb, anti-TPO) and antithyroglobulin antibodies (anty-Tg), affects the level of TSH and the level of thyroid hormones.

At older ages in addition to morphological and functional changes in the thyroid gland itself, there are also changes that affect the function of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. In elderly people, both impaired and normal TSH responses to thyrotropin-releasing hormone (TRH) administration were observed. In the past, the TSH level was determined both before and after TRH administration to assess the reserve of the anterior lobe of the pituitary gland. Some studies show a decreased response to the above-mentioned test only in elderly men, while other studies – only in elderly women. The studies by Olsson T. et al. [34] revealed an impaired response to decreased TRH release in elderly people, mainly in men. In turn, other studies found decreased TSH release after administering TRH, irregardless of the TSH concentration before the beginning of the test [21]. The Polish publication “Algorytmy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w endokrynologii” (Diagnostic-therapeutic management algorithms in

syndrome (SES). Częściej dotyczą ludzi starszych z racji współistnienia kilku chorób przewlekłych i stosowania wielu leków równocześnie [23,25,30]. Na NTIS składają się zespół niskiej trijodotyroniny (low T3 syndrome) oraz zespół niskiej trijodotyroniny i niskiej tyroksyny. Występują u pacjentów z zawałem serca, posocznicą, cukrzycową śpiączką ketonową, po rozległych urazach termicznych, poważnych zabiegach operacyjnych i transplantacji narządów. U chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej szczególnie często stwierdza się zaburzenia w stężeniach fT3 i fT4. Zespół niskiej T3 lub zespół niskiej T3 i T4 może również wystąpić w przypadku marskości wątroby, w przewlekłej niewydolności nerek, w stanach głodu i niedożywienia oraz w chorobach psychicznych. W etiopatogenezie NTIS decydującą rolę odgrywają prawdopodobnie uwalniane w ciężkich stanach cytokiny (np. interleukiny, interferon, czynnik martwicy guza), pod wpływem których dochodzi do zmniejszenia wydzielania TSH oraz zaburzeń obwodowego metabolizmu T4 [30,31]. NTIS przez niektórych autorów postrzegany jest jako mechanizm adaptacyjny organizmu do warunków choroby, a leczenie go może wręcz zaburzyć proces normalizacji czynności tarczycy w okresie zdrowienia [30].

W diagnostyce zaburzeń stężeń hormonów tarczycy należy szczególną uwagę zwrócić na leki, z którymi często można się spotkać w praktyce klinicznej, np. glikokortykoidy, amiodaron, propranolol oraz kontaminację jodem podczas badań diagnostycznych z użyciem jodowych środków kontrastowych (najczęściej tomografia komputerowa, koronarografia) [21,31].

Inną ważną kwestią jest to, że stężenie całkowitych hormonów tarczycy jest wprost proporcjonalne do stężenia specyficznych białek nośnikowych w surowicy krwi, których poziom obniża się wraz z wiekiem, zwłaszcza Thyroxine Binding Globulins (TBG) [21].

Wykrycie autoprzeciwciał przeciw tarczycowym u osób starszych ma mniejsze znaczenie kliniczne i diagnostyczne niż u osób młodszych [32,33]. Wykazano jednak, że wzrost ilości przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (TPOAb, anti-TPO) oraz przeciwciał przeciw tyreoglobulinie (anty-Tg) wpływa na stężenie TSH i hormonów tarczycy.

W wieku podeszłym poza zmianami morfologicznymi i czynnościowymi samej tarczycy zachodzą również zmiany w czynności osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej. U osób starszych opisano zarówno zmniejszoną, jak i prawidłową odpowiedź TSH po podaniu tyreoliberyny (TRH). Pomiar stężenia TSH przed i po dożylnym podaniu TRH był kiedyś stosowany do oceny rezerwy przedniego płata przysadki w zakresie wydzielania TSH. W niektórych badaniach stwierdzono zmniejszoną odpowiedź na powyższy test tylko u starszych mężczyzn, podczas gdy w innych – tylko u kobiet [21]. Badania Olsson T. i wsp. [34] wy-



endocrinology) [35] shows that 20 percent of people over 60 suffer from hypothyroidism, while in people up to the age of 60 this value ranges from 1 to 10% of the population, while hyperthyroidism occurs in about 2% of the adult population. By contrast, the frequency of subclinical hypothyroidism incidence in the general population is assessed to be 4–10%, whereas subclinical hypothyroidism is assessed to occur in 0.6–1.6% of the population. The frequency is higher in elderly people, particularly in women [36,37,38,39]. The differences in individual results also depend on different iodine supply within the population [23,27,40].

Hypothyroidism in the elderly

The rate of hypothyroidism incidence grows with increasing age, which is confirmed by studies conducted by Whickham [41], NHANES III [42] and Colorado [38]. The most commonly reported form is primary hypothyroidism. Its main symptoms include impaired concentration and memory, apathy, psychomotor retardation, constipation, dry skin, hair loss, cold intolerance or impaired hearing. All the symptoms are also part of the natural aging process, therefore diagnosing primary hypothyroidism in elderly people is more difficult than in younger individuals. The most common reason for the above-mentioned endocrinopathy in elderly people is chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis, chronic lymphocytic thyroiditis). By contrast, some people develop iatrogenic hypothyroidism, e.g. following brachytherapy in the treatment of head, neck and chest cancers [21].

The differences in the clinical image of hypothyroidism result from superimposing the disease symptoms on the symptoms of other concomitant diseases, e.g. hypertension, atherosclerosis, chronic bronchitis, i.e. typical aging-associated diseases. Dementia, neurological disorders, congestive heart failure, stenocardia symptoms or aggravation of respiratory insufficiency are more frequently observed in patients with hypothyroidism in this age group [21].

With aging the number of subclinical hypothyroidism cases grows [43]. This form of hypothyroidism features a very small number of clear clinical symptoms and still normal fT3 and fT4 blood levels [21]. There are many studies analysing the impact of subclinical hypothyroidism on the test results in patients aged 65 plus. It has been shown that the risk of ischemic heart disease (IHD) in people with subclinical hypothyroidism aged 65 plus is lower than in people under the age of 65 [44,45]. In recent years, papers researching the correlation between longevity and impaired thyroid gland activity have been published. This allows us to come the following conclusions: an elevated TSH level cannot be associated with impaired physical and cognitive efficiency or depression, but it cor-

kazały osłabioną odpowiedź na TRH u ludzi w podeszłym wieku, głównie mężczyzn [34]. Natomiast inne badania wykazały zmniejszony wyrzut TSH po TRH, niezależnie od stężenia TSH przed rozpoczęciem testu [21].

Polskie *Algorytmy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w endokrynologii* [35] pokazują, że 20% ludzi po 60 r.ż ma niedoczynność tarczycy, podczas gdy do 60 r.ż wartość ta wynosi 1–10% populacji, a nadczynność tarczycy dotyczy ok. 2% populacji dorosłych. Z kolei częstość rozpowszechnienia subklinicznej niedoczynności tarczycy w populacji ogólnej ocenia się na 4–10%, a subklinicznej nadczynności tarczycy na 0,6–1,6% populacji. Częstość ta jest wyższa u osób w wieku podeszłym, zwłaszcza u kobiet [36,37,38,39]. Różnice w wynikach poszczególnych badań wiążą się m.in. ze zróżnicowanym zaopatrzeniem populacji w jod [23,27,40].

Niedoczynność tarczycy w podeszłym wieku

Częstość występowania niedoczynności tarczycy rośnie wraz z wiekiem, co potwierdzają badania Whickham [41], NHANES III [42] i Colorado [38]. Najczęściej jest to pierwotna niedoczynność tarczycy, której głównymi objawami są m.in. osłabienie koncentracji i pamięci, apatia, spowolnienie psychoruchowe, zaparcia, suchość skóry, wypadanie włosów, nietolerancja zimna czy upośledzenie słuchu. Wszystkie te objawy występują też w naturalnym procesie starzenia się organizmu, dlatego rozpoznanie pierwotnej niedoczynności tarczycy u osób starszych jest trudniejsze niż u ludzi młodych. Najczęstszą przyczyną opisywanej endokrynopatii u ludzi w wieku starszym jest przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto, przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy). U niektórych zaś osób jest to niedoczynność jatrogenna, np. po brachyterapii nowotworów okolicy głowy, szyi i klatki piersiowej [21]. Różnice w obrazie klinicznym niedoczynności tarczycy wynikają z nakładania się objawów tej choroby na objawy innych towarzyszących chorób, tj. nadciśnienia tętniczego, miażdżycy naczyń krwionośnych, przewlekłego zapalenia oskrzeli, a więc chorób typowych dla okresu starzenia się organizmu. Wśród pacjentów z niedoczynnością tarczycy w tej grupie wiekowej częściej obserwuje się demencję, zaburzenia neurologiczne, zastoinową niewydolność krążenia, objawy stenokardii czy zaostrzenie niedomogi oddechowej [21].

Z wiekiem zwiększa się również częstość występowania subklinicznej niedoczynności tarczycy [43]. Ta postać charakteryzuje się skąpą ilością jawnych objawów klinicznych oraz jeszcze prawidłowymi wartościami fT3 i fT4 we krwi [21]. Wiele badań poświęconych analizie wpływu subklinicznej niedoczynności tarczycy na parametry wyników badań osób po 65 r.ż.



relates with a lower mortality rate in people aged 85 plus [46,47,48,49], while lower fT4 levels correlate with good physical efficiency in elderly people (73–94 years of age) and a decreased risk of death [23,47,48,50].

Hyperthyroidism in the elderly

The frequency of hypothyroidism in elderly people ranges from 0.5 to 2.3% of the examined cohort with a higher number observed in women. The course of this disease in elderly people does not always involve all the typical symptoms. The symptoms are often hardly noticeable and masked by other concomitant diseases. The most commonly encountered disorders include blood circulation problems in the form of the so-called thyrocardiac syndrome, with a single prevailing symptom, i.e. paroxysmal atrial fibrillation. Autoimmune symptoms, e.g. Graves' ophthalmopathy or pretibial oedema, are much less frequent. Other symptoms include: loss of appetite, major loss of body mass, diarrhoea, apathy, somnolence, nervous hypersensitivity, despondency or depressive disorders (so-called apathetic thyrotoxicosis). The clinical image frequently leads to misdiagnosing the disease as a cancer [21,51]. A reduced TSH blood level coexists with an elevated fT4 level, accompanied by an unaltered fT3 level, which is caused by the age-associated impairment of fT4 to fT3 peripheral conversion. The fT3 serum level is elevated only in 50% of elderly patients as compared to young patients. However, sometimes so-called T3 toxicosis develops with a normal, maintained T4 level. Hyperthyroidism can be associated with a reduced TSH level, normal fT4 level and an elevated level of sex hormones binding globulin (SHBG) [21,51].

The epidemiological distribution of hyperthyroidism in the elderly depends on the iodine supply in a specific population. In areas rich in iodine, the main cause of hyperthyroidism is Graves' disease, and the frequency of this disease in those areas does not grow with age. In iodine deficient areas, the most common causes of hyperthyroidism include toxic nodular goitre and autonomous thyroid adenoma. The frequency of hyperthyroidism in this population grows with increasing age [52].

Hyperthyroidism can be induced by iodine-rich medications (e.g. amiodarone) and contrast agents. The symptoms of thyrotoxicosis can be also observed after overdosing levothyroxine. Occasionally, hyperthyreosis is caused by thyroid cancer or excessive TSH secretion by a pituitary adenoma or when the pituitary gland is resistant to thyroid hormones [21,51].

It has been shown that subclinical hyperthyroidism in elderly people increases the risk of coronary heart disease and mortality rates [45], which correlates with a three-fold higher risk of atrial fibrillations [53],

Wykazano, że ryzyko choroby niedokrwiennej serca i zgonu u ludzi z subkliniczną niedoczynnością tarczycy powyżej 65 r.ż. jest mniejsze niż u osób poniżej 65 r.ż. [44, 45]. W ostatnich latach ukazały się prace badające związek między długowiecznością a mniejszą aktywnością gruczołu tarczowego, z których można wysnuć następujące wnioski: podwyższone stężenie TSH nie wiąże się z pogorszeniem sprawności, funkcji poznawczych czy depresją, koreluje zaś z obniżeniem umieralności u osób powyżej 85 r.ż. [46,47,48,49], natomiast niższe stężenia fT4 wiążą się z dobrą wydolnością fizyczną osób starszych (73–94 lata) oraz zmniejszonym ryzykiem zgonu [23,47,48,50].

Nadczynność tarczycy w wieku podeszłym

Częstość występowania nadczynności tarczycy u osób w podeszłym wieku wynosi od 0,5 do 2,3% badanych z przewagą kobiet. Przebieg choroby u ludzi starszych może być niepełnoobjawowy. Objawy często są dyskretne i maskowane innymi chorobami współistniejącymi. Najczęściej spotyka się zaburzenia układu krążenia, głównie pod postacią tzw. zespołu tarczycowo-sercowego, z przewagą tylko jednego objawu, np. napaadowego migotania przedsionków. Objawy o podłożu autoimmunologicznym, tj. oftalmopatia Gravesa czy obrzęk przedgoleniowy, pojawiają się znacznie rzadziej. Do innych objawów zalicza się: brak łaknienia, dużą utratę masy ciała, biegunki, apatię, senność, nadpobudliwość nerwową, zniechęcenie lub stany depresyjne (tzw. apatyczna czy prostracyjna tyreotoksykoza). Obraz kliniczny jest nierzadko przyczyną mylnego rozpoznawania choroby nowotworowej [21,51].

Obniżone stężenie TSH we krwi współistnieje z podwyższonym poziomem fT4, któremu towarzyszy niezmienny poziom fT3, co ma związek z zaburzoną z powodu wieku konwersją obwodową fT4 do fT3. Stężenie fT3 w osoczu jest podwyższone tylko u 50% starszych chorych w porównaniu z młodymi. Czasem jednak rozwija się tzw. T3-toksykoza z prawidłowym poziomem T4. W nadczynności tarczycy należy oczekiwać obniżonego poziomu TSH, prawidłowego fT4 oraz podwyższonego poziomu globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) [21,51].

Epidemiologia nadczynności tarczycy w wieku podeszłym zależy od podaży jodu w danej populacji. Na obszarach bogatych w jod główną przyczyną nadczynności tarczycy jest choroba Gravesa-Basedowa, a jej częstość na tych terenach nie zwiększa się z wiekiem. Na obszarach niedoboru jodu najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy są wole guzkowe nadczynne oraz gruczolak autonomiczny. W tej populacji częstość występowania nadczynności tarczycy rośnie w miarę starzenia [52].

Nadczynność tarczycy mogą indukować leki bogate w jod (np. amiodaron) i środki kontrastowe. Objawy



osteoporosis in postmenopausal women [54], impairment of cognitive efficiency [55], dementia and Alzheimer's disease [23,56].

Thyroid cancer in the elderly

The frequency of thyroid cancers in elderly people increases with age. Thyroid cancers constitute 90 percent of endocrine system cancers, but only 1 percent of all diagnosed cancers. The epidemiological factors of thyroid gland cancers include, radiating the region of the neck and the thyroid gland, associated with radioactive iodine action. In low supply iodine populations, more invasive cancers (follicular and anaplastic cancer) dominate, while in areas rich in iodine mainly more favorable outcome cancers prevail, e.g. papillary carcinoma. In people aged 67 plus, undifferentiated thyroid carcinoma that accounts for 5–10 percent of all malignant tumours involving this gland is more common, while within the goitre endemic area this figure grows even up to 40 percent. Women suffer more often than men [21].

Parathyroid glands, vitamin D

The results of studies from recent years have documented many benefits resulting from the effect of vitamin D on the human body at all life stages. The majority of epidemiological studies suggest that deficiency of this vitamin is common among the Central European population [57]. The intake of vitamin D is insufficient mainly in children and elderly people (aged 65 plus) [58,59]. Hypovitaminosis D in elderly people is caused by insufficient vitamin D intake from food, which is caused by diets poor in fish (salmon, tuna, cod), dairy products, eggs, vegetables and yeast. In turn, the basic barrier for vitamin D synthesis in the skin is the deficiency of exposure to sunlight. A sufficient UV-B radiation dose is available in Poland only in the spring-summer months: from April to September from 10:00 am to 3:00 pm. Changes in the digestive system caused by the aging process have an additional impact on nutrient intake (absorption), including vitamin D. It seems that taking medications affecting cholesterol metabolism and preparations used to reduce fat intake can influence vitamin D levels in the body [58]. Key factors affecting the intake of vitamin D also include the use of UV filters, life style, increasingly longer periods of indoor stays, increasingly longer daily occupational activity, air pollution and an excess of fat tissue [60,61].

Other causes of vitamin D deficiency in elderly people include: impaired response to the stimulating effect of parathormone (PTH), a deficiency of androgens and age-associated decreases in GH and IGF-1 levels [58]. Stays in old age homes and nursing homes as well as permanent immobilisation in their own homes particu-

lyreotoksykozy występują także po przedawkowaniu lewotyroksyny. Sporadycznie przyczyną hipertyreozы może być rak tarczycy czy nadmierne wydzielanie TSH przez gruczolak przysadki lub w oporności przysadki na hormony tarczycy [21,51].

Wykazano, że już subkliniczna nadczynność tarczycy u osób starszych zwiększa ryzyko choroby wieńcowej i umieralność [45], wiąże się z trzykrotnie większym ryzykiem migotania przedsionków [53], osteoporozy u kobiet po menopauzie [54], upośledzeniem funkcji poznawczych [55], demencji i choroby Alzheimera [23,56].

Raki tarczycy w wieku podeszłym

Częstość występowania nowotworów tarczycy u ludzi starszych wzrasta z wiekiem. Raki tarczycy stanowią 90% nowotworów układu dokrewnego i zaledwie 1% wszystkich nowotworów. Czynniki epidemiologiczne procesów nowotworowych gruczołu tarczowego to m.in. napromienienie okolicy szyi i tarczycy, działanie jodu radioaktywnego. W populacjach z niską podażą jodu dominują nowotwory bardziej inwazyjne (rak pęcherzykowy i anaplastyczny), z kolei na obszarach bogatych w jod występują głównie nowotwory o bardziej pomyślnym rokowaniu, np. rak brodawkowy. Powyżej 67 r.ż. częściej występuje rak niezróżnicowany tarczycy, który stanowi ok. 5–10% nowotworów złośliwych tego gruczołu, a na terenie endemii wola odsetek ten wzrasta nawet do 40%. Częściej chorują kobiety niż mężczyźni [21].

Przytarczyce, witamina D

Wyniki badań z ostatnich lat dokumentują wiele korzyści wynikających z działania witaminy D na organizm człowieka na wszystkich etapach jego życia. Większość badań epidemiologicznych sugeruje, że jej niedobór jest powszechny wśród mieszkańców Europy Środkowej [57]. Zaopatrzenie organizmu w witaminę D jest niewystarczające głównie u dzieci oraz wśród osób starszych (po 65 r.ż.) [58,59]. Hipowitamina D u osób w wieku podeszłym wynika między innymi z niedostatecznej podaży witaminy D z pożywieniem, co ma związek głównie z dietą ubogą w ryby (łosoś, tuńczyk, dorsz), nabiał, jajka, warzywa i drożdże. Z kolei podstawową barierą dla syntezy witaminy D w skórze jest niedobór promieniowania słonecznego. Wystarczająca dawka promieni UV-B występuje w Polsce tylko w miesiącach wiosenno-letnich (kwiecień-wrzesień) w godzinach 10–15. Zmiany w układzie pokarmowym związane z procesem starzenia dodatkowo wpływają na zmniejszone przyswajanie pokarmów, a wraz z nimi również witaminy D. Wydaje się też, że przyjmowanie leków działających na metabolizm cholesterolu oraz preparatów ograniczających wchłanianie tłuszczów może mieć wpływ



larly contribute to vitamin D deficiencies. It has been indicated that in people aged 70 plus, the level of 7-dehydrocholesterol in the skin drops even by 75% [60,61].

Increasing age causes processes impairing the perfusion of organs vital for vitamin D metabolism to appear, i.e. the liver and kidneys. Hepatic and renal insufficiency, increased by numerous diseases impairs the process of hydroxylation – mainly in the kidneys, which results in losing active vitamin D metabolites, while the hepatic hydroxylation of vitamin D (in position 25) normally does not impair with age, therefore in elderly people the level of circulating 25(OH)D is a good marker of the vitamin intake [58,62,63].

The results of active vitamin D metabolite deficiencies lead to many unfavourable changes in elderly people's bodies, including an impact on the central nervous system, muscular system function, balance disorders and the related increased number of osteoporotic injuries and fractures [59,64]. Calcium homeostasis becomes instable, leading to secondary hyperparathyroidism resulting in increased calcium reabsorption, impaired mineralization and weakened bone structure. All the above-mentioned processes lead to the osteoporotic loss of bone tissue and associated fractures, frequently resulting in disability or even death [65]. According to European studies, 1/3 of women at the age of 60 and 2/3 at the age of 80 suffer from osteoporosis. It has been shown that in people at the age of around 85 residing in old age and nursing homes, the osteoporosis incidence rate ranges from 85.8% to 95% [66,67].

The deficiency of vitamin D active metabolites also contributes to the development of central nervous system diseases, including Parkinson's disease [68, 69,70], Alzheimer's disease [70,71], strokes, schizophrenia and depression [72]. It has been shown that elderly people suffering from depression most commonly show vitamin D deficiencies and secondary hyperparathyroidism [73]. Vitamin D deficiency impairs cognitive functions and learning skills. Hypovitaminosis D contributes to the development of chronic cardiovascular system diseases. *In vitro* studies have shown that vitamin D can modify the function of the circulatory system through a few mechanisms. Firstly, the deficiency of vitamin D induces excessive renin synthesis and activation of the renin–angiotensin–aldosterone system. Secondly, vitamin D has a significant metabolic effect on cardiomyocytes, smooth muscle tissue and vascular endothelium, while its deficiency contributes to the development of atherosclerosis. The low level of 25(OH)D correlates with a high risk of hypertension incidence, and consequently – a higher risk of death. In people with moderate hypertension, taking vitamin D led to decreasing the systolic pressure and to slowing the heart rate. It was also found that the deficiency of vitamin D cor-

na ilość witaminy D w organizmie [58]. Kolejne kluczowe czynniki wpływające na podaż witaminy D to używanie filtrów przeciwsłonecznych, styl życia, coraz dłuższe przebywanie w pomieszczeniach zamkniętych, coraz dłuższa aktywność zawodowa w ciągu doby, zanieczyszczenia atmosfery oraz nadmiar tkanki tłuszczowej [60,61]. Do innych przyczyn niedoboru witaminy D u osób starszych mogą należeć: słaba odpowiedź na stymulujące działanie parathormonu (PTH), deficyt androgenów oraz nasilające się z wiekiem zmniejszenie ilości GH i IGF-1 [58]. W tej grupie wiekowej niedoborowi witaminy D szczególnie sprzyjają pobyty w domach opieki i pomocy społecznej oraz trwałe unieruchomienie we własnym miejscu zamieszkania. Wykazano, że u osób po 70 r.ż. ilość 7-dehydrocholesterolu w skórze zmniejsza się nawet o 75% [60,61].

Z wiekiem często pojawiają się procesy upośledzające ukrwienie narządów kluczowych dla metabolizmu witaminy D, czyli wątroby i nerek. Niewydolność tych narządów, potęgowana licznymi chorobami, osłabia procesy hydroksylacji głównie w nerkach, co skutkuje brakiem aktywnych metabolitów witaminy D, natomiast hydroksylacja wątrobowa witaminy D (w pozycji 25) na ogół nie pogarsza się istotnie z wiekiem, dlatego u ludzi w wieku podeszłym stężenie krążącej 25(OH)D jest dobrym wskaźnikiem zaopatrzenia w tę witaminę [58,62,63].

Skutki niedoboru aktywnych metabolitów witaminy D prowadzą do wielu niekorzystnych zmian w organizmie osób starszych, m.in. mają wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, funkcję mięśni, zaburzenia równowagi oraz związaną z tym większą częstotliwość urazów i złamań osteoporotycznych [59,64]. Homeostaza wapniowa ulega zachwianiu, często rozwija się wtórna nadczynność przytarczyc, co skutkuje zwiększoną resorpcją, upośledzoną mineralizacją i osłabioną strukturą kości. Wszystko to prowadzi do osteoporotycznego ubytku tkanki kostnej i powstających w jej wyniku złamań, nierzadko powodujących inwalidztwo, a nawet śmierć [65]. Według badań europejskich 1/3 kobiet w 60 r.ż. i 2/3 w 80 r.ż. cierpi na osteoporozę. Wykazano, że u osób około 85 r.ż. przebywających w domach opieki i pomocy długoterminowej wskaźnik występowania osteoporozy wynosi aż ok. 85,8–95% [66,67].

Deficyt aktywnych metabolitów witaminy D sprzyja również rozwojowi chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w tym choroby Parkinsona [68,69, 70], choroby Alzheimera [70,71], udarom mózgu, schizofrenii i depresji [72]. Wykazano, że starsze osoby chorujące na depresję częściej mają deficyt witaminy D i wtórną nadczynność przytarczyc [73]. Niedobór tej witaminy zmniejsza funkcje poznawcze i umiejętność uczenia się. Hipowitaminoza D sprzyja też rozwojowi chorób przewlekłych związanych z układem sercowo-naczyniowym. Badania *in vitro*



relates with congestive heart failure, myocardial infarction and ischemic heart disease [74].

Vitamin D3 affects the process of cellular differentiation, inhibits their proliferation, therefore it can play some role in carcinogenesis. By influencing apoptosis it decreases the formation of metastases and increases the angiogenesis process [75]. The anti-proliferation effect has been documented i.a. in cellular models for breast cancer and prostate cancer. In addition, it seems that vitamin D protects genome against cumulating mutations underlying neoplastic transformation and cancer progression [76]. The results of epidemiological studies show a correlation between many cancers (e.g. prostate, large intestine, breast cancer, some lymphatic system cancers) and vitamin D deficiencies [77,78,79,80, 81,82]. The studies have shown that a low level of 25(OH) D (< 20 ng/ml) correlates with a risk of developing the above-mentioned cancers increased by 30–50% and with an increased mortality rate in the case of developing the disease [83]. Currently, according to guidelines for Central Europe (EP 4/2013), seniors (aged 65+) should receive vitamin D supplementation at doses ranging from 800 to 2000 IU per day (20.0–50.0 μ g per day), depending on body mass, throughout the year [84].

Adrenal glands

Adrenal androgens

The process of aging can also involve some morphological changes in human adrenal glands, resulting in hormone secretion disorders. Changes in the structure can result in reducing the thickness of the reticular layer (*zona reticularis*) of the adrenal cortex whose cells produce androgens. This atrophy does not apply to the remaining layers of the adrenal cortex. A significant decrease in adrenal cortex secretory activity applies mainly to dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) [85, 86]. Decreases in DHEA and DHEA-S secretion begin as early as at around 30 years of age, applying both to women and men [87]. DHEA and DHEA-S in women are synthesized only in the adrenal glands, while in men some part of the hormones is produced in the testicles. The amount of DHEA-S circulating in blood is higher than DHEA as it can be converted to DHEA. After the age of 70, the concentration of DHEA in serum can decrease to the level of about 20% of the value typical for young people [88]. A decrease in DHEA-S concentration in women is observed especially in the postmenopausal period, and then after the age of 80, while in men the nature of this trend is more stable. Observations show that at older ages the levels of DHEA in women are higher than in men, while the concentration of DHEA-S in the male population is higher [87].

wykazały, że witamina D może modyfikować działanie układu krążenia na drodze kilku mechanizmów. Po pierwsze, niedobór witaminy D powoduje nadmierną syntezę reniny oraz aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron. Po drugie, witamina D wywiera istotny efekt metaboliczny na kardiomiocyt oraz mięśniówkę gładką i endotelium naczyń krwionośnych, jej niedobór sprzyja rozwojowi miażdżycy. Niskie stężenie 25(OH)D koreluje też z wysokim ryzykiem występowania nadciśnienia tętniczego, a co się z tym łączy – z podwyższonym ryzykiem zgonów. U osób z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym przyjmowanie witaminy D prowadziło do obniżenia wartości ciśnienia skurczowego oraz do zwolnienia rytmu serca. Wykazano także, że niedobór witaminy D wiąże się z zastoinową niewydolnością serca, zawałem serca, a także z chorobą niedokrwienną serca [74].

Witamina D3 wywiera wpływ na różnicowanie komórek, hamuje ich proliferację, może więc mieć znaczenie w nowotworzeniu. Wpływając na apoptozę zmniejsza powstawanie przerzutów oraz nasilenie procesu angiogenezy [75]. Efekt antyproliferacyjny udokumentowano m.in. na modelach komórkowych raka piersi i prostaty. Ponadto wydaje się, że witamina D ochrania genom przed kumulacją mutacji, które leżą u podstaw transformacji nowotworowej i progresji nowotworu [76]. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na związek wielu nowotworów (np. nowotworu prostaty, jelita grubego, piersi, niektórych nowotworów układu limfatycznego) z niedoborami witaminy D [77,78,79,80,81,82]. Wykazano, że niskie stężenie 25(OH)D (< 20 ng/ml) wiąże się ze zwiększonym o 30–50% ryzykiem rozwoju wymienionych wyżej nowotworów oraz ze zwiększoną śmiertelnością w przypadku zachorowania [83]. Obecnie, według zaleceń zawartych w rekomendacjach dla Europy Środkowej (EP 4/2013), seniorzy (65+ lat) powinni przez cały rok otrzymywać suplementację witaminy D w dawce 800–2000 IU/dobę (20,0–50,0 μ g/dobę), zależnie od masy ciała [84].

Nadnercza

Androgeny nadnerczowe

Proces starzenia może się wiązać również ze zmianami morfologicznymi w ludzkich nadnerczach, których następstwem są zaburzenia wydzielania hormonów. Wykładnikiem strukturalnym opisywanych zmian może być zmniejszanie grubości warstwy siatkowatej kory nadnerczy produkującej androgeny. Zanik taki nie dotyczy pozostałych warstw kory nadnerczy. Znaczne obniżenie aktywności wydzielniczej kory nadnerczy dotyczy głównie dehydroepiandrosteronu (DHEA) i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) [85, 86]. Zmniejszanie wydzielania DHEA i DHEA-S rozpoczyna się już około 30 r.ż. i dotyczy zarówno ko-



The hormone that normally regulates the secretion of adrenal hormones is the adrenocorticotropic hormone (ACTH). In spite of the fact that ACTH secretion does not change much with age, the DHEA secretory response to ACTH in elderly people is significantly decreased [89]. The causes of this status include the above-mentioned atrophy of one of the adrenal cortex layers, or a reduced expression of enzymes participating in DHEA and DHEA-S synthesis. Pawlikowski presented a hypothesis explaining the basis for age-dependent atrophy in the reticular layer of the adrenal cortex using the cell proliferation index decreasing from the peripheral regions of the adrenal cortex to its center. Within the reticular layer apoptosis prevails over proliferation, which consequently leads to its progressive atrophy [90]. The dynamics of DHEA and DHEA-S blood level decreases can be affected by genetic factors, metabolic disorders (mainly insulin resistance) and immune-associated factors (increase in interleukin-6 level). Interestingly, increased DHEA secretion resulting from tobacco smoking has been observed in both men and women [91].

So far, no DHEA receptor has been isolated, while its action depends on the effect of active sex hormones (testosterone and estradiol) produced as a result of its conversion. Dehydroepiandrosterone as a neurosteroid, i.e. a steroid synthesized directly within the central nervous system, modulates neurotransmission through GABA receptors [92].

DHEA, whose action mechanism still remains unclear, can be described as a hormone with a number of beneficial effects including anti-atherosclerotic, anti-osteoporotic, immune protective, anti-oxidation, anti-carcinogenic, anti-obesity and neurotropic effects. Many epidemiological studies show a correlation between DHEA levels and mortality rate, the incidence of ischaemic heart disease and mental condition. A negative correlation between the DHE level and the development of atherosclerosis, coronary disease, myocardial infarction and overall mortality is perceptible, especially in men [93,94]. The deficiency of DHEA can cause the following symptoms: osteopenia, osteoporosis, reduced muscle mass and strength, depressed mood, impaired libido and sexual potency. An increased risk of carcinogenesis is also observed [94].

The effects of adrenal androgens described above and their deficiency symptoms became the subjects of a series of studies on the use of DHEA supplementation therapy in healthy elderly women. Considering its multi-directional, positive effect, DHEA is sometimes referred to as a “youth hormone”. Despite many studies published that have assessed the use of DHEA, the number of randomized studies is still insufficient, while available data do not allow us to unambiguously confirm the efficacy of DHEA in elderly people. There are many publications that emphasize the positive

biet, jak i mężczyzn [87]. U kobiet synteza DHEA i DHEA-S ma miejsce wyłącznie w nadnerczach, natomiast u mężczyzn część tych hormonów wytwarzana jest w jądrach. Ilość krążącego we krwi DHEA-S jest znacznie wyższa niż DHEA, może być on jednak konwertowany do DHEA. Po 70 r.ż. stężenie DHEA w surowicy może ulec obniżeniu o około 20% w porównaniu z okresem młodości [88]. Obniżanie się stężenia DHEA-S u kobiet notowane jest szczególnie w okresie pomenopauzalnym, a następnie po 80 r.ż., natomiast u mężczyzn tendencja ta ma charakter bardziej stały. Obserwacje wskazują, że w wieku podeszłym stężenia DHEA u kobiet są wyższe niż u mężczyzn, natomiast stężenie DHEA-S jest z kolei większe w populacji męskiej [87].

Wydzielanie hormonów nadnerczowych fizjologicznie reguluje hormon adrenokortykotropowy (ACTH). Mimo że sekrecja ACTH nie ulega znacznym zmianom w zależności od wieku, to odpowiedź wydzielnicza DHEA na ACTH jest u osób starszych znacznie obniżona [89]. Do przyczyn tego stanu rzeczy może prowadzić wspomniany wcześniej zanik jednej z warstw kory nadnerczy bądź obniżona ekspresja enzymów uczestniczących w syntezie DHEA i DHEA-S. Pawlikowski zaprezentował hipotezę tłumaczącą podłoże zależnego od wieku zaniku warstwy siatkowatej kory nadnerczy, opierając się na obniżającym się indeksie proliferacyjnym komórek od obwodu do środka kory nadnerczy. W obrębie warstwy siatkowatej dochodzi do przewagi apoptozy nad proliferacją i w efekcie do jej postępującego zaniku [90]. Na dynamikę zmniejszania się stężeń DHEA i DHEA-S we krwi mogą wpływać czynniki genetyczne, zaburzenia metaboliczne (głównie insulino-oporność) oraz czynniki immunologiczne (wzrost poziomu interleukiny 6). Co ciekawe, zaobserwowano zwiększenie wydzielania DHEA pod wpływem palenia tytoniu u obu płci [91]. Dotychczas nie wyizolowano receptora dla DHEA, a jego działanie zależy od oddziaływania powstających w wyniku jego konwersji aktywnych hormonów płciowych (testosteronu i estradiolu). Dehydroepiandrosteron jako neurosteroid, tj. steroid syntetyzowany bezpośrednio w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, moduluje przewodnictwo nerwowe przez receptory GABA [92].

DHEA, którego mechanizm działania nadal pozostaje niejasny, jest opisywany jako hormon mający szereg korzystnych działań, m.in. przeciwmiażdżycowe, przeciwoosteoporotyczne, immunoprotekcyjne, antyoksydacyjne, antykancerogenne, przeciwotyłociowe i neurotropowe. W wielu badaniach epidemiologicznych stwierdzono zależność między stężeniami DHEA a śmiertelnością, występowaniem choroby niedokrwiennej serca oraz stanem psychicznym. Ujemna korelacja między stężeniem DHEA a rozwojem miażdżycy, chorobą wieńcową, zawałem serca oraz ogólną umieralnością jest dostrzegalna szczególnie u męż-



effect of synthetic DHEA used in elderly people on depressed mood and cognitive skills, sexual disorders and immune system deficiencies, osteoporosis, glucose tolerance and the level of triglycerides in the effect of synthetic DHEA used in elderly people on depressed mood and cognitive skills, sexual disorders and immune system deficiencies, osteoporosis, glucose tolerance and the level of triglycerides in the blood [95,96]. These people have also shown decreased levels of proinflammatory cytokines: IL-6 and TNF α [97]. However, there is also quite a number of studies that do not confirm the beneficial effect of DHEA supplementation in elderly people [98,99].

Cortisol

There are contradictory publications on cortisolemia in the elderly. Some recent studies more frequently show an increase in cortisol level with age by about 20% both in women and men [100]. The increase, despite being observed in the morning hours, applies mainly to cortisol secretion in the evening hours. It means that the overall daily amount of hormone secretion increases. In elderly people the inhibiting effect of cortisol on the hypothalamic-pituitary axis is frequently impaired [101,102]. Diagnostic test results also show impaired cortisol suppression in response to dexametazone, as well as decreased cortisol secretion in response to ACTH [89].

It has been shown that elevated cortisol levels can result in hippocampal atrophy and may impair cognitive functions [103]. Elderly people also develop a gradual increase in the cortisol/DHEA ratio and cortisol/DHEA-S ratio. It can be noted that even at unchanged cortisol levels in elderly people, relative hypercortisolemia resulting from impaired DHEA secretion is observed. The factor that aggravates the above-mentioned changes during stress is just a slight decrease in cortisol secretion under the influence of ACTH, simultaneously with almost complete suppression of DHEA response to ACTH [89].

The clinical representations of hypercortisolemia observed in elderly people can include impaired short-term memory, higher depression incidence rates, visceral fat accumulation and impaired function of the immune system. Elevated cortisol levels in the evening can also correlate with sleep disorders commonly observed in elderly people.

Age and adrenal gland tumours

The elderly show an elevated incidence of tumour-like lesions in the adrenal glands. Most commonly they include incidentally detected tumours (incidentaloma), occurring in people at the age of 65 plus, clinically asymptomatic, benign adenomas that can increase the

czyzn [93,94]. Niedobór DHEA może powodować takie objawy, jak: osteopenia, osteoporoza, zmniejszenie masy i siły mięśniowej, obniżenie nastroju, obniżenie libido i potencji. Obserwuje się również zwiększone ryzyko kancerogenezy [94].

Opisane powyżej efekty działania androgenów nadnerczowych oraz objawy ich niedoboru były podstawą serii badań nad zastosowaniem substytucyjnej terapii DHEA u zdrowych kobiet i mężczyzn w wieku podeszłym. Przez wzgląd na swoje wielokierunkowe, pozytywne działanie DHEA bywa nazywany „hormonem młodości”. Mimo że opublikowano wiele badań oceniających stosowanie DHEA, to liczba badań randomizowanych nadal jest niezadowalająca, a dostępne dane nie pozwalają jednoznacznie potwierdzić skuteczności DHEA u osób w wieku podeszłym. Wielokrotnie podkreślany jest pozytywny wpływ syntetycznego DHEA stosowanego u starszych osób na obniżony nastrój i zdolności poznawcze, zaburzenia seksualne oraz niedobory immunologiczne, osteoporozę, tolerancję glukozy oraz stężenie triglicerydów we krwi [95,96]. U tych osób zanotowano również obniżenie stężeń we krwi cytokin prozapalnych – IL-6 oraz TNF- α [97]. Istnieje jednak sporo badań, które nie potwierdzają korzystnego wpływu suplementacji DHEA u osób starszych [98,99].

Kortyzol

Istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące kortyzolemii w wieku podeszłym. Ostatnie badania częściej wykazują przyrost stężenia kortyzolu wraz z wiekiem o około 20%, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [100]. Przyrost ten, jakkolwiek obserwowany również w porze rannej, dotyczy jednak głównie wydzielania kortyzolu w godzinach wieczornych. Zwiększeniu ulega więc całkowita pula wydzielania tego hormonu w ciągu doby. U osób w wieku podeszłym często dochodzi do upośledzenia hamującego działania kortyzolu na oś podwzgórzowo-przysadkową [101,102]. Stosując testy diagnostyczne stwierdzono również upośledzoną supresję kortyzolu w odpowiedzi na deksametazon, a także zmniejszone wydzielanie kortyzolu w odpowiedzi na ACTH [89].

Wykazano, że podwyższone stężenie kortyzolu może skutkować atrofią hipokampa oraz zaburzać funkcje poznawcze [103]. U ludzi starszych dochodzi też do stopniowego zwiększenia stosunku kortyzol/DHEA oraz kortyzol/DHEA-S. Można zatem zauważyć, że nawet przy niezmiennych stężeniach kortyzolu u ludzi starszych obserwuje się względną hiperkortyzolemię wynikającą z upośledzenia wydzielania DHEA. Czynnikiem nasilającym opisane powyżej zmiany podczas stresu jest tylko nieznaczne obniżenie wydzielania kortyzolu pod wpływem ACTH przy jednoczesnej, prawie całkowitej supresji odpowiedzi DHEA na ACTH [89].



risk of diabetes, abdominal obesity, hypertension and osteoporosis after tumour autonomization [104,105, 106].

Klinicznymi wykładnikami hiperkortyzolemii, obserwowanymi w wieku podeszłym, mogą być między innymi pogorszenie pamięci krótkotrwałej, zwiększona zapadalność na depresję, gromadzenie tłuszczu trzewnego, upośledzenie funkcjonowania układu odpornościowego. Podwyższone stężenie kortyzolu w godzinach wieczornych może też wiązać się z zaburzeniami snu obserwowanymi często w wieku podeszłym.

Wiek a guzy nadnerczy

U osób starszych obserwuje się zwiększone występowanie zmian guzowatych w nadnerczach. Najczęściej są to guzy wykrywane przypadkowo (*incidentaloma*), pojawiające się u osób po 65 r.ż., nieme klinicznie, łagodne gruczolaki, które w przypadku autonomizacji guzka mogą zwiększać ryzyko cukrzycy, otyłości brzusznej, nadciśnienia i osteoporozy [104,105,106].

PIŚMIENNICTWO

1. Finkelstein J.W., Roffwarg H.P., Boyar R.M., Kream J., Hellman L. Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1972; 35(5): 665–670.
2. Brook C.G., Hindmarsh P.C. The somatotrophic axis in puberty. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1992; 21(4): 767–782.
3. Iranmanesh A., Lizarralde G., Veldhuis J.D. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73(5): 1081–1088.
4. Mace J.W., Gotlin R.W., Beck P. Sleep related human growth hormone (GH) release: a test of physiologic growth hormone secretion in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1972; 34(2): 339–341.
5. Weltman A., Weltman J.Y., Hartman M.L., Abbott R.D., Rogol A.D., Evans W.S., Veldhuis J.D. Relationship between age, percentage body fat, fitness, and 24-hour growth hormone release in healthy young adults: effects of gender. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78(3): 543–548.
6. Corpas E., Harman S.M., Pineyro M.A., Roberson R., Blackman M.R. Continuous subcutaneous infusions of growth hormone (GH) releasing hormone 1–44 for 14 days increase GH and insulin-like growth factor-I levels in old men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76(1): 134–138.
7. Toogood A.A., O'Neill P.A., Shalet S.M. Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81(2): 460–465.
8. Rudman D., Kutner M.H., Rogers C.M., Lubin M.F., Fleming G.A., Bain R.P. Impaired Growth Hormone Secretion in the Adult Population. *J. Clin. Invest.* 1981; 67(5): 1361–1369.
9. Ho K.Y., Evans W.S., Blizzard R.M., Veldhuis J.D., Merriam G.R., Samojlik E., Furlanetto R., Rogol A.D., Kaiser D.L., Thorner M.O. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64(1): 51–58.
10. Bartke A., Westbrook R., Sun L., Ratajczak M. Links between growth hormone and aging. *Endokrynol. Pol.* 2013; 64(1): 46–52.
11. Meites J. Role of hypothalamic catecholamines in aging processes. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1991; 125(Suppl. 1): 98–103.
12. O'Connor K.G., Tobin J.D., Harman S.M., Plato C.C., Roy T.A., Sherman S.S., Blackman M.R. 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: 176–182.
13. Muller A.P., Fernandez A.M., Haas C., Zimmer E., Portela L.V., Torres-Aleman I. Reduced brain insulin-like growth factor I function during aging. *Mol. Cell. Neurosci.* 2012; 49(1): 9–12.
14. Corpas E., Harman S.M., Blackman M.R. Human growth hormone and human aging. *Endocr. Rev.* 1993; 14(1): 20–39.
15. Paolisso G., Ammendola S., Del Buono A., Gambardella A., Riondino M., Tagliamonte M.R., Rizzo M.R., Carella C., Varricchio M. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-1) and IGF-1 binding protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action and cognitive functions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82(7): 2204–2209.
16. Rudman D., Feller A.G., Nagraj H.S., Gergans G.A., Lalitha P.Y., Goldberg A.F., Schlenker R.A., Cohn L., Rudman I.W., Mattson D.E. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323(1): 1–6.
17. Hull K.L., Harvey S. Growth hormone therapy and quality of life: possibilities, pitfalls and mechanisms. *J. Endocrinol.* 2003; 179: 311–333.
18. Simpson H., Savine R., Sönksen P., Bengtsson B.A., Carlsson L., Christiansen J.S., Clemmons D., Cohen P., Hintz R., Ho K., Mullis P., Robinson I., Strasburger C., Tanaka T., Thorner M. Growth hormone replacement therapy for adults: into the new millennium. *Growth Horm IGF Res* 2002; 12: 1–33.
19. Liu H., Bravata D.M., Olkin I. Nayak S., Roberts B., Garber A.M., Hoffman A.R. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann. Int. Med.* 2007; 146: 104–115.
20. Denham M.J., Wills E.J. A clinico-pathological survey of thyroid glands in old age. *Gerontology* 1980; 26(3): 160–166.
21. Lewiński A., Sewerynek E. Gruczol trzeczowy – zmiany struktury i funkcji gruczolu w przebiegu procesu starzenia. *Przew. Lek.* 2000; 4: 90–93.
22. Harach H.R. Age, sex and C cells: what about the human thyroid follicle with acid mucin and solid cell nests. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82(12): 4274.
23. Czerwińska E., Walicka M., Marciniowska-Suchowierska E. Zaburzenia czynności tarczycy u osób w wieku podeszłym. *Post. N. Med.* 2011; 5: 366–371.
24. Wenzel K.W., Horn W.R. Triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) kinetics in aged men. *Excerpta. Med.* 1976; 378: 270–273.
25. Peeters R.P., Debaveye Y., Fliers E., Visser T.J. Changes within the thyroid axis during critical illness. *Crit. Care Clin.* 2006; 22(1): 41–55.
26. Mariotti S., Franceschi C., Cossarizza A., Pinchera A. The aging thyroid. *Endocr. Rev.* 1995; 16(6): 686–715.
27. Mariotti S., Barbesino G., Caturegli P., Bartalena L., Sansoni P., Fagnoni F., Monti D., Fagiolo U., Franceschi C., Pinchera A. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77(5): 1130–1134.
28. Mariotti S. Thyroid function and aging: do serum 3,5,3'triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone concentrations give the Janus response? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 6735–6737.



29. Peeters R.P. Thyroid function and longevity: new insights into an old dilemma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 4658–4660.
30. Będzińska B., Tworowska U., Kluba R., Demissie M. Zmiany stężenia hormonów tarczycowych w chorobach nietarczycowych – euthyroid sick syndrome. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2000; 9(4): 383–391.
31. Karpińska J., Kryszalowicz B., Błachowicz A., Franek E. Pierwotne, wtórne i jatrogenne zaburzenia czynności tarczycy. *Chor. Serca Naczyń* 2007; 4(1): 48–53.
32. Fadejew V. Kliniczne aspekty chorób tarczycy w starszym wieku. *Thyroid International* 2008; 2: 3–13.
33. Sawin C.T., Bigos S.T., Land S., Bacharach P. The aging thyroid. Relationship between elevated serum thyrotropin level and thyroid antibodies in elderly patients. *Am. J. Med.* 1985; 79(5): 591–595.
34. Olsson T., Viitanen M., Hagg E., Asplund K., Grankvist K., Eriksson S., Gustafson Y. Hormones in „young” and „old” elderly: npituitary-thyroid and pituitary-adrenal axes. *Gerontology* 1989; 35(2–3): 144–152.
35. Zgliczyński W. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w endokrynologii. *Med. Dopl. Zeszyt edukacyjny* 2008; 7(10).
36. Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S. Subclinical thyroid disorders. *Pol. Merkur Lekarski* 2006; 126: 573–578.
37. Ceresini G., Morganti S., Maggio M., Usberti E., Fiorino I., Artoni A., Teresi G., Belli S., Ridolfi V., Valenti G., Ceda G.P. Subclinical thyroid disease in elderly subjects. *Acta Biomed.* 2010; 81(Suppl 1): 31–36.
38. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160(4): 526–534.
39. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr. Rev.* 2008; 29(1): 76–131.
40. Hoogendoorn E.H., Hermus A.R., de Vegt F., Ross H.A., Verbeek A.L., Kiemeny L.A., Swinkels D.W., Sweep F.C., den Heijer M. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin. Chem.* 2006; 52(1): 104–111.
41. Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M.G., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F., Grimley Evans J., Hasan D.M., Rodgers H., Tunbridge F. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin. Endocrinol.* 1995; 43(1): 55–68.
42. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(2): 489–499.
43. Grzesiuk W., Łazęcki D. Subkliniczna nadczynność i niedoczynność tarczycy. *Endokrynol. Pol.* 1997; 48: 105–111.
44. Razvi S., Shakoor A., Vanderpump M., Weaver J.U., Pearce S.H. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(8): 2998–3007.
45. Ochs N., Auer R., Bauer D.C., Nanchen D., Gussekloo J., Cornuz J., Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148(11): 832–845.
46. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A.J., Meinders A.E., Frölich M., Westendorp R.G. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292(21): 2591–2599.
47. Razing M.P., Westendorp R.G., de Craen A.J., Frölich M., Heijmans B.T., Beekman M., Wijsman C., Mooijaart S.P., Blauw G.J., Slagboom P.E., van Heemst D. Low serum free triiodothyronine levels mark familial longevity: the Leiden Longevity Study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2010; 65(4): 365–368.
48. Razing M.P., Houwing-Duistermaat J.J., Slagboom P.E., Beekman M., Frölich M., de Craen A.J., Westendorp R.G., van Heemst D. Familial longevity is associated with decreased thyroid function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(11): 4979–4984.
49. Atzmon G., Barzilai N., Hollowell J.G., Surks M.I., Gabriely I. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(4): 1251–1254.
50. Van den Beld A.W., Visser T.J., Feelders R.A., Grobbee D.E., Lamberts S.W. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(12): 6403–6409.
51. Hermann J., Heinen E., Kroll H.J., Rudorff K.H., Krüskemper H.L. Thyroid function and thyroid hormone metabolism in elderly people. Low T3-syndrome in old age? *Klin. Wochenschr.* 1981; 59(7): 315–323.
52. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E., Vitti P., Maccherini D., Leoli F., Rago T., Grasso L., Valeriano R., Balestrieri A., Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 561–566.
53. Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A., Belanger A.J., Baker E., Bacharach P., Wilson P.W., Benjamin E.J., D’Agostino R.B. Low serum thyrotropin concentration as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *New Engl. J. Med.* 1994; 331: 1249–1252.
54. Mudde A.H., Reijnders F.J., Kruseman A.C. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1992; 37(1): 35–39.
55. Ceresini G., Lauretani F., Maggio M., Ceda G.P., Morganti S., Usberti E., Chezzi C., Valcavi R., Bandinelli S., Guralnik J.M., Cappola A.R., Valenti G., Ferrucci L. Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in the elderly. Results of the InChianti Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57(1): 89–93.
56. Kalmijn S., Mehta K.M., Pols H.E., Hofman A., Drexhage H.A., Breteler M.M. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2000; 53(6): 733–737.
57. Napiórkowska L., Franek E. Rola oznaczania witaminy D w praktyce klinicznej. *Chor. Serca Naczyń* 2009; 6: 203–210.
58. Kupisz-Urbańska M., Galus K. Epidemiologia niedoboru witaminy D u osób w podeszłym wieku – wybrane zagadnienia. *Gerontol. Pol.* 2011; 19(1): 1–6.
59. Warren T.K., Jiang J. The resurgence of the importance of vitamin D in bone health. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2008; 17(S1): 138–142.
60. Tukaj C. Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania zdrowia. *Post. Hig. Med. Dosw.* 2008; 62: 502–510.
61. Bieniek J., Brończyk-Puzoń A., Nowak J., Dittfeld A., Koszowska A., Kulik K. Witamina D – wskaźnik zdrowia u osób starszych w wybranych chorobach neurodegeneracyjnych. *Geriatrics* 2014; 8: 49–55.
62. Lips P., van Ginkel F.C., Jongen M.J., Rubertus F., van der Vijgh W.J., Netelenbos J.C. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987; 46(6): 1005–1010.
63. Mc Kenna M. Differences in vitamin D status between countries in young and the elderly. *Am. J. Med.* 1992; 93(1): 69–77.
64. Misiorowski W. Rola wapnia i witaminy D i jej aktywnych metabolitów. *Prz. Lek.* 2004; 10: 97–101.
65. Chapuy M.C., Schott A.M., Garnero P., Hans D., Delmas P.D., Meunier P.J. Healthy elderly French woman living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1966; 81(3): 1129–1133.
66. Zimmerman S.I., Girman C.J., Buie V.C., Chandler J., Hawkes W., Martin A., Holder L., Hebel J.R., Sloane P.D. Magaziner J. The prevalence of osteoporosis in nursing home residents. *Osteoporos. Int.* 1999; 9(2): 151–157.
67. Ekman A., Michaëlsson K., Ljunghall S., Mallmin H. Almost all institutionalized women are osteoporotic, when measured by heel and finger ultrasound. *J. Intern. Med.* 2001; 249(2): 173–180.
68. Evatt M.L. Parkinson disease: Low vitamin D and Parkinson disease – a causal conundrum. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10(1): 8–9.
69. Knekt P., Kilkkinen A., Rissanen H., Marniemi J., Sääksjärvi K., Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2010; 67(7): 808–811.
70. Zhao Y., Sun Y., Ji H.F., Shen L. Vitamin D levels in Alzheimer’s and Parkinson’s diseases: a meta-analysis. *Nutrition* 2013; 29(6): 828–832.
71. Annweiler C., Rolland Y., Schott A.M., Blain H., Vellas B., Herrmann F.R., Beuchet O. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer’s disease: a 7-year follow-up. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2012; 67(11): 1205–1211.
72. Nowak J.K. Rola witaminy D w chorobach ośrodkowego układu nerwowego. *Neuropsychiatr. Neuropsychol.* 2012; 7(2): 85–96.
73. Hoogendijk J.G., Lips P., Dik M.G., Deeg D.J., Beekman A.T., Penninx B.W. Depression is associated with decreased 25-Hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch. Gen. Psychiatry* 2008; 65(5): 508–512.
74. Zittermann A., Koerfer R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2008; 11(6): 752–757.
75. Van den Bermd G.J., Change G.T. Vitamin D and vitamin D analogs in cancer treatment. *Curr. Drug Targets* 2002; 3(1): 85–94.
76. Lin R., White J.H. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays* 2004; 26(1): 21–28.
77. Wang-Gillam A., Miles D.A., Hutchins L.F. Evaluation of vitamin D deficiency in breast cancer patients on bisphosphonates. *Oncologist* 2008; 13(7): 821–822.
78. Hsu J.Y., Feldman D., McNeal J.E., Peehl D.M. Reduced 1-alpha-hydroxylase activity in human prostate cancer cells correlates with decreased susceptibility to 25-hydroxyvitamin D3-induced growth inhibition. *Cancer Res.* 2001; 61(7): 2852–2856.



79. Garland C., Shekelle R.B., Barrett-Connor E., Criqui M.H., Rossif A.H., Paul O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985; 1(8424): 307–309.
80. Garland F.C., Garland C.F., Gorham E.D., Young J.F. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev. Med.* 1990; 19(6): 614–622.
81. Freskanich D., Ma J., Fuchs C.S., Kirkner G.J., Hankinson S.E., Hollis B.W., Giovannucci E.L. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004; 13(9): 1502–1508.
82. Garland C.F., Garland F.C., Gorham E.D., Lipkin M., Newmark H., Mohr S.B., Holick M.F. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am. J. Public Health.* 2006; 96(2): 252–261.
83. Giovannucci E., Liu Y., Rimm E.B., Hollis B.W., Fuchs C.S., Stampfer M.J., Willett W.C. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98(7): 451–459.
84. Płudowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013; 64(4): 319–27.
85. Parker C.R., Mixon R.L., Brissie R.M., Grizzle W.E. Aging alters zonation in the adrenal cortex of men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82(11): 3898–3901.
86. Laughlin G.A., Barrett-Connor E. Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: the Rancho Bernardo Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85(10): 3561–3568.
87. Sulcová J., Hill M., Hampf R., Stárka L. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J. Endocrinol.* 1997; 154(1): 57–62.
88. Labrie F., Bélanger A., Cusan L., Gomez J.L., Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82(8): 2396–2402.
89. Giordano R., Di Vito L., Lanfranco F., Broglio F., Benso A., Gianotti L., Grottoli S., Ghigo E., Arvat E. Elderly subjects show severe impairment of dehydroepiandrosterone sulphate and reduced sensitivity of cortisol and aldosterone response to the stimulatory effect of ACTH(1-24). *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2001; 55(2): 259–65.
90. Pawlikowski M. Adrenal cortex – the next biological clock? *Neuro. Endocrinol. Lett* 2005; 26(3): 193–195.
91. Field A.E., Colditz G.A., Willett W.C., Longcope C., McKinlay J.B. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79: 1310–1316.
92. Baulieu E.E. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23(8): 963–987.
93. Słowinska-Srzednicka J., Zgliczyński S., Ciświcka-Sznajderman M., Srzednicki M., Soszyński P., Biernacka M., Woroszyńska M., Ruzylko W., Sadowski Z. Decreased plasma dehydroepiandrosterone sulfate and dihydrotestosterone concentrations in young men after myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1989; 79(2–3): 197–203.
94. Kroboth P.D., Salek F.S., Pittenger A.L., Fabian T.J., Frye R.F. DHEA and DHEA-S: a review. *J. Clin. Pharmacol.* 1999; 39(4): 327–348.
95. Morales A.J., Nolan J.J., Nelson J.C., Yen S.S. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78(6): 1360–1367.
96. Percheron G., Hogrel J.Y., Denot-Ledunois S., Fayet G., Forette F., Baulieu E.E., Fardeau M., Marini J.F. 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.
97. Weiss E.P., Villareal D.T., Fontana L., Han D.H., Holloszy J.O. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans. *Aging (Albany NY)*. 2011; 3(5): 533–542.
98. Wolf O.T., Neumann O., Hellhammer D.H., Geiben A.C., Strasburger C.J., Dressendorfer R.A., Pirke K.M., Kirschbaum C. Effects of a two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-being in healthy elderly women and men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82(7): 2363–2367.
99. Arlt W., Callies F., Koehler I., van Vlijmen J.C., Fassnacht M., Strasburger C.J., Seibel M.J., Huebler D., Ernst M., Oettel M., Reincke M., Schulte H.M., Allolio B. Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(10): 4686–4692.
100. Giordano R., Di Vito L., Lanfranco F., Broglio F., Benso A., Gianotti L., Grottoli S., Ghigo E., Arvat E. Elderly subjects show severe impairment of dehydroepiandrosterone sulphate and reduced sensitivity of cortisol and aldosterone response to the stimulatory effect of ACTH(1-24). *Clin. Endocrinol.* 2001; 55(2): 259–265.
101. Elmlinger M.W., Dengler T., Weinstock C., Kuehnel W. Endocrine alterations in the aging male. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003; 41(7): 934–941.
102. Wilkinson C.W., Petrie E.C., Murray S.R., Colasurdo E.A., Raskind M.A., Peskind E.R. Human glucocorticoid feedback inhibition is reduced in older individuals: evening study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 86(2): 545–550.
103. Lupien S.J., de Leon M., de Santi S., Convit A., Tarshish C., Nair N.P., Thakur M., McEwen B.S., Hauger R.L., Meaney M.J. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat. Neurosci.* 1998; 1(1): 69–73.
104. Ross N.S., Aron D.C. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323(20): 1401–1405.
105. Kasperlik-Załuska A.A., Rosłonowska E., Krassowski J. et al. Przypadkowo wykryte guzy nadnercza: analiza kliniczna 444 przypadków. *Endokrynol. Pol.* 1999; 50: 237–238.
106. Bednarczuk T., Bołanowski M., Sworczak K. et al. Adrenal incidentaloma in adults – management recommendations by the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol. Pol.* 2016; 67(2): 234–258.