

Conseguenze generali dell'invecchiamento

- riduzione sintesi proteica
- declino funzione immunitaria
- aumento massa grassa
- perdita massa e forza muscolare
- riduzione densità minerale ossea

La “fragilità” fisica dell’anziano

Stato di ridotte riserve fisiologiche associato ad aumentata suscettibilità alla disabilità

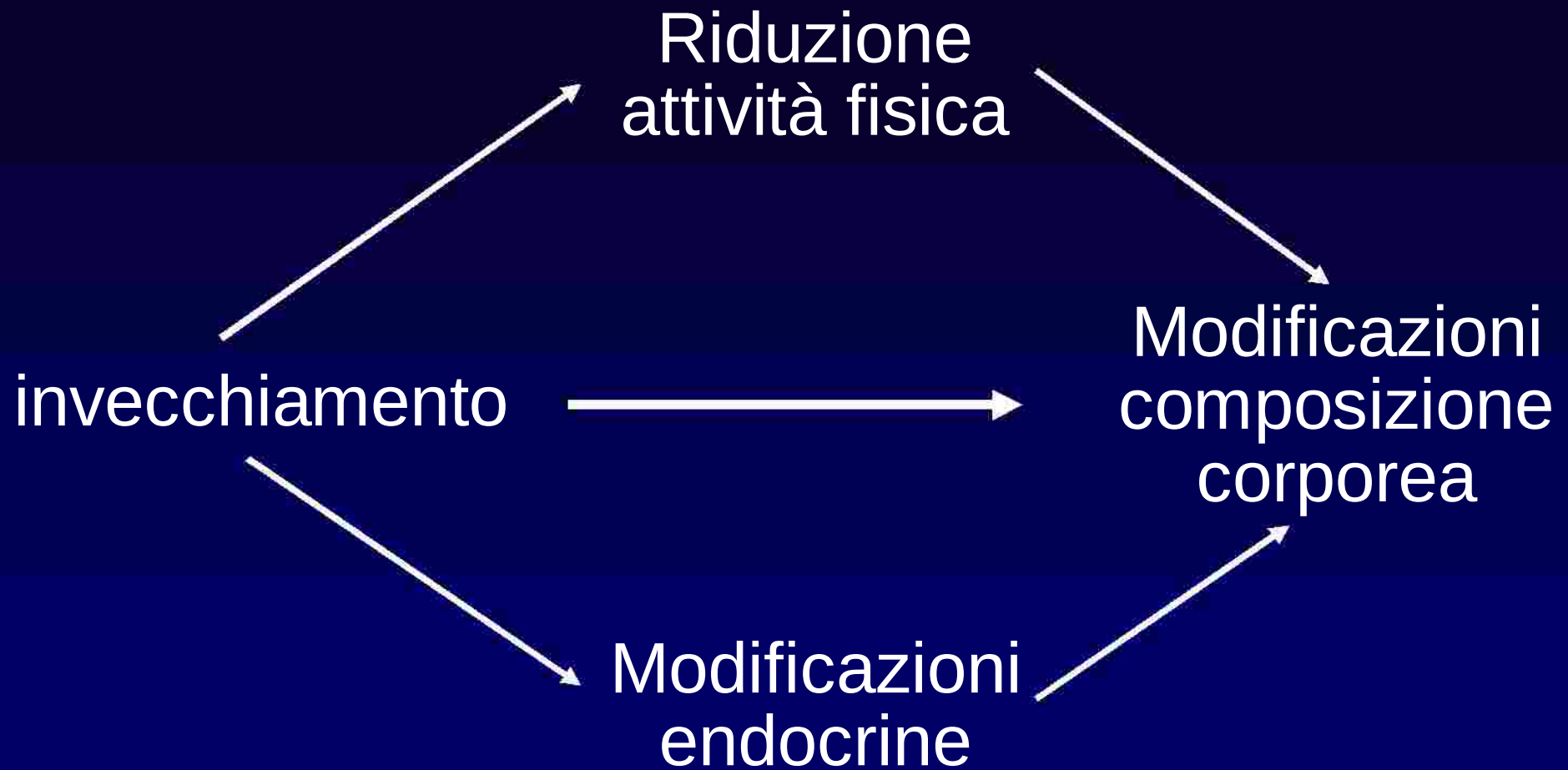


Predisposizione a:

- cadute
- fratture
- difficoltà nelle attività quotidiane
- perdita di autonomia

Principali cause di perdita di forza muscolare nell'anziano

- effetti dell'invecchiamento su fibre muscolari e nervose
- osteoartriti
- malattie croniche disabilitanti
- stile di vita sedentario



Implicazioni delle modificazioni della composizione corporea nell'anziano

- - massa muscolare →
 - riduzione forza muscolare
 - riduzione autonomia
 - rischio cadute
 - riduzione sensib. insulinica
- - massa grassa → profilo metabolico aterogeno
- - densità minerale ossea → fratture → disabilità

Terapia
comportamentale

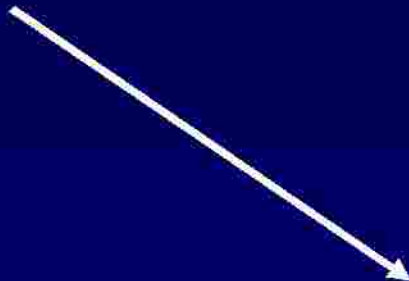
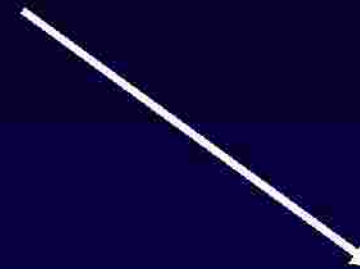
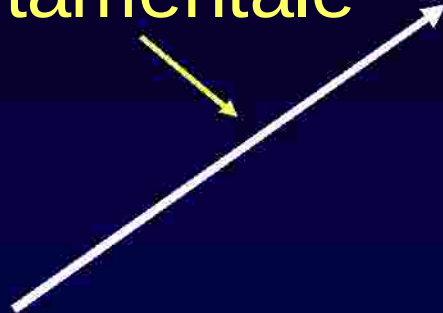
Riduzione
attività fisica

invecchiamento

Modificazioni
composizione
corporea

Modificazioni
endocrine

Terapia
sostitutiva(?)



Attività fisica nell'anziano

- strumento fondamentale nella prevenzione della fragilità senile
- difficile da implementare
 - necessità di supervisione (personalizzata)
 - necessità di spazi attrezzati
 - problemi di motivazione (drop-out frequenti)
 - limitazioni individuali

Modificazioni endocrine nell'anziano

- patologiche
- para-fisiologiche

Modificazioni endocrine **patologiche** molto frequenti nell'anziano

- alterazioni tolleranza ai carboidrati
(spesso misconosciute o trascurate)
- disfunzioni tiroidee

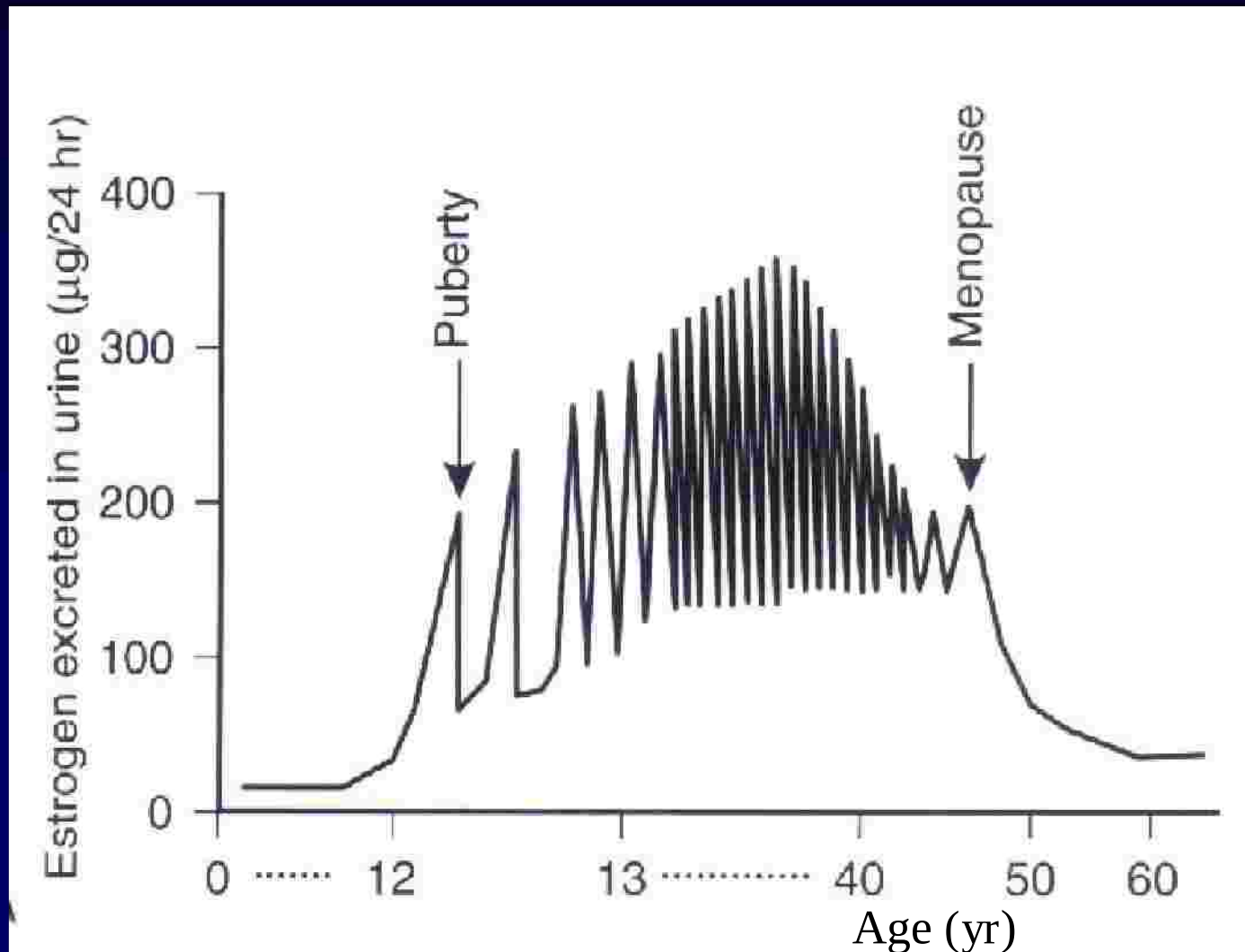
Meccanismi dell'alterata tolleranza ai carboidrati dell'anziano

- alterazioni β -cellulari
- riduzione massa muscolare
- modificazioni della sensibilità all'insulina nelle cellule bersaglio
 - dieta
 - riduzione attività fisica
 - aumento grasso addominale
 - altro

Modificazioni endocrine (para)fisiologiche nell'anziano

- ♀ ridotta secrezione estradiolo (menopausa)
- ♂ ridotta secrezione gonadotropine e testosterone (andropausa)
- ridotta secrezione DHEA (adrenopausa)
- ridotta secrezione GH/IGF-1 (somatopausa)
- ridotta conversione T4 → T3

Andamento della secrezione estrogenica nell'arco di vita di una donna



Alterazioni principali associate alla menopausa

Effetti benefici HRT

- disturbi vasomotori	+
- abbassamento tono dell'umore	(+?)
- disturbi vaginali e urinari	+
- modificazioni somatiche	(+?)
- riduzione capacità fisica	(+?)
- declino cognitivo	(+?)
- aumentato rischio osteoporosi	+/-
- aumentato rischio CV (perdita effetto protettivo sesso femminile)	(-?)
- aumentato rischio tumori mammari	-
- aumentato rischio tumori intestinali	+

Azioni degli ormoni sessuali con implicazioni sulla funzione muscolare

Androgeni

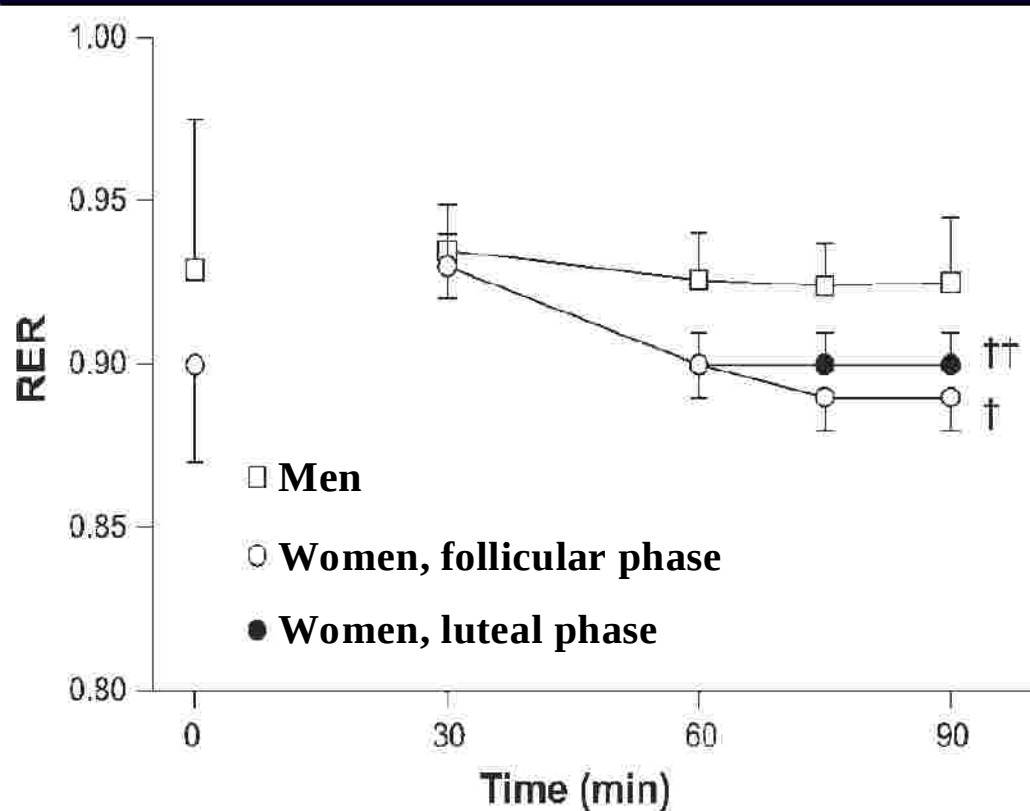
- Effetti su massa muscolare e adiposa
- Effetti sulla forza
- Effetti metabolici (stimolo sintesi proteica muscolare)
- Effetti sul miocardio e vascolari

Estrogeni

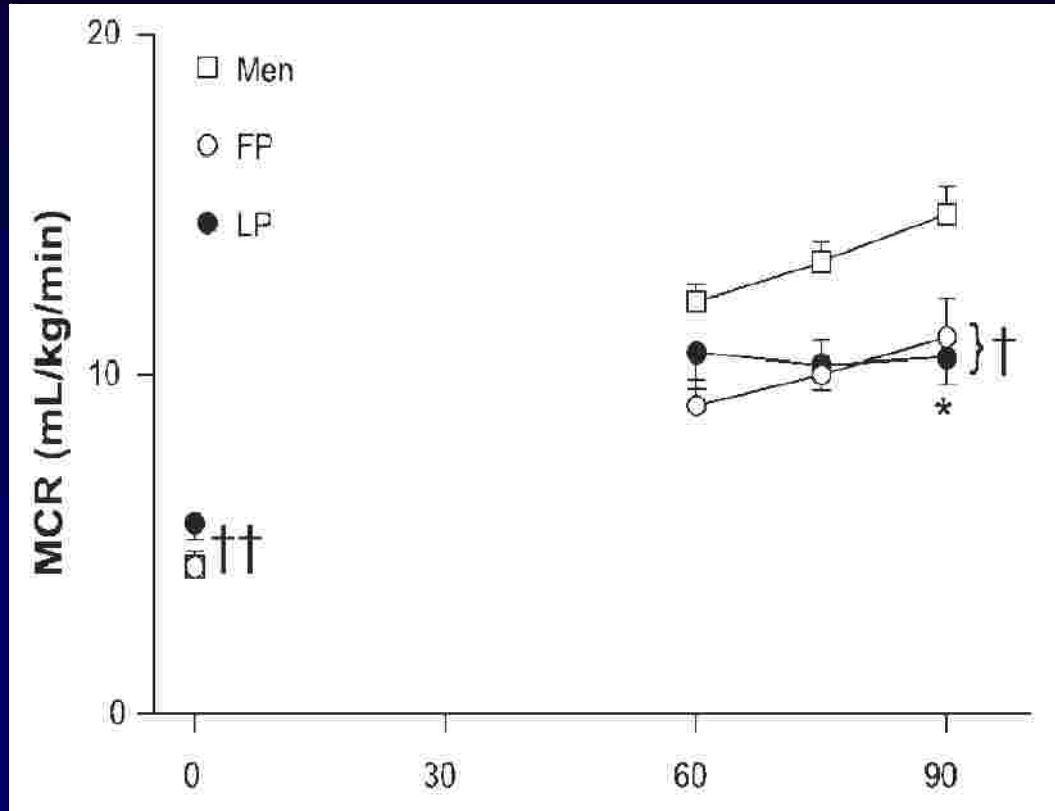
- Effetti su massa muscolare e adiposa
- Effetti sulla forza
- Effetti metabolici (utilizzo preferenziale FFA come substrato energetico; progesterone sembra avere effetto opposto)
- Effetti sul miocardio e vascolari

Respiratory quotient and glucose metabolic clearance rate during aerobic exercise in healthy young men and women

Respiratory quotient



Glucose metabolic clearance



* bike, 90 min at 65% $\text{VO}_{2\text{peak}}$

Problematiche nell'esplorazione degli effetti della terapia sostitutiva nell'ipogonadismo femminile

- Molto difficile mimare la fisiologia endocrina ovarica
 - secrezione ormonale variabile nel corso del ciclo
 - ormoni naturali spesso diversi da quelli usati in HRT
- Nelle donne giovani frequente ricorso ai contraccettivi orali
 - dosi ormonali sovrafisiologiche
 - differenze fra le varie formulazioni

HRT effects on muscle mass in postmenopausal women

Study Group and Year	Subjects	Intervention	Duration/Dose	Outcomes
Ronkainen et al. (60)	13 postmenopausal twin pairs discordant for HT	• E₂ only (<i>n</i> = 5) • E₂ + progesterone (<i>n</i> = 6) • Tibolone (<i>n</i> = 4)	• 1–2 mg E₂ daily • 1–2 mg E₂ daily • Tibolone 2.5 mg daily • Average HT duration 6.9 ± 4.1 yr	• Women on HT had nonsignificantly (6%) greater thigh muscle CSA • significantly greater (13%) relative muscle area in HT users
Sorenson et al. (74)	16 postmenopausal women 55 ± 3 yr	• Half of subjects placed on HT or placebo for 12 wk • Washout 12 wk • Cross-over treatment for another 12 wk	• 4 mg E₂ for 22 days, 1 mg E₂ for 6 days • 1 mg norethisterone acetate for 10 days/mo	• Placebo group lost significant (0.996 ± 1.58 kg) lean body mass • HT group gained significant (0.347 ± 0.858 kg) lean body mass
Qaisar et al. (57)	13 postmenopausal twin pairs discordant for HT	• see Ronkainen et al.	• see Ronkainen et al.	• Vastus lateralis single fiber CSA not different between twin pairs
Taaffe et al. (81)	51 postmenopausal women 50–57 yr	• HT; <i>n</i> = 14 • Resistance exercise; <i>n</i> = 12 • HT + Exercise; <i>n</i> = 10	• 1–2 mg E₂ • 1 mg norethisterone	• All 3 treatment groups significantly increased lean body mass • Quadriceps and posterior thigh CSA significantly increased in HT and HT + Exercise groups
Widrick et al. (92)	17 postmenopausal women 45–54 yr	Control; <i>n</i> = 15 • 8 women on HT • 9 women no HT	• Daily for 1 yr • 24 ± 5 mo	• Single fiber CSA of type I and type II quadriceps fibers not different between groups
Skelton et al. (73)	102 women 5–15 yr postmenopause	• 50 women on HT • 52 women no HT	• 6–12 mo	• Hand thickness at adductor pollicis not different between groups
Sipila et al. (71)	80 postmenopausal women 50–57 yr	• 20 women in each of exercise, HT, exercise + HT, control groups • Exercise = resistance and circuit training	• 12 mo	• Quadriceps CSA significantly increased in exercise and exercise HT groups • Lower leg CSA significantly greater in exercise + HT than exercise alone

CSA, cross-sectional area; E₂, estradiol, HT, hormone therapy.

Comparison of muscle composition (cross-sectional area and density, by CT) and function in HRT users and nonusers (Health ABC Study; age 70-79 yr)

TABLE 2. Mid thigh muscle composition, muscle strength, and physical function in current nonusers and users of estrogen replacement.

Characteristic	Non-ERT (N = 581)*	ERT (N = 259)*	P Value
Muscle composition			
Quadriceps CSA (cm ²)	39.0 ± 0.2	40.3 ± 0.3	0.001
Hamstrings CSA (cm ²)	21.3 ± 0.1	21.3 ± 0.2	0.998
Quadriceps attenuation (HU)	39.4 ± 0.2	40.4 ± 0.3	0.029
Hamstrings attenuation (HU)	27.4 ± 0.3	28.0 ± 0.5	0.269
Intermuscular fat (cm ²)	8.8 ± 0.1	8.7 ± 0.2	0.860
Subcutaneous fat (cm ²)	96.6 ± 1.1	96.8 ± 1.6	0.976
Muscle strength			
Summed hand grip (kg)	44.1 ± 0.4	45.6 ± 0.6	0.022
Knee extensor torque (N·m)	77.7 ± 0.8	80.1 ± 1.2	0.093
Specific torque (N·m·cm ⁻²)	1.98 ± 0.02	1.97 ± 0.03	0.693
Physical function (0-4)*	2.18 ± 0.02	2.15 ± 0.03	0.371

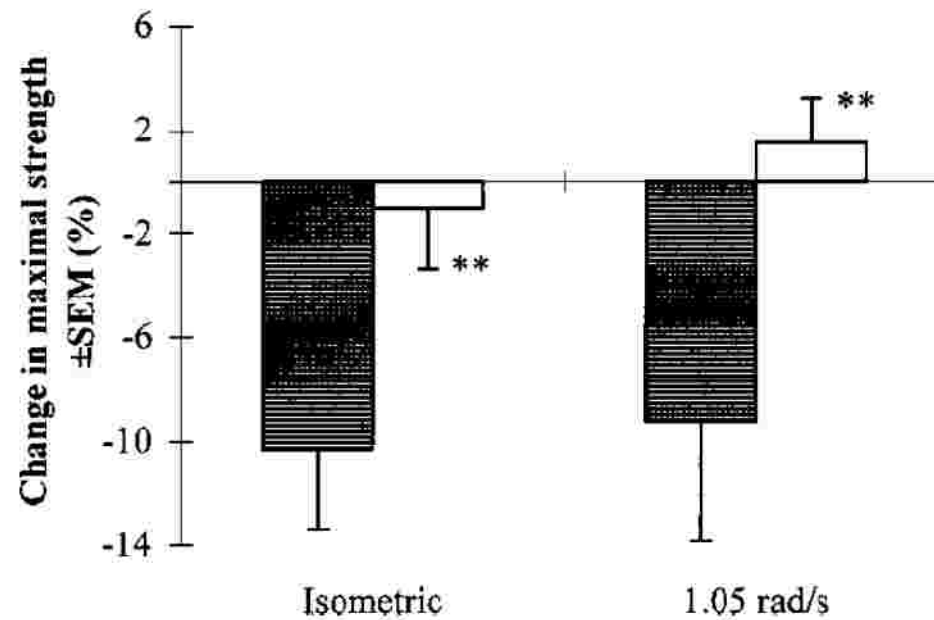
*Numbers may vary slightly based on missing values (see Methods section).
Values are the mean ± SE, adjusted for age, height, weight, clinic site, education, smoking, self-reported health status, pulmonary disease, arthritis, diabetes, coronary heart disease, stroke, peripheral vascular disease, weight training in past year, physical activity, corticosteroids, and ACE inhibitors usage.

*Health ABC physical function summary scale (including 6-m walk and narrow walk speed, repeated chair stands, and standing balance).

Taaffe et al, Med Sci Sports Exerc 2005

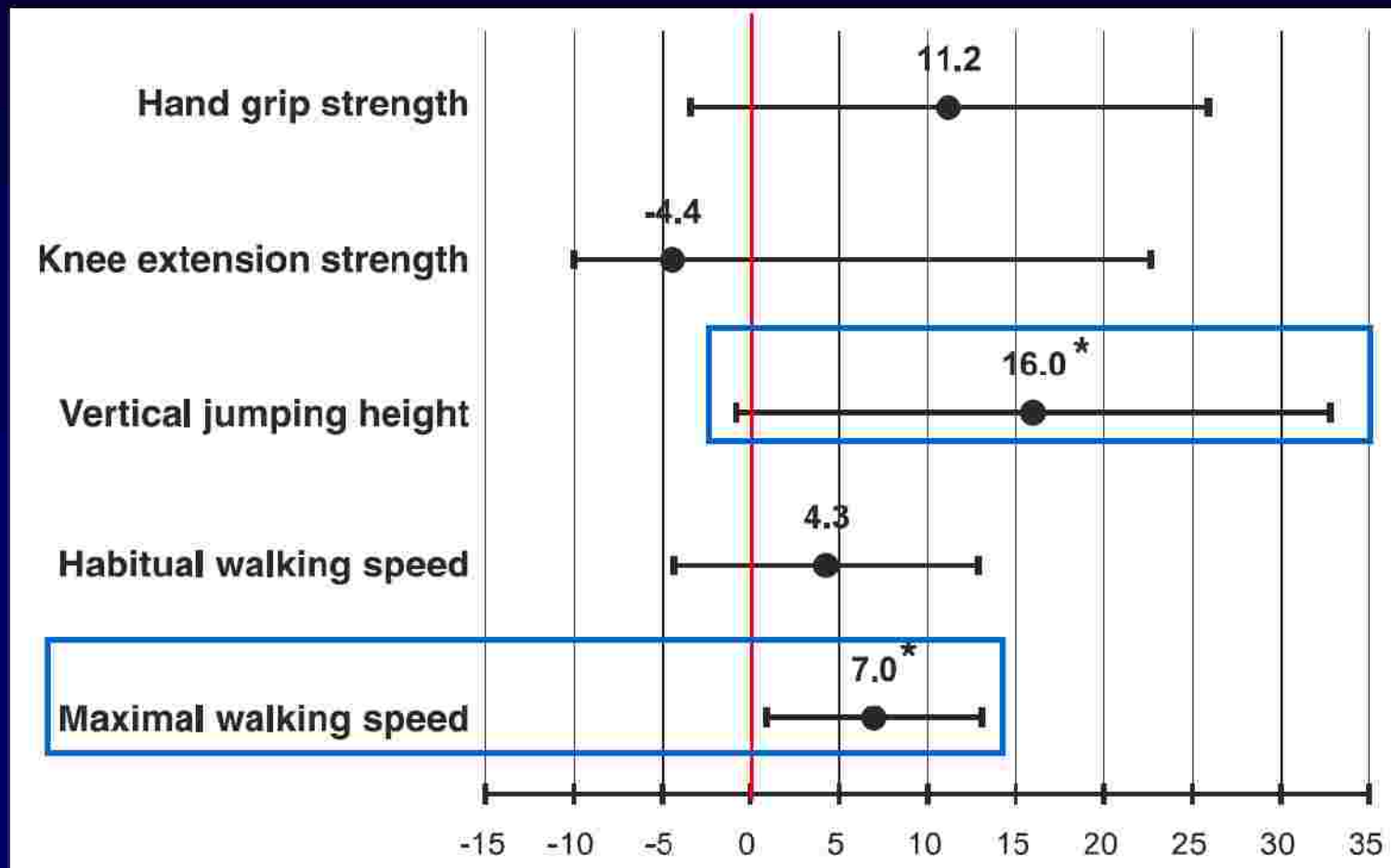
Changes in maximal isometric and dynamic strength after 39 wk in early postmenopausal women with or without HRT (n=21, sedentary)

HRT -
HRT +



Muscle performance in monozygotic twin pairs of postmenopausal women discordant for long-term HRT use (n=30, age 54-62 yr)

Mean and 95% CI of intrapair % difference (user-nonuser)



Effects of HRT and/or exercise (high-impact training) for 1 yr on muscle mass and function in early postmenopausal women

Group	Quad muscles* (cm ²)	Post muscles* (cm ²)	KES (Nm)	VJH (cm)	RS (m s ⁻¹)
HRT (n = 14)					
Baseline	44.9 ± 7.8	44.3 ± 6.1	465.9 ± 64.4	15.2 ± 2.8	4.9 ± 0.6
1 year	47.5 ± 7.0	47.3 ± 5.9	472.4 ± 56.5	16.2 ± 3.2	5.1 ± 0.6
Ex (n = 12)					
Baseline	46.9 ± 6.9	41.8 ± 5.4	461.3 ± 89.9	16.6 ± 2.5	4.9 ± 0.5
1 year	47.8 ± 6.6	44.3 ± 5.9	483.7 ± 53.6	17.6 ± 3.0	5.1 ± 0.5
ExHRT (n = 10)					
Baseline	45.7 ± 6.7	43.2 ± 6.2	457.8 ± 106.7	16.3 ± 2.8	5.0 ± 0.4
1 year	48.9 ± 7.3	47.8 ± 6.7	496.5 ± 114.3	19.1 ± 4.1	5.4 ± 0.4
Co (n = 15)*					
Baseline	46.4 ± 7.5	47.1 ± 6.0	447.5 ± 100.1	16.4 ± 3.5	4.8 ± 0.5
1 year	46.6 ± 6.9	48.1 ± 5.8	425.8 ± 88.1	15.6 ± 3.2	4.9 ± 0.5
ANOVA (P)					
Group	0.970	0.274	0.519	0.331	0.393
Time	<0.001	<0.001	0.250	0.005	<0.001
Interaction	<0.001	0.004	0.171	0.005	0.008
Contrasts					
HRT versus Co	<0.001	0.020		0.043	0.035
Ex versus Co	0.220	0.101		0.054	0.066
ExHRT versus Co	<0.001	<0.001		<0.001	0.001
HRT versus Ex	0.007	0.531		0.985	0.886
Ex versus ExHRT	0.001	0.037		0.080	0.107
HRT versus ExHRT	0.332	0.111		0.073	0.117

* No exercise + placebo

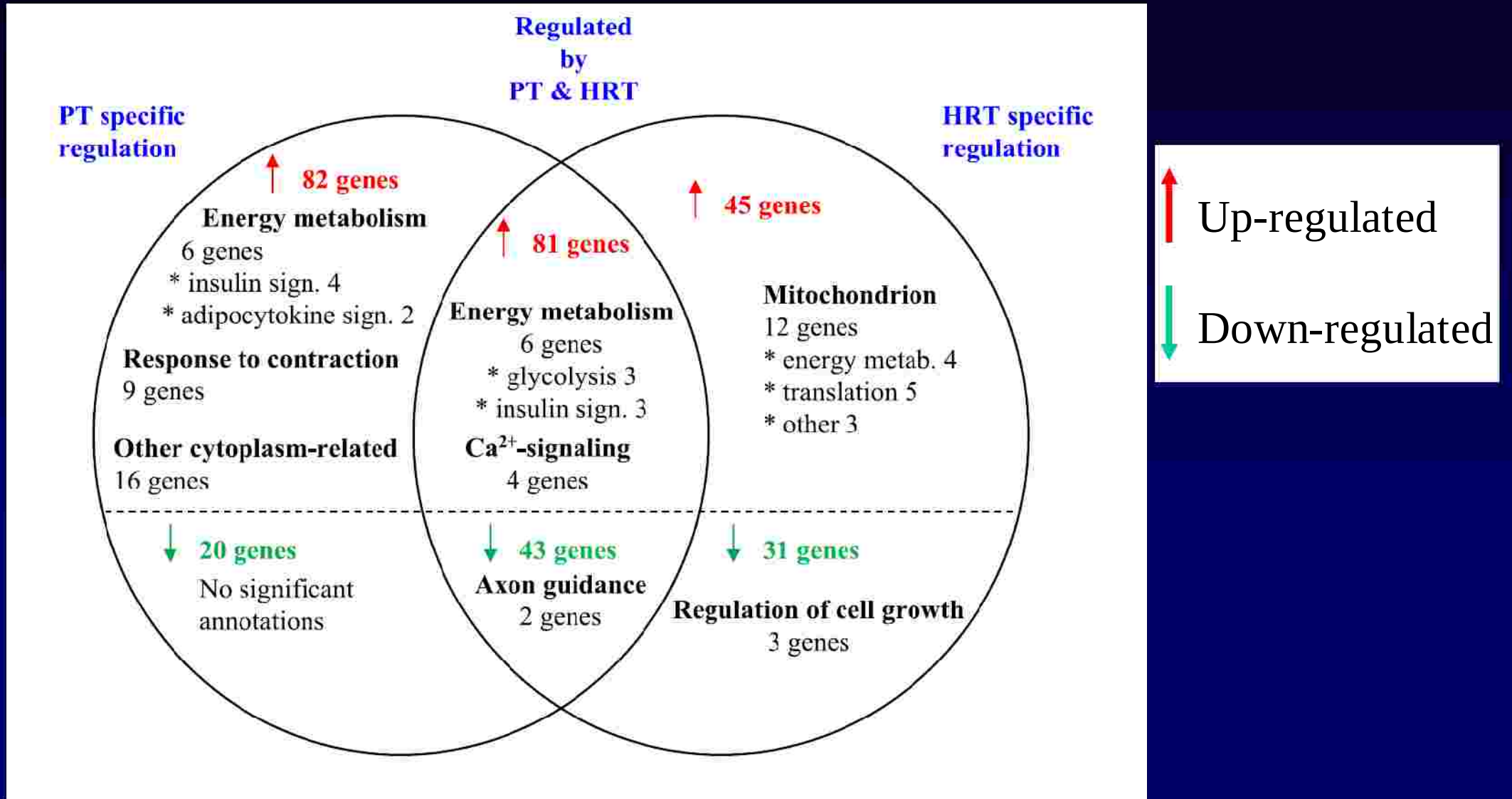
Cross-sectional area of mid-thigh muscles (by CT)

KES: Knee extension torque

VJH: Vertical jumping height

RS: running speed over 20 m

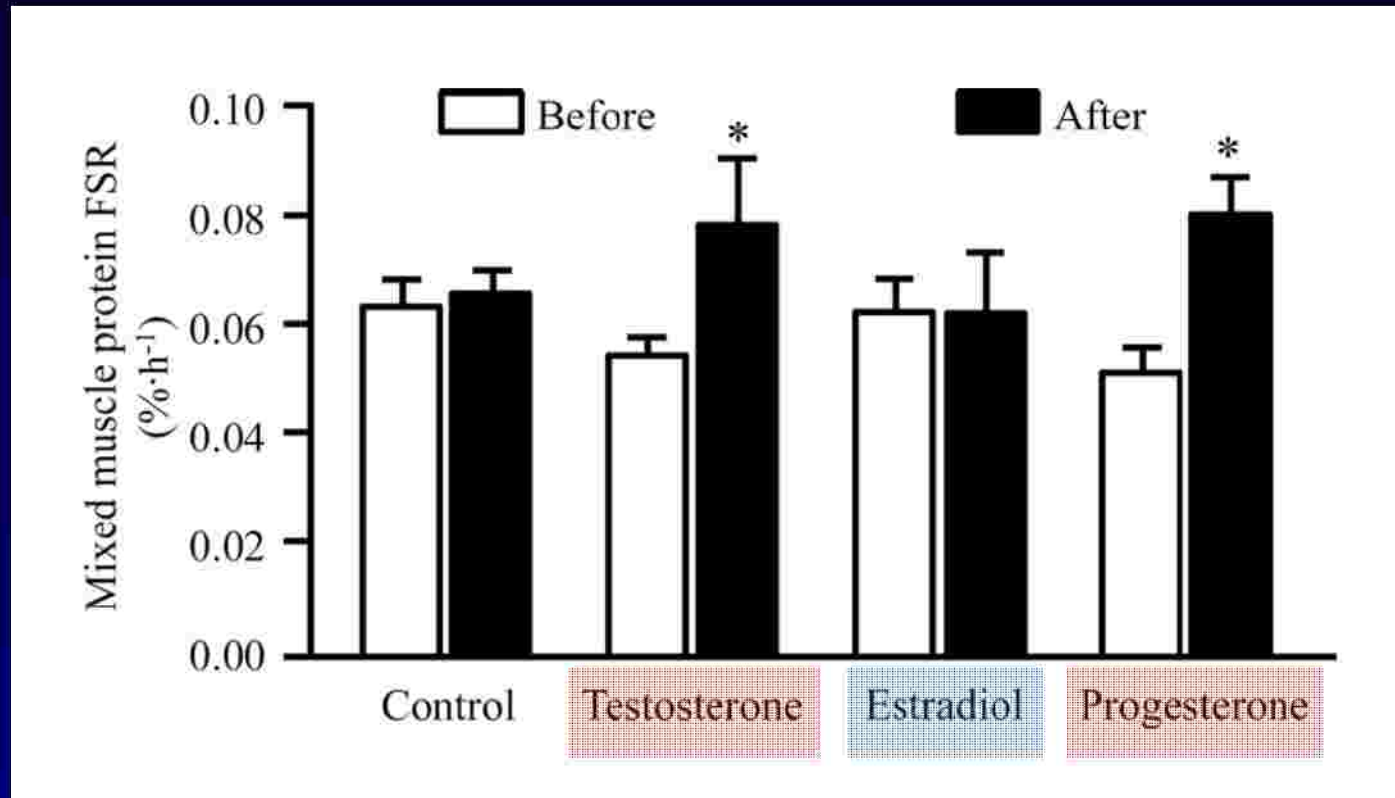
Effects of HRT and/or high-impact physical training for 1 yr on muscle gene expression* in early postmenopausal women



* Microarray platform with over 24,000 probes

Pöllänen et al, Age 2010

Effect of hormone treatment* for 1-3 months on basal muscle protein synthesis rate in post-menopausal women



- * Testosterone for 3 wk, serum levels in the hyperandrogenemic range
- Estradiol for 3 months, serum levels in the follicular phase range
- Progesterone for 3 months, serum levels in the luteal phase range

Modificazioni endocrine (para)fisiologiche nell'anziano

- F - ridotta secrezione estradiolo (menopausa)
- M - ridotta secrezione gonadotropine e testosterone (**andropausa**)
- ridotta secrezione DHEA (adrenopausa)
- ridotta secrezione GH/IGF-1 (somatopausa)
- ridotta conversione T4 ® T3

sintesi androgenica

attivazione

interazione
con il
recettore

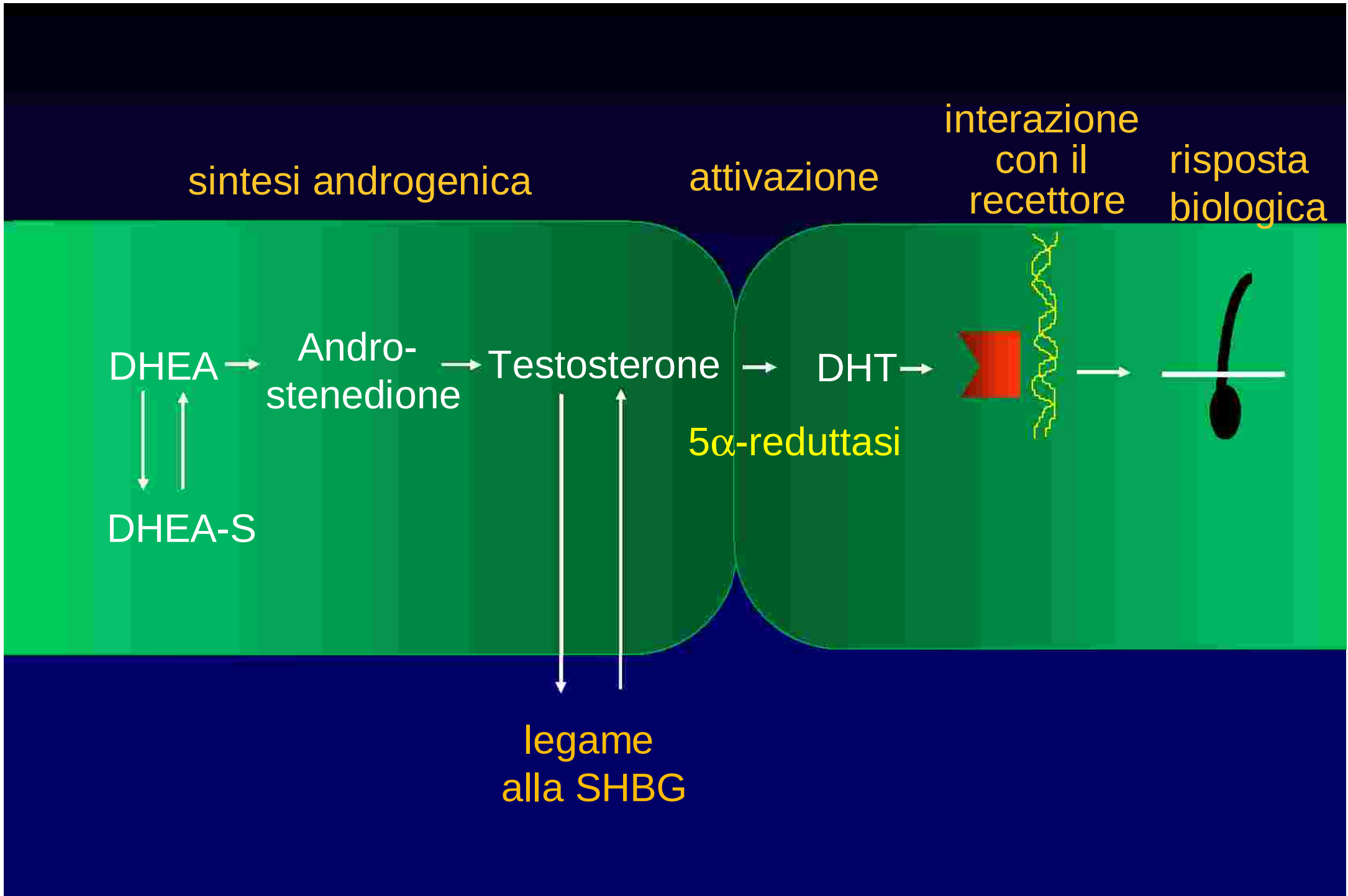
risposta
biologica

DHEA → Andro-
stenedione → Testosterone → DHT →

DHEA-S

5 α -reduttasi

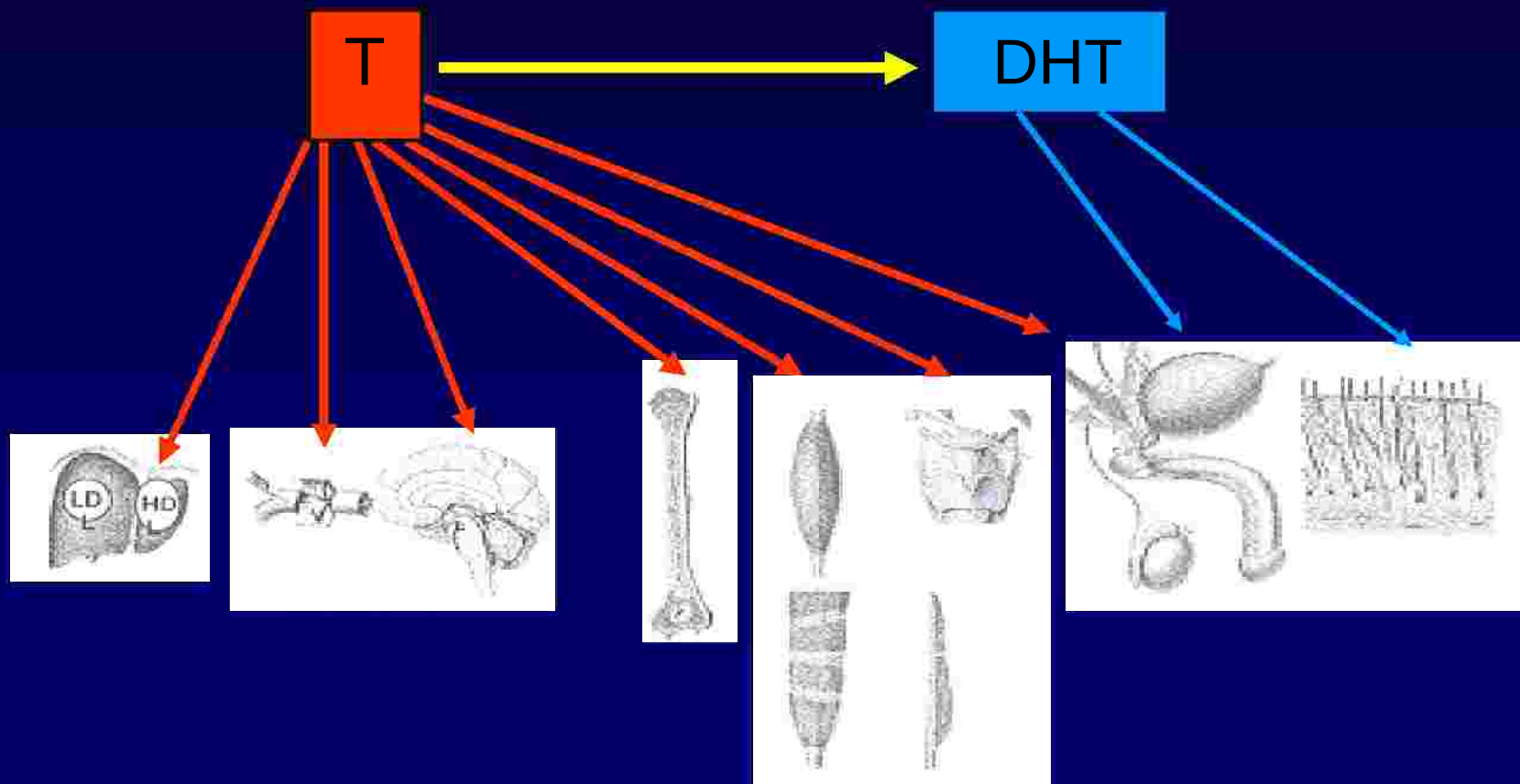
legame
alla SHBG



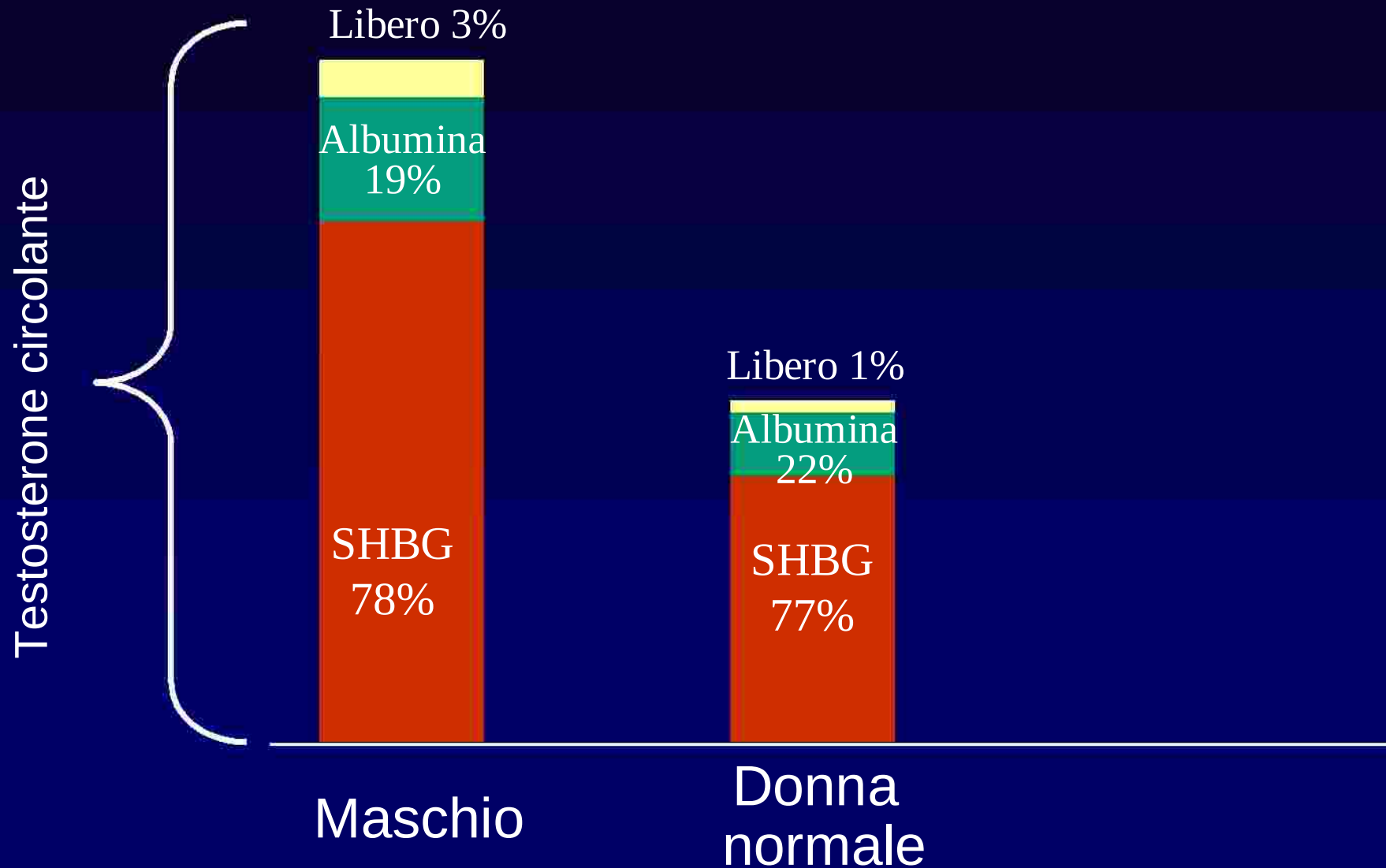
Potenza biologica dei principali androgeni

Diidrotestosterone (DHT)	150-200%
Testosterone	100%
Androstanediolo	65%
Androstenedione	25%
Androsterone	10%
DHEA	10%

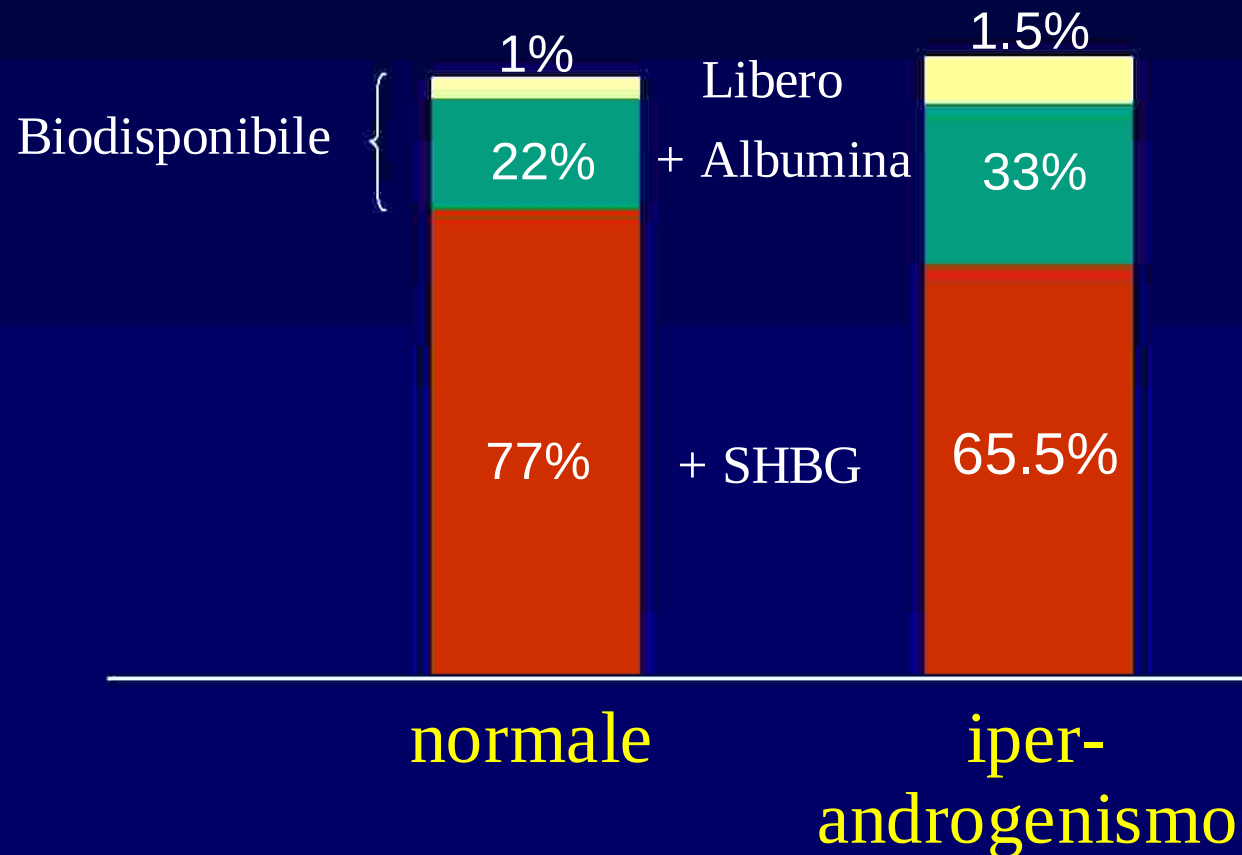
TESSUTI BERSAGLIO DI TESTOSTERONE E DI-IDROTESTOSTERONE



Frazioni del testosterone circolanti



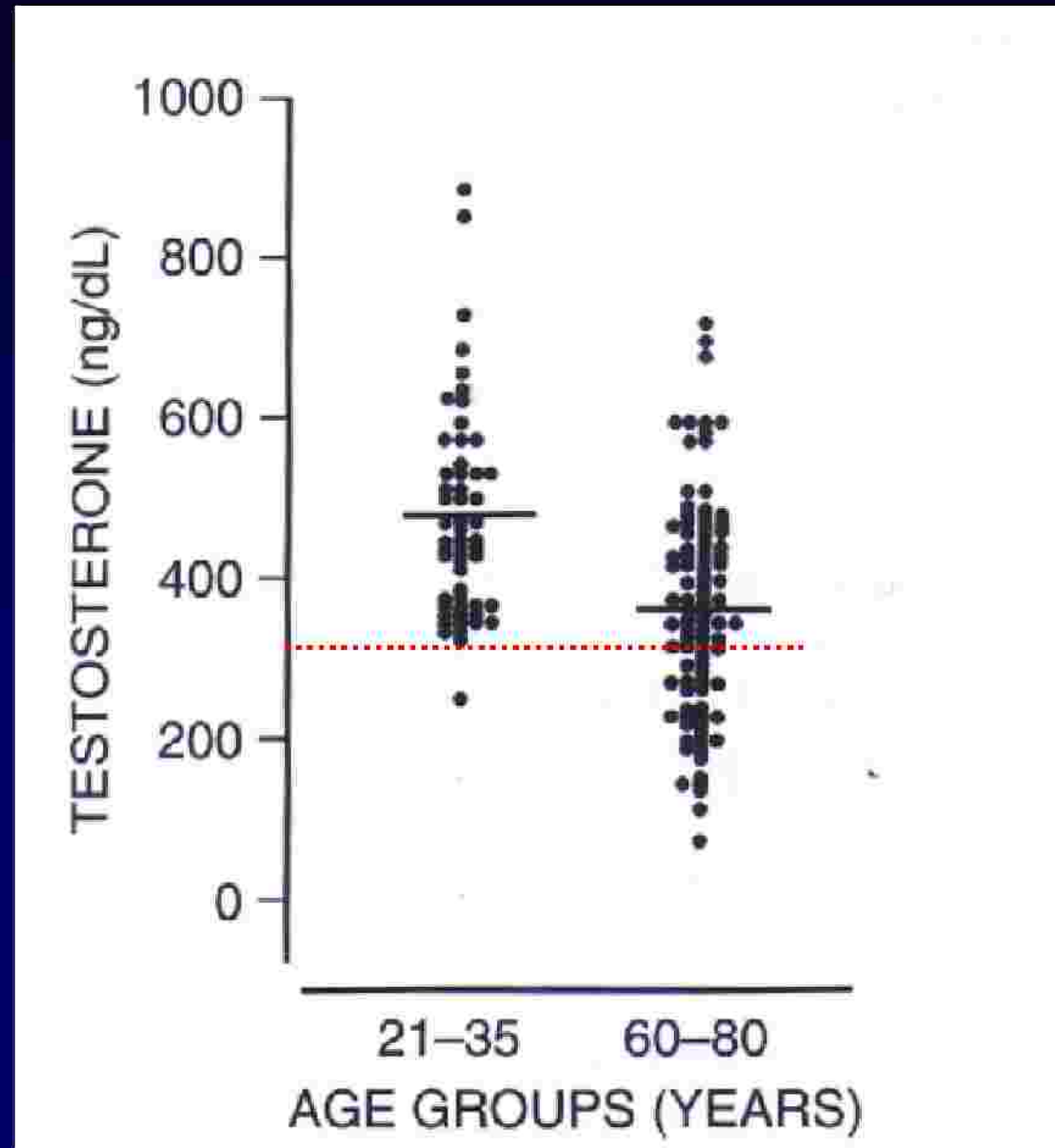
Frazioni del testosterone circolante nella donna



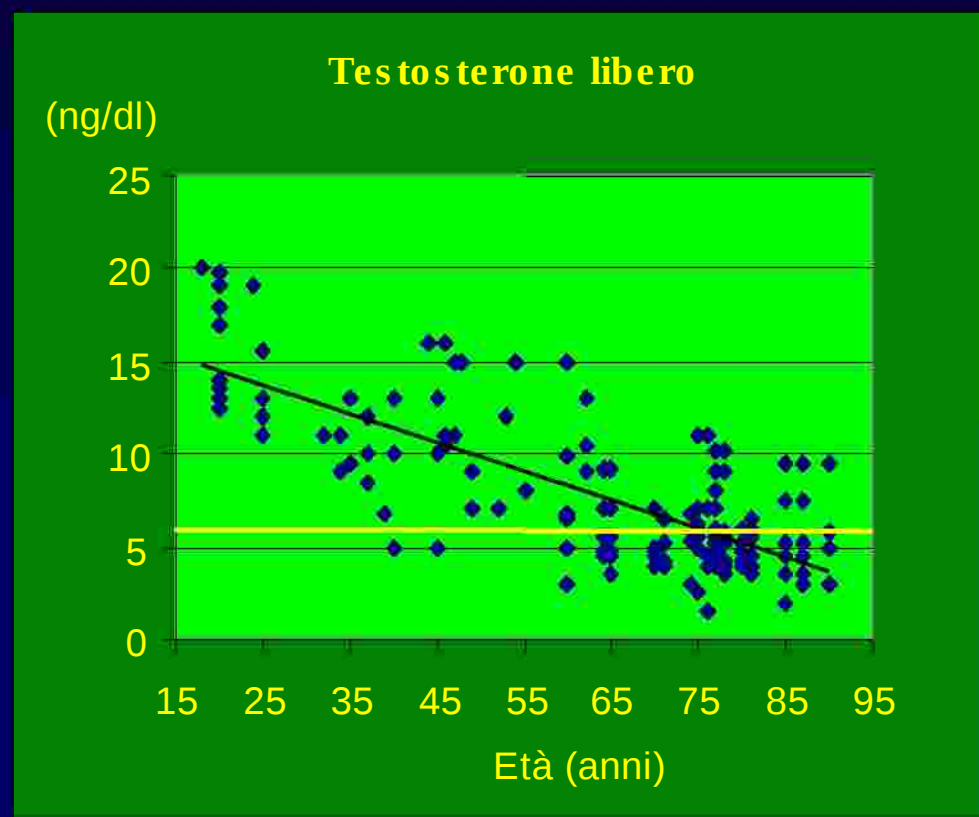
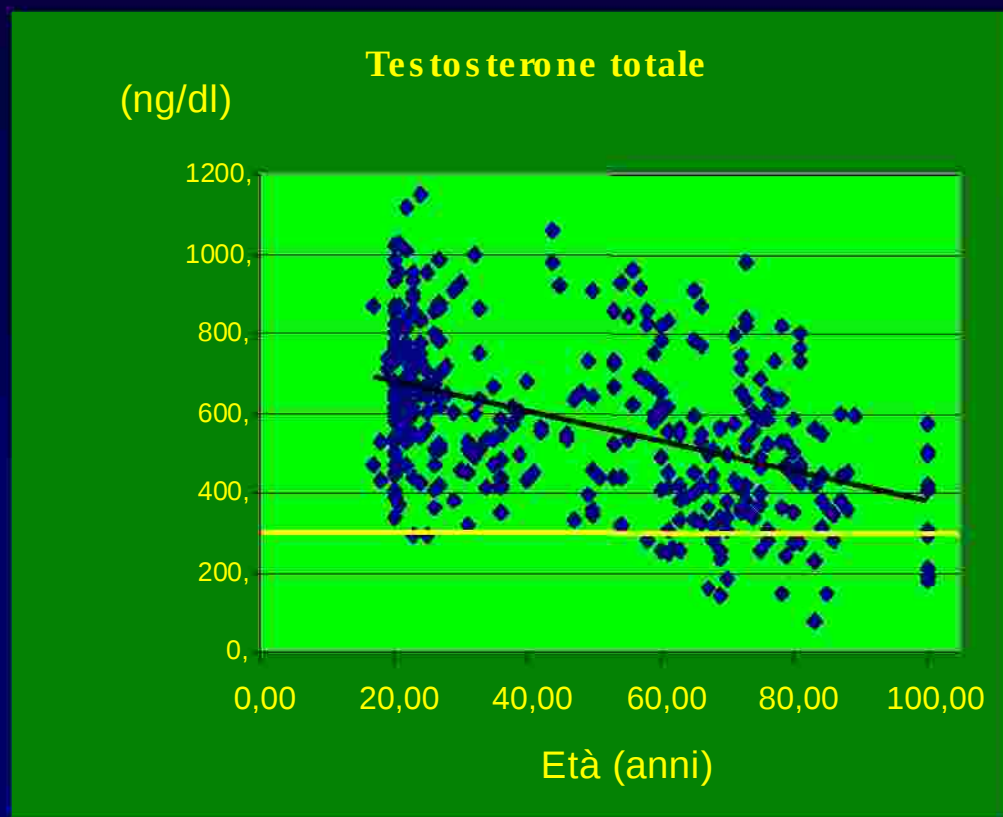
Modificazioni caratteristiche dell'andropausa

- riduzione graduale del testosterone
- riduzione (di minor entità) della SHBG

Livelli di testosterone totale nel maschio giovane e anziano



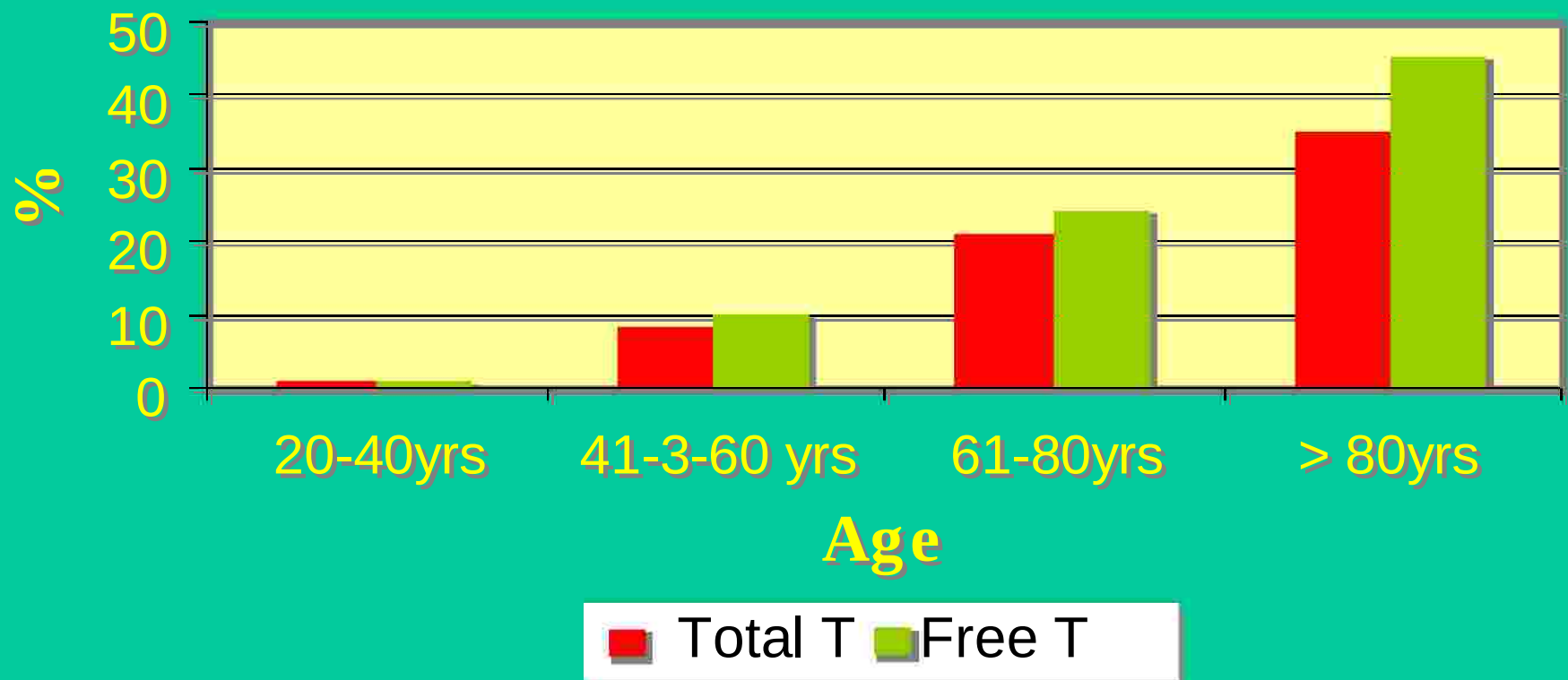
LIVELLI DI TESTOSTERONE TOTALE E LIBERO IN FUNZIONE DELL'ETA' NELL'UOMO NORMALE



Veurmeulen A 1996; Kaufman JM & Vermeulen A 2005

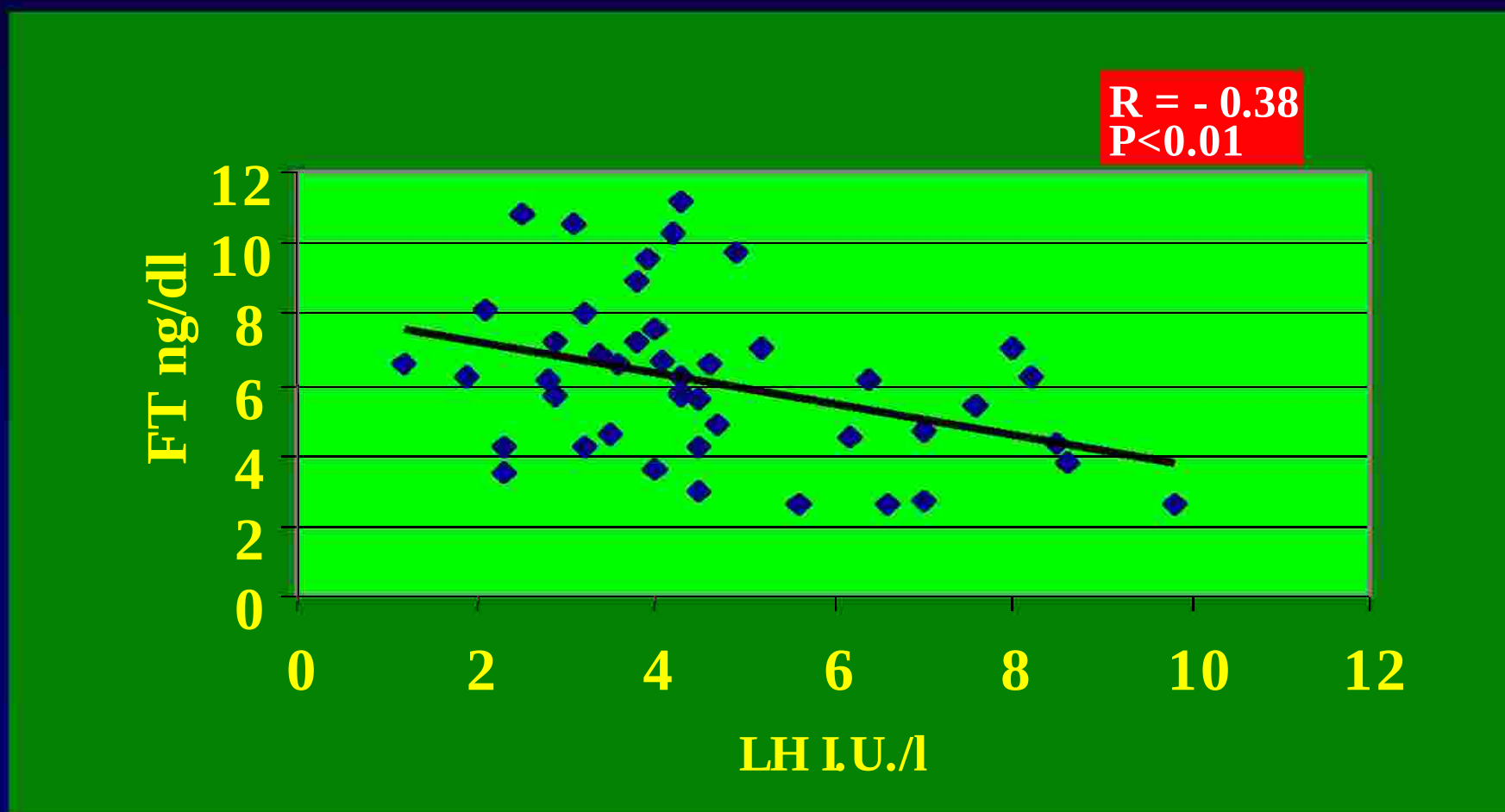
PREVALENZA DI RIDOTTI LIVELLI DI TESTOSTERONE IN FUNZIONE DELL'ETA'

(Kaufman JM & Vermeulen A Endocr. Rev.,2005)



CORRELAZIONE FRA FT ED LH NELL'ANZIANO

(Kaufman JM., & Vermeulen A.,2005)

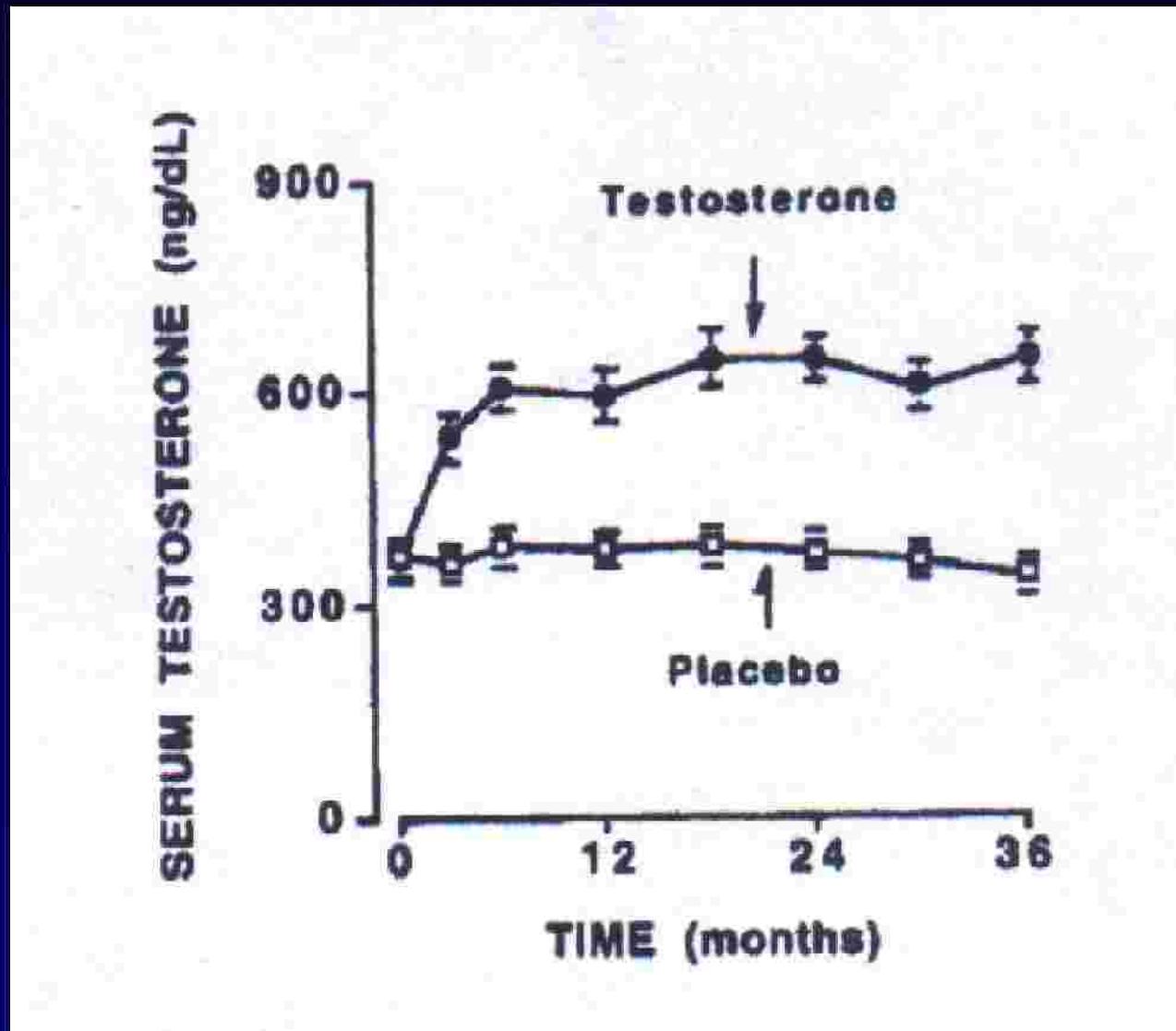


Conseguenze dell'ipogonadismo nel maschio

- disturbi vasomotori
- riduzione libido
- abbassamento tono dell'umore, difficoltà di concentrazione
- perdita massa e forza muscolare
- perdita massa ossea e aumento rischio fratture
- aumento massa grassa
- riduzione sensibilità insulinica

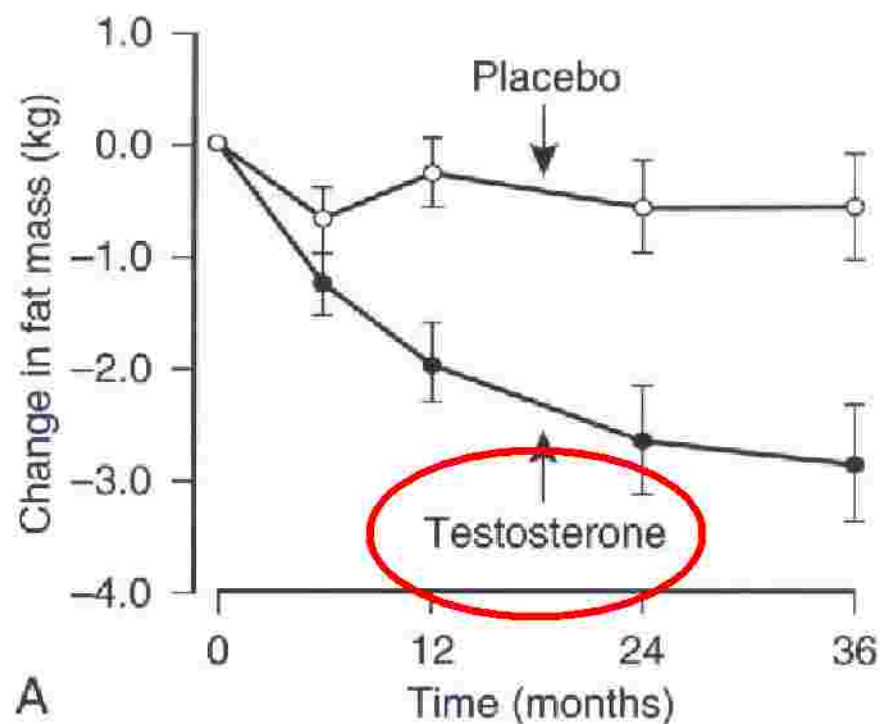
Molti di questi fenomeni riproducono quanto avviene nell'invecchiamento

Livelli di testosterone totale in anziani trattati con basse dosi di testosterone o placebo

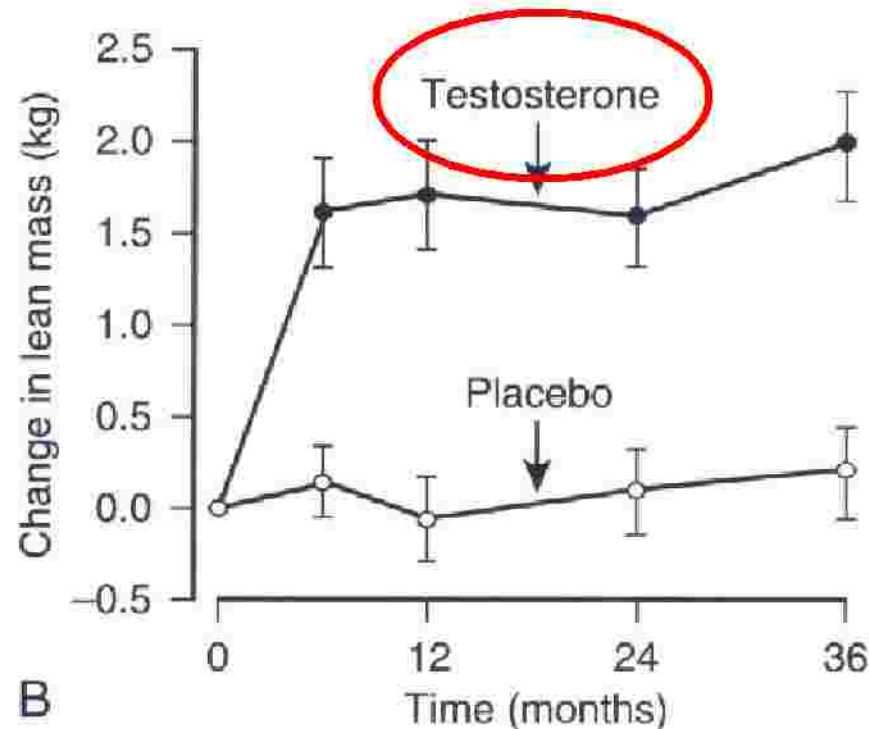


Composizione corporea in anziani trattati con basse dosi di testosterone o placebo

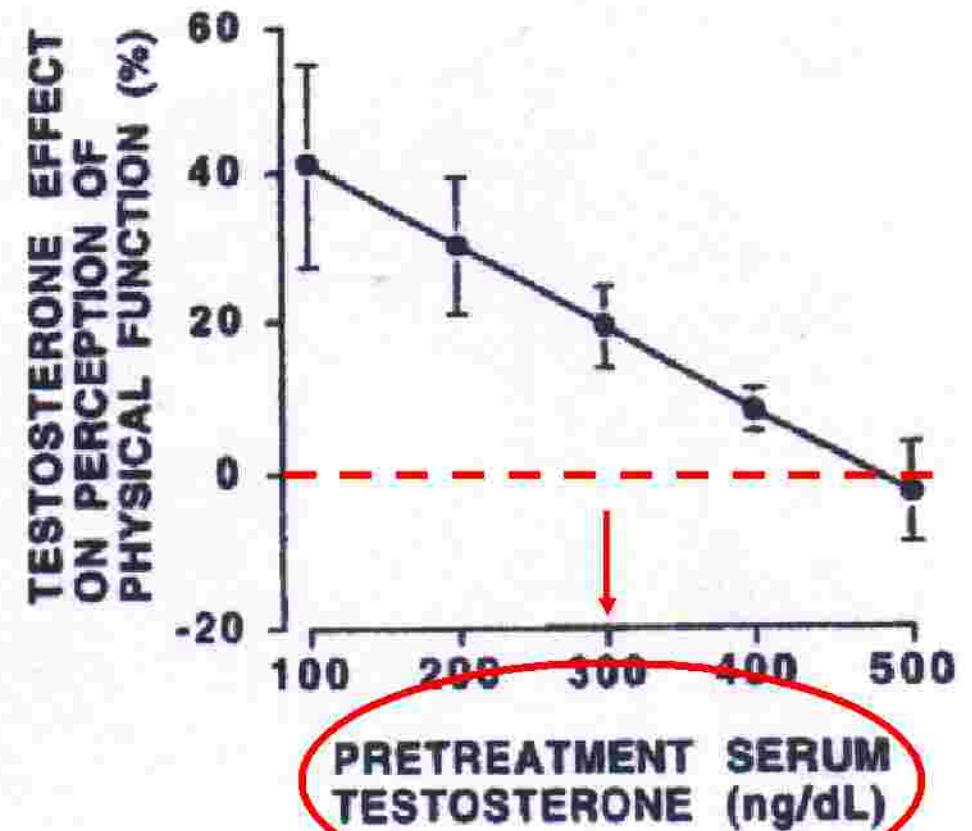
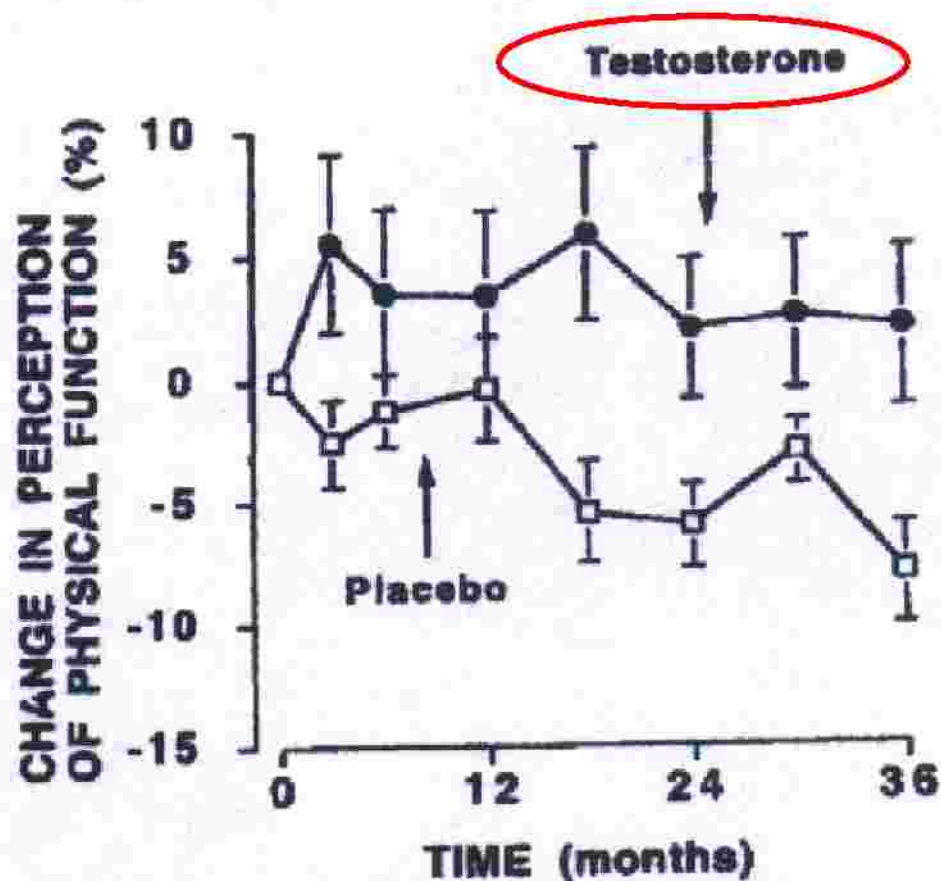
massa grassa



massa magra



Percezione della capacità fisica e relazione fra livelli basali di testosterone ed effetto della terapia in anziani trattati con basse dosi di testosterone o placebo



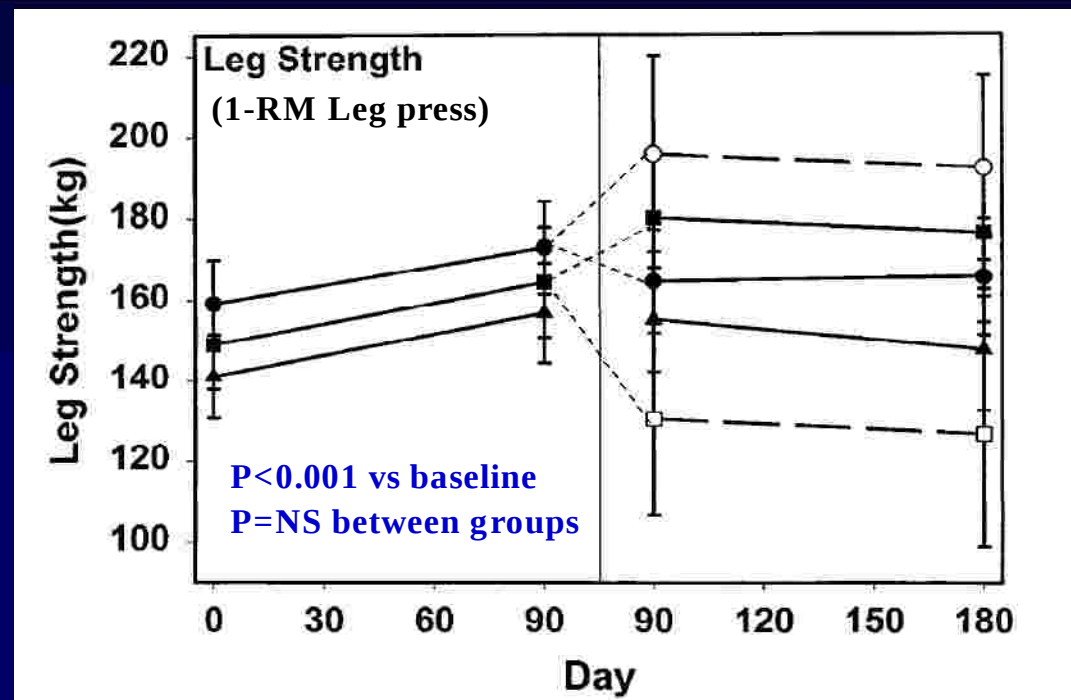
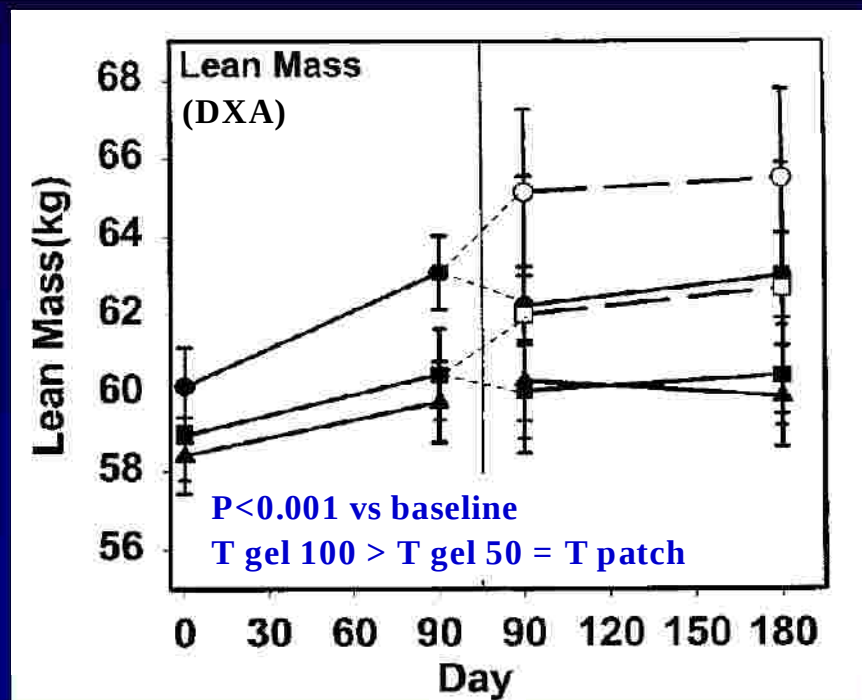
Variazioni della forza in anziani trattati con basse dosi di testosterone o placebo

Parameter	Placebo treatment	Testosterone treatment	<i>P</i>
	Change	Change	
Knee extension, 60°/s (ft lb)	-12.8 ± 17.6	-12.0 ± 13.5	0.9
Knee extension, 180°/s (ft lb)	-5.4 ± 14.0	-7.8 ± 12.5	0.4
Knee flexion, 60°/s (ft lb)	-4.9 ± 12.3	-5.9 ± 11.0	0.7
Knee flexion, 180°/s (ft lb)	-1.5 ± 9.7	-1.9 ± 9.2	0.8
Hand grip (ft lb)	-1.2 ± 6.3	-0.1 ± 7.1	0.4
Walking time (s)	0.1 ± 0.7	0.3 ± 1.1	0.4
No. of steps walked	0.4 ± 0.8	0.6 ± 1.3	0.4
Time to climb 15 stairs (s)	0.1 ± 2.0	0.6 ± 2.0	0.3

Effect of transdermal testosterone replacement on lean mass and muscle strength in hypogonadal men (n=227, age 19-68 yr)

Average T (nmol/L)	T patch	T gel (50 mg/day)		T gel (100 mg/day)	
Day 0	8.22 ± 0.55 ^a	8.22 ± 0.53		8.60 ± 0.55	
Day 90	14.46 ± 0.68	19.17 ± 1.06		27.46 ± 1.12	
↓					
	T patch	T gel 50	T gel 50→75 ^b	T gel 100→75 ^b	T gel 100
Day 180	14.14 ± 0.88	19.24 ± 1.18	15.60 ± 3.68	25.79 ± 2.55	24.72 ± 1.05

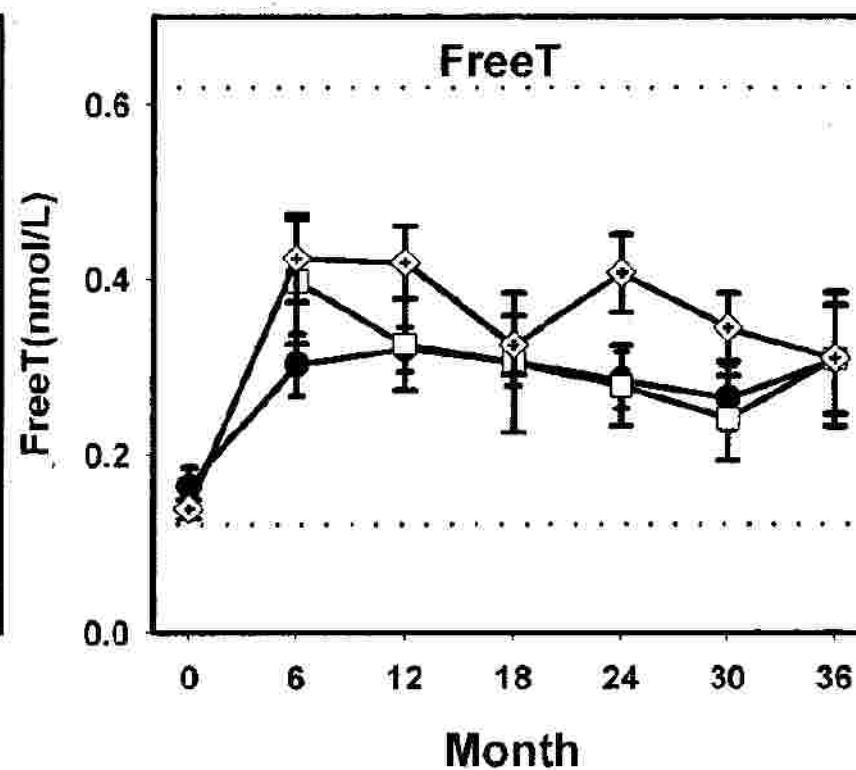
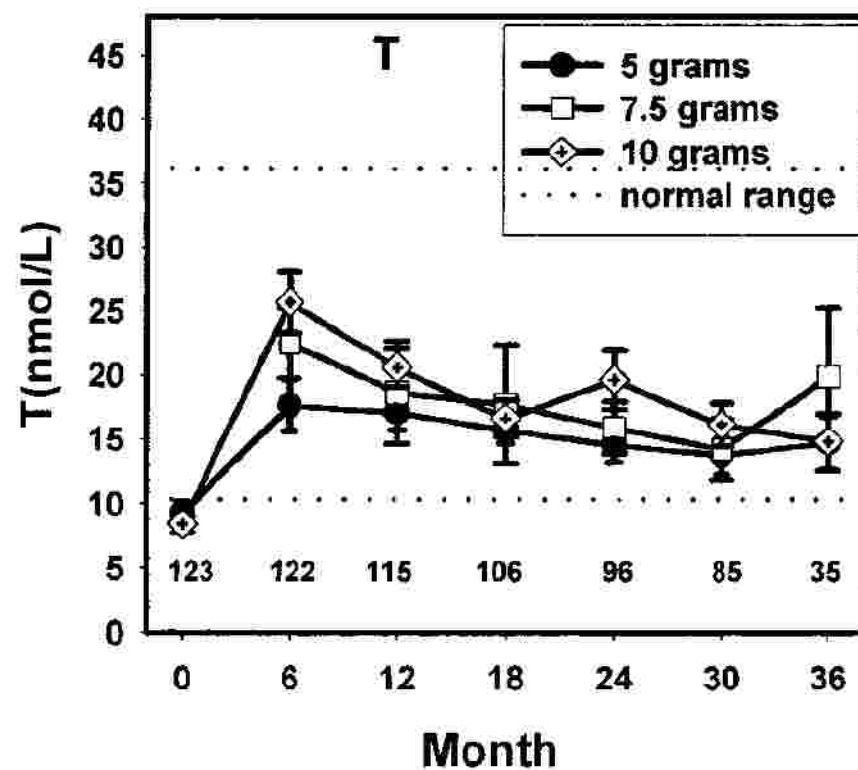
^a Mean ± SE.
^b In subjects receiving T gel, if serum T on day 60 is higher or lower than the normal range, the dose is adjusted downward from 100 mg to 75 mg/day or upward from 50 to 75 mg/day on day 91, respectively.



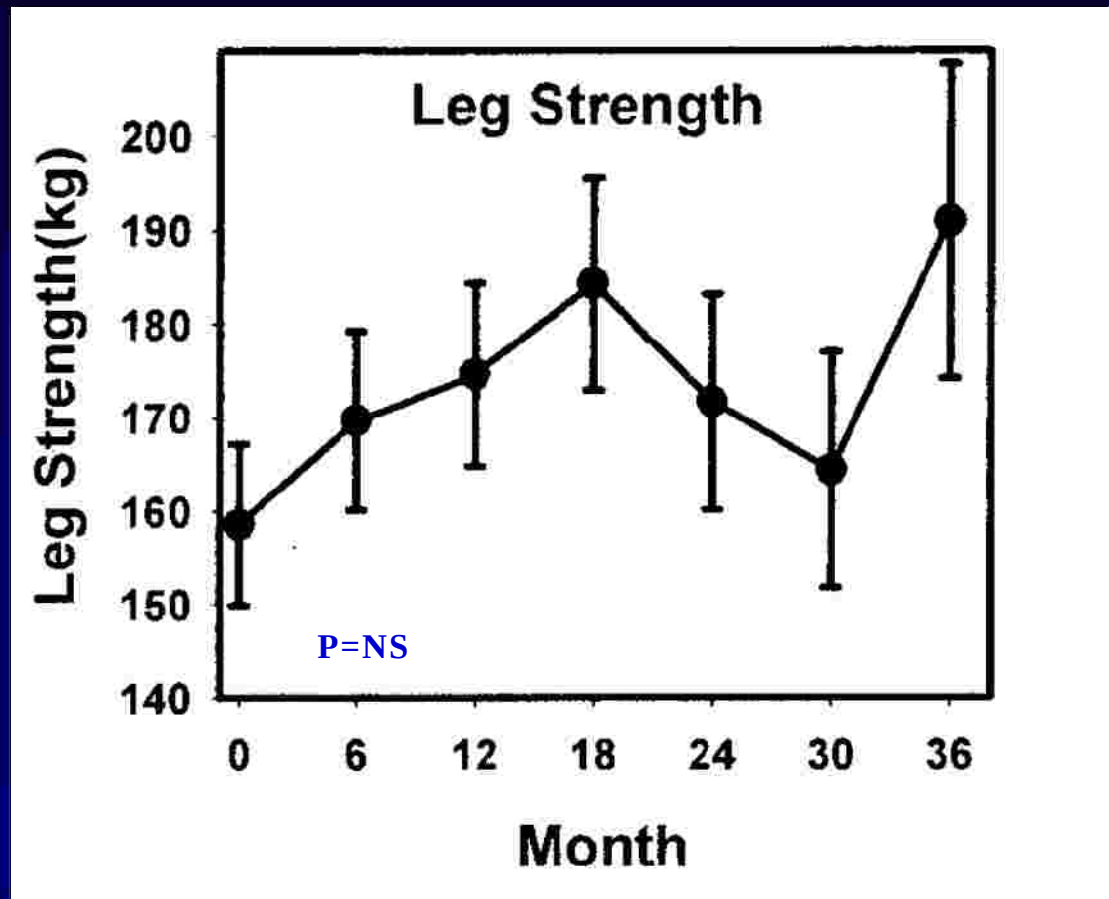
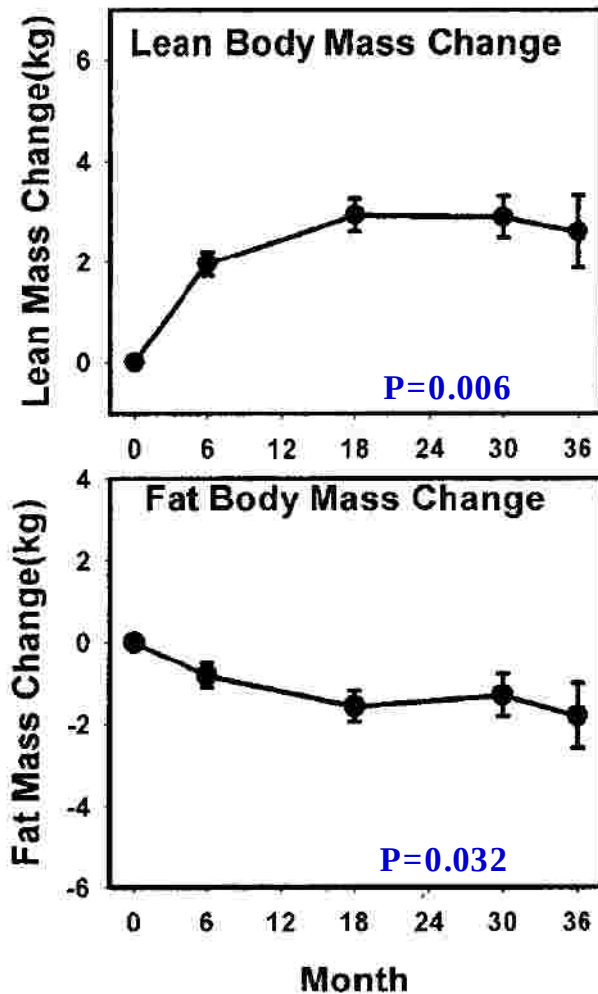
▲ T patch 5 mg/day
■ T gel 50 mg/day
● T gel 100 mg/day

○ T gel 100 → 75 mg/day days 90-180

Effects of long term (up to 42 months) transdermal testosterone replacement in hypogonadal men (n=123, age 18-68)



Effects of long term (3 yr) transdermal testosterone replacement in 123 hypogonadal men



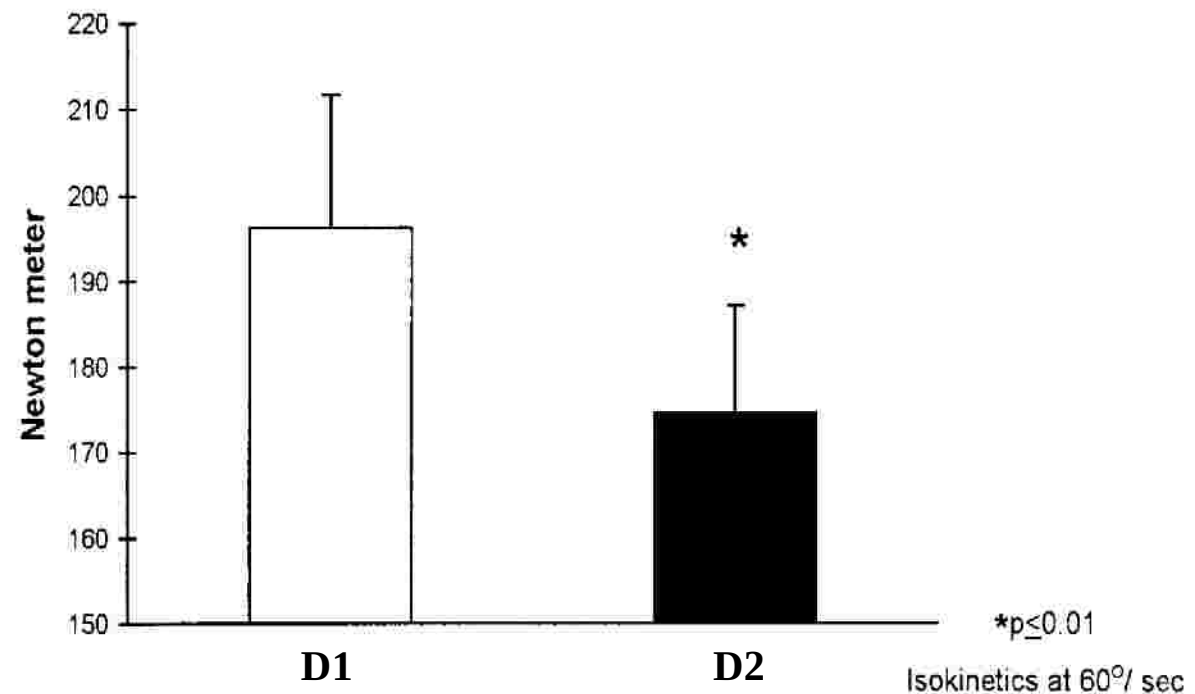
Effects of 10 weeks of GnRH analog-induced hypogonadism on substrate oxidation and strength (n=6, mean age 23 yr)

	D1	D2	P value
Testosterone (ng/dL)	535 ± 141	31.0 ± 9.0	0.02
Free testosterone (pg/mL)	23.1 ± 3.1	2.1 ± 0.5	0.001
Wt (kg)	72.7 ± 3.6	71.6 ± 3.0	0.30
BMI (kg/m ²)	23.8 ± 0.8	23.4 ± 0.8	0.30
FFM (kg)	56.5 ± 2.9	54.4 ± 2.5	0.005
% FFM	77.9 ± 2.4	76.2 ± 2.5	0.018
FM (kg)	15.8 ± 1.9	16.9 ± 2.0	0.05
% Fat mass	19.2 ± 2.5	22.2 ± 2.5	0.001

	D1	D2	P value
Carbohydrate oxidation	4.1 ± 0.8	7.3 ± 2.1	0.30
Protein oxidation	6.7 ± 0.5	5.8 ± 0.6	0.30
Lipid oxidation	18.5 ± 1.6	12.8 ± 1.6	0.05
Resting energy expenditure	30.1 ± 2.0	27.4 ± 1.6	0.05

All units are kilocalories per kg FFM/day (FFM by DEXA).

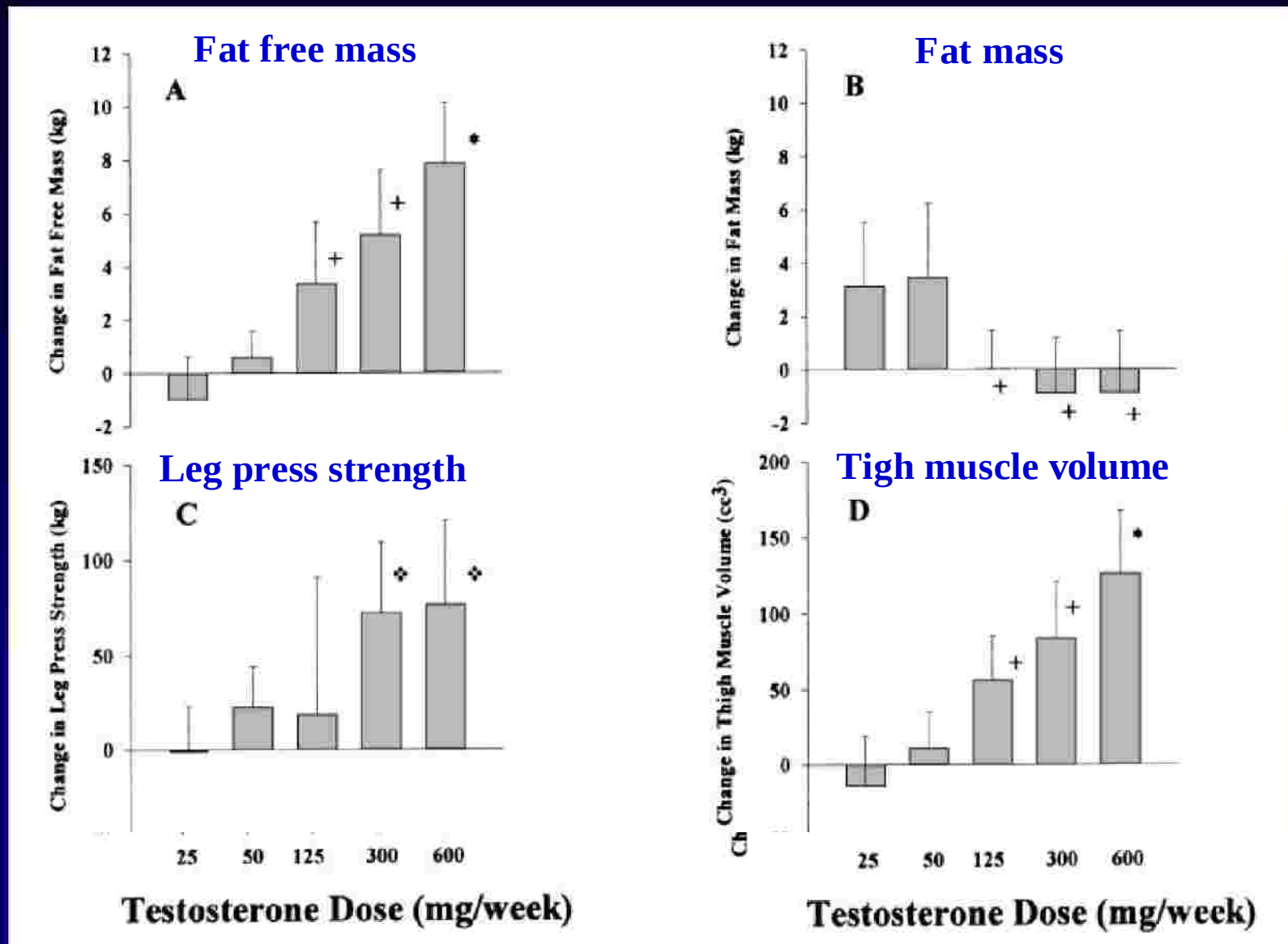
Quadriceps extension peak torque



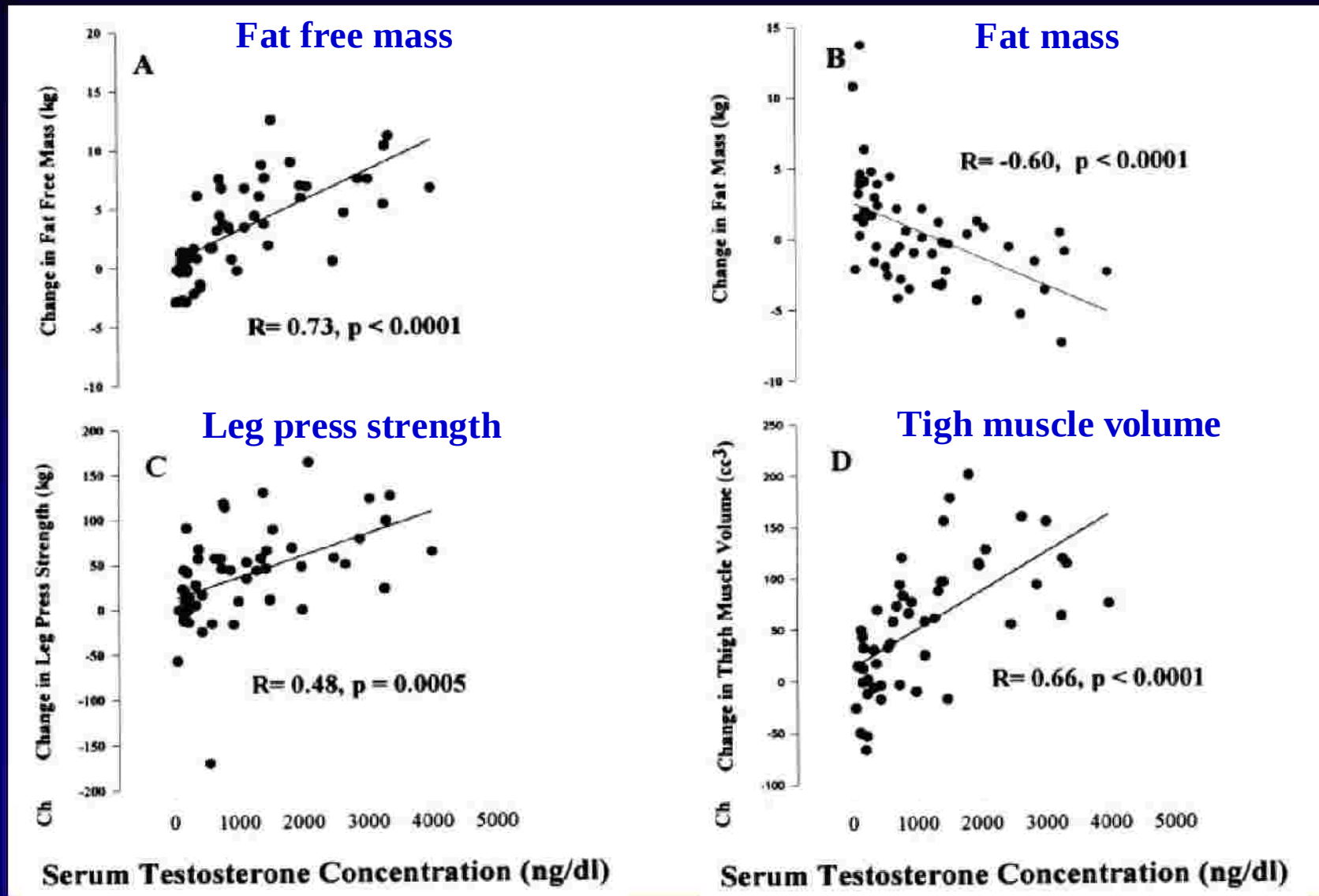
Changes in total and free testosterone levels during replacement of GnRH analog-induced hypogonadism (n=61, mean age 28 yr)

Testosterone Dose	Baseline	Week 16	Change from Baseline	P vs. Zero Change
<i>Testosterone (ng/dl) (overall ANOVA P = 0.0001)</i>				
25 mg	593 ± 48	253 ± 66	-340 ± 85	0.0029
50 mg	566 ± 78	306 ± 58	-260 ± 64	0.0037
125 mg	553 ± 53	570 ± 75	57 ± 75	0.7425
300 mg	653 ± 50	1,345 ± 139	691 ± 143	0.0005
600 mg	632 ± 63	2,370 ± 150	1,737 ± 156	0.0001
<i>Free testosterone (pg/ml) (overall ANOVA P = 0.0001)</i>				
25 mg	62 ± 6	29 ± 5	-33 ± 8	0.0014
50 mg	57 ± 6	32 ± 3	-25 ± 5	0.0009
125 mg	49 ± 5	52 ± 8	3 ± 7	0.8601
300 mg	71 ± 7	138 ± 21	67 ± 18	0.0012
600 mg	64 ± 5	275 ± 30	211 ± 31	0.0001

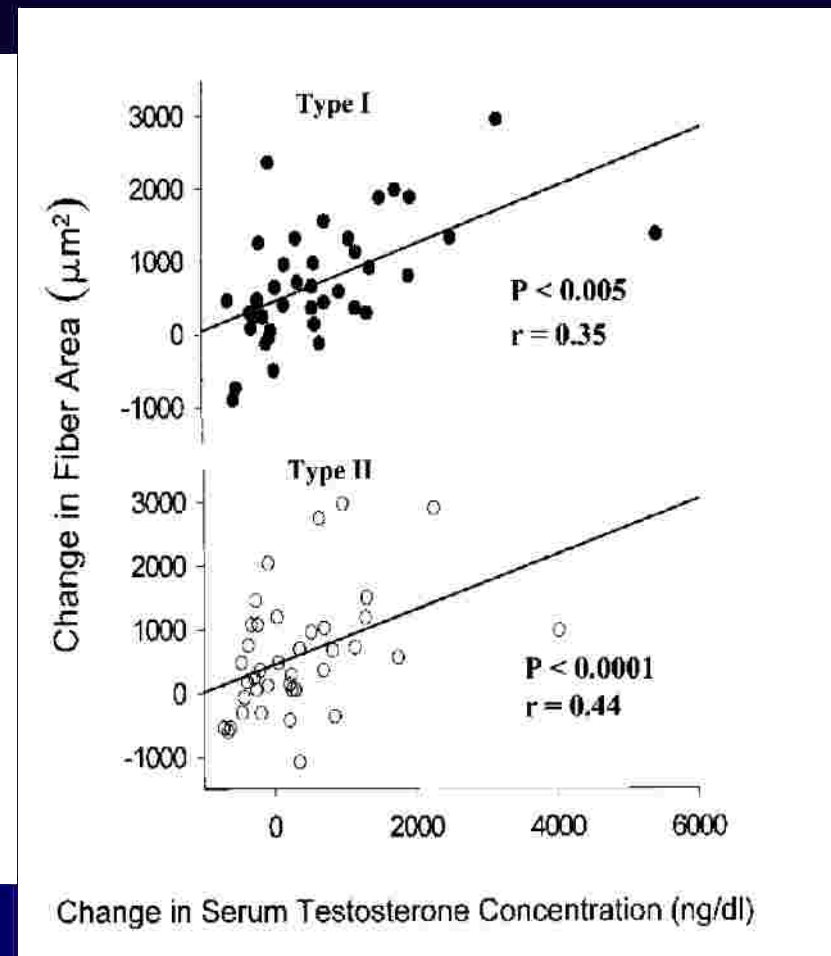
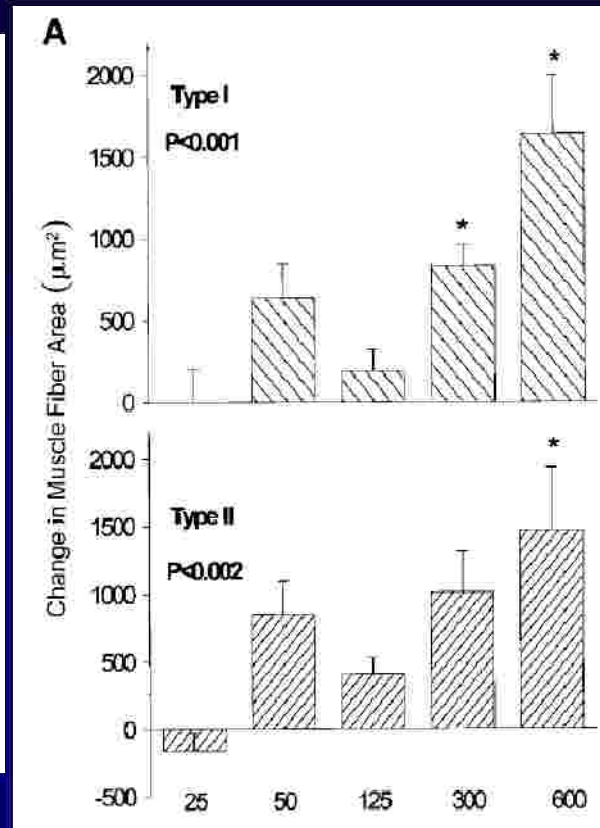
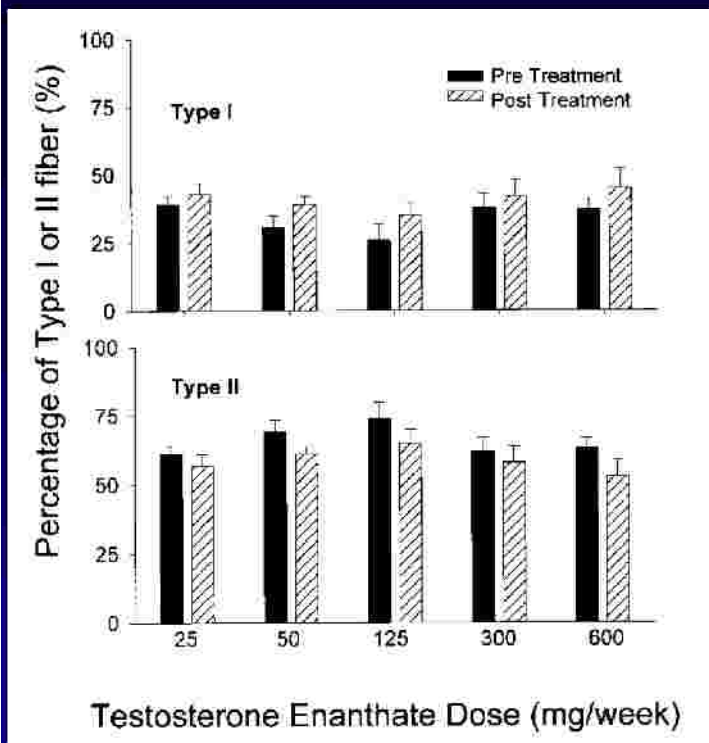
Dose-response changes during testosterone replacement for 20 wk of GnRH analog-induced hypogonadism



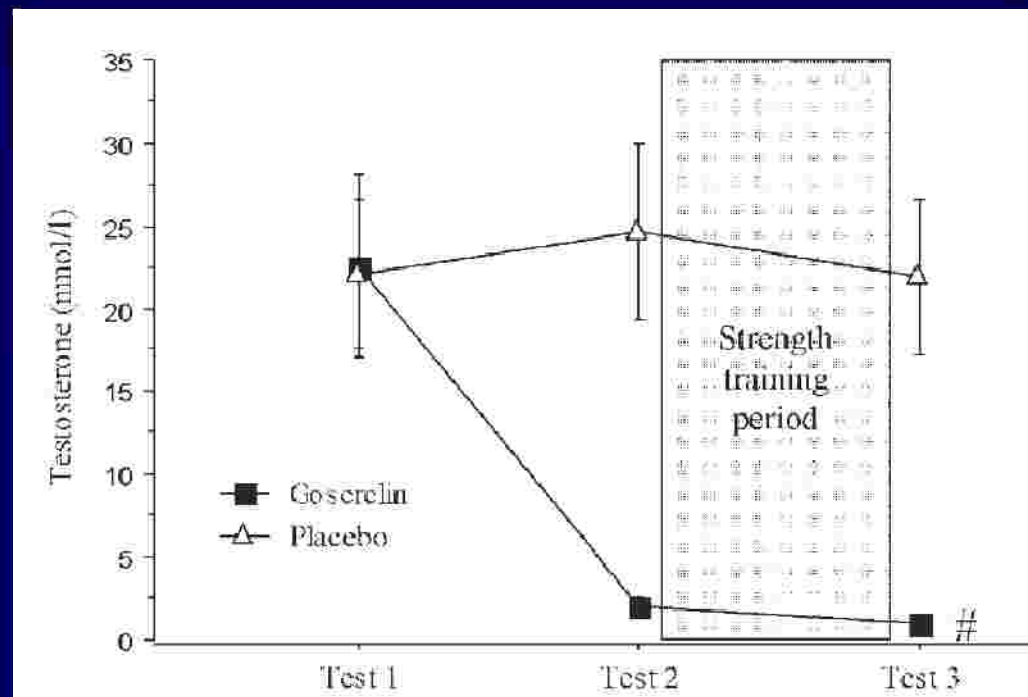
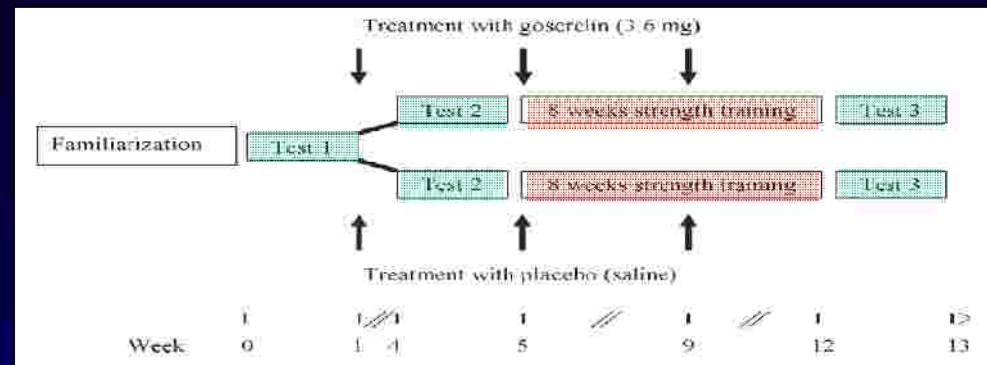
Relationships between serum testosterone levels during replacement of GnRH analog-induced hypogonadism and observed changes



No change in proportion of type I and type II fibers and concentration-dependent increase in fiber cross-sectional areas during testosterone replacement of GnRH analog-induced hypogonadism



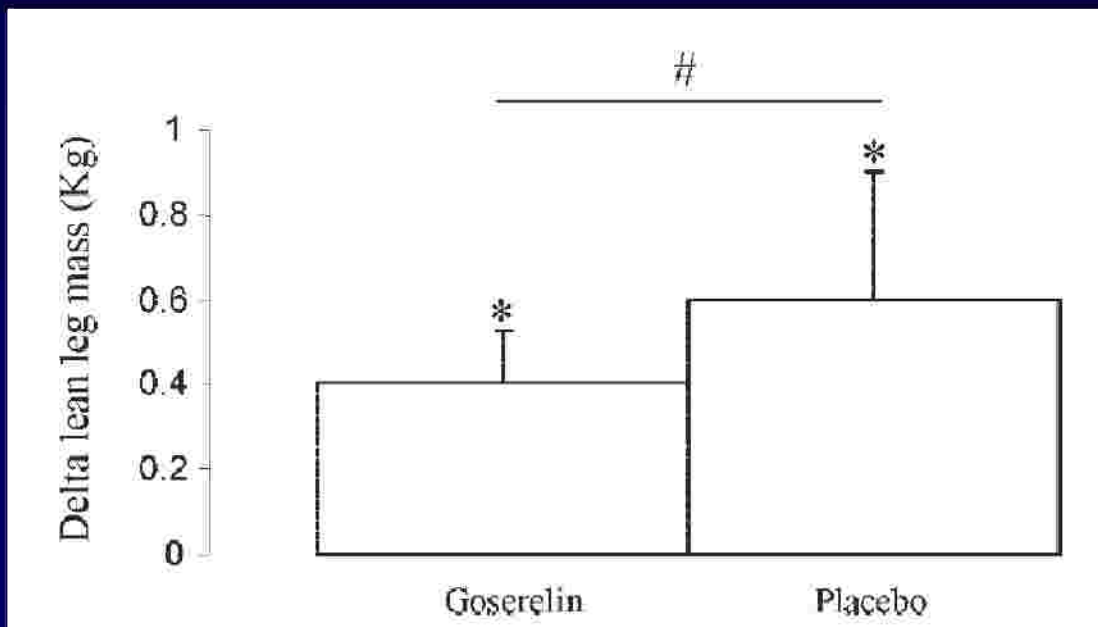
Changes in total testosterone levels after GnRH analog or placebo administration for 12 weeks (n=22, mean age 24 yr; strength training between 4-12 wk)



Kvorning et al, Am J Physiol Endocrinol Metab 2006

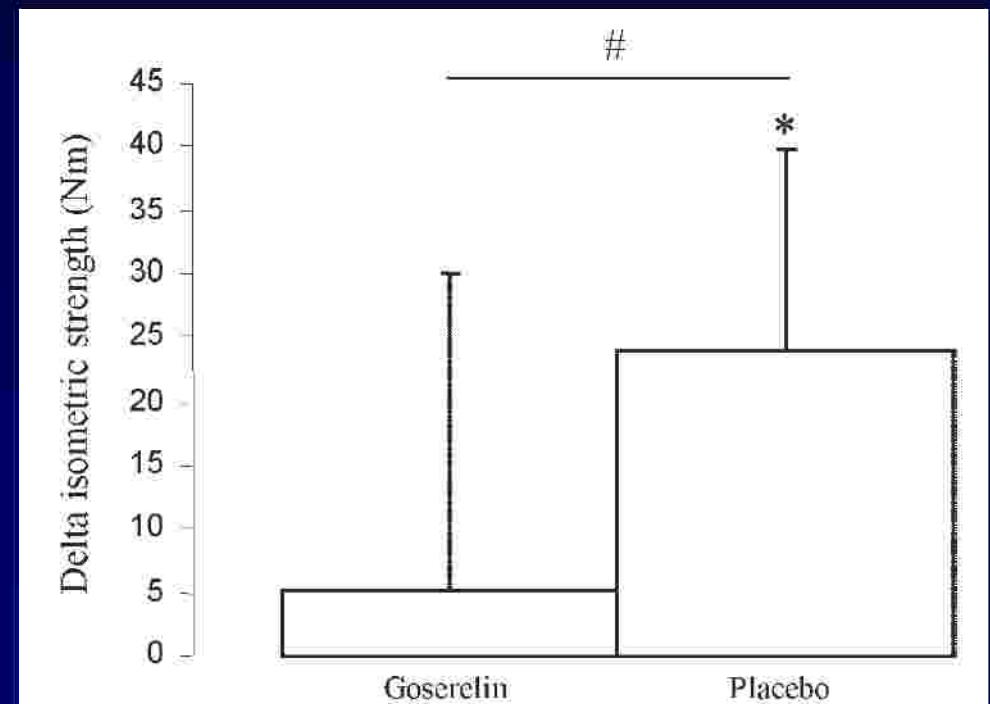
Effects of strength training on leg lean mass and strength after GnRH analog or placebo administration for 12 weeks (n=22, mean age 24 yr; strength training between 4-12 wk)

Delta lean leg mass



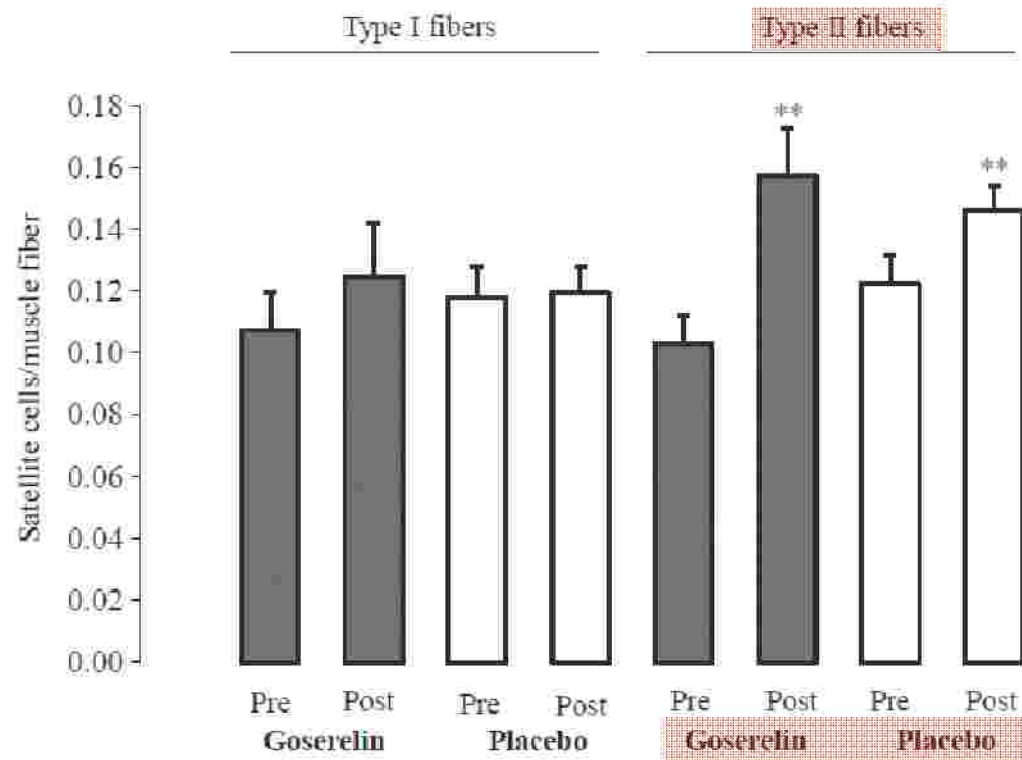
* $p=0.05$ vs goserelin group

Delta isometric knee extension strength

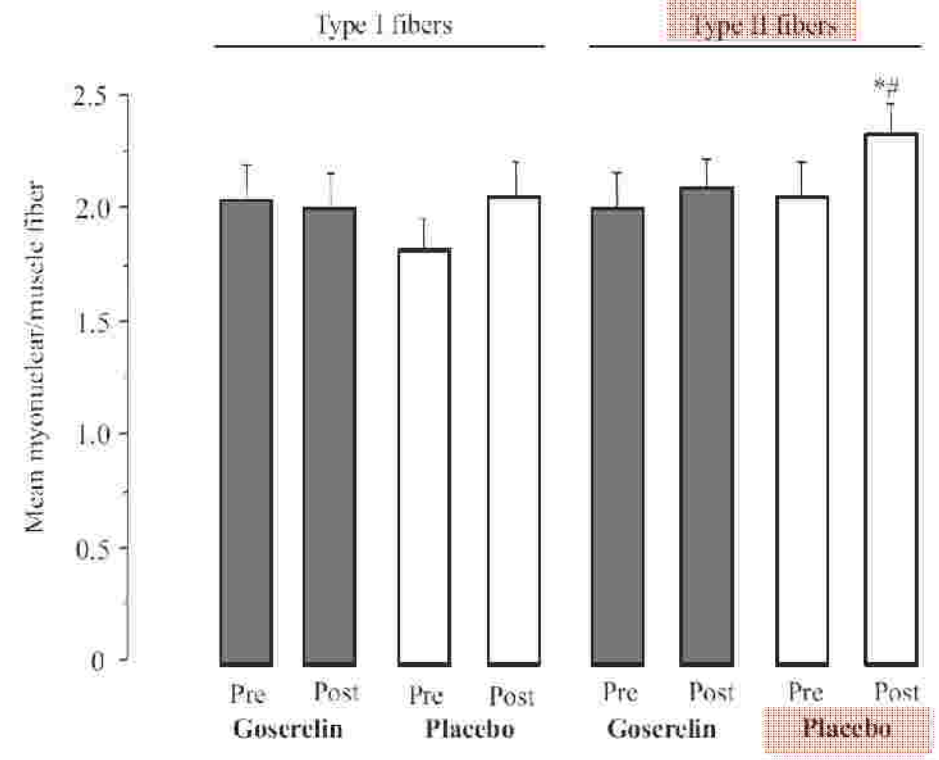


Effects of strength training on satellite cells and myonuclei number after GnRH analog or placebo administration for 12 wk (n=22, mean age 24 yr; strength training between 4-12 wk)

Satellite cells per fiber



Myonuclei per fiber

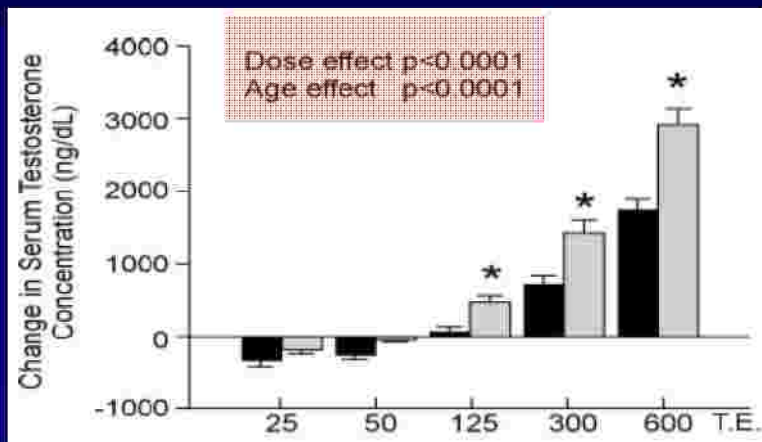


Changes in healthy young and older men given GnRH analog and 25-600 mg weekly of testosterone enanthate for 20 weeks (n=106)

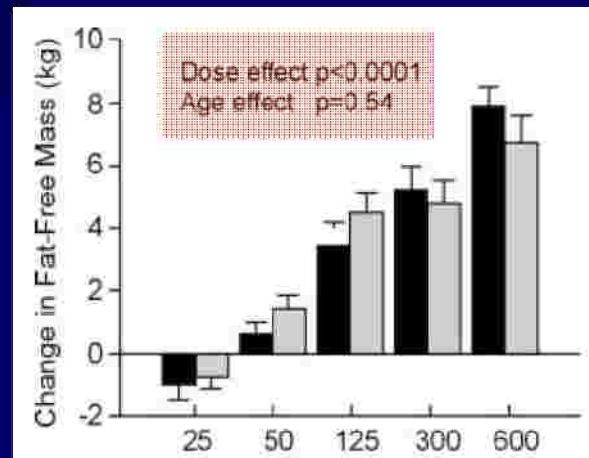
Young (19-35 yr), mean baseline T 585 ng/dl

Older (60-75 yr), mean baseline T 352 ng/dl

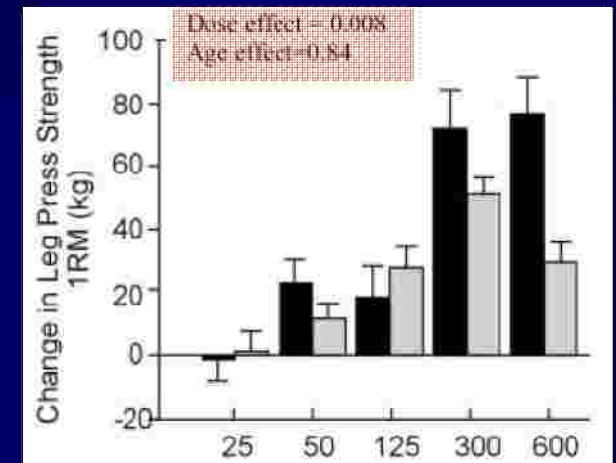
Testosterone levels



Fat-free mass

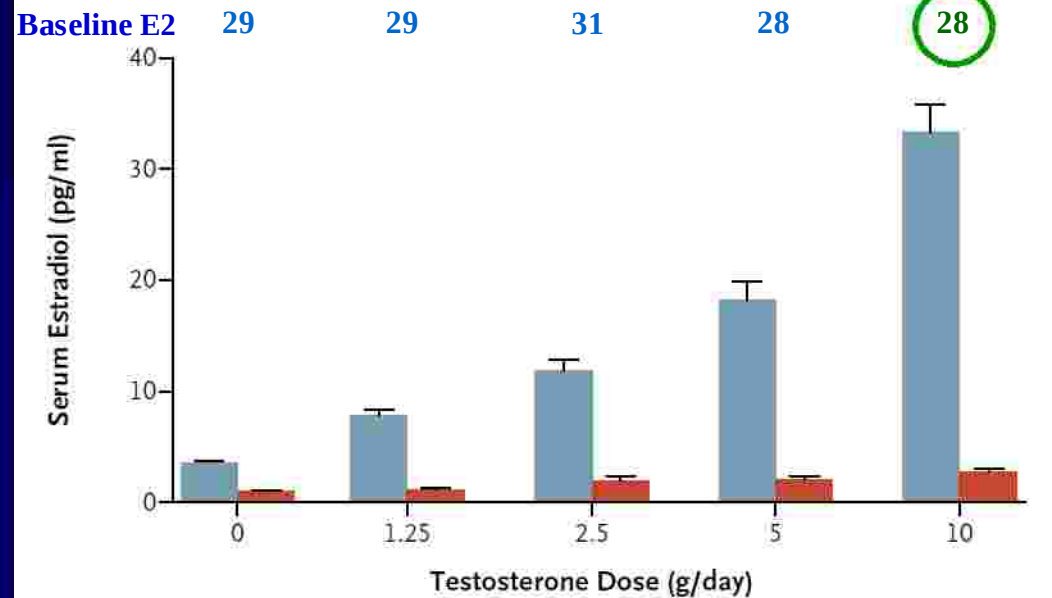
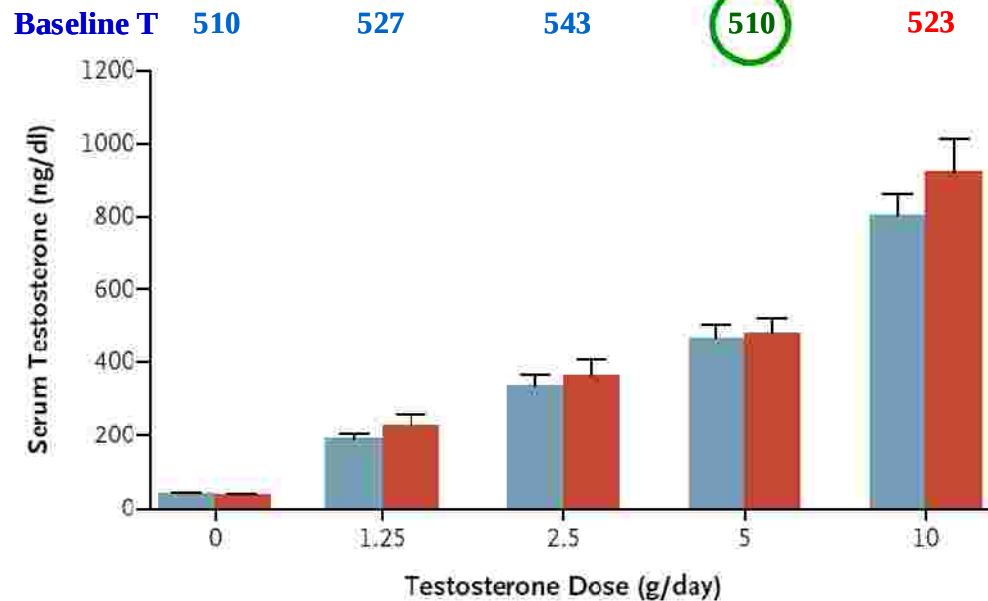


Leg-press strength



Total testosterone and estradiol levels in healthy men given GnRH analog for 16 wk, with testosterone replacement $\pm$ anastrozole (n=200, age 20-50 yr)

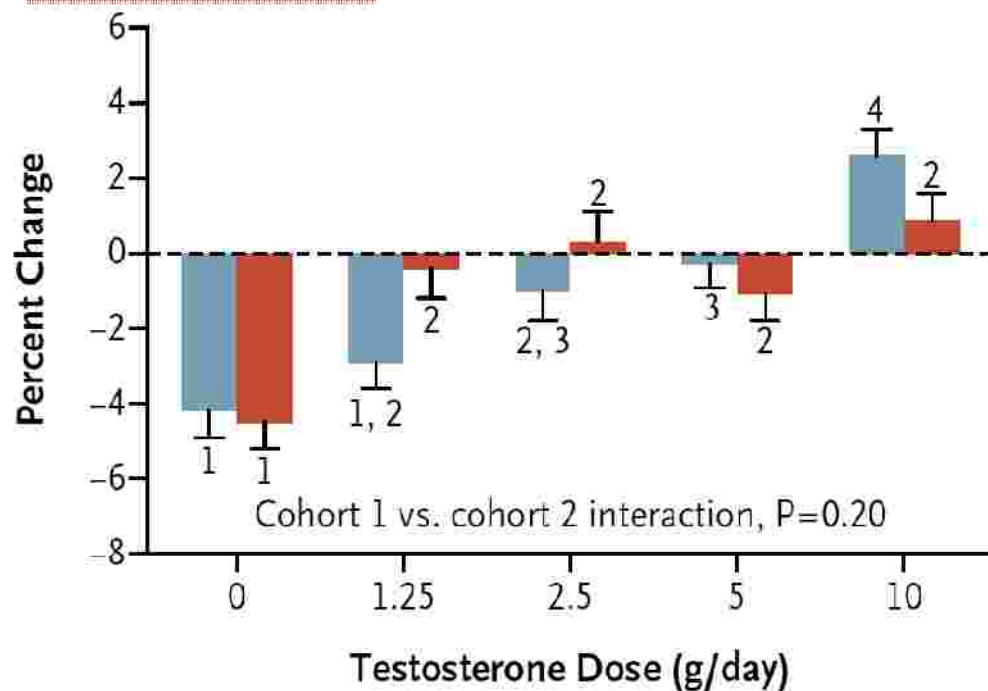
■ Cohort 1 T gel 0-10 g/day
■ Cohort 2 T gel 0-10 g/day + anastrozole



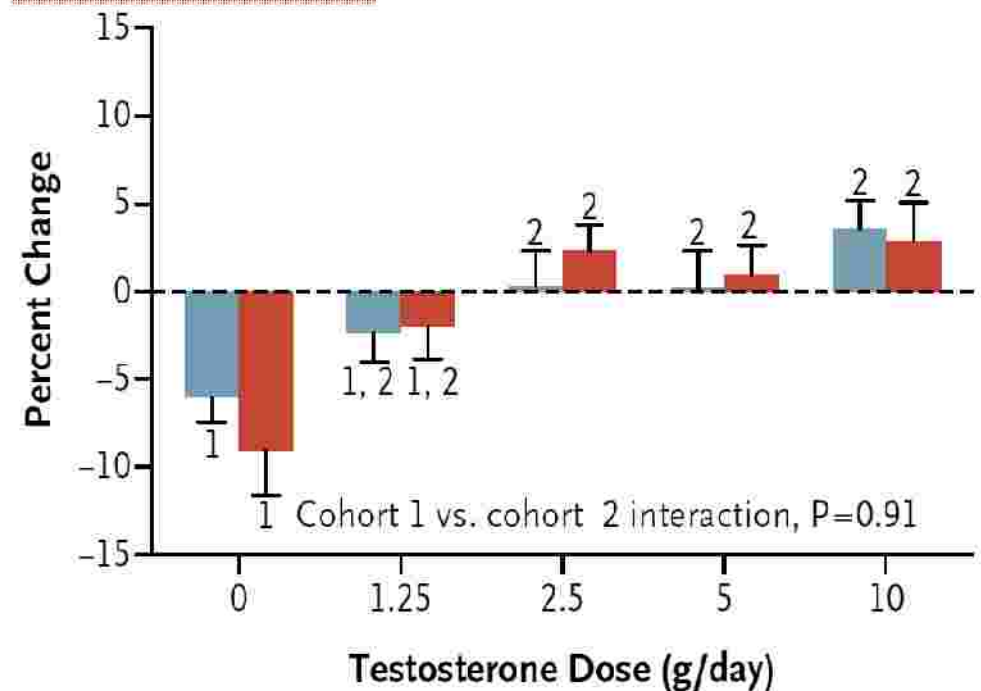
Thigh muscle area and strength changes in healthy men given GnRH analog for 16 wk, with testosterone replacement $\pm$ anastrozole

■ Cohort 1 T gel 0-10 g/day
■ Cohort 2 T gel 0-10 g/day + anastrozole

Thigh-Muscle Area



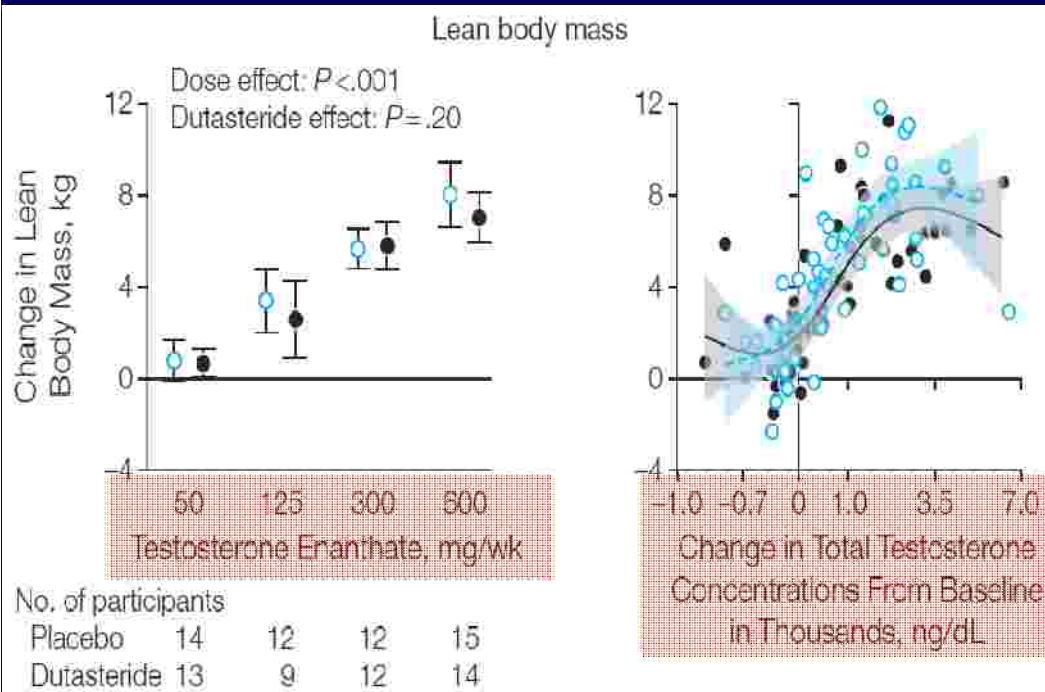
Leg-Press Strength



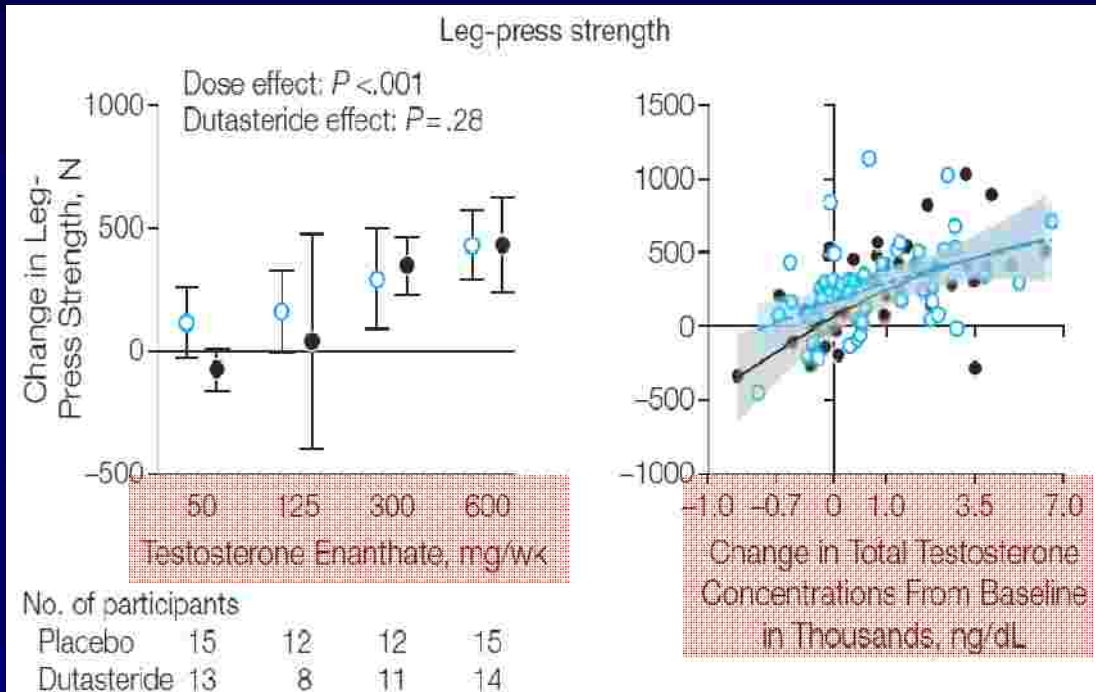
Changes in lean body mass and strength in healthy men given i.m. testosterone enanthate for 20 wk $\pm$ dutasteride (n=102, age 20-50 yr)

○ Placebo
● Dutasteride (2.5 mg/d)

Lean body mass



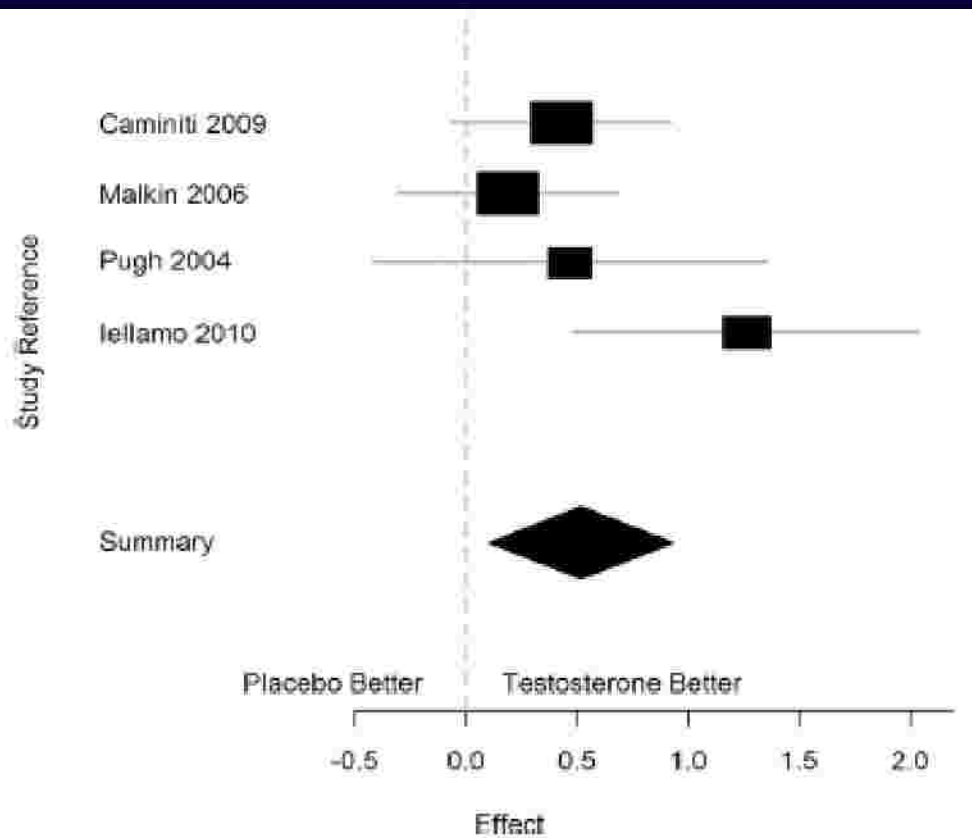
Leg-press strength



Testosterone Supplementation in Heart Failure

A Meta-Analysis

Exercise capacity

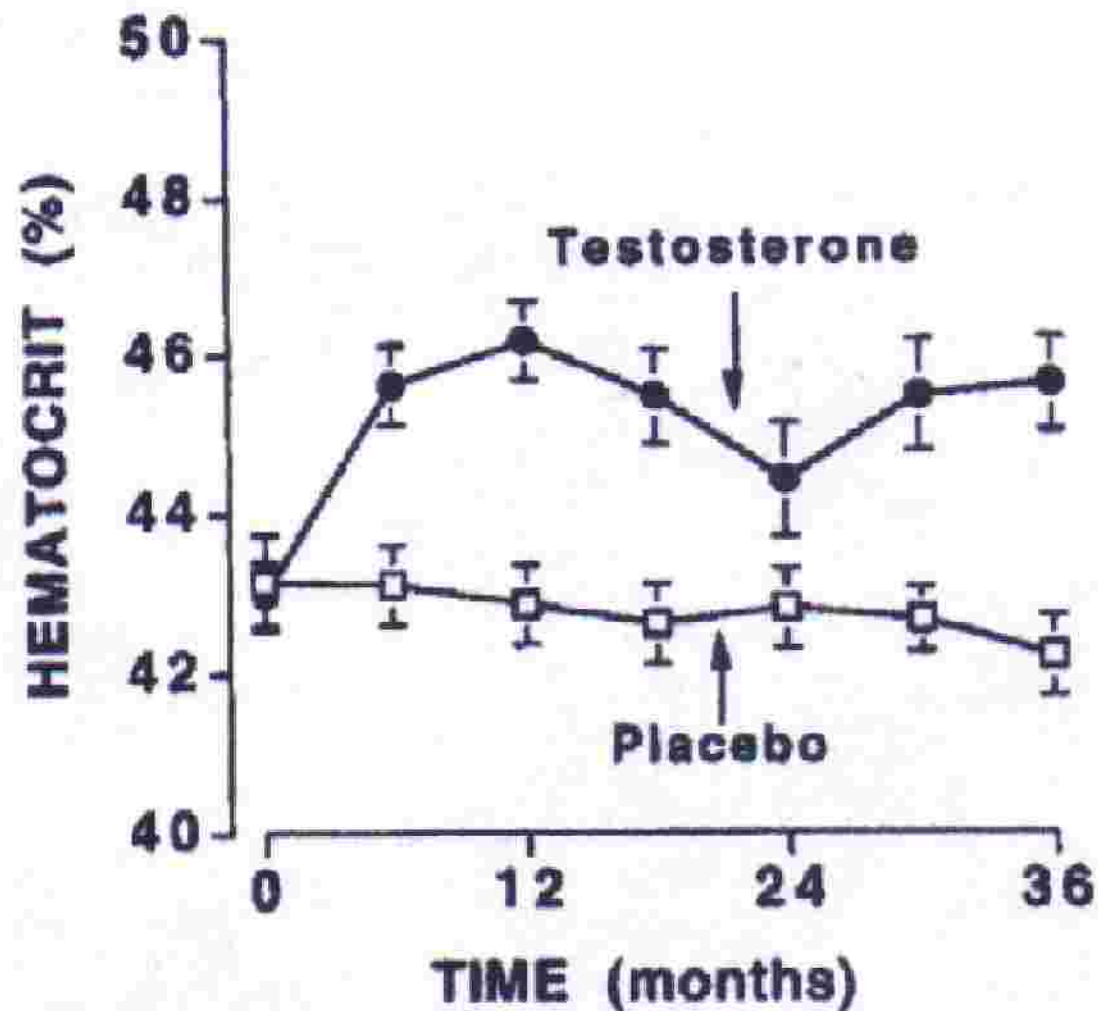


Miglioramento classe funzionale
Non variazioni frazione di eiezione

Principali inconvenienti della terapia sostitutiva con testosterone

- aumento volume prostatico
- aumento emoglobinemia/ematocrito
- rischio carcinoma prostatico
- rischio cardiovascolare?

Variazioni dell'ematocrito in anziani trattati con basse dosi di testosterone o placebo



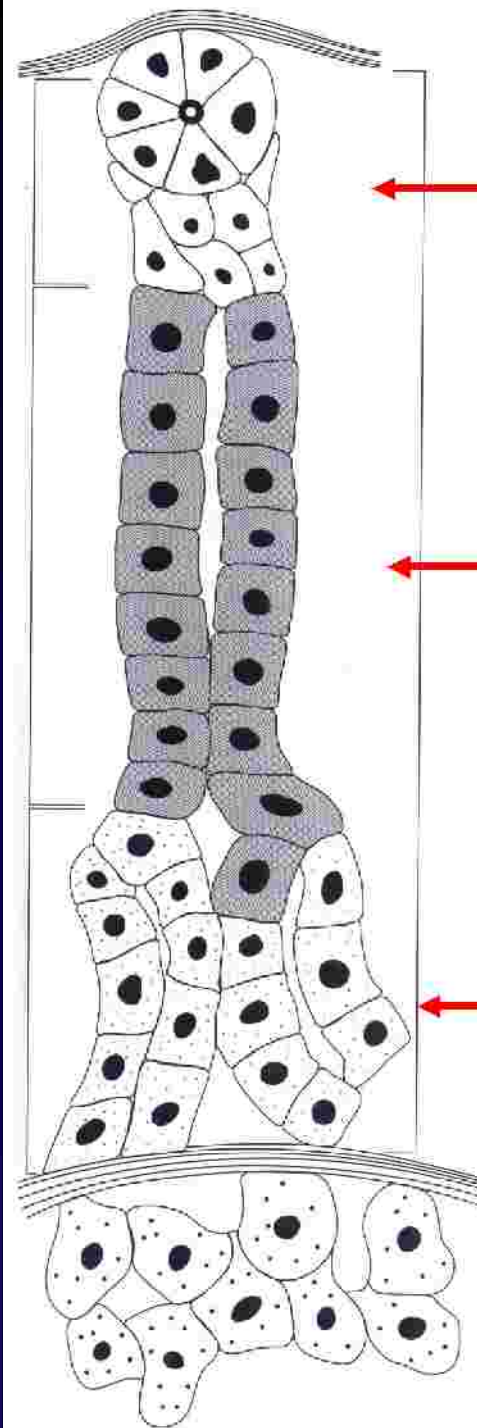
Andropausa e ipogonadismo:

problemi aperti

- qual è la soglia biochimica di ipogonadismo nell'anziano?
- è utile la terapia sostitutiva in presenza di valori di testosterone moderatamente ridotti (rispetto all'età adulta)?

Corteccia
surrenalica

Midollare
surrenalica



glomerulosa

fasciculata

reticolare

Organizzazione morfo-funzionale del cortico-surrene

Stimolo	Settore ghiandolare	Ormone prodotto	Modificazioni nell'anziano
renina	glomerulosa	aldosterone	nessuna
ACTH	fascicolata	cortisolo	nessuna
ACTH (?)	reticolare	androgeni	riduzione

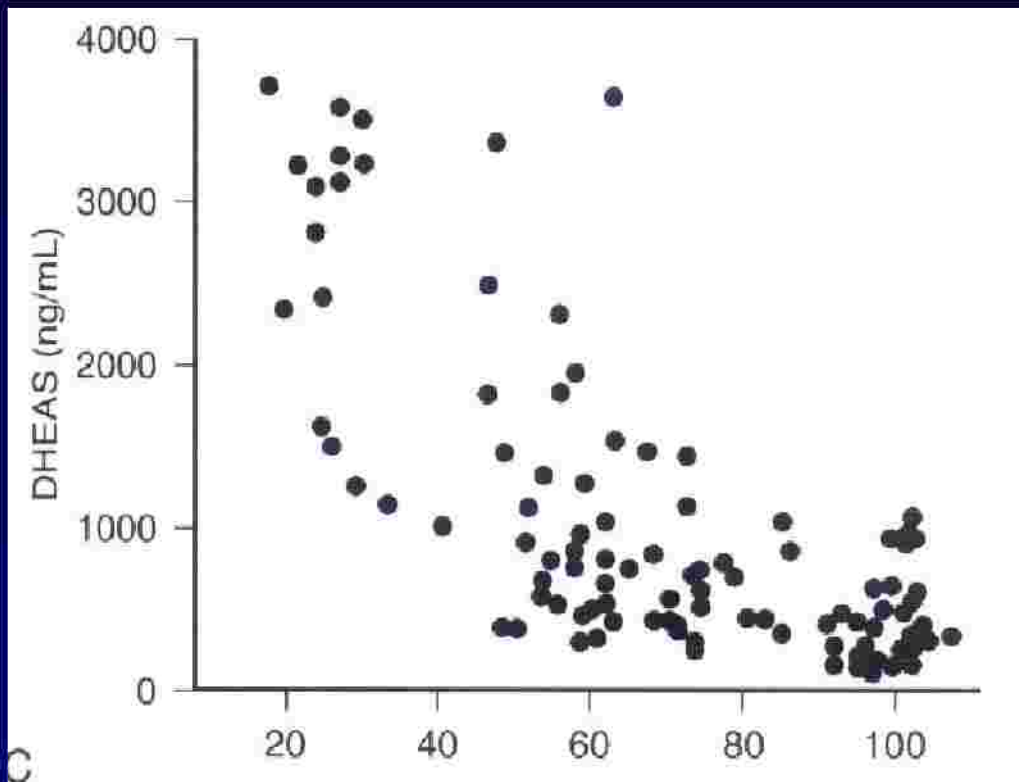
DHEA(S)

Deidroepiandrosterone (solfato)

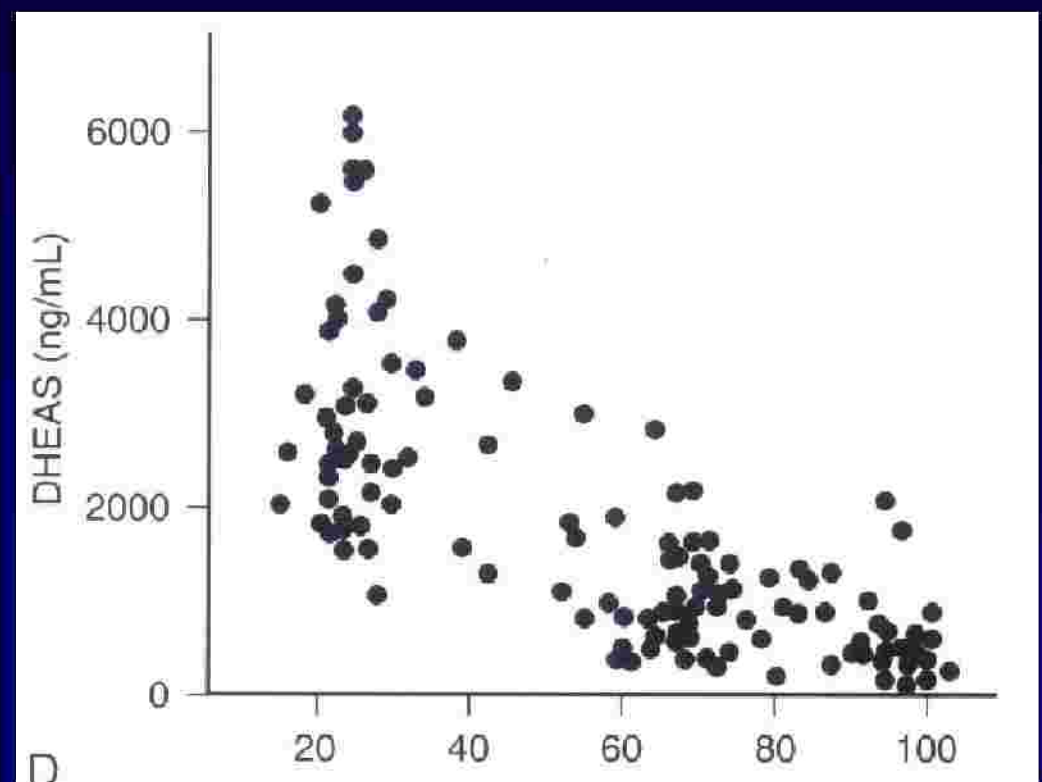
- precursore androgeno prodotto principalmente dal surrene
- in età adulta concentrazioni circolanti 100-500 volte superiori a quelle del testosterone
- quali funzioni biologiche?
 - precursore intracellulare di androgeni ed estrogeni?
- calo con l'età (correlato con la biologia dell'invecchiamento?)

Correlazione fra età e DHEAS

femmine

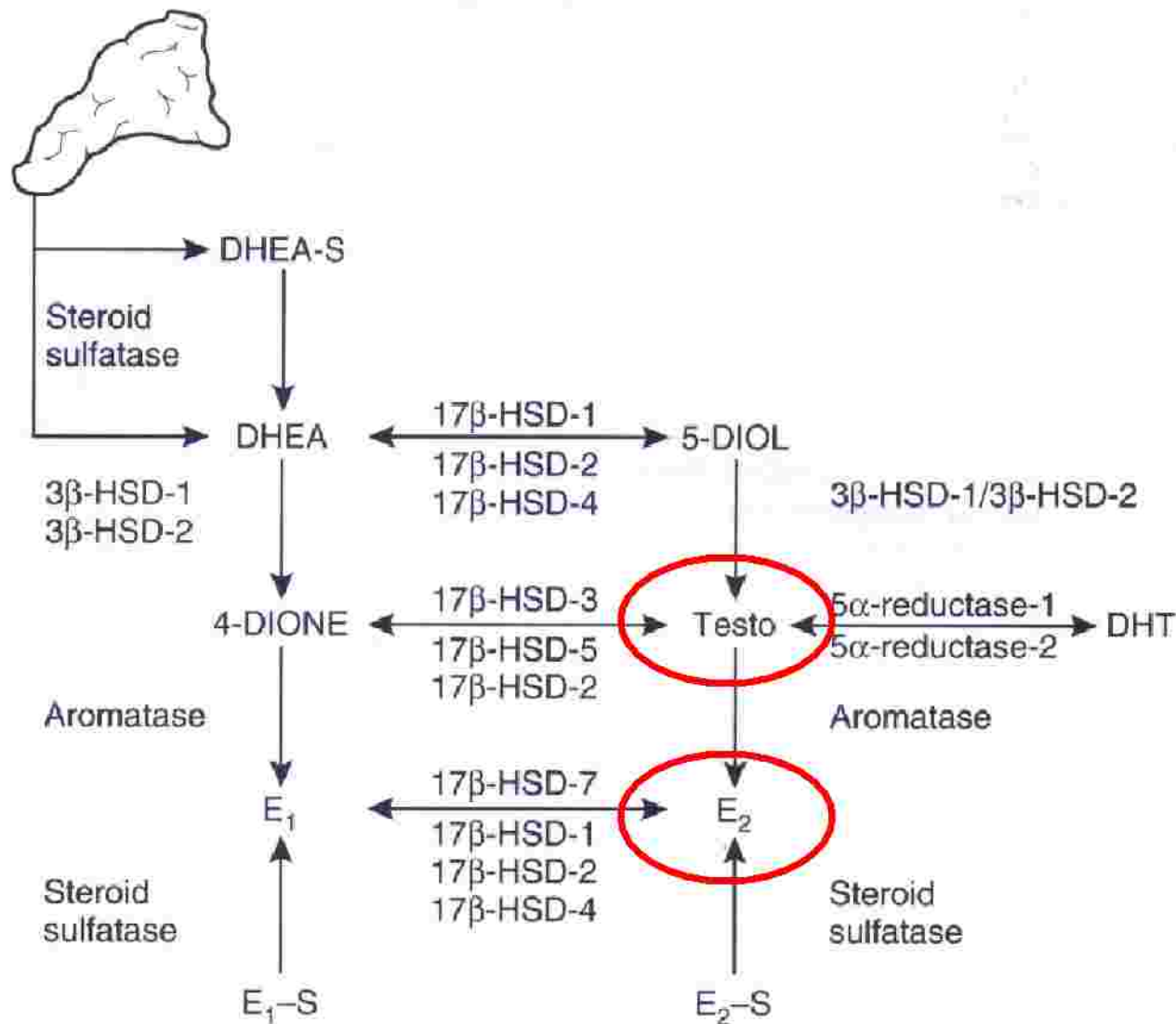


maschi



età (anni)

Trasformazioni biologiche del DHEAS nei tessuti periferici



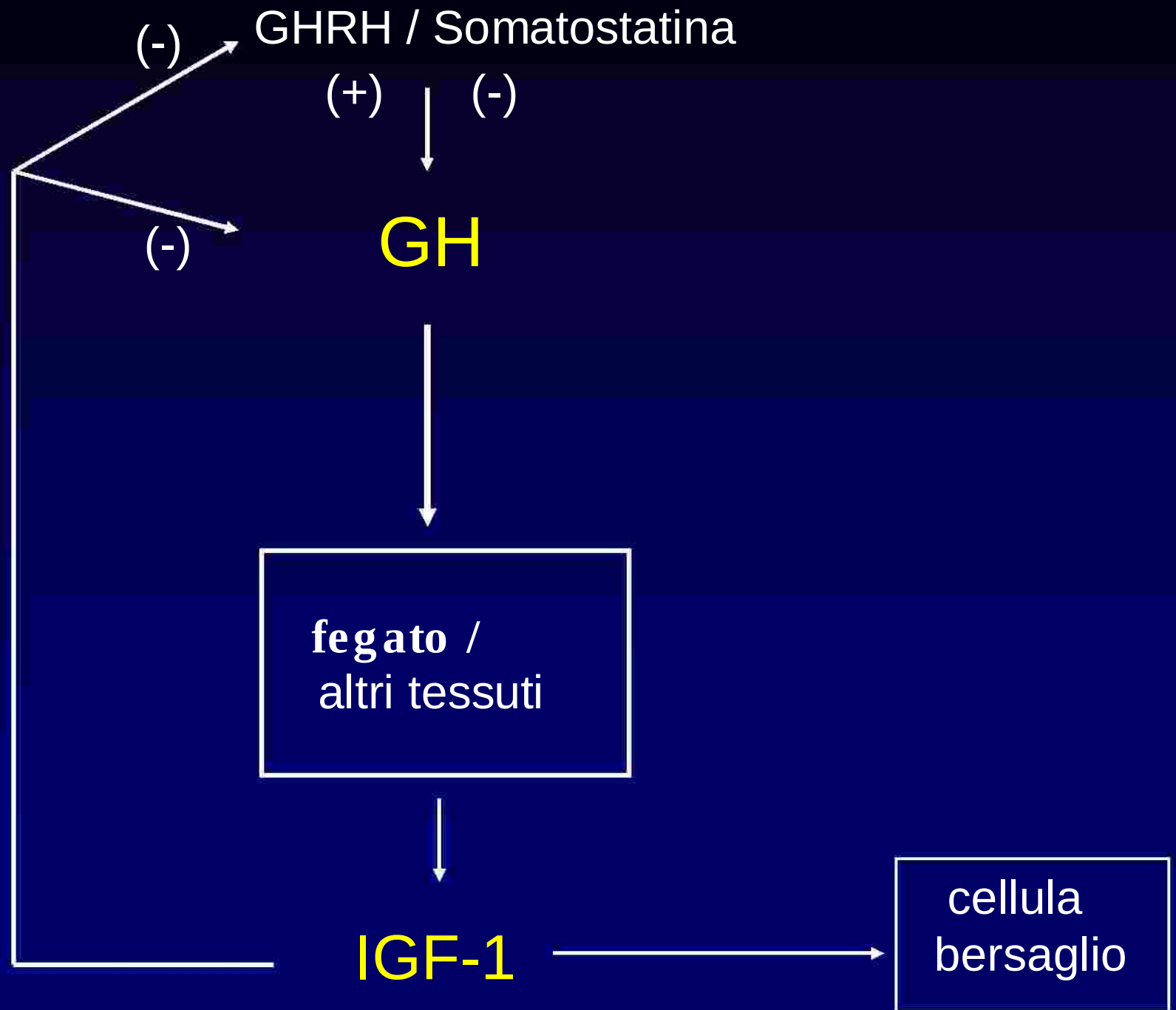
Sintesi periferica di steroidi sessuali nell'anziano

- maschio >50%
- femmina >90%

Principali effetti benefici della supplementazione con DHEA nell'animale

- effetto anti-obesità
- effetto anti-diabetico
- effetto anti-aterogeno
- effetto anti-tumorale

Ma non evidenze dell'utilità della supplementazione con DHEA nell'uomo anziano

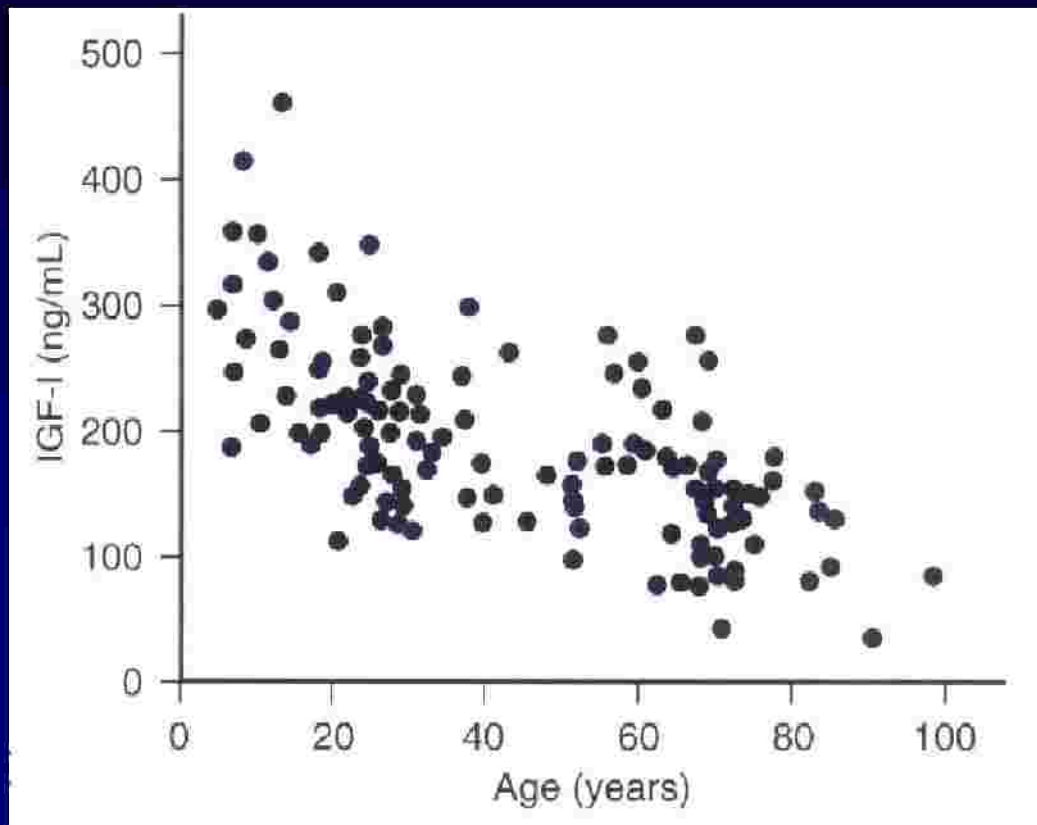


Variazioni dei livelli di GH in età puberale e adulta

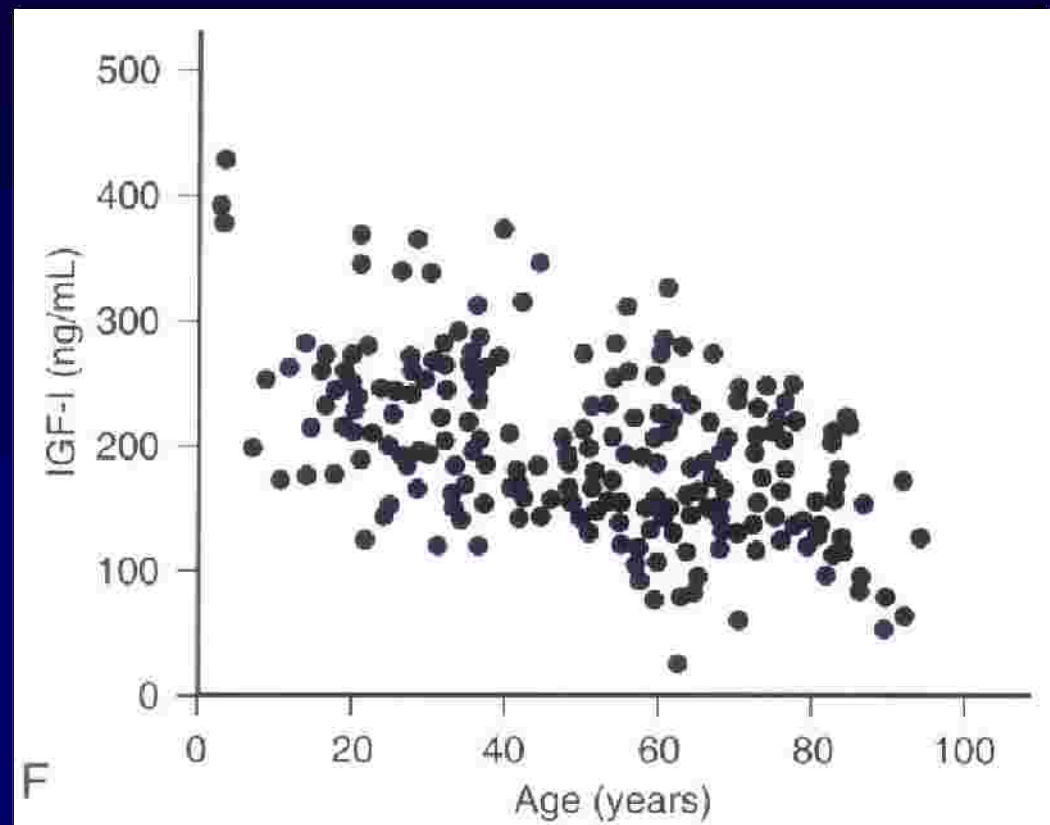


Correlazione fra età e IGF-I

femmine



maschi



EFFETTI GENERALI DEL SISTEMA GH/IGF-I

- Effetti sul metabolismo osseo
 - stimolo condrogenesi
 - stimolo apposizione ossea
 - aumento assorbimento intestinale calcio
- Effetti sul metabolismo intermedio
 - aumento sintesi proteica (az. anabolica)
 - aumento lipolisi e chetogenesi
 - aumento gluconeogenesi
 - modulazione azione insulinica
- Stimolo proliferazione cellulare
- Aumento massa magra e riduzione grasso viscerale
- Effetti cardiovascolari
 - aumento contrattilità
 - stimolo ipertrofia miocardica
 - riduzione natriuresi
- Modulazione benessere psico-fisico

Conseguenze del deficit di GH nell'adulto

- riduzione massa magra
- aumento massa grassa
- riduzione volemia
- riduzione densità ossea
- riduzione forza muscolare e resistenza all'esercizio
- riduzione senso di benessere
- alterazioni metaboliche

SINDROME DA DEFICIT DI GH DELL'ADULTO

Aspetti cardiovascolari

- è massa ventricolare sinistra
- è funzione sistolica ventricolare sinistra a riposo e sotto sforzo
- è capacità di esercizio
- bradicardia
- ipotensione nelle forme con esordio nell'infanzia
- spesso ipertensione nelle forme con esordio post-puberale
- aterosclerosi accelerata
- è mortalità cardiovascolare (insuff. cardiaca)

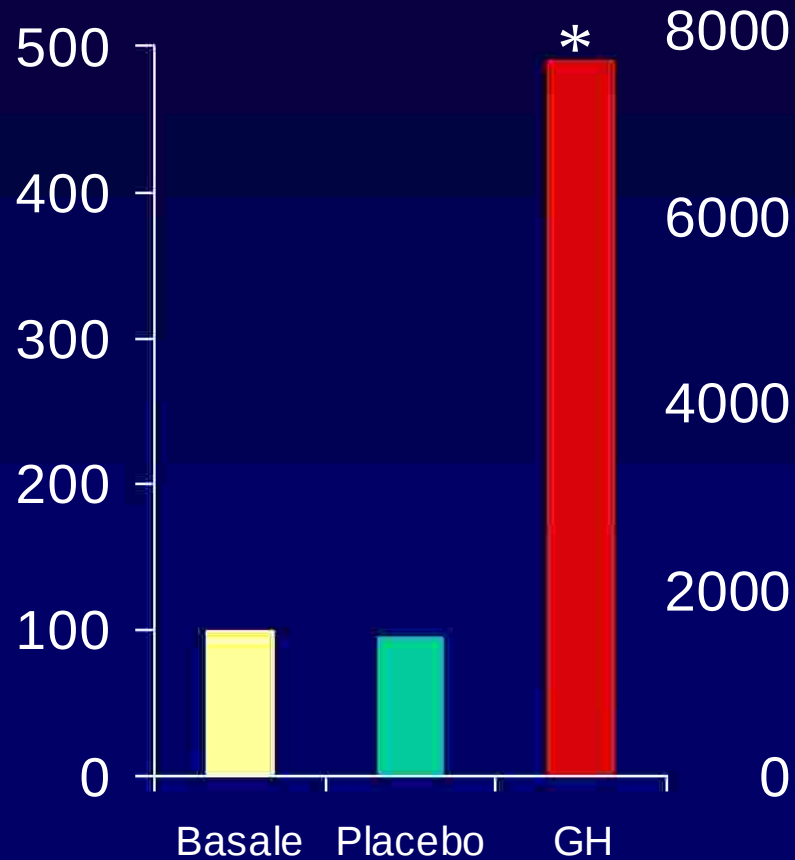
Le alterazioni morfo-funzionali miocardiche sono reversibili con la terapia sostitutiva

Somiglianze fra effetti dell'invecchiamento e del deficit di GH nell'adulto

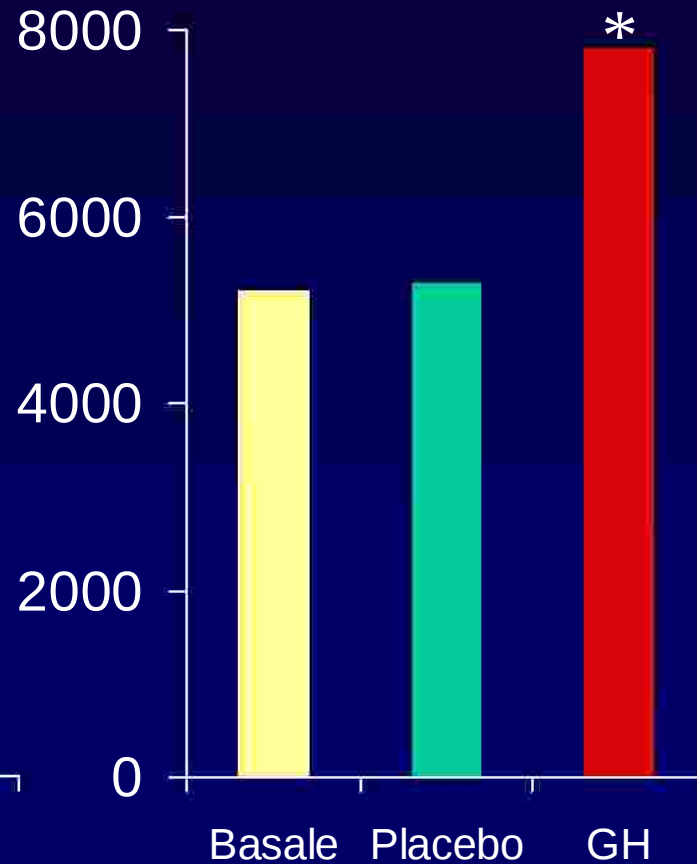
- modificazioni composizione corporea
 - riduzione massa muscolare
 - aumento massa grassa
- riduzione densità minerale ossea
- alterazioni profilo lipidico
- aumento rischio aterogeno
- aumentata frequenza tratti depressivi

Effetti della terapia con GH (12.5 $\mu\text{g/kg}$ FFM per 3 mesi) in adulti con deficit di GH

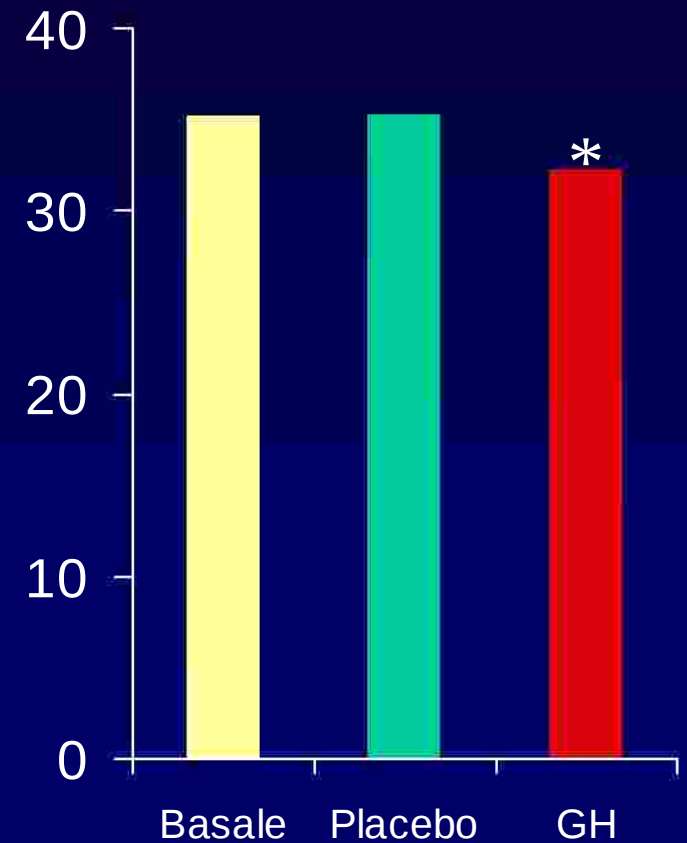
mRNA IGF-1 muscolare (%)



Area media fibre vasto laterale (μ^2)



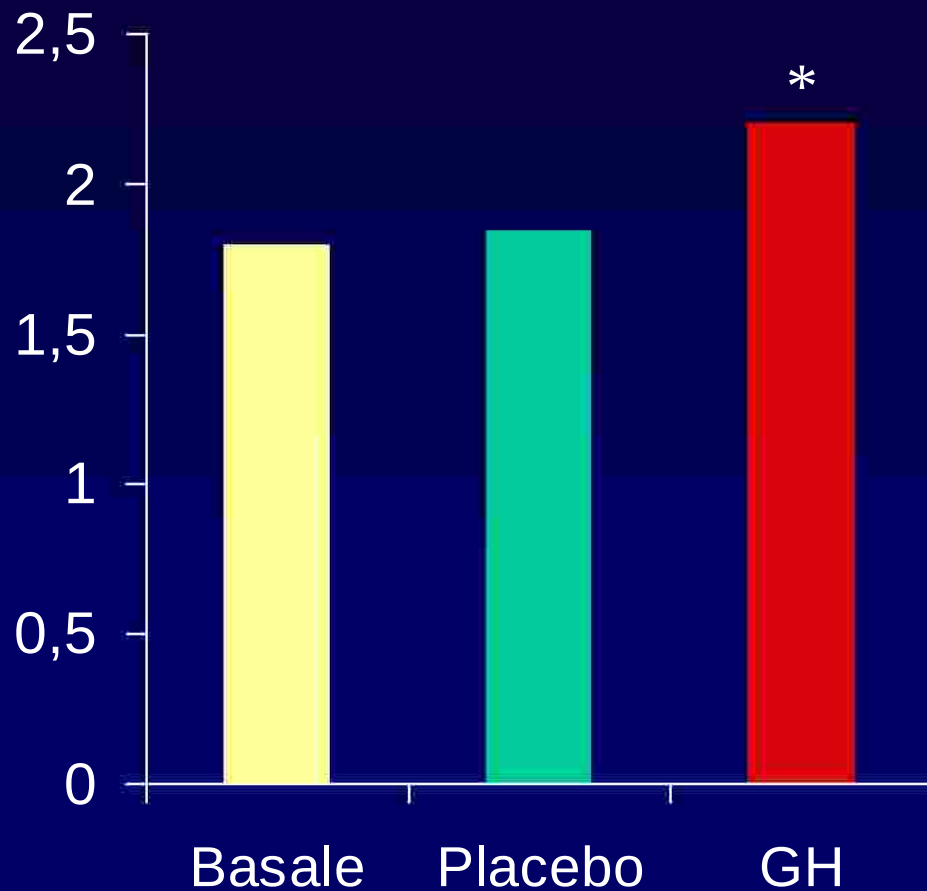
Grasso corporeo (%)



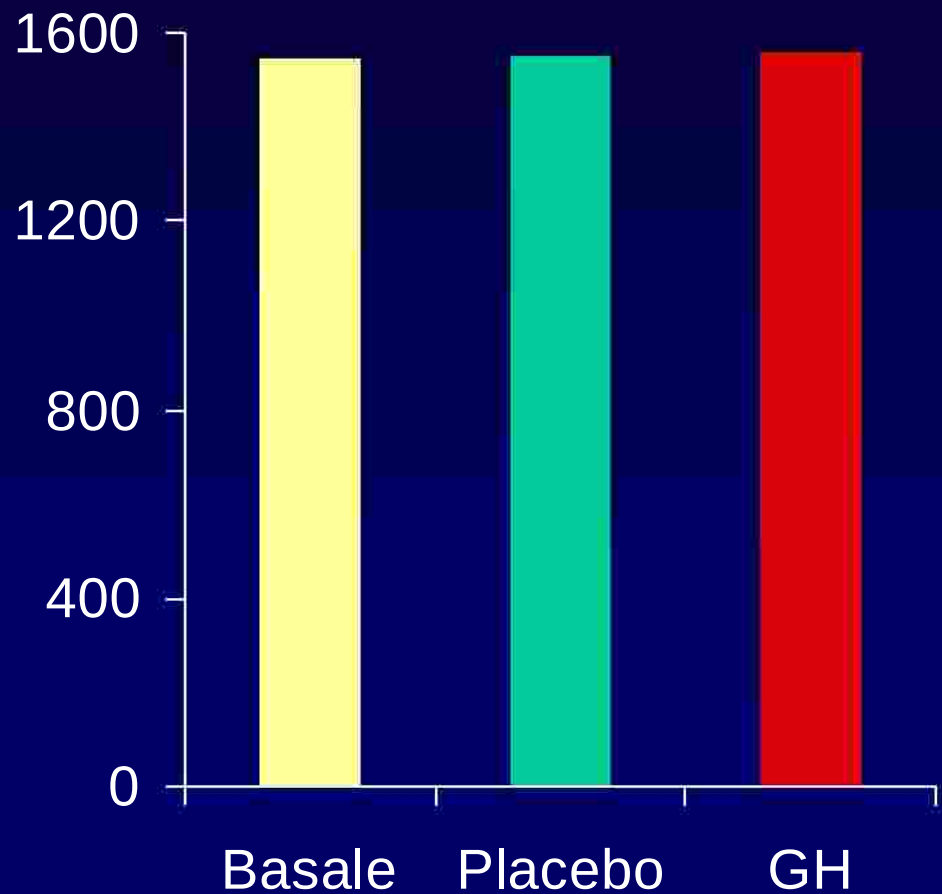
Woodhouse et al, JCEM 1999

Effetti della terapia con GH (12.5 $\mu\text{g/kg}$ FFM per 3 mesi) in adulti con deficit di GH

VO₂ max (l/min)



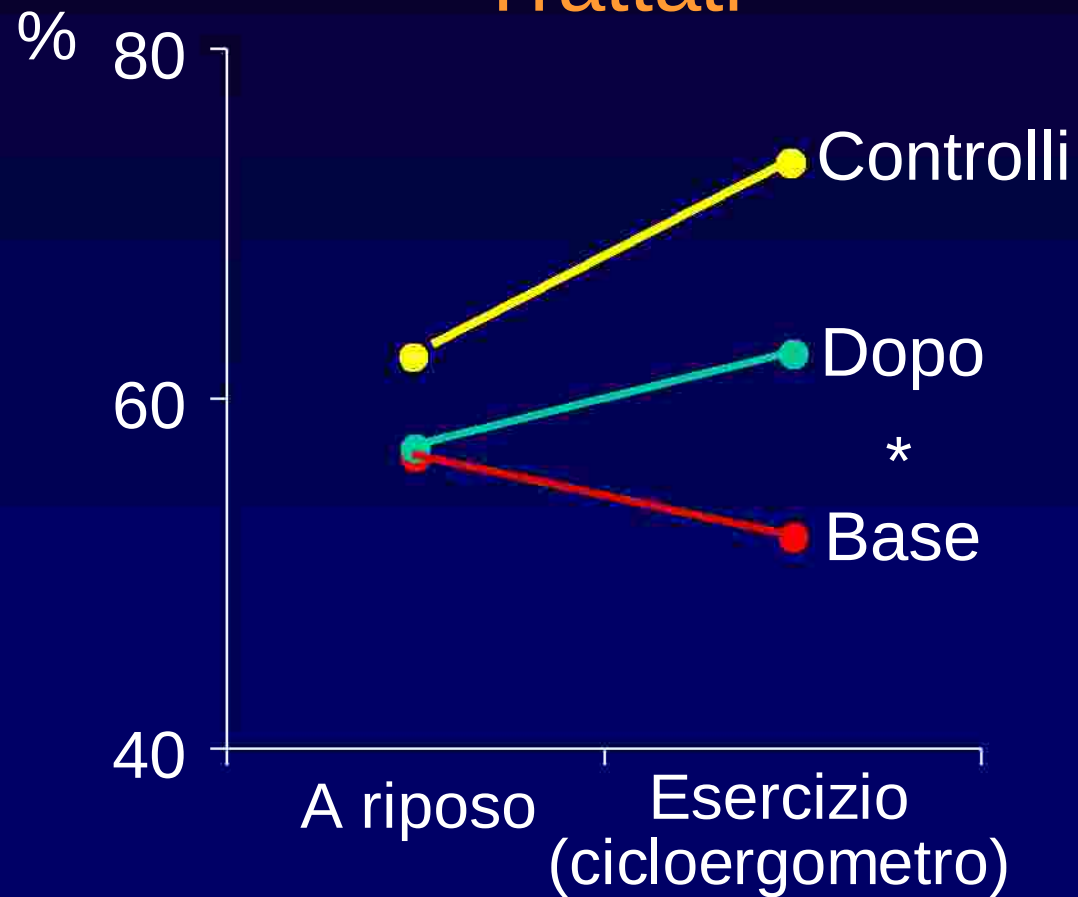
Forza
Local muscular endurance (J)



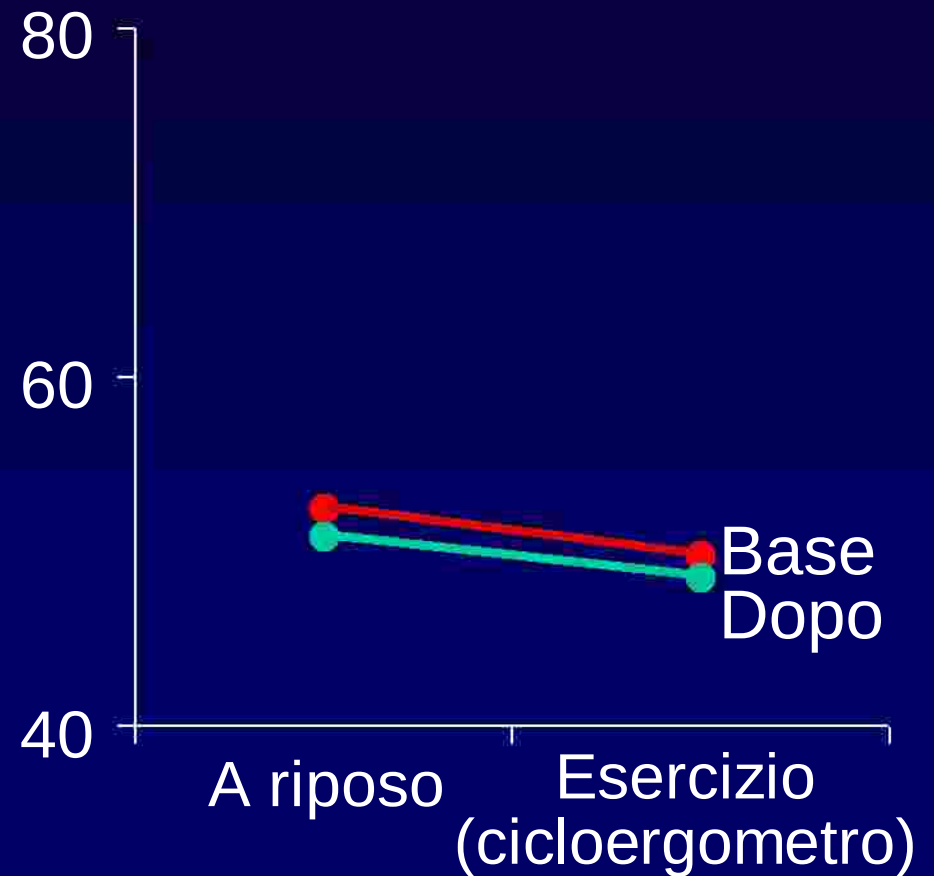
Woodhouse et al, JCEM 1999

Frazione di eiezione ventricolo sinistro in soggetti adulti con deficit di GH trattati o non trattati con GH

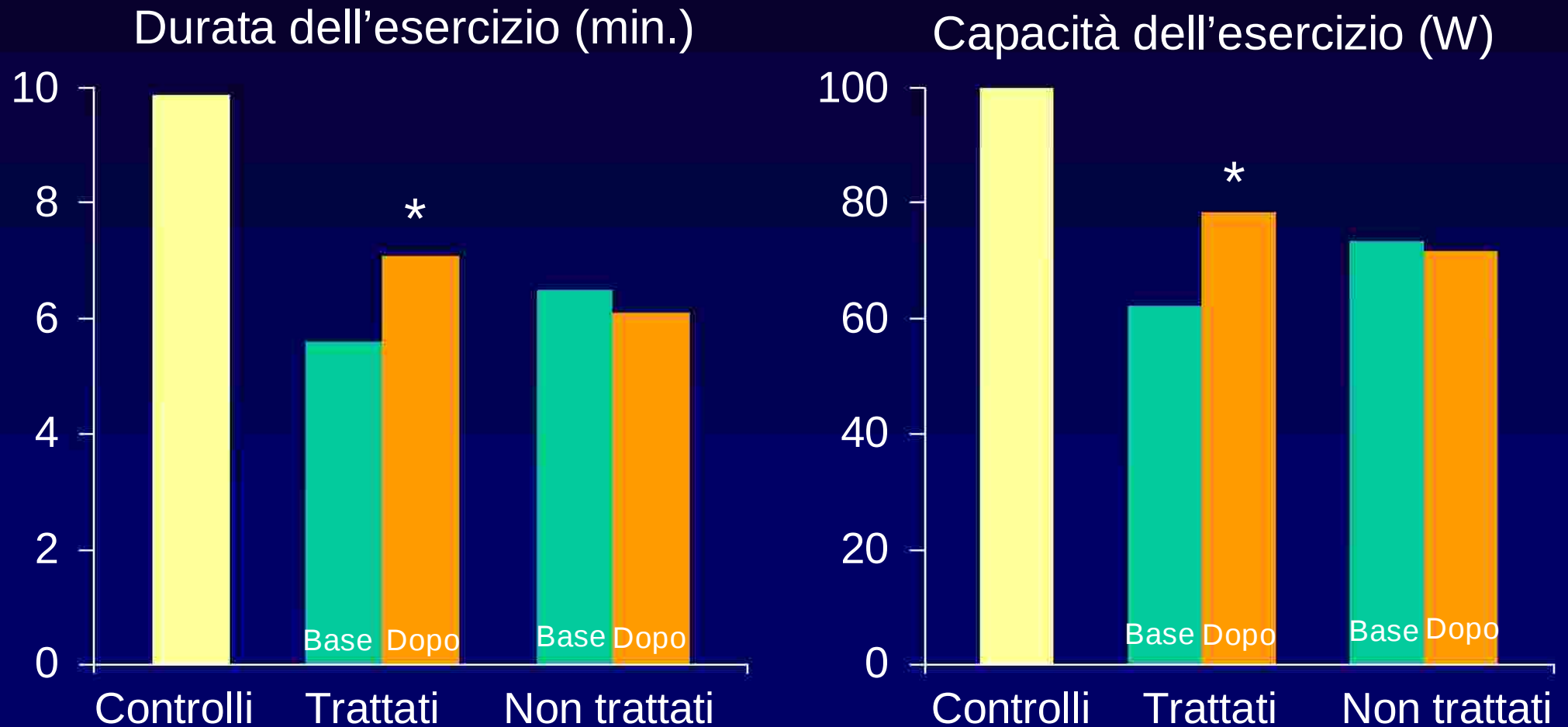
Trattati



Non trattati



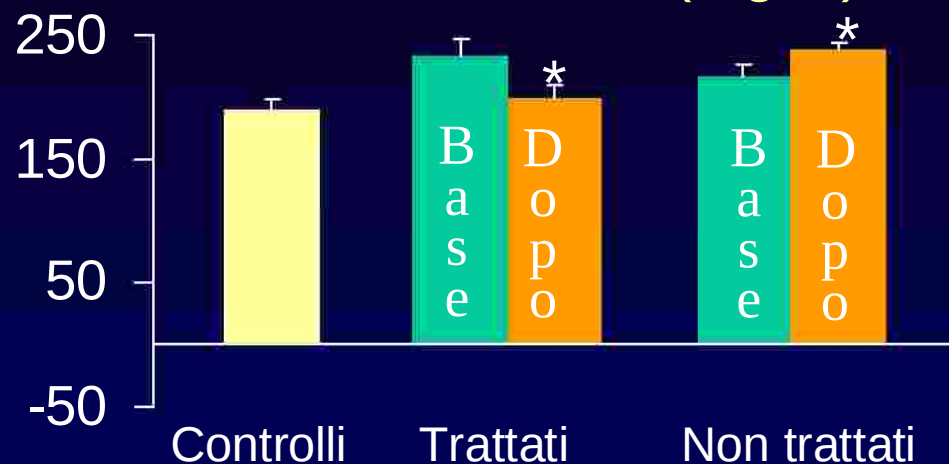
Variazioni nella performance all'esercizio in soggetti adulti con deficit di GH trattati o non trattati con GH



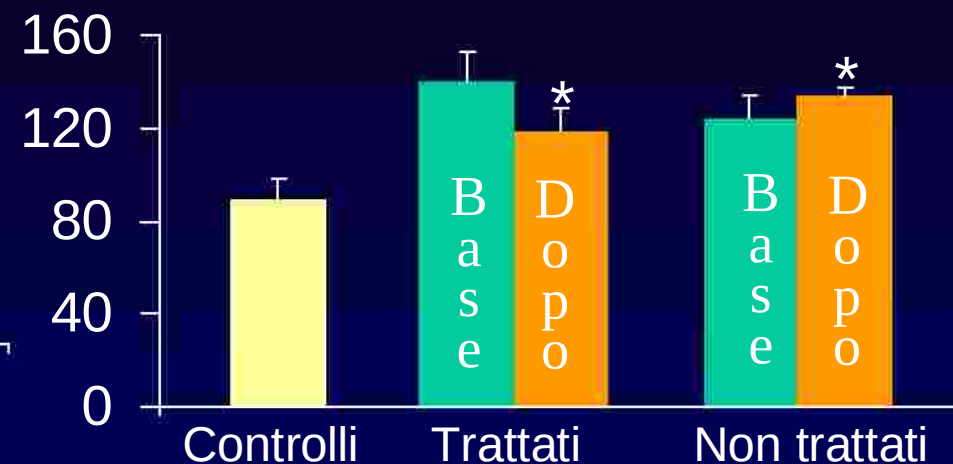
Colao et al JCEM 2002

Variazioni metaboliche in soggetti adulti con deficit H trattati per un anno con GH (0.15-1.0 mg/die) o non trattati

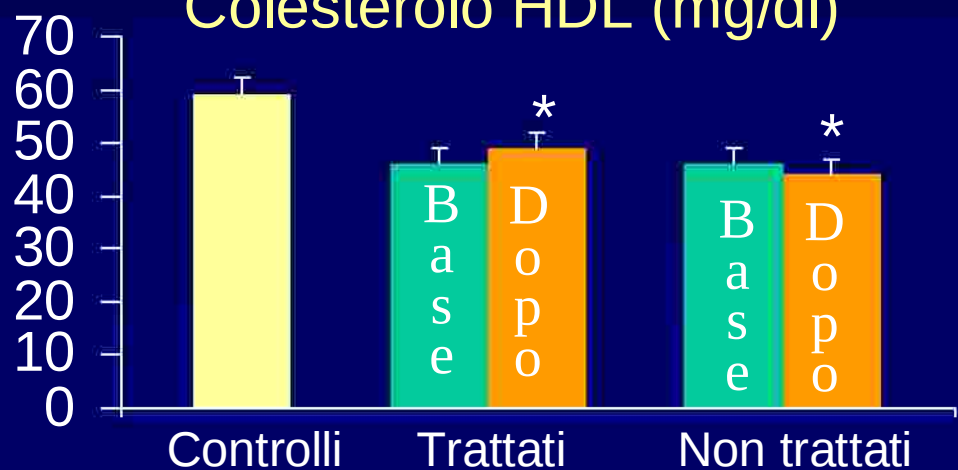
Colesterolo totale (mg/dl)



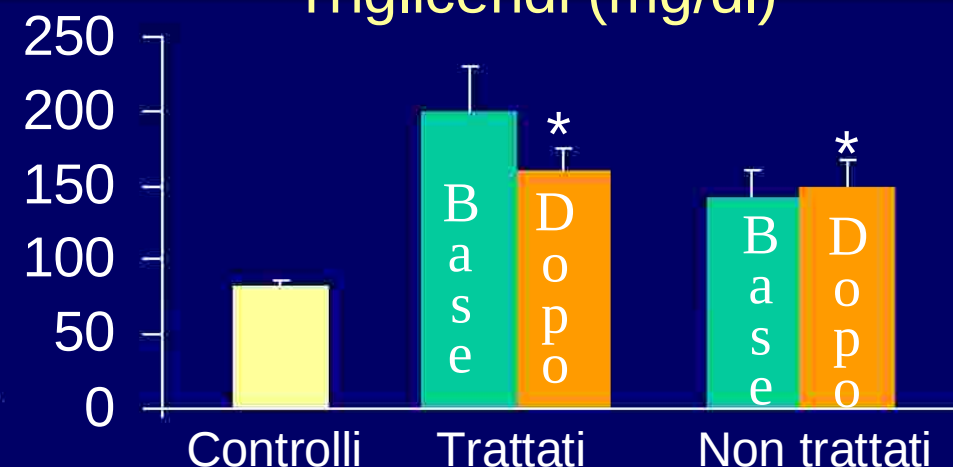
Colesterolo LDL (mg/dl)



Colesterolo HDL (mg/dl)



Trigliceridi (mg/dl)



Effetti della terapia con GH in soggetti anziani con livelli di IGF-1 nel terzile inferiore per la loro età (30 µg/kg 3 volte/settimana x 6 mesi)

- aumento massa magra, riduzione massa grassa
- nessun effetto su forza muscolare, VO_2 max
- effetti collaterali frequenti

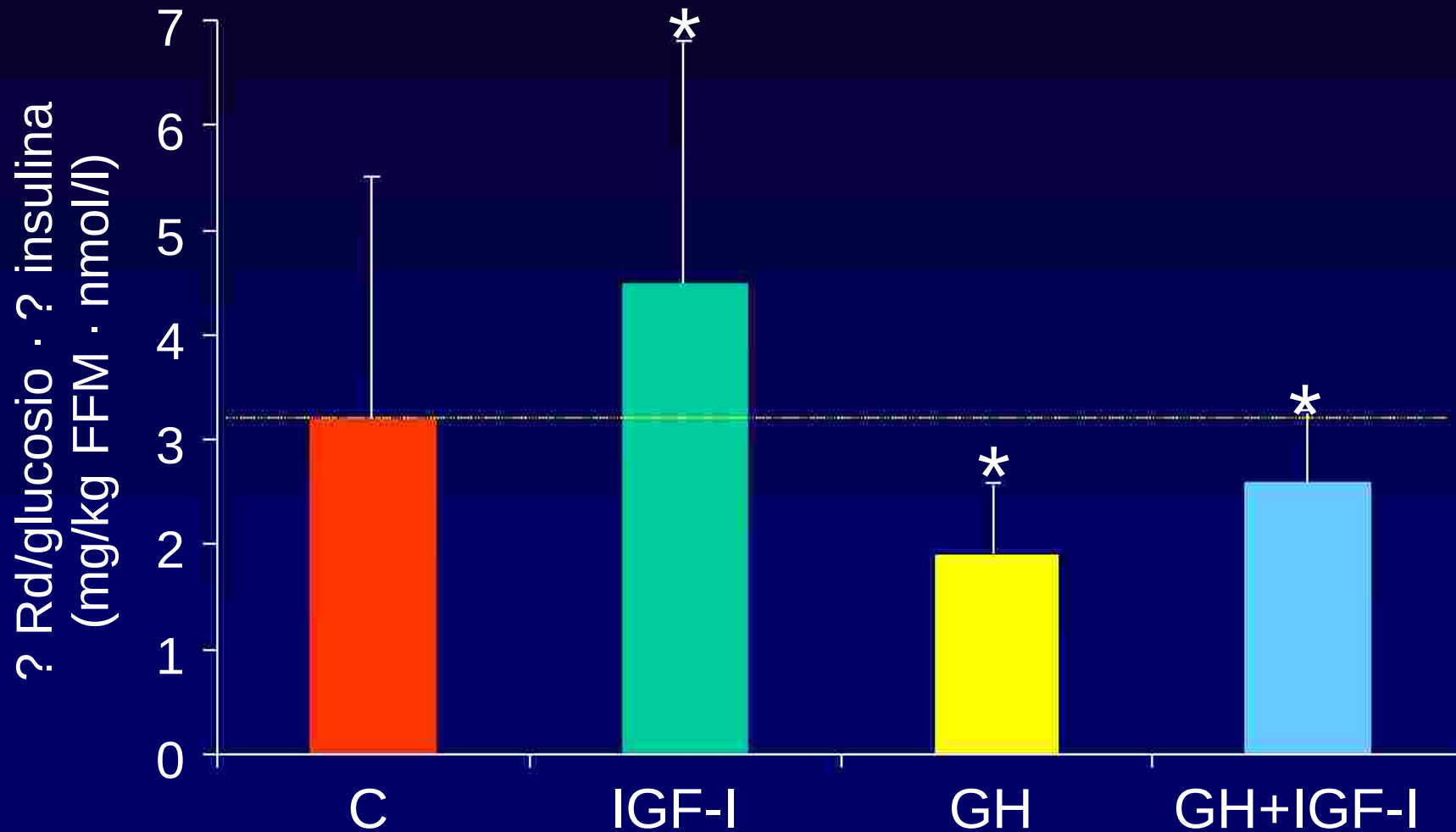
Papadallas et al, 1996

Effetti avversi di dosi sovrafisiologiche di GH

- ritenzione idrica con edemi
- dolori muscolari e articolari, sindrome del tunnel carpale
- ipersudorazione
- aumento dei valori pressori
- insulinoresistenza con alterazioni della tolleranza ai carboidrati (fino al diabete)
- aumentato rischio cardiovascolare ?
- aumentato rischio di neoplasie maligne ?

L'IGF-1 media molti degli effetti del GH,
ma gli effetti metabolici di GH e IGF-1
sono in parte differenti

Sensibilità insulinica in 8 pazienti con deficit di GH trattati con GH (1.2 mg/die) e/o IGF-I (17 mg/die) per 6 giorni



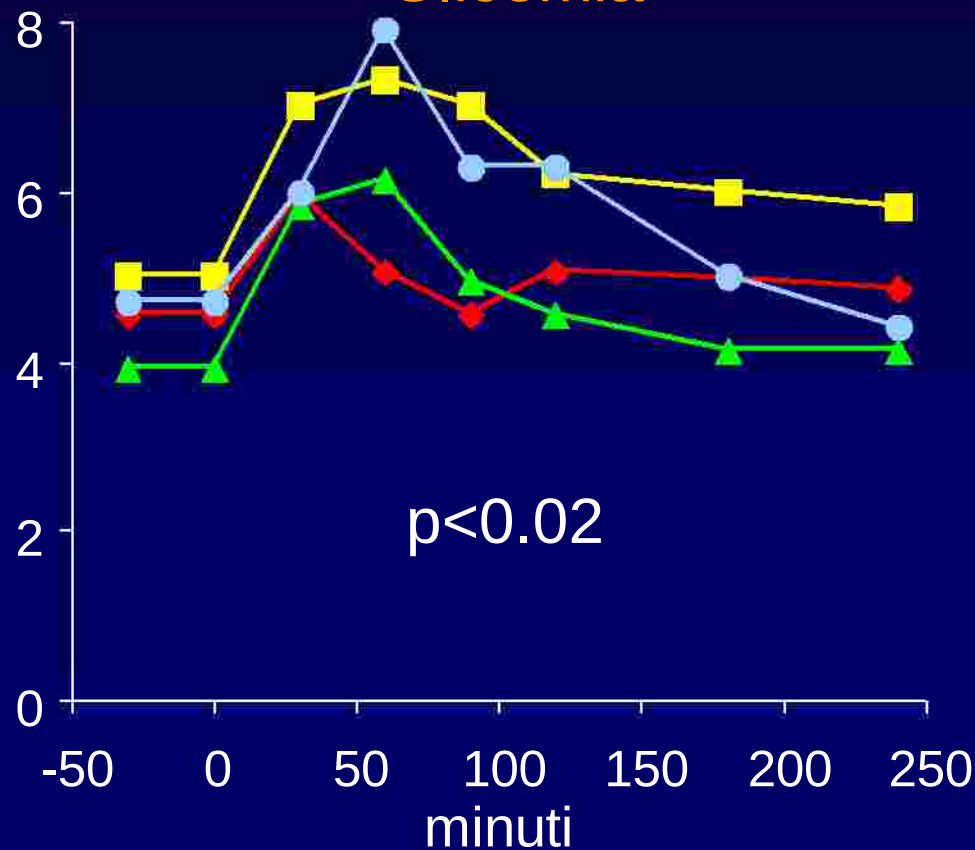
* $p < 0.05$ vs controllo

Hussain et al, JCI 1994

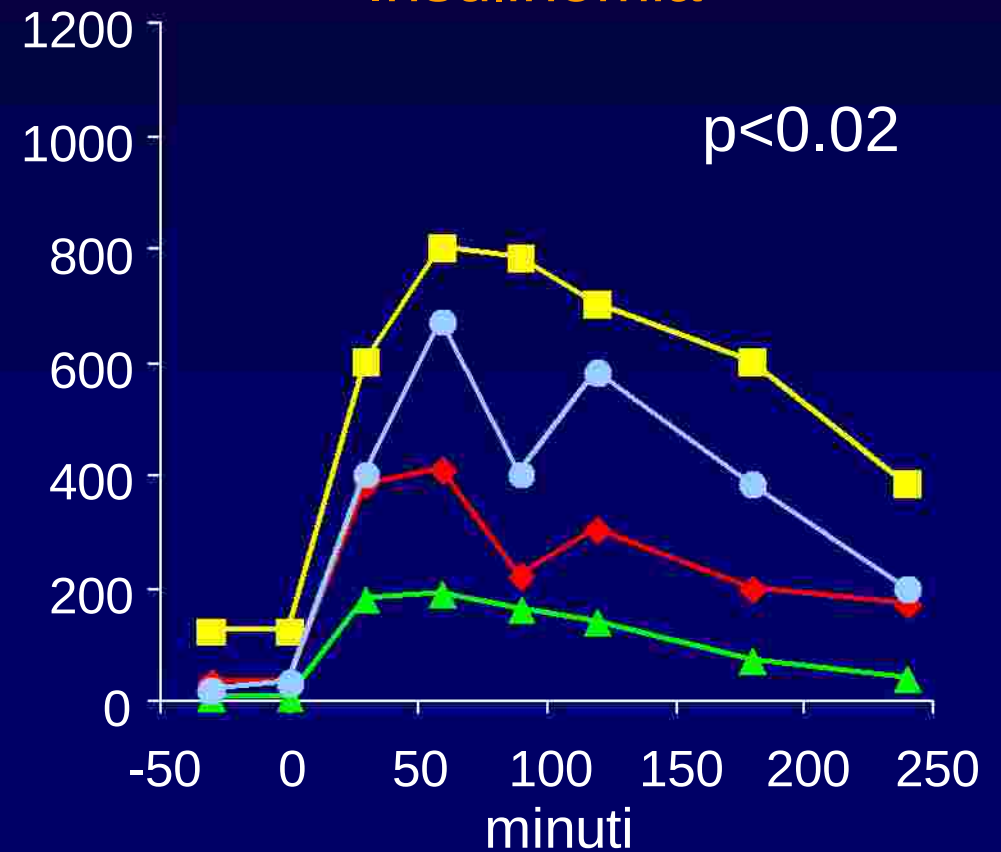
Glicemia e insulinemia dopo pasto misto in 6 soggetti con deficit di GH trattati con GH e/o IGF-I per 6 giorni

—●— C —■— GH —▲— IGF-I —●— GH&IGF-I

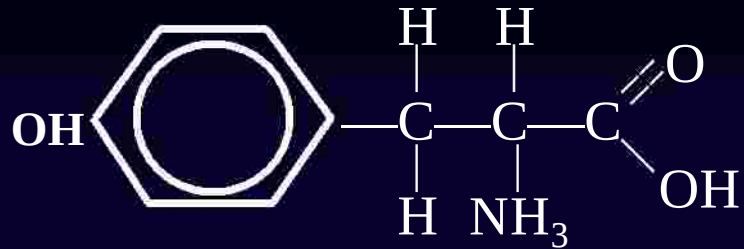
Glicemia



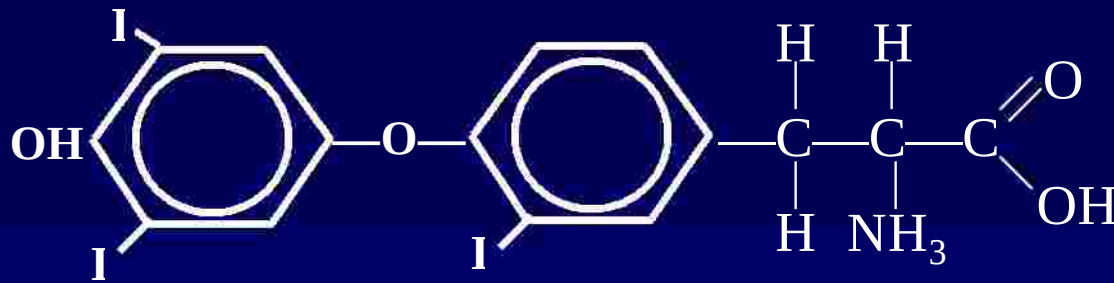
Insulinemia



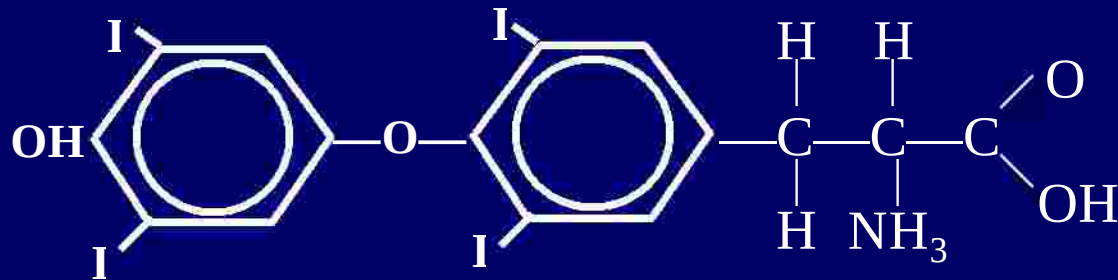
Hussain et al, JCI 1994



Tirosina



3,5,3'-Triiodotironina (T3)



3,5,3',5' -Tetraiodotironina
(T4) (TIROXINA)

deiodasi

Ridotta conversione T4 ® T3 nell'anziano

Significato adattativo?
(la T3 è l'ormone attivo)