

22 Mannens åldrande

STEFAN ARVER · KJELL CARLSTRÖM

Förändringar i hormonell homeostas

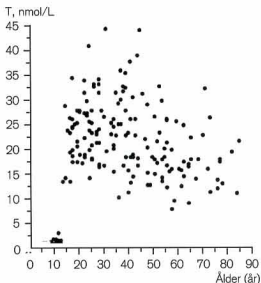
Detta kapitel avhandlar huvudsakligen de endokrina system som beskrivits i kapitel 3 om reproduktionsendokrinologi. Emellertid sker även andra åldersrelaterade endokrina förändringar. Några av dessa, som indirekt kan beröra fortplantningsfunktionen, berörs även kortfattat.

Hypothalamus – hypofys – testiklar

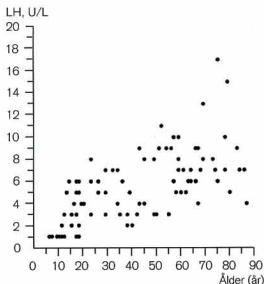
Serumnivån av totaltestosteron är tämligen oförändrad mellan 20 och 50 års ålder för att därefter sjunka och är efter 60 års ålder cirka 70% av nivån vid 20–25 års ålder (figur 22.1). Nivåerna av biologiskt aktivt testosteron uppvisar en mer påtaglig nedgång till följd av att SHBG i serum ökar (se nedan). Orsaken till de sjunkande testosteronnivåerna är dels minskad synteskapacitet hos testiklarna, dels hypothalamiska förändringar. Hos vuxna män minskar såväl antalet Leydigceller som genomblödningen i testikeln med stigande ålder. Förmågan att svara på hCG/LH-stimulus är dessutom reducerad hos äldre män. Nivåerna av såväl immunologiskt påvisbart som biologiskt aktivt LH ökar med stigande ålder (figur 22.2).

Sekretionen av LH är sammansatt av en basal, konstant del och ovanpå liggande pulser (kapitel 3). Pulsfrekvensen för LH är densamma

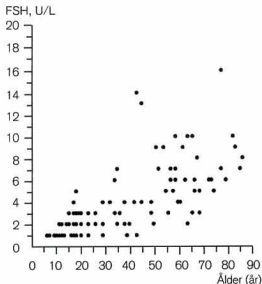
hos äldre som hos yngre män, men antalet LH-pulser med hög amplitud är mindre. Förmågan hos hypofysen att svara på GnRH synes dock vara oförändrad hos äldre män, och orsaken till att frekvensen av LH-pulser med hög amplitud minskar är sannolikt en minskad sekretion av GnRH från hypothalamus. Testosteronnivån i cirkulationen står i direkt relation till LH-pulsernas amplitud, och den minskade genomsnittliga amplituden hos LH-



Figur 22.1. Perifera serumnivåer av totaltestosteron (T) hos friska manliga individer från 6 till 87 års ålder. Material från kvinnoklinikens forskningslaboratorium och kliniskt kemiska laboratorium, Huddinge sjukhus.



Figur 22.2. Perifera serumnivåer av LH hos män i olika åldrar.



Figur 22.3. Perifera serumnivåer av FSH hos män i olika åldrar.

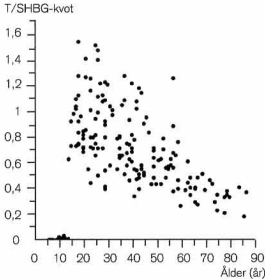
pulserna skulle därför medföra minskad stimulering av Leydigcellerna och därmed minskad sekretion av testosteron hos äldre män, trots att den totala LH-nivån är högre. Den minskade nivån av biologiskt aktivt testosteron skulle i sin tur medföra minskad feedbackhämmning på den basala LH-sekretionen. Dessutom minskar nedbrytningshastigheten för LH med stigande ålder.

Även nivåerna av FSH är förhöjda i högre åldrar och i långt större omfattning än LH (figur 22.3). FSH-sekretionen hämmas av både testosteron och inhibin och den mer uttalade stegringen i FSH förklaras av att nivåerna av båda dessa hormoner är lägre hos äldre män (åldersgruppen 65–85 år har 70% av 22–35-åringars inhibinnivå). Den lägre inhibinnivån torde ha sin orsak i att Sertolicellerna hos äldre män svarar sämre på gonadotrop stimulans.

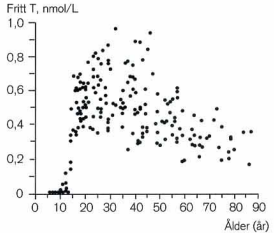
Biologiskt aktivt testosteron

Nivåerna av biologiskt aktivt testosteron, uttryckt som fritt testosteron, NST eller som T/SHBG-kvot är högst mellan 20 och 25 års ålder och sjunker därefter kontinuerligt till en relativt konstant låg nivå, vilken från 60 års ålder och uppåt är cirka 40% av nivån vid 20–25 års ålder (figur 22.4). Denna skillnad mellan totaltestosteron och biologiskt aktivt testosteron betingas av de åldersrelaterade förändringarna i SHBG. SHBG når sin lägsta nivå mellan 15 och 25 års ålder för att därefter stiga något och ligga relativt konstant fram till 60 år, varefter nivån stiger kraftigt (figur 22.5). Många anser att orsaken till denna åldersbetingade ökning i SHBG-nivåerna är att söka i den sjunkande testosteronkoncentrationen, som förändrar östrogen/androgenbalansen till östrogenets fördel. Men detta stämmer dåligt eftersom serumnivåerna av SHBG inte påverkas alls av orkidektomi.

Den exakta orsaken till de stigande SHBG-ni-



Figur 22.4a. Perifera serumnivåer av T/SHBG-kvot hos män i olika åldrar.



Figur 22.4b. Perifera serumnivåer av fritt testosteron hos män i olika åldrar.

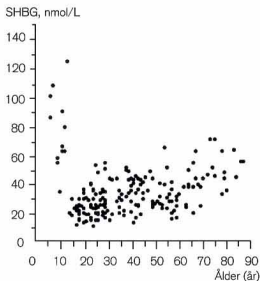
värna hos äldre män är alltså ej känd, men de sjunkande nivåerna av IGF-1 hos äldre kan vara en förklaring, eftersom IGF-1 jämte insulin sannolikt är den viktigaste hämmande regulatorn av SHBG. Förändringar i tyreoidestatus är uteslutna som förklaring då äldre individer snarast är något hypothyreotiska (se nedan) och därmed borde ha något lägre SHBG-nivåer. I motsats till vad som är fallet hos kvinnan, där den positiva korrelationen mellan cirkulerande testosteron och SHBG upphör i och med menopausen, kvarstår denna även hos äldre män då hypothalamus-hypofys-gonadaxeln fortfarande är intakt. Den nedre "normalgränsen" för biologiskt aktivt testosteron, som sannolikt bestämmer denna relation, är däremot sänkt.

Binjurebarkens hormoner

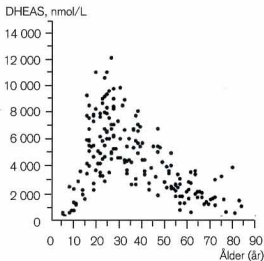
Kortisolnivåerna är konstanta livet ut, medan nivåerna av binjurebarksandrogen företer dra-

matiska åldersrelaterade, icke könsberoende variationer, här illustrerade av serumnivån av DHEAS (figur 22.6). Vid t.ex. kirurgiskt trauma eller brännskada skiljer sig också sekretionsmönstren för kortisol och binjurebarksandrogen. Så är det trots att syntesen av båda hormongrupperna stimuleras av ACTH. Den exakta orsaken till dessa variationer i binjurebarksandrogen är inte känd, men kroppen prioriterar i alla lägen adekvat försörjning av livsnödvändigt kortisol.

Kortisol och binjurebarksandrogen har som gemensam prekursor 17α -hydroxi-5-pregnenolon ($17\text{OH}5\text{P}$), som utgör ett "biosyntetiskt vägskal" (figur 3.1) där DHA och 17OHP är de första stegen mot binjurebarksandrogen respektive kortisol. Åldrande och trauma minskar binjurebarkens totala synteskapacitet och produktionen av $17\text{OH}5\text{P}$ avtar med stigande ålder. I och med minskad tillgänglighet på detta gemensamma råmaterial måste sannolikt steroidflödet i binjurebarken omdisponeras från DHEA/DHEAS för att



Figur 22.5. Perifera serumnivåer av sexualhormonbindande globulin (SHBG) hos män i olika åldrar.



Figur 22.6. Perifera serumnivåer av dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) hos män i olika åldrar.

klara produktionen av livsnödvändigt kortisol. Därav följer sänkta nivåer av adrenalt androgen med stigande ålder liksom i samband med trauma, som kräver kortisolmobilisering. Man kan på motsvarande sätt spekulera över att ökningen i adrenala androgennivåer i samband med adenarke återspeglar uppbyggnaden av en för vuxenlivet nödvändig reservkapacitet för mobilisering av kortisol i akuta stressituationer, som jakt, strid, barnafödande etc. DHEA/DHEAS skulle i så fall helt enkelt vara ett "bräddavlopp" för binjurebarkens produktion av livsnödvändigt kortisol. Detta stämmer också med att man hittills inte kunnat påvisa någon vital fysiologisk roll för cirkulerande DHEA och DHEAS.

En annan bidragande orsak till sänkningen i nivåerna av binjurebarksandrogener är att nedbrytningshastigheten för kortisol är sänkt med cirka 25% hos äldre personer, vilket medför att en lägre ACTH-stimulans krävs för att upprätthålla en adekvat kortisolinivå. Detta le-

der också till en minskad produktion och sänkta serumnivåer av adrenala androgener då nedbrytningshastigheten av dessa steroider inte påverkas av åldrande.

Östrogen

För de "klassiska" östrogenerna i cirkulationen gäller oförändrade eller lätt förhöjda nivåer av östradiol-17 β och framför allt av östron från cirka 55 års ålder och uppåt. Samtidigt sker ett tämligen abrupt fall i nivåerna av östronsulfat och östriol, som reduceras med cirka 40%. Dessa är sekundära metaboliter av i första hand östron, och förändringarna i serumnivåerna kan återspegla en minskad levermetabolism av östron, sannolikt en åldersbetingad förändring av leverns steroid-sulfatas-sulfotransferasbalans.

Tyreoida

Som tidigare berörts är tyreoidahormon den sannolikt viktigaste positiva regulatorn av SHBG. Det stora flertalet äldre män har en adekvat tyreoidaefunktion, men prevalensen av hypotyreos ökar med stigande ålder. Hur stor andel av den äldre befolkningen som anges ha öppen eller subklinisk hypotyreos varierar oerhört från studie till studie. Prevalensen av hypotyreos hos unga vuxna anses ligga under 1%, medan den för äldre har angetts ligga mellan 1,2 och 21%. Hypotyreos är 3–5 gånger vanligare hos äldre kvinnor än hos äldre män. Serumnivåerna av T4 påverkas inte av åldern, medan T3-nivåerna är oförändrade eller lätt sänkta hos friska äldre. Hos yngre individer kommer 20–30% av cirkulerande T3 genom direkt sekretion från tyreoida och 70–80% genom 5'-monodejodering av T4 i perifer vävnad. Hos friska äldre är produktionen av T4 75% och av T3 50% av motsvarande för yngre vuxna. Den mer påtagliga nedgången i T3-produktion anses bero på minskad tillgänglighet av T4 för dejodering i perifer vävnad men också på minskad dejoderingsaktivitet. Emellertid minskar också nedbrytningen av såväl T4 som T3 rent allmänt, vilket medför i stort sett oförändrade serumnivåer, trots nedgången i produktion. Thyreoidas förmåga att svara på TSH-stimulering påverkas inte av åldern, medan däremot hypofysen hos äldre svarar sämre på TRH-stimulans från hypothalamus.

Den i särklass vanligaste orsaken till hypotyreos hos äldre är autoimmun tyreoidit. Hypotyreos kan också vara en följd av en tidigare behandlad tyreotoxikos samt av användning av läkemedel med antityreoida biverkningar. I motsats till vad som är fallet hos yngre saknas ofta kliniska tecken på hypotyreos hos äldre på grund av sjukdomens långsammare förlopp. Förhöjda serumnivåer av TSH och låga nivåer av totalt respektive fritt T3 och T4 är klassiska laboratoriefynd vid hypotyreos; dock skall man vara medveten om att en eller flera av dessa avvikelser också kan förekomma vid sjukdomar som primärt inte berör tyreoida.

Tillväxthormon, IGF-1 och insulin

IGF-1 och insulin är viktiga anabola substanser och sannolikt de viktigaste negativa regulatorerna av SHBG. Syntesen av IGF-1 sker huvudsakligen i levern under inverkan av tillväxthormon (GH) men också i annan vävnad. Ålderskurvan för IGF-1 är en spegelvänd bild av SHBG:s ålderskurva. De sjunkande IGF-1-nivåerna i högre åldrar beror på såväl sjunkande GH-sekretion som minskad känslighet för GH. Äldre personer har minskad glukostolerans och sämre förmåga att svara på insulin, men i motsats till andra insulinresistenta tillstånd, t.ex. det metaboliska syndromet, föreligger också minskad känslighet hos B-celler för glukos, vilket tillsammans med en åldersbetingad nedgång i nedbrytningshastigheten för insulin leder till att insulinivåerna är relativt normala.

Faktabruta 22.1

Äldre män (≥ 60 år) har

- ☐ Mindre amplitud för LH-pulserna och sämre förmåga att svara på LH-stimulans. Detta leder till minskad nivå av totaltestosteron (70% av 25-åringens).
- ☐ Ökad LH-nivå till följd av minskad steroid-feedback och minskad nedbrytningshastighet.
- ☐ Kraftigt ökad FSH-nivå till följd av minskad feedback från steroider och inhibin.

Äldre män har också

- ☐ Minskad nivå av totaltestosteron.
- ☐ Ökad nivå av SHBG, sannolikt till följd av sjunkande IGF-1-nivåer.
- ☐ Kraftigt minskad nivå av biologiskt aktivt testosteron (40% av 25-åringens) som följd av detta.

Äldre män har vidare

- ☐ Samma kortisolnivåer som yngre män
- ☐ Kraftigt sänkta nivåer av binjurebarksandrogener (DHEA, DHEAS, A-4).

Äldre män (≥ 60 år) har

- ☐ Sänkta nivåer av tillväxthormon och framför allt av IGF-1.
- ☐ Relativt obetydliga förändringar beträffande östrogener, tyreoida och insulinstatus.

Klinik

Den minskning av tillgången på androgen som ses hos äldre män har såsatts olika etiketter, som manligt klimakterium, climacterium virile, andropaus, viropaus etc. Den klara skillnad som finns mellan män och kvinnor avseende könshormonproduktionen vid stigande ålder gör att vi bör använda en specifik terminologi för män. Termen manligt klimakterium är därför mindre lämplig då denna oundvikligt refererar till kroppsliga och psykiska förändringar som inträder hos kvinnor i klimakteriet. Andropaus är en bättre benämning. Skeendet hos mannen är långsammare och mer diffust och leder vanligen inte till förlust av fortplantningsförmågan. Testosteronproduktionen och den biologiska tillgängligheten av testosteron halveras, medan spermiebildning kan fortsätta livet ut.

Kliniska symtom

Kliniska symtom som kan relateras till minskad androgentillgång berör både psykiska och fysiska funktioner. Minskad muskelmassa och generell atrofi utgör seneffekter av androgenbrist. Innan processen nått så långt föreligger en lång period med successivt tilltagande muskelsvaghet. Fysisk och psykisk trötthet förekommer, liksom ökat sömnbehov, minskad initiativförmåga, minskad aggressivitet, nedstämdhet, minskad libido och erektionssvikt. Hypogonadism kan också leda till svettningar och flush.

De kliniska symtomen kan härledas till minskad stimulering av androgenberoende psykiska och fysiska funktioner. Den åldersbetingade minskningen av androgen paras, som nämnts ovan, med en minskad aktivitet i GH-IGF-1-axeln, vilket leder till en minskning av kroppens anabola kapacitet. Interaktionen mellan de två systemen är också av betydelse eftersom de stimulerar varandra – testosteron ökar GH- och IGF-1-sekretionen och GH-IGF-1 ökar testiklarnas (Leydigcellernas) förmåga att svara på LH-stimulering och därmed förmågan att utsöndra testosteron. Dess-

utom är IGF-1 en viktig negativ regulator av SHBG-syntesen i levern. Minskad tillgång på IGF-1 ger minskad testosteronbildning och ökad SHBG-nivå, vilket hindrar cirkulerande testosteron från att utöva sin verkan.

Diagnostik

Diagnosen hypogonadism bygger på en kombination av klinisk undersökning och laboratorietest. Laboratoriediagnostiken vid bedömning av hypogonadism hos män över 65 års ålder är ett problem då referensområdet är dåligt definierat för både totalt testosteron och fritt eller icke SHBG-bundet testosteron i denna åldersgrupp. Om vi antar att man bör eftersträva att återställa nivåerna av biologiskt tillgängligt (icke SHBG-bundet) testosteron till vad som är normalt hos män i 20–40 års ålder kommer ca 25–50% av äldre män att ha för lite testosteron. Används i stället ett åldersrelaterat totaltestosteronvärde som referens kommer en mindre andel att falla utanför referensområdet.

Jämförelsen med hormonbehandling av postmenopausala kvinnor ligger nära till hands. Om indikationen för östrogenbehandling av kvinnor postmenopausalt skulle vara östrogennivåer under värdena för ett åldersrelaterat referensmaterial skulle endast ett fåtal kvinnor komma ifråga för behandling. Behandlingen går i själva verket ut på att återställa östrogennivån till vad som är normalt hos premenopausala kvinnor och därmed ersätta en åldersbetingad hormonbrist. Således har vi i vissa sammanhang valt ett referensområde som gäller för en yngre ålderskategori och låtit detta vara en eftersträvningsnivå även senare i livet. Ett annat område där vi anser det självklart att använda normalvärdet hos yngre som referens för behandling är synproblem av olika typer.

Huvudskälet för att acceptera ett sådant synsätt är att substitutionsterapi visar på klara behandlingsvinster.

Hormonutredning av äldre män bör omfatta bestämning av LH, testosteron och SHBG.

Om testosteronnivåerna är klart sänkta och LH är lågt bör man gå vidare i utredningen och utesluta förekomst av en hypofystumör. Den utvidgade utredningen bör då innefatta mätning av prolaktin för att utesluta förekomst av prolaktinom samt topografisk undersökning av hypofys och hypothalamus med datortomografi eller magnetkamera. Om testosteron är lågt och LH är förhöjt, talar detta för minskad testikelfunktion och någon ytterligare hormonutredning är inte nödvändig. Grovt kan man utgå från grundfenomenet vid andropaus: testosteronnivån sjunker och SHBG stiger. Om testosteron ligger vid nedre referensområdet och SHBG är förhöjt kan laboratoriedefinitionen av hypogonadism anses uppfylld.

Behandling

Tillförsel av testosteron till äldre män har effekt på muskelstyrka, blodvärden, psykisk energi och libido. Bentätheten kan också påverkas positivt. Hypogonadism är en väsentlig riskfaktor för utveckling av osteoporos hos män och androgenbehandling förebygger utvecklingen av benskörhet (kapitel 13). Några studier i större skala av behandlingseffekter på äldre män finns dock inte. Generellt kan sägas att kunskapen om nyttan av att behandla äldre män med testosteron är begränsad och de kontrollerade studier som finns omfattar endast små patientmaterial. I en placebokontrollerad studie erhöles man med sex månaders behandling av äldre män med relativ androgenbrist en klar ökning av muskelmassa och Hb-värde samt förbättrat allmäntillstånd.

Behandling av potensstörning har givit mindre positiva resultat även när testosteronnivån varit låg. Detta talar för att erektionsstörningar hos äldre ofta beror på andra faktorer än testosteronbrist (kapitel 21). Den sexuella aktiviteten och sexuella fantasier tycks emellertid påverkas positivt av androgenbehandling även av äldre män, och man har även sett ett statistiskt säkerställt samband mellan testosteronnivåer och sexuell aktivitet.

En annan frågeställning gäller bedömning av risker som kan vara förknippade med testosteronbehandling. I första hand gäller detta prostatacancer. Prostatapalpation och ultraljudsundersökningar i kombination med bestämning av prostataspecifikt antigen (PSA) ger en viss trygghet. Andningssjukdomar med respiratorisk insufficiens och polyglobuli utgör en annan risk, eftersom testosteronbehandling kan accelerera blodbildningen och förvärra polyglobulin. Även män med sömnapné syndrom kan försämrats när testosteronbehandling påbörjas.

Sammanfattningsvis påverkar åldern mannens androgenstatus. Äldre män har lägre testosteronnivåer än yngre. Detta är förenat med symptom och psykiska och fysiska förändringar som kan påverkas gynnsamt genom substitutionsbehandling. Kunskapen om nyttan och riskerna med androgenbehandling av äldre män är dock begränsad och någon generell rekommendation att ge hormonsubstitution vid åldersbetingad hypogonadism kan inte ges. Mycket talar för att behandling kan ge gynnsamma effekter på muskelfunktionen, det psykiska välbefinnandet och skelettet. Effekter på den sexuella funktionen är mer osäkra. Bedömningen om indikation att behandla föreligger måste således ske individuellt med hänsynstagande till förväntade vinster och risker.

Litteratur

- BANCROFT, J.: Reproductive hormones and male sexual function. I: Sitsen, J. M. A. (red.): *Handbook of Sexology*, vol. 6:297–315. Elsevier BV, Amsterdam 1988.
- CRILLY, R.G., FRANCIS, R.M. & NORDIN, B.E.C.: Steroid hormones, ageing and bone. *Clin. Endocrinol. Metab.* 10: 115–39, 1981.
- MATSUMOTO, A.M., SANFLOUR, R.E., SCHOENE, R.B. et al: Testosterone replacement in hypogonadal men: effect on obstructive sleep apnea, respiratory drives and sleep. *Clin. Endocrinol.* 22: 712–721, 1985.
- MORROW, L.A. & HALTER, J.B.: Carbohydrate metabolism in the elderly. I: Sowers, J.R. & Felicitas, J.V. (red.): *The Endocrinology of Aging*. Raven Press, New York 1988.

- O'CAROLL, R., SHAPIRO, C. & BANCROFT, J.: Androgens, behavior and nocturnal erections in hypogonadal men: the effect of varying the replacement dose. *Clin. Endocrinol.* 23: 527, 1985.
- PARKER, L.N.: *Adrenal Androgens in Clinical Medicine*. Academic Press, San Diego 1989.
- ROBERTSON, D.M., MCLACHLAN, R.I., BURGER, H.G. & DE KRETZER, D.M.: Inhibin and inhibin-related proteins in the male. I: Burger, H. & de Kretzer, D.M.: *The Testis*. Raven Press, New York 1989.
- ROBUSCHI, G., SAFRAN, M., BRAVERMAN, L., GNUDI, A. & ROTI, E.: Hypothyroidism in the elderly. *Endocrine Rev.* 8: 142-53, 1987.
- TENOVER, J.S.: Effects of testosterone supplementation in the aging male. *Clin. Endocrinol. Metab.* 75: 1092-8, 1991.
- TSITOURAS, H.D., MARTIN, F.E. & HARMAN, S.M.: Relationship of serum testosterone to sexual activity in healthy elderly men. *J. Gerontology* 37: 288-293, 1982.
- VERMEULEN, A.: Nyctohemeral growth hormone profiles in young and aged men: Correlation with somatomedin-C levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 64: 884-8, 1987.
- VERMEULEN, A.: Clinical review 24: Androgens in the aging male. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73: 221-4, 1991.