

# 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

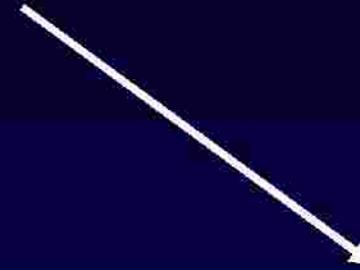
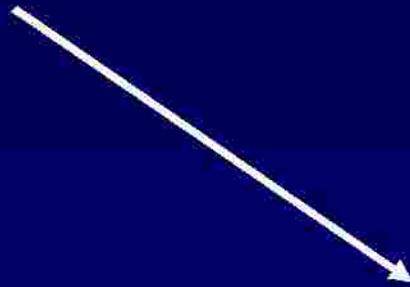
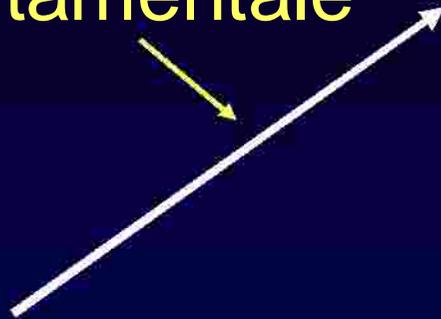
Riduzione  
attività fisica

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

- para-fisiologiche
- patologiche

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

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

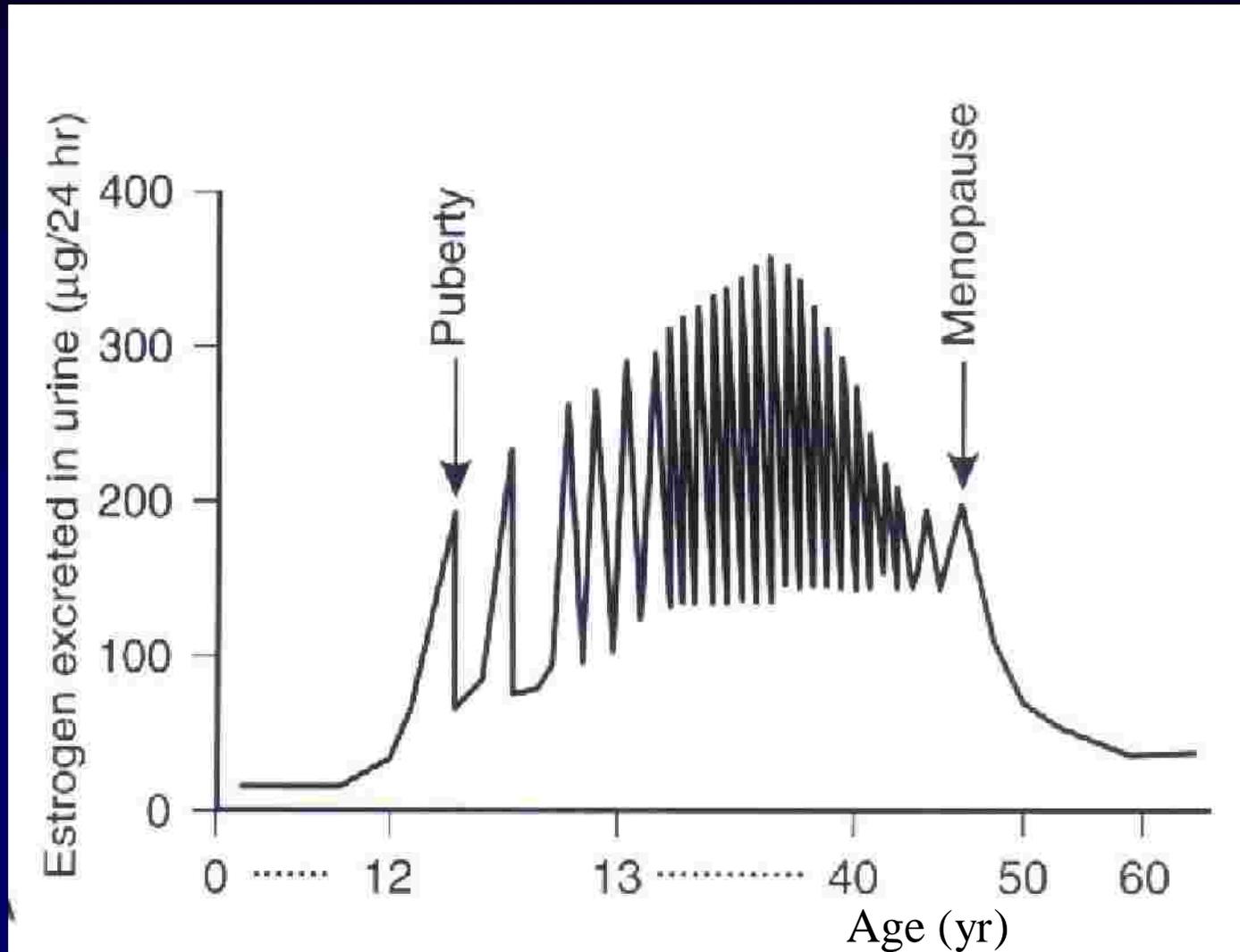
# Meccanismi dell'alterata tolleranza ai carboidrati dell'anziano

- alterazioni  $\beta$ -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



# Conseguenze della menopausa

## Effetti benefici HRT

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

sintesi androgenica

attivazione

interazione  
con il  
recettore

risposta  
biologica



DHEA-S

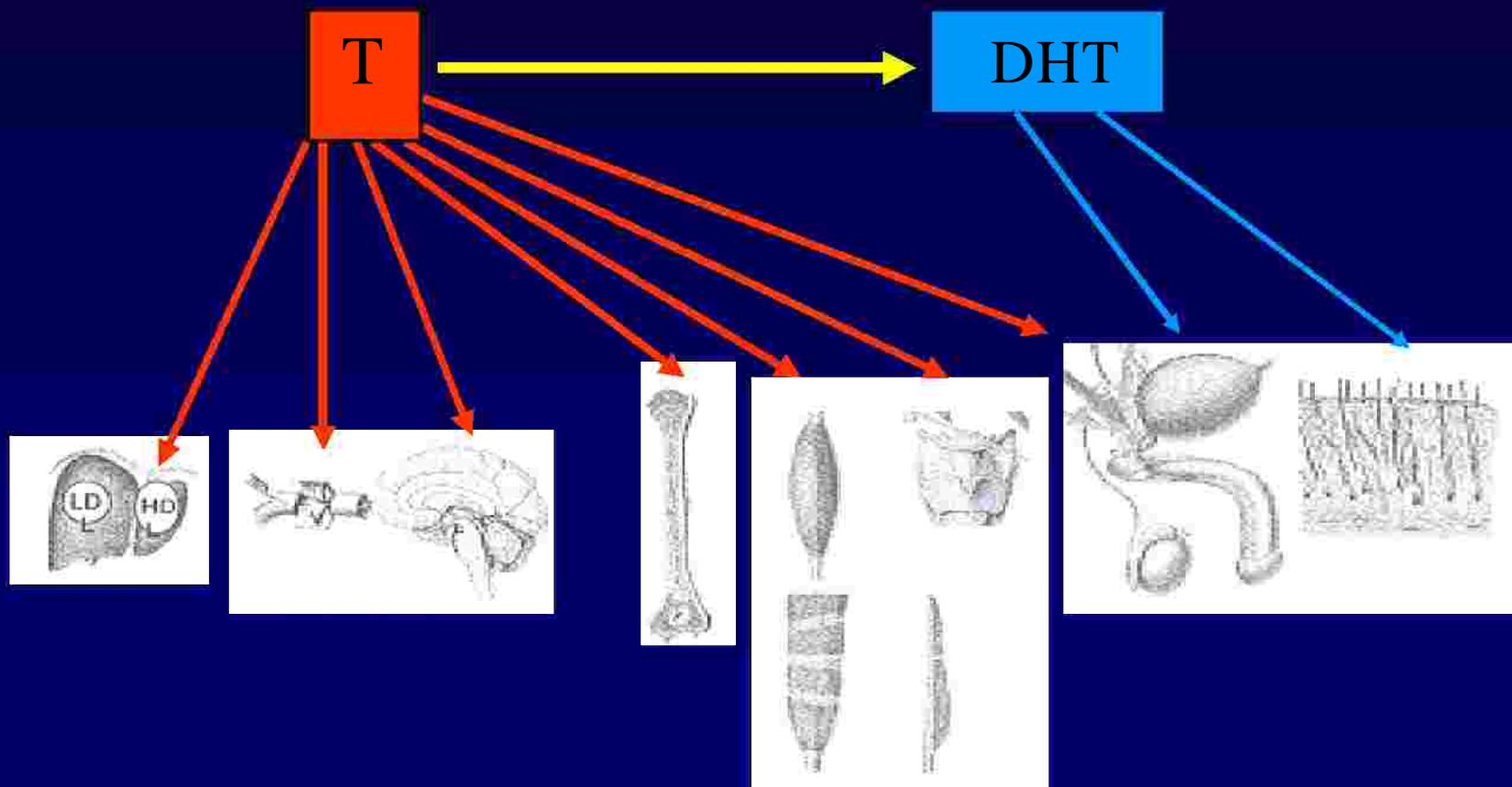
5α-reductasi

legame  
alla SHBG

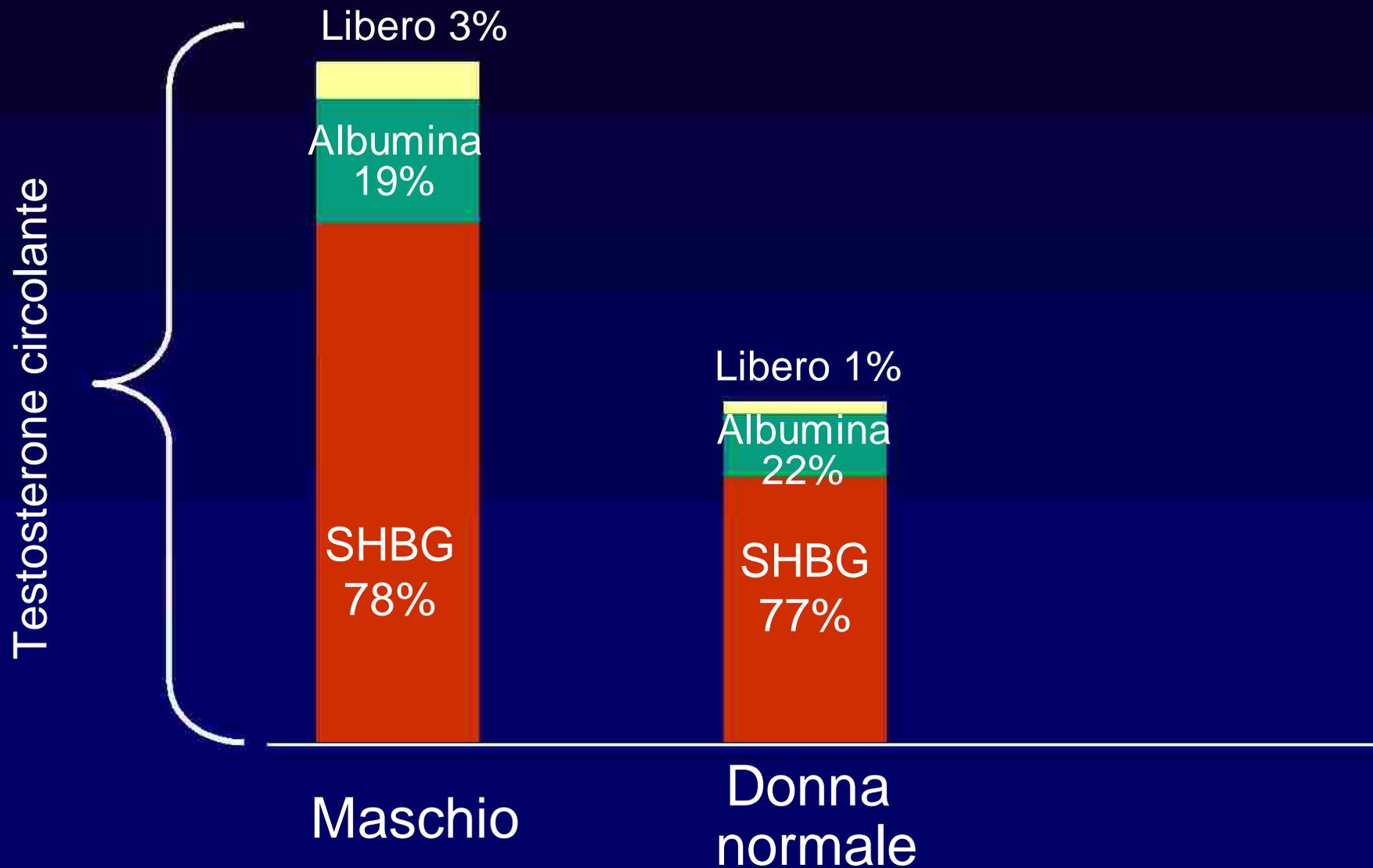
# Potenza biologica dei principali androgeni

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

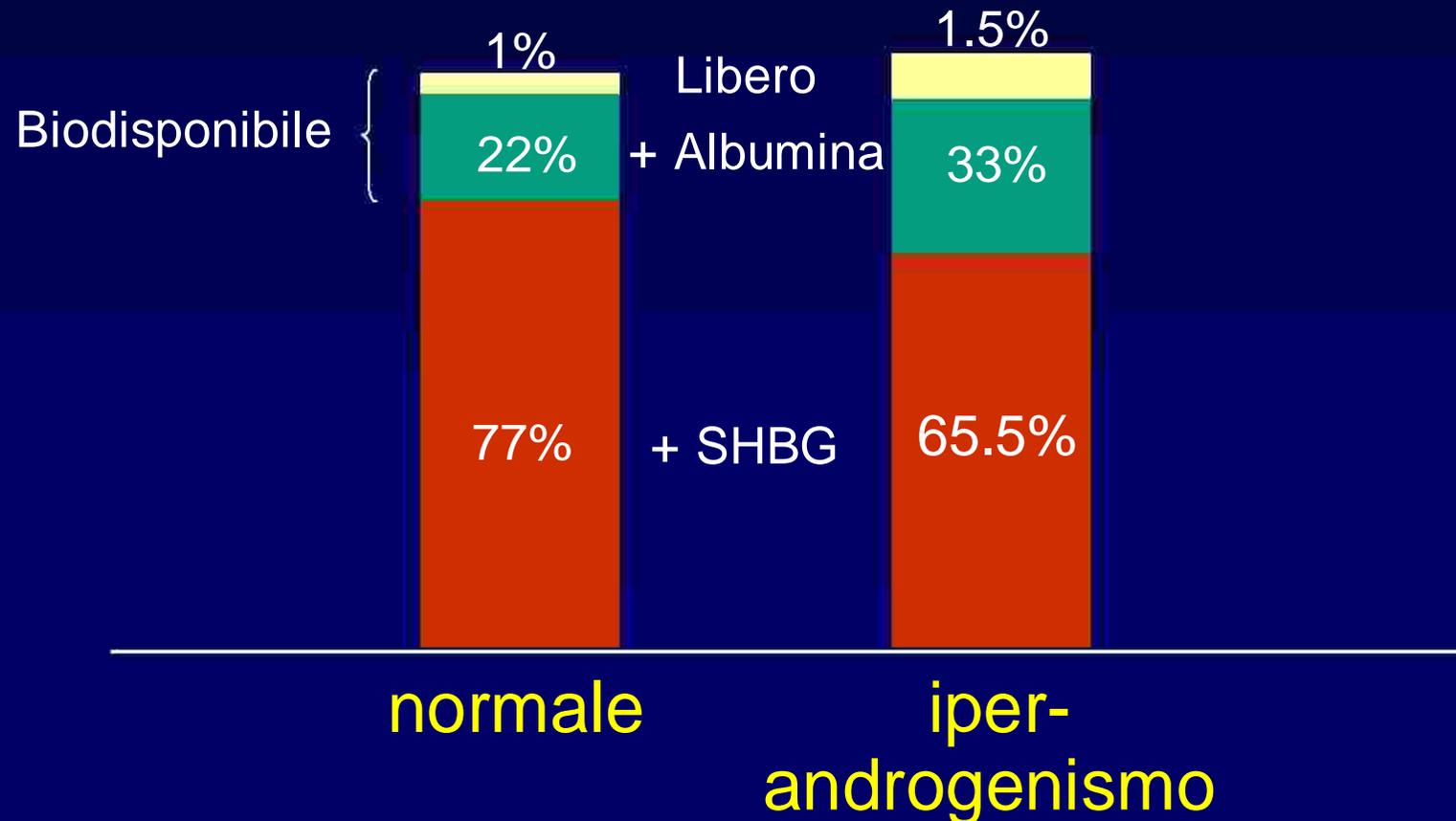
# TESSUTI BERSAGLIO DI TESTOSTERONE E DI-IDROTESTOSTERONE



# Frazioni del testosterone circolanti



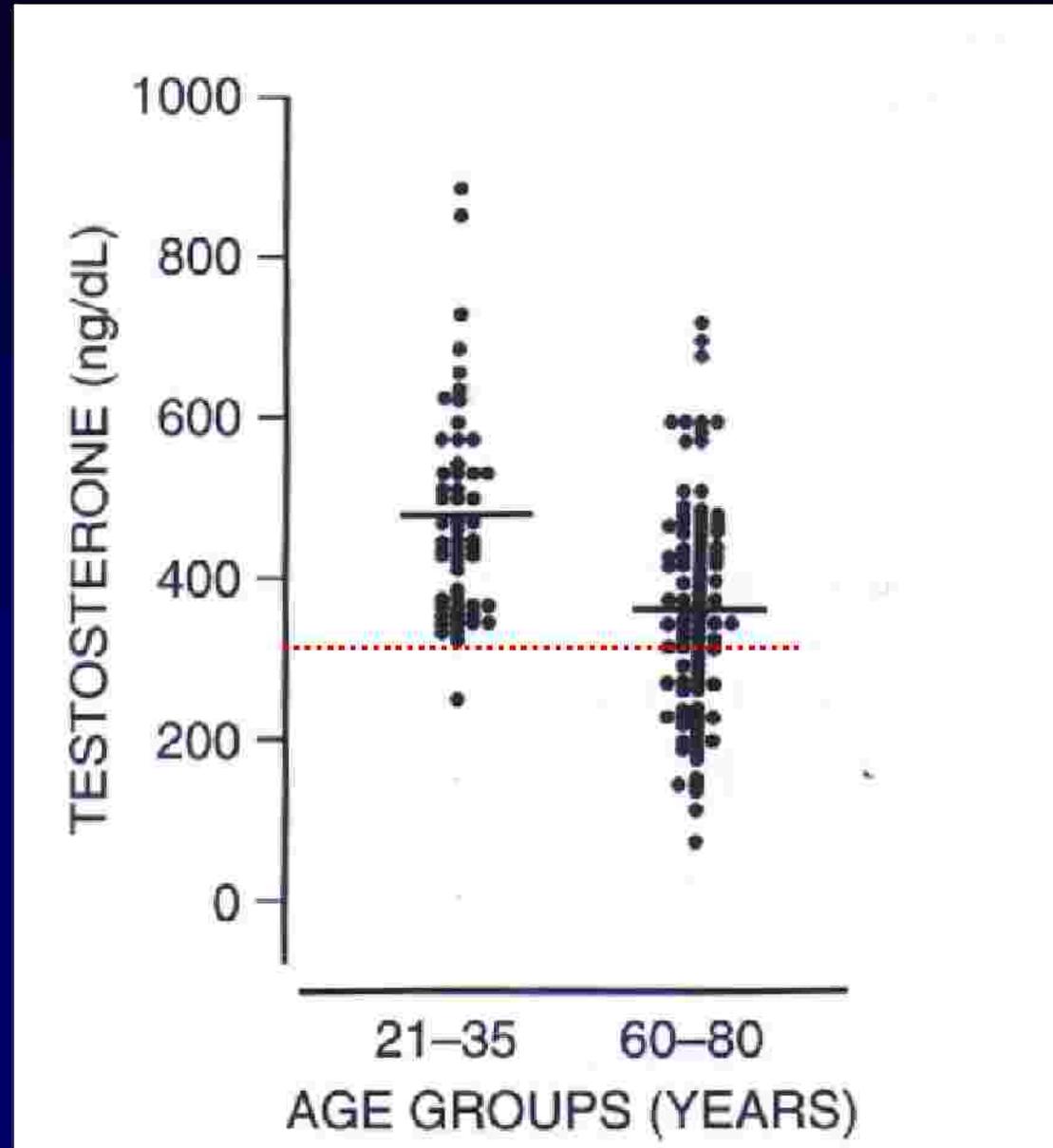
# Frazioni del testosterone circolante nella donna



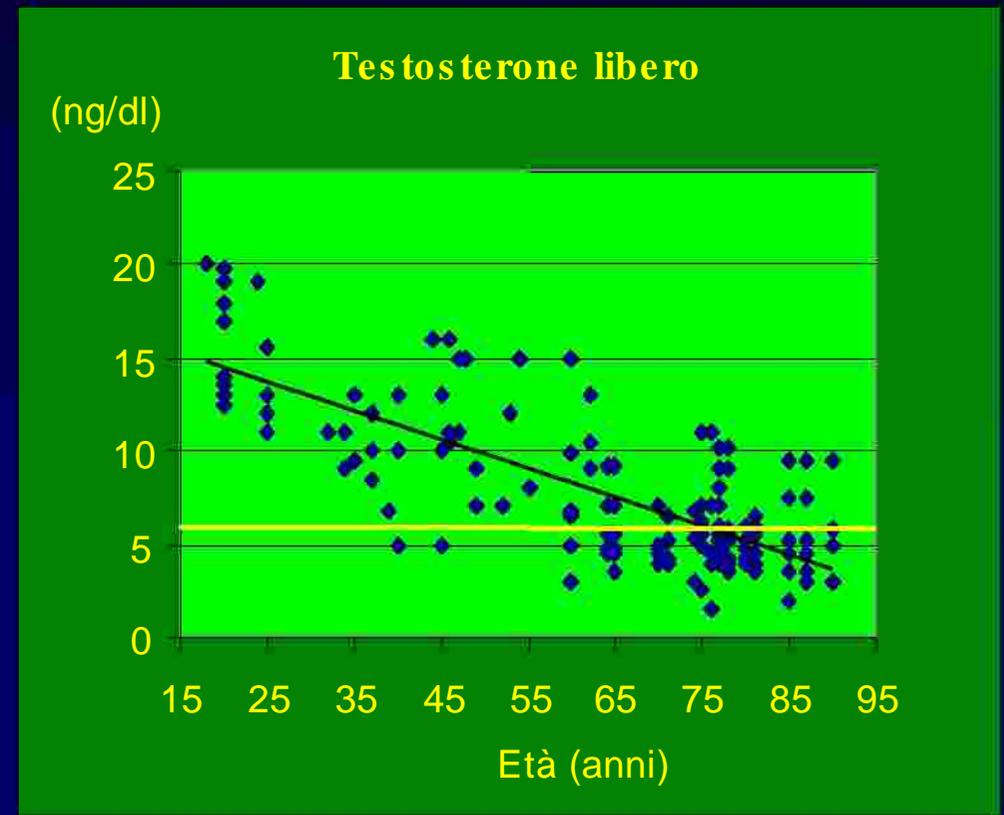
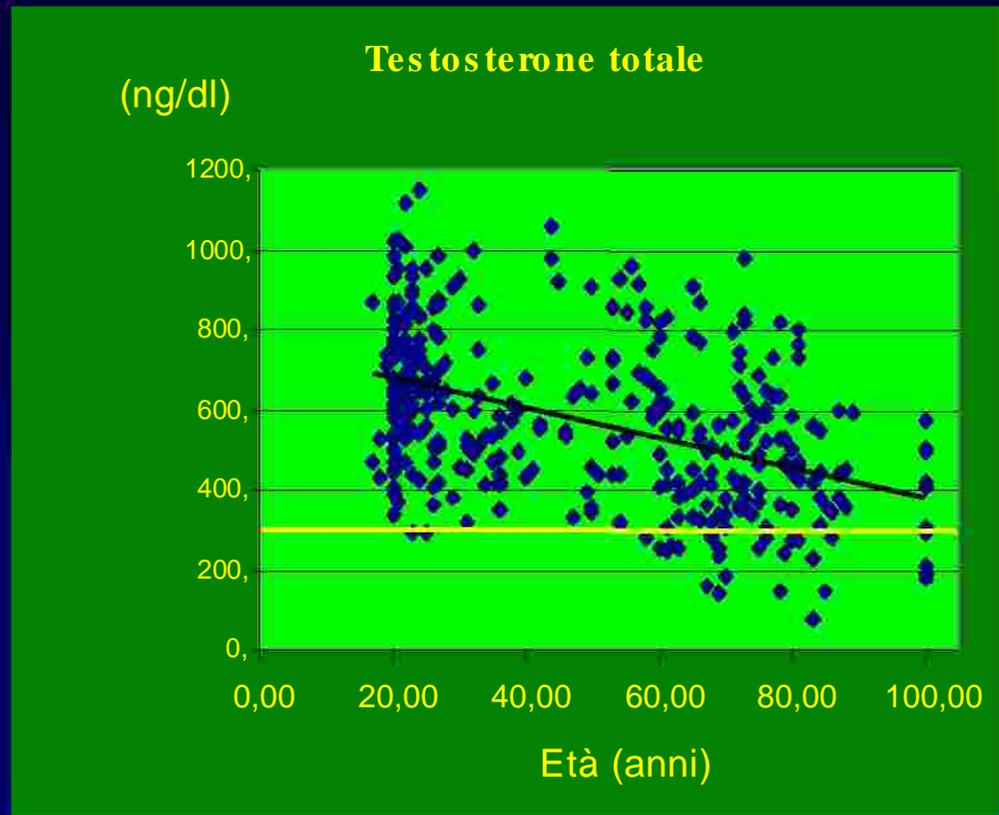
# Modificazioni caratteristiche dell'andropausa

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

# Livelli di testosterone totale nel maschio giovane e anziano

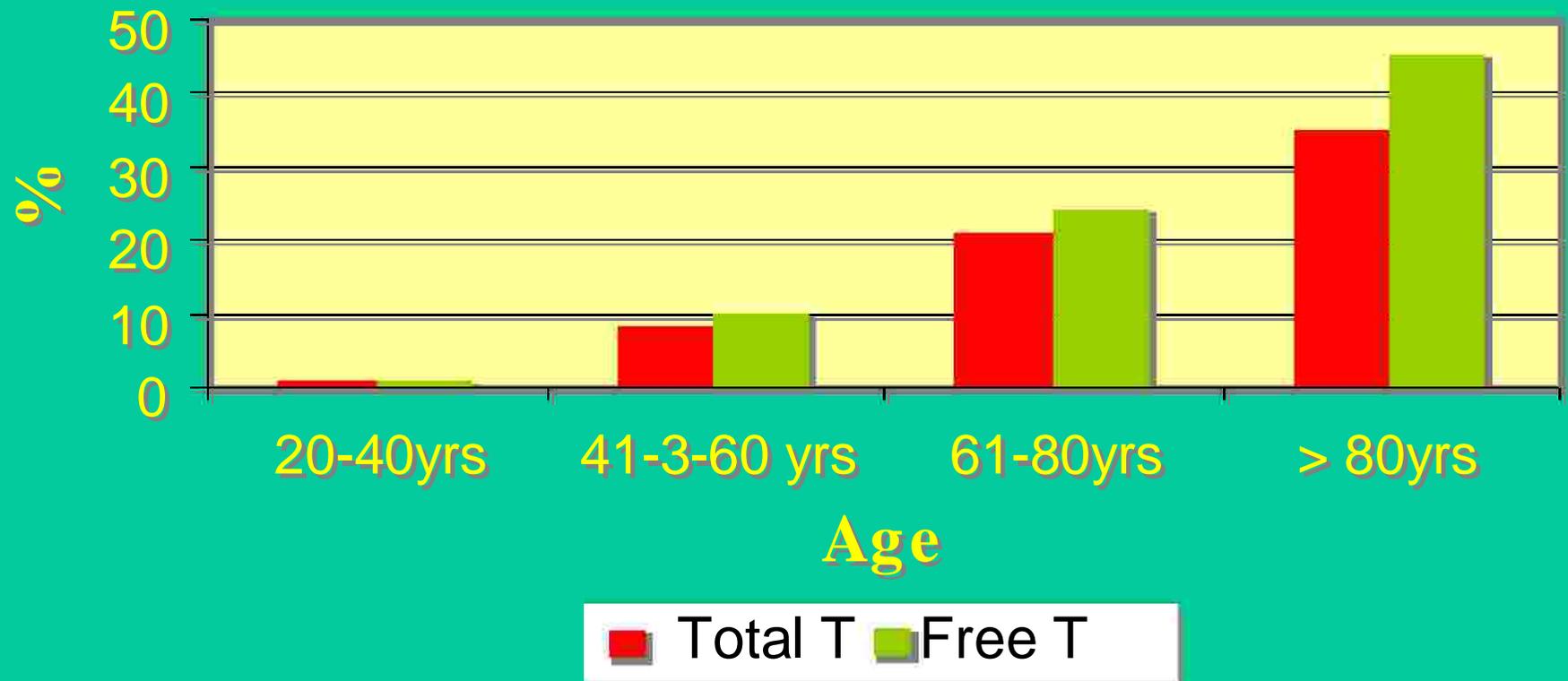


# LIVELLI DI TESTOSTERONE TOTALE E LIBERO IN FUNZIONE DELL'ETA' NELL'UOMO NORMALE



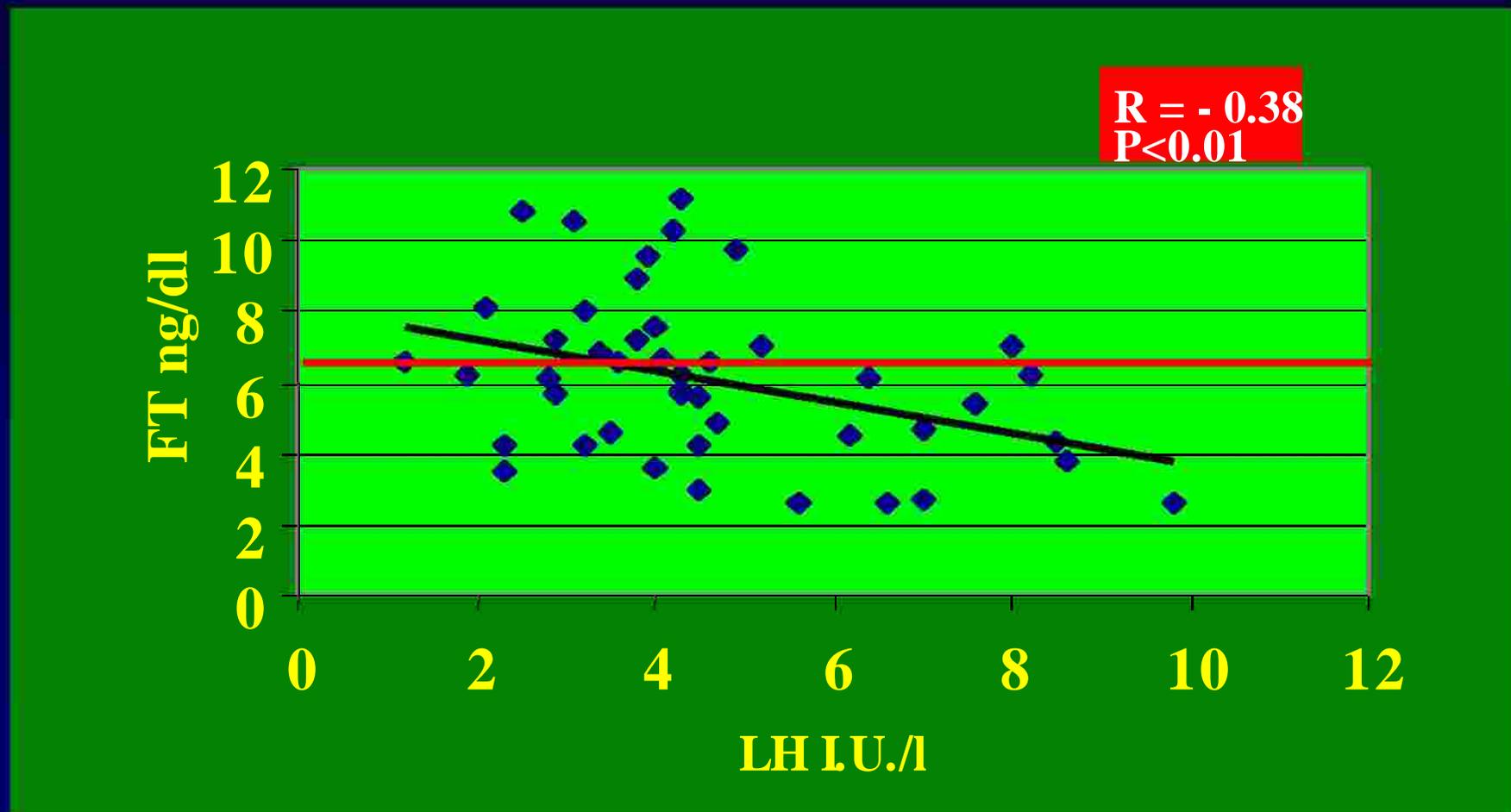
# PREVALENZA DI RIDOTTI LIVELLI DI TESTOSTERONE IN FUNZIONE DELL'ETA'

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



# CORRELAZIONE FRA FT ED LH NELL'ANZIANO

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

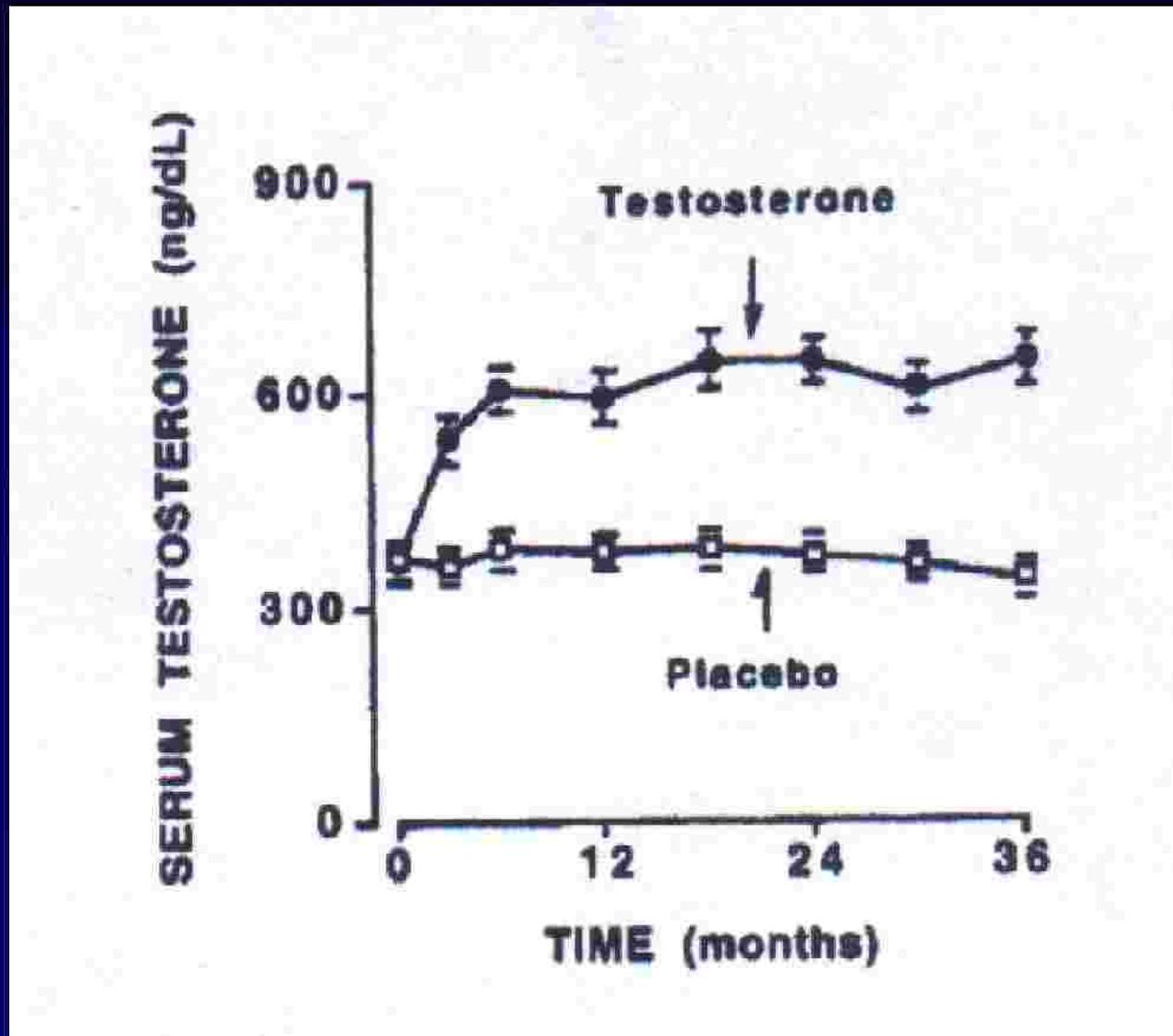


# Conseguenze dell'ipogonadismo nel maschio

- 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

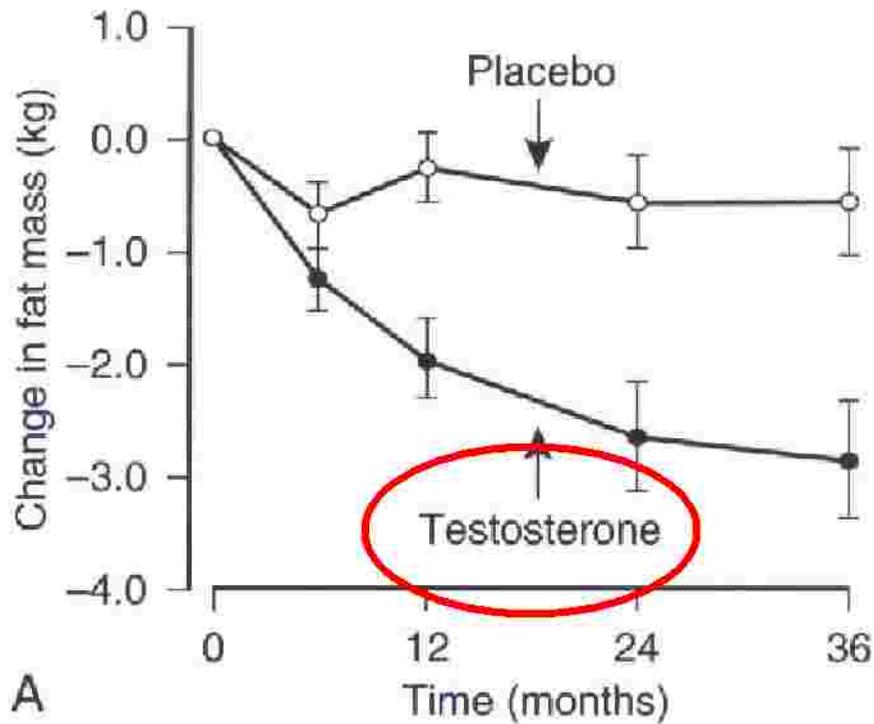
Molti di questi fenomeni riproducono quanto avviene nell'invecchiamento

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

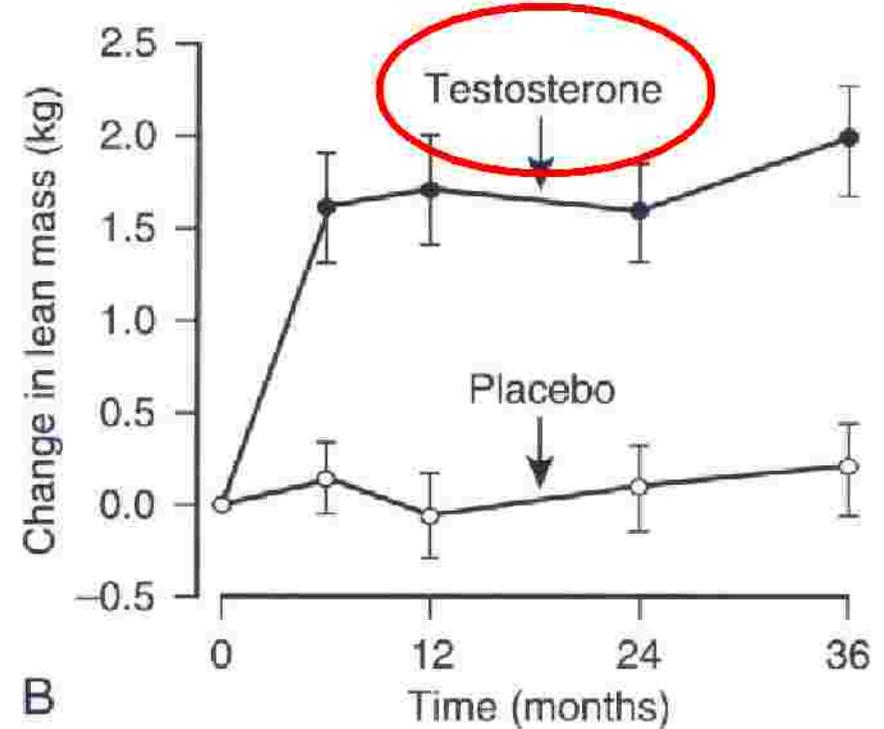


# Composizione corporea in anziani trattati con basse dosi di testosterone o placebo

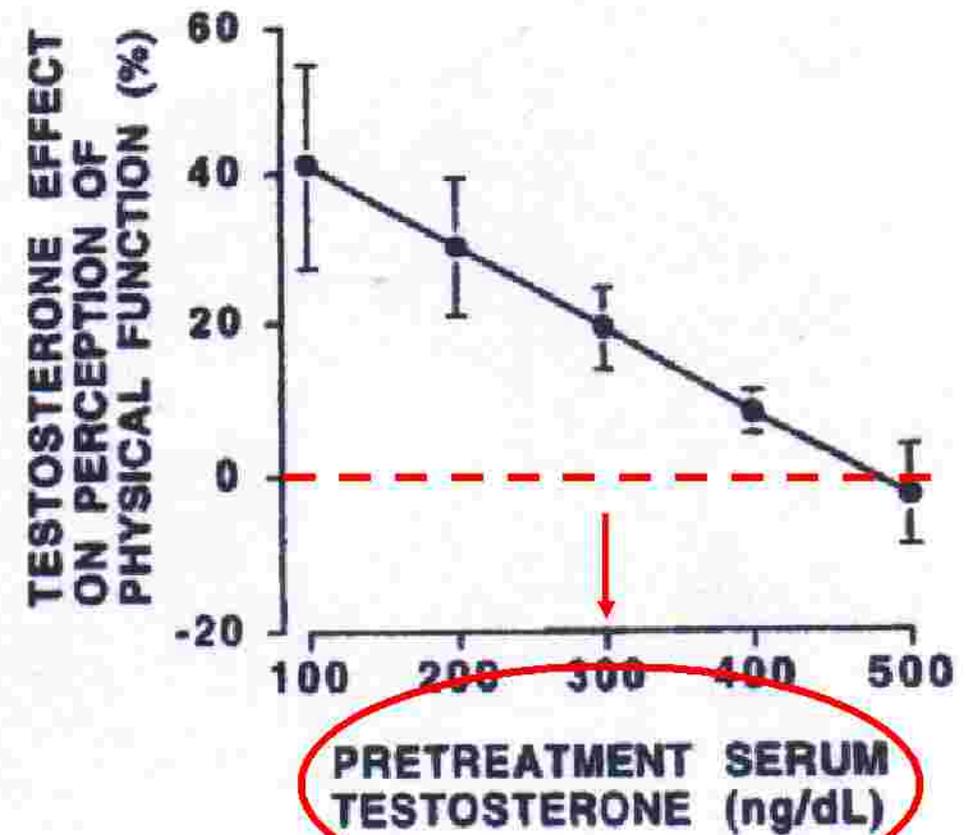
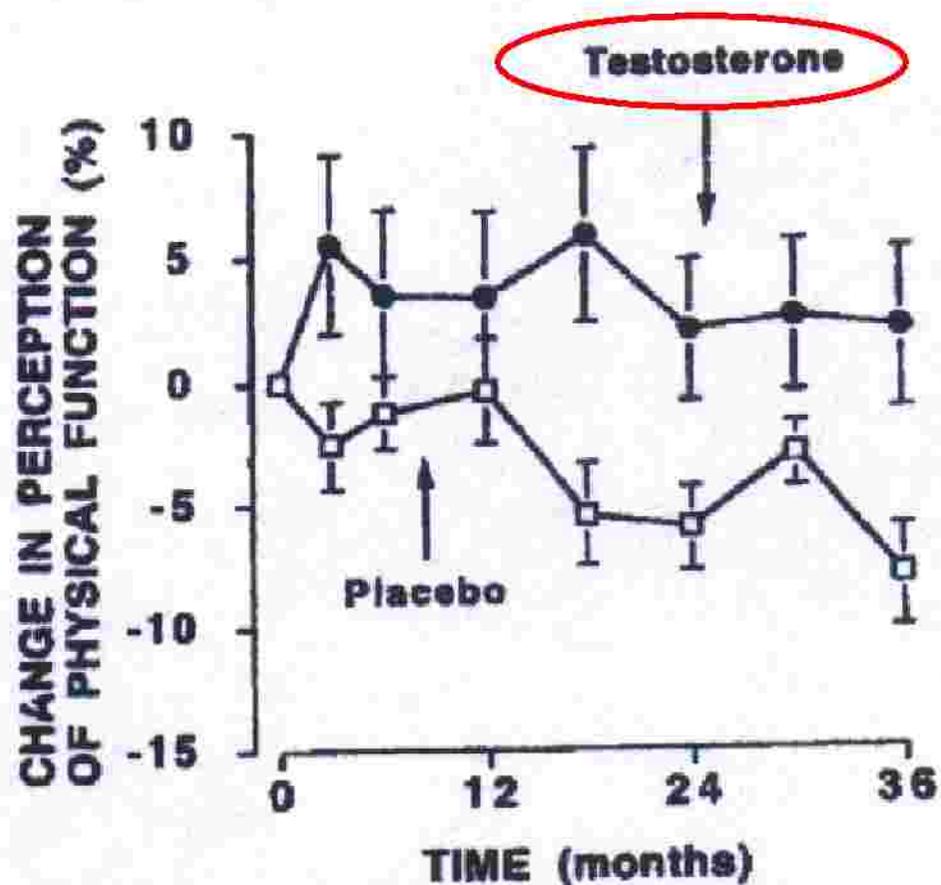
massa grassa



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



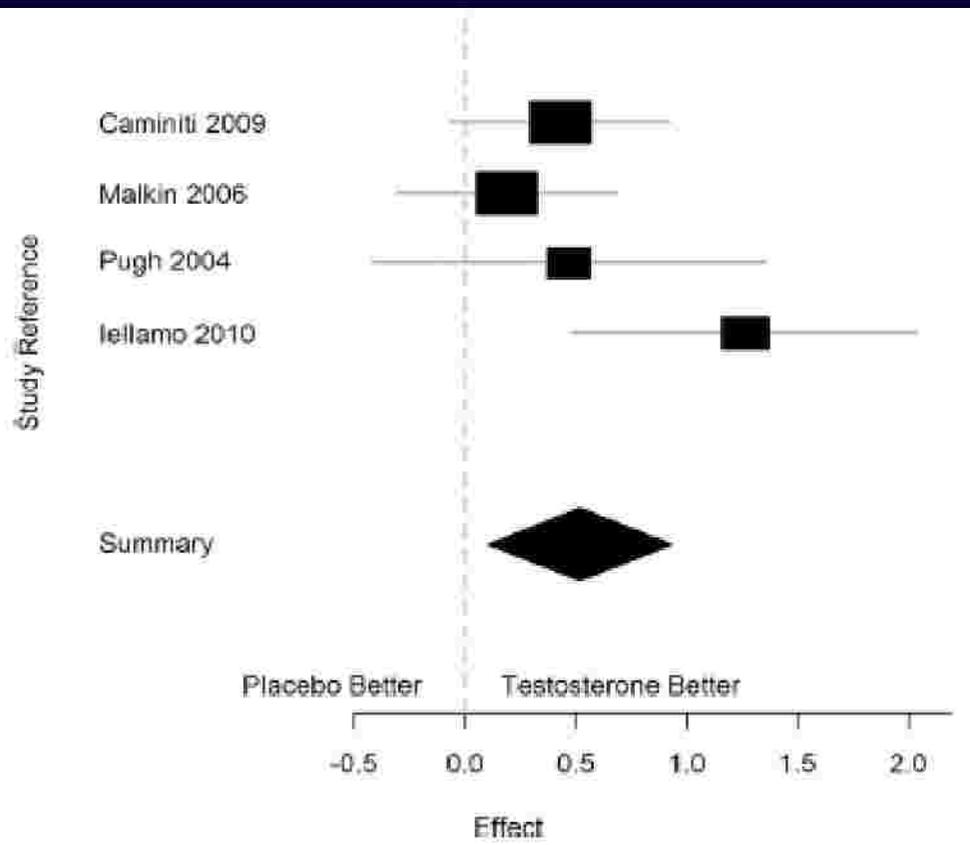
# Variazioni della forza in anziani trattati con basse dosi di testosterone o placebo

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

# Testosterone Supplementation in Heart Failure

## A Meta-Analysis

### Exercise capacity

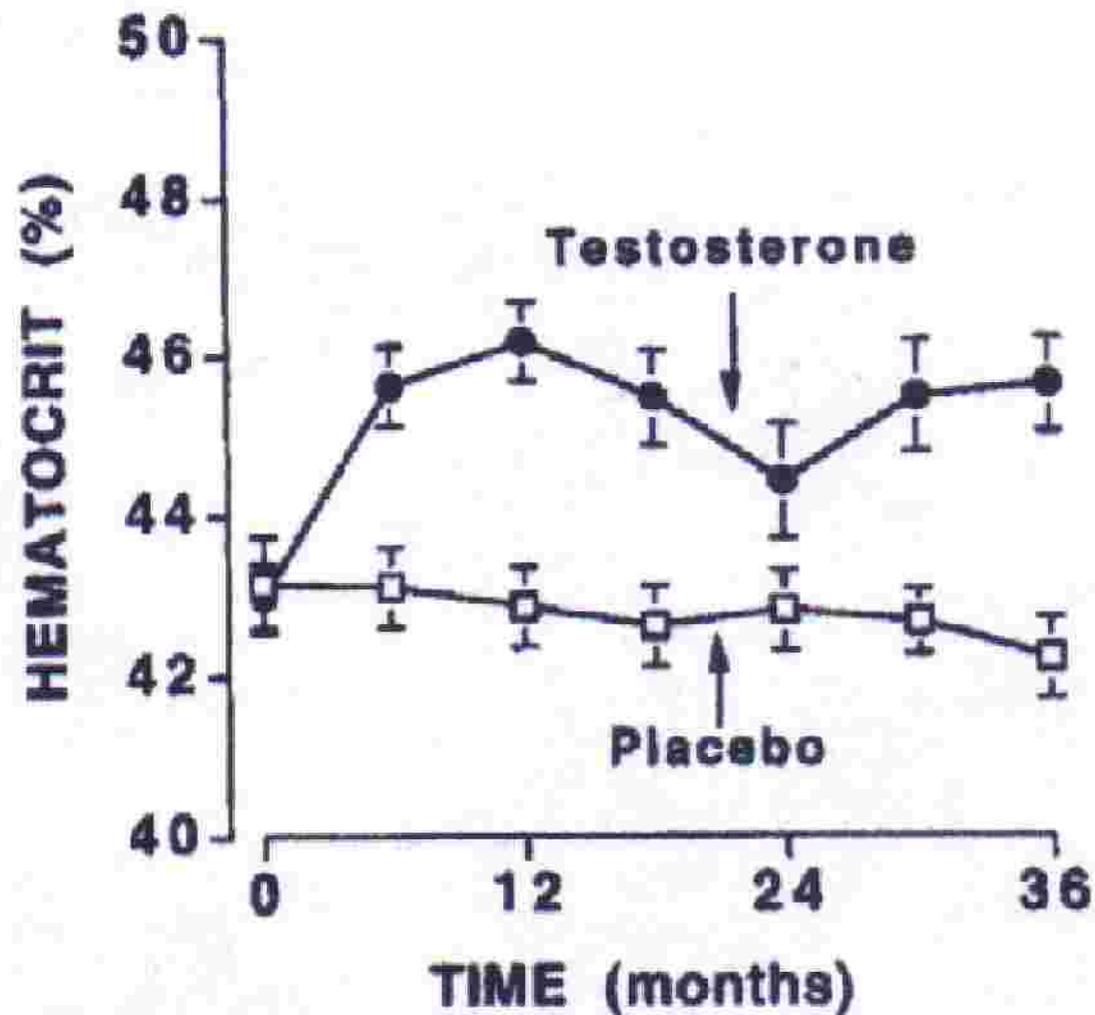


Miglioramento classe funzionale  
Non variazioni frazione di eiezione

## 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



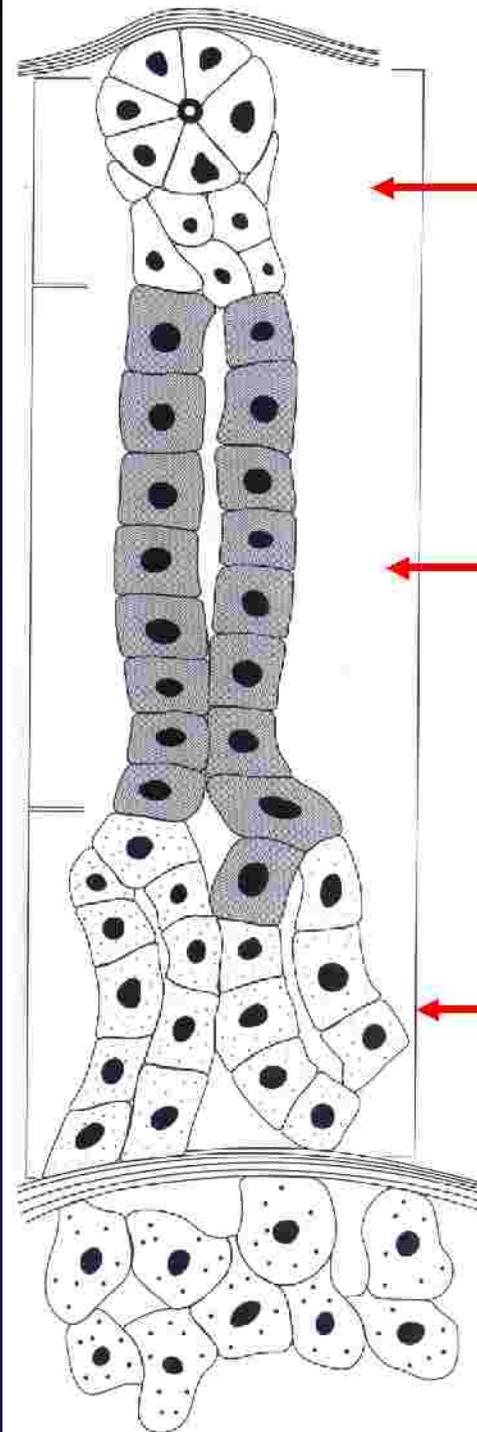
# Andropausa e ipogonadismo:

## 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)

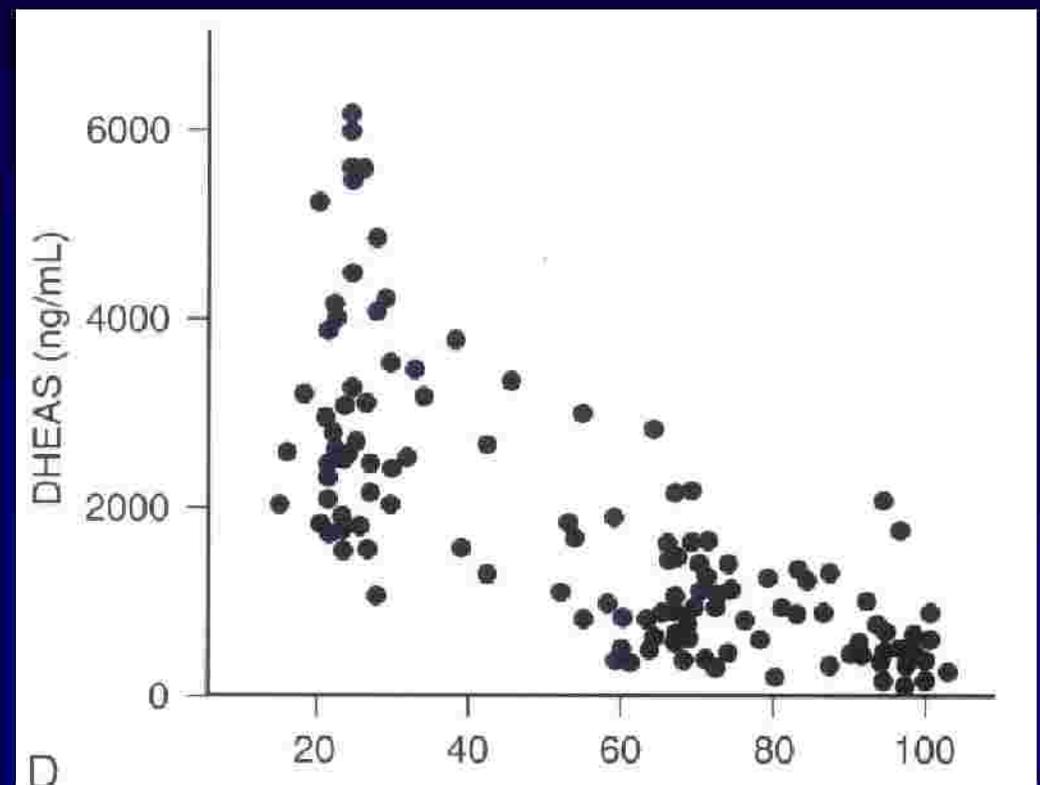
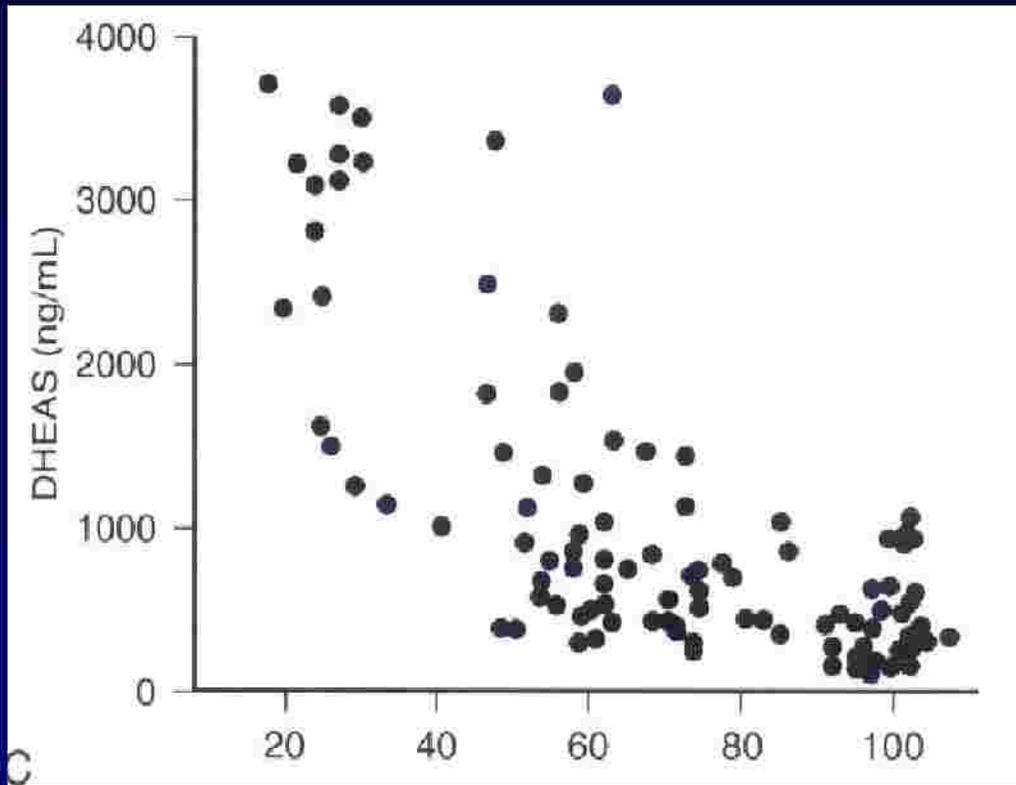
## Deidroepiandrosterone (solfato)

- 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

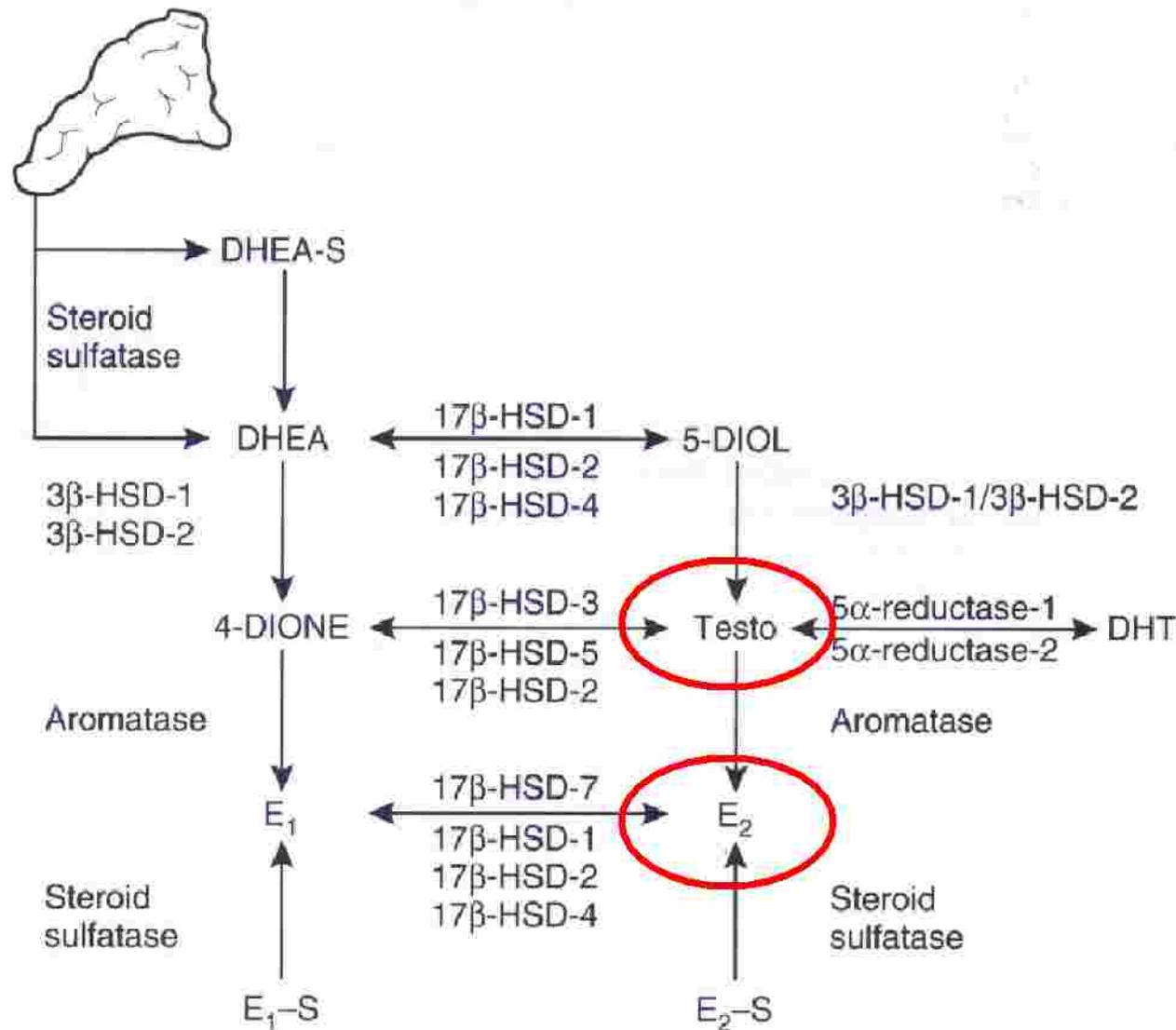
femmine

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

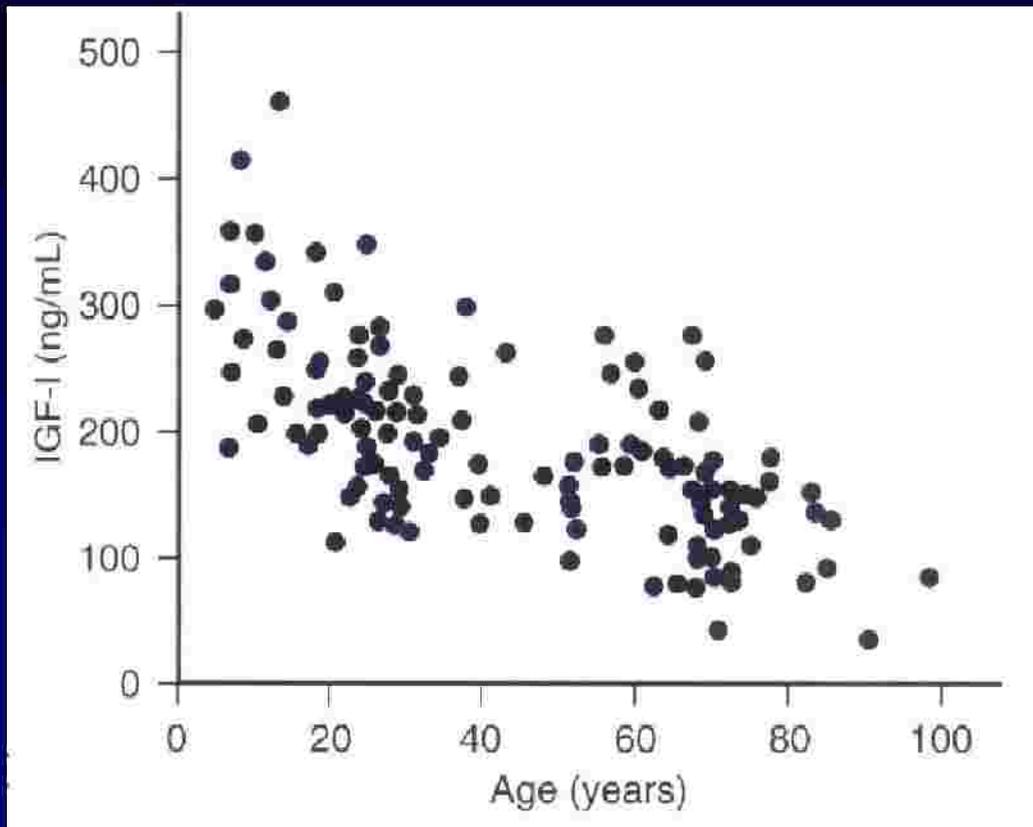
Ma non evidenze dell'utilità della supplementazione con DHEA nell'uomo anziano

# Variazioni dei livelli di GH in età puberale e adulta

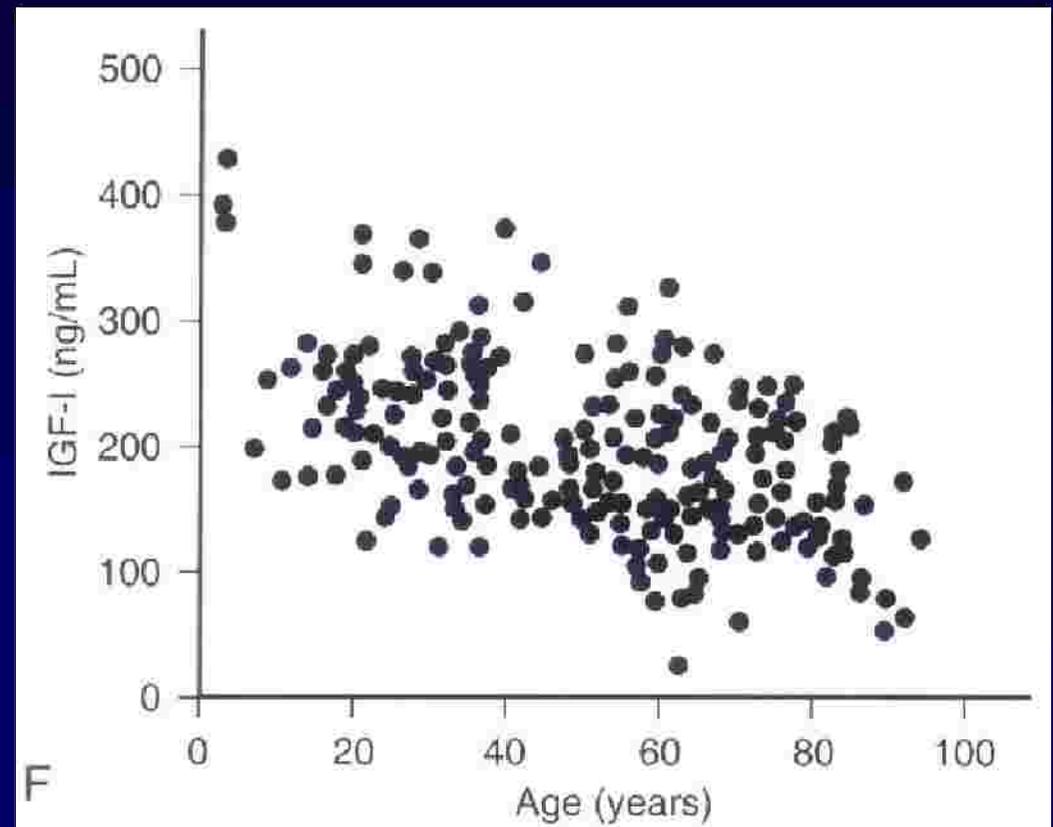


# Correlazione fra età e IGF-I

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)

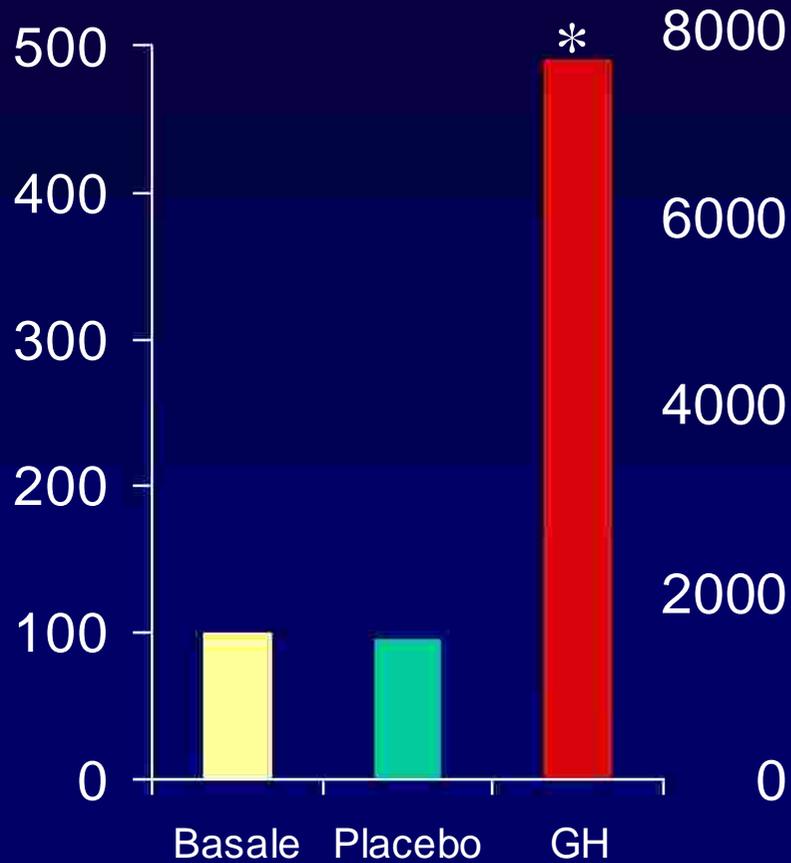
Le alterazioni morfo-funzionali miocardiche sono reversibili con la terapia sostitutiva

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

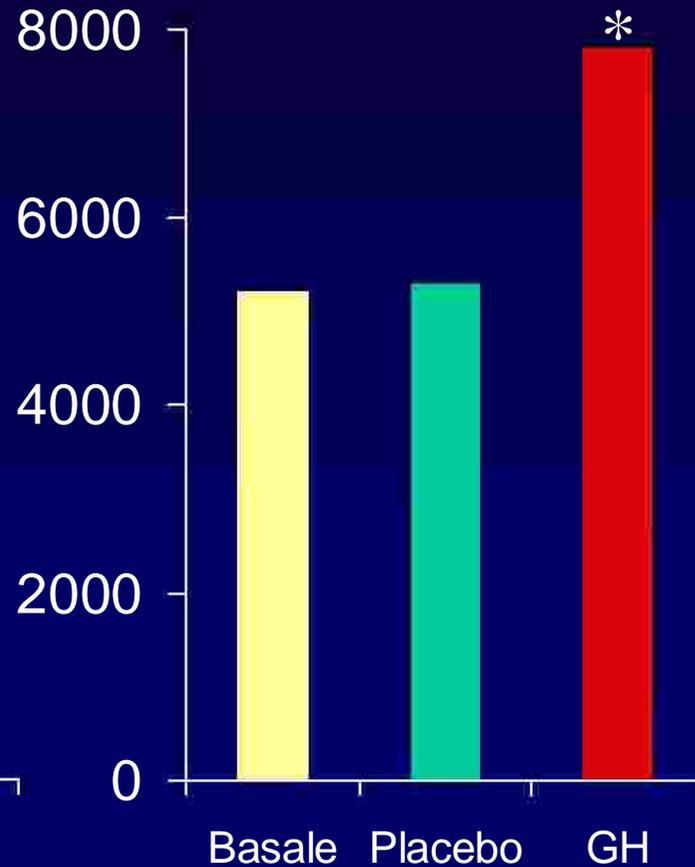
- modificazioni composizione corporea
  - riduzione massa muscolare
  - aumento massa grassa
- riduzione densità minerale ossea
- alterazioni profilo lipidico
- aumento rischio aterogeno
- aumentata frequenza tratti depressivi

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

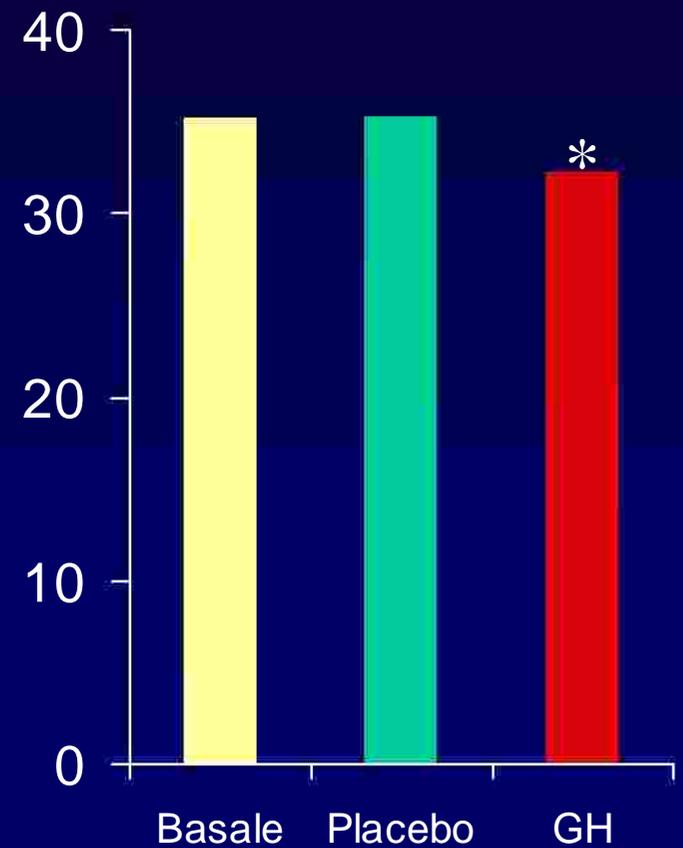
mRNA IGF-1 muscolare (%)



Area media fibre vasto laterale ( $\mu^2$ )



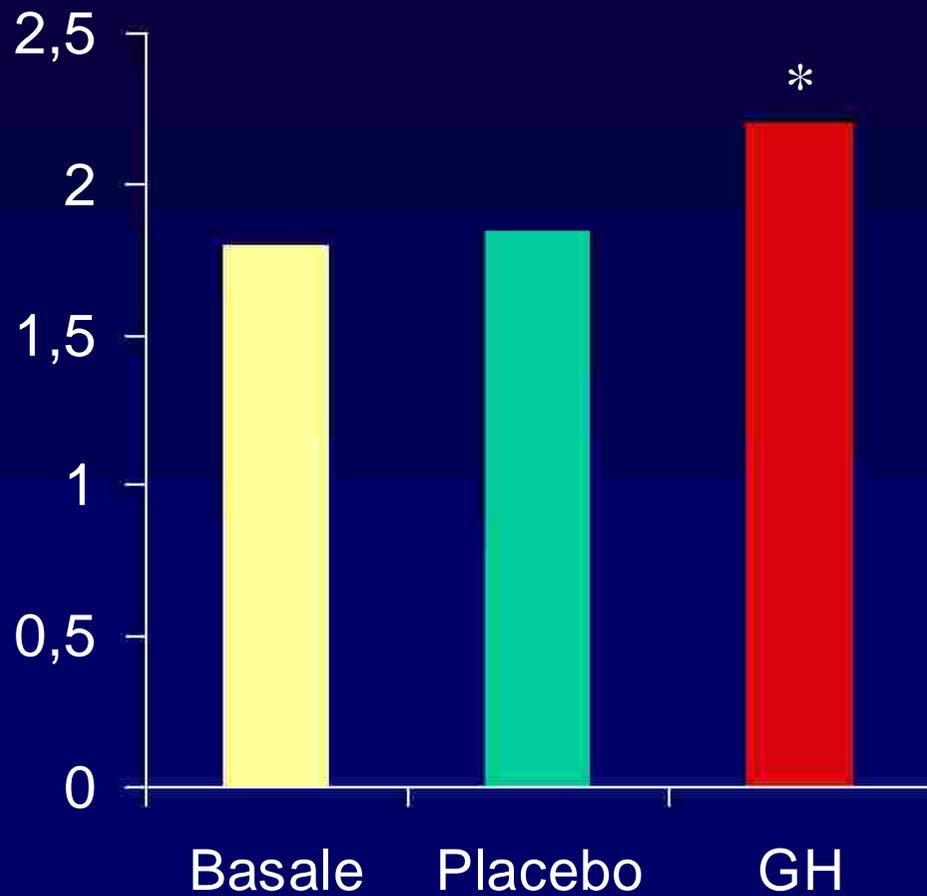
Grasso corporeo (%)



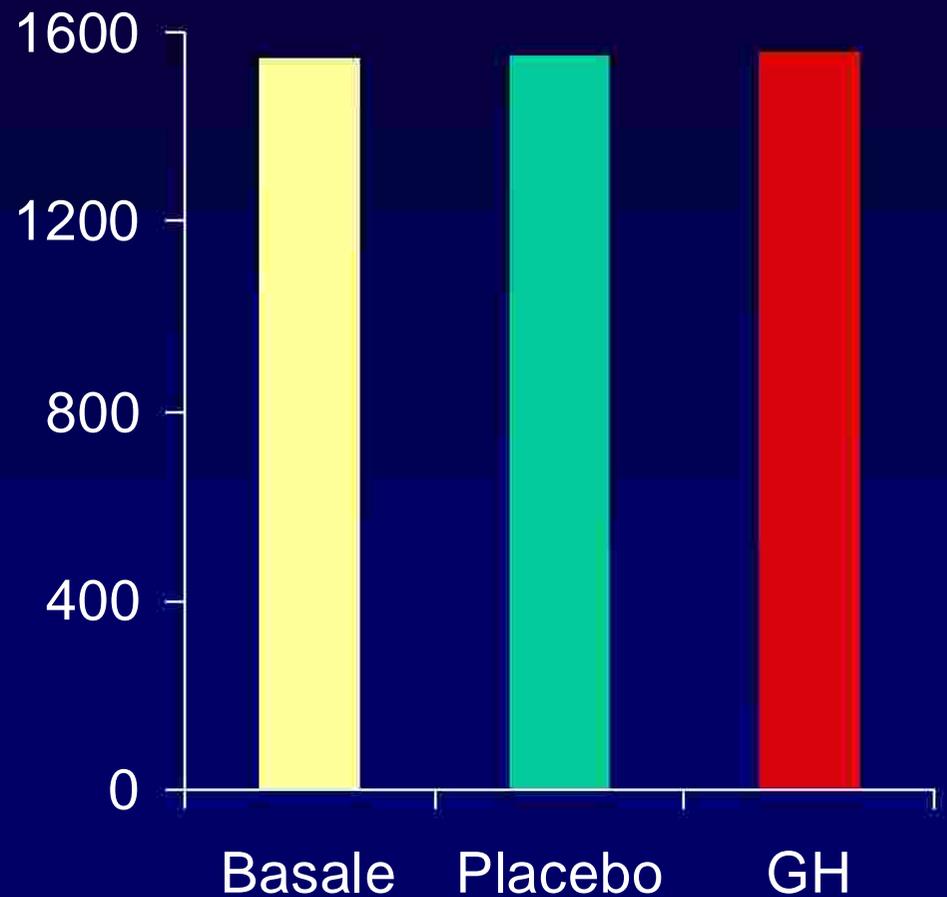
Woodhouse et al, JCEM 1999

# Effetti della terapia con GH (12.5 µg/kg FFM per 3 mesi) in adulti con deficit di GH

VO<sub>2</sub> max (l/min)



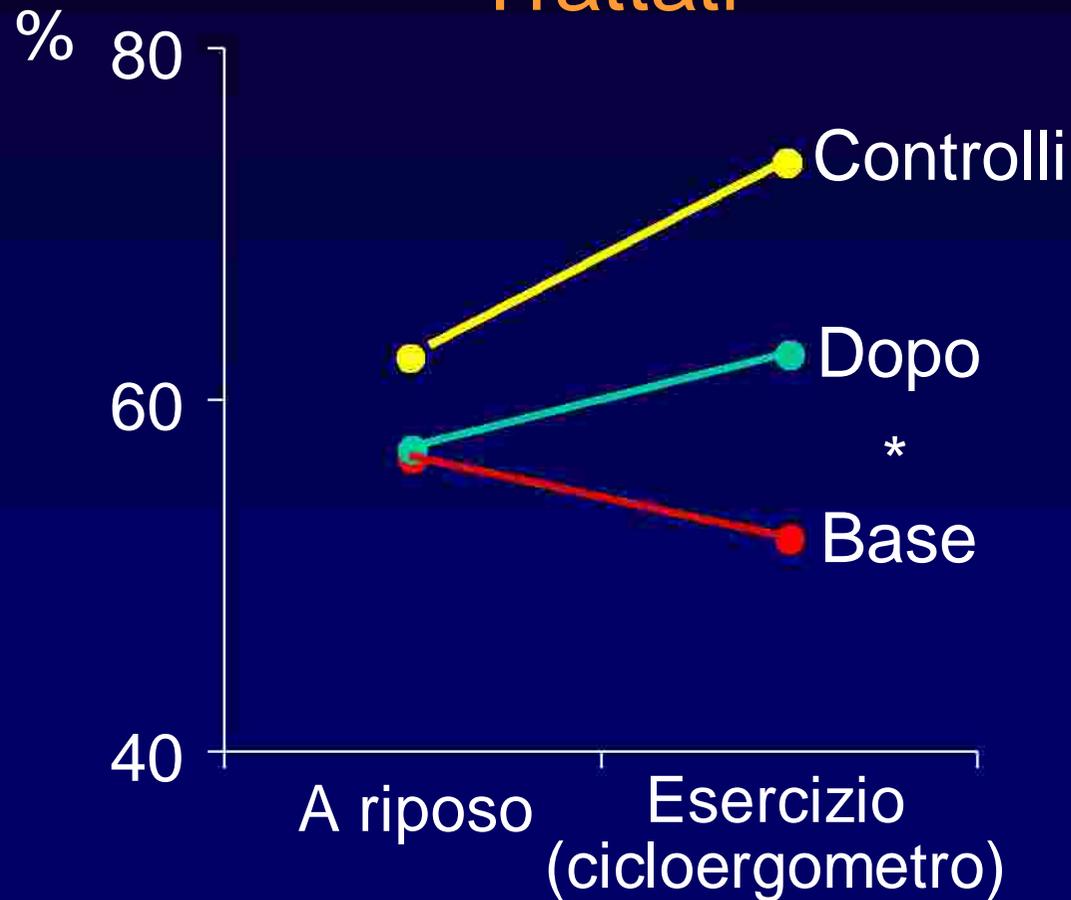
Forza  
Local muscular endurance (J)



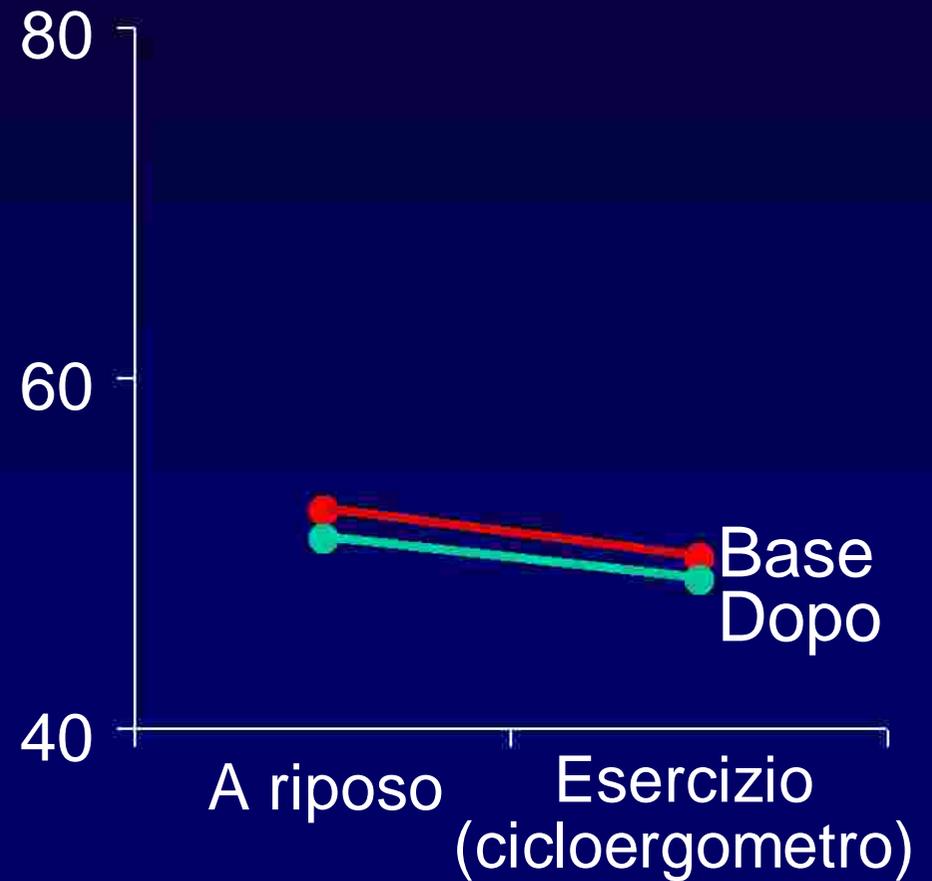
Woodhouse et al, JCEM 1999

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

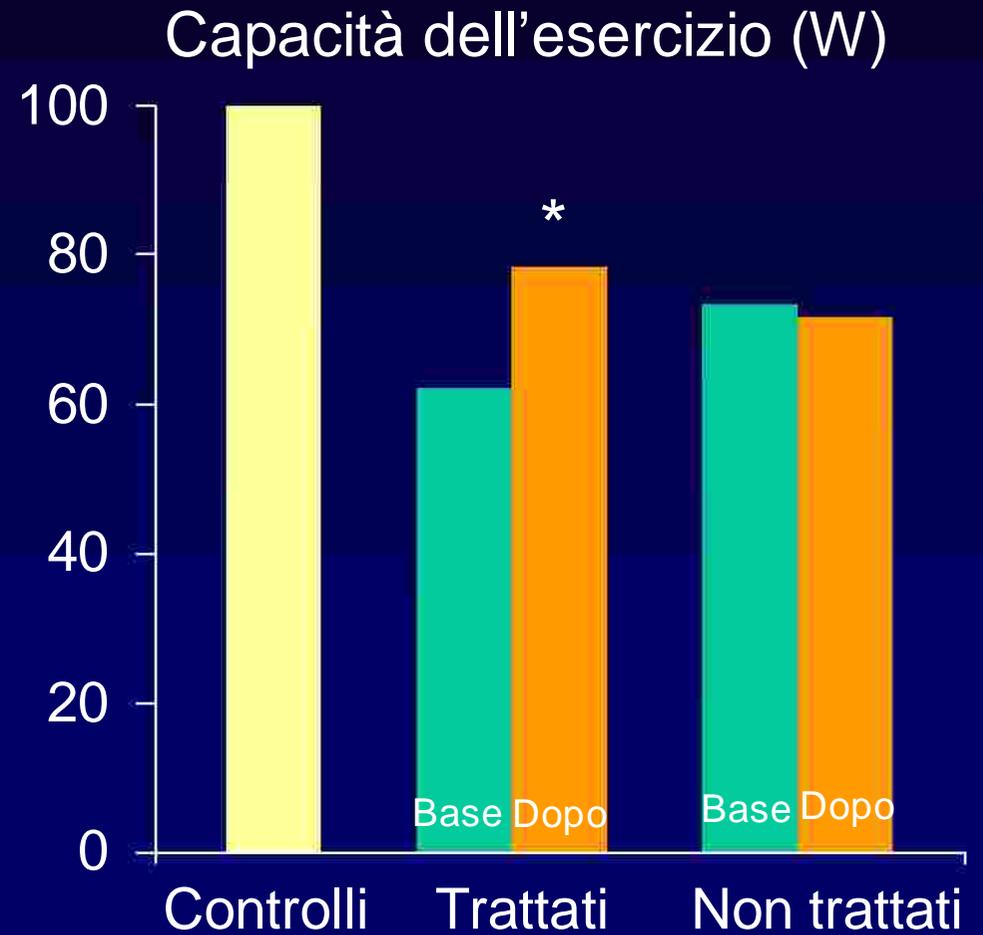
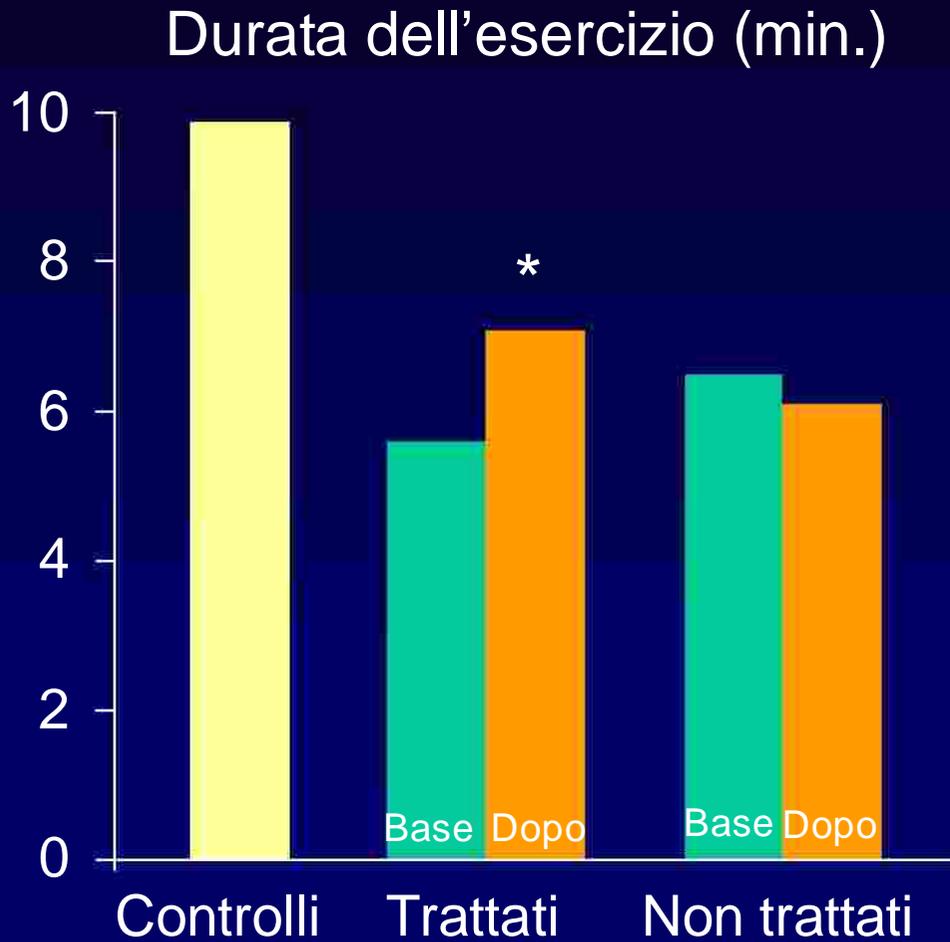
## Trattati



## Non trattati



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



## 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,  $\text{VO}_2$  max
- effetti collaterali frequenti
- (rischio di cancro ?)

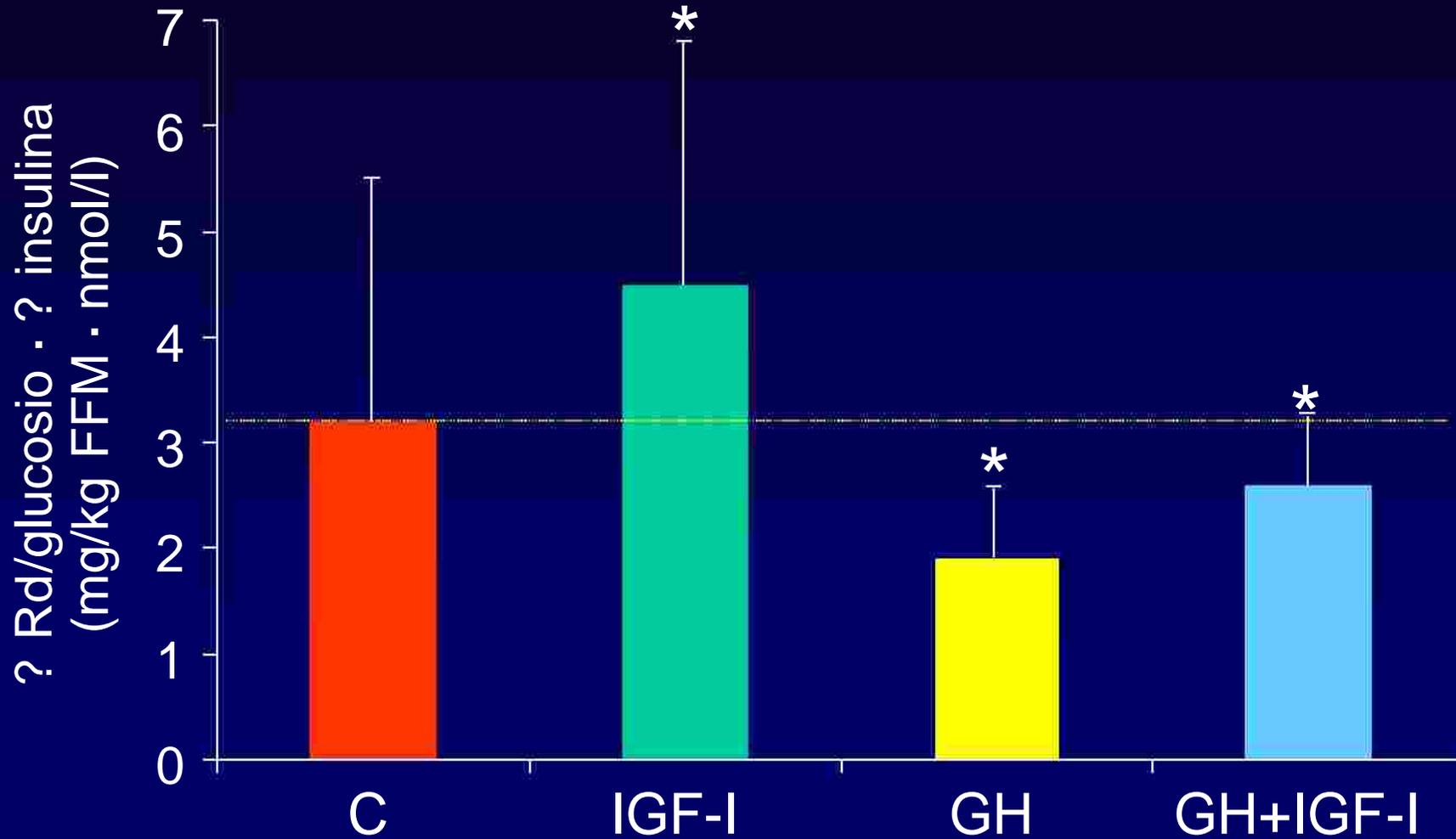
Papadallas et al, 1996

# 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

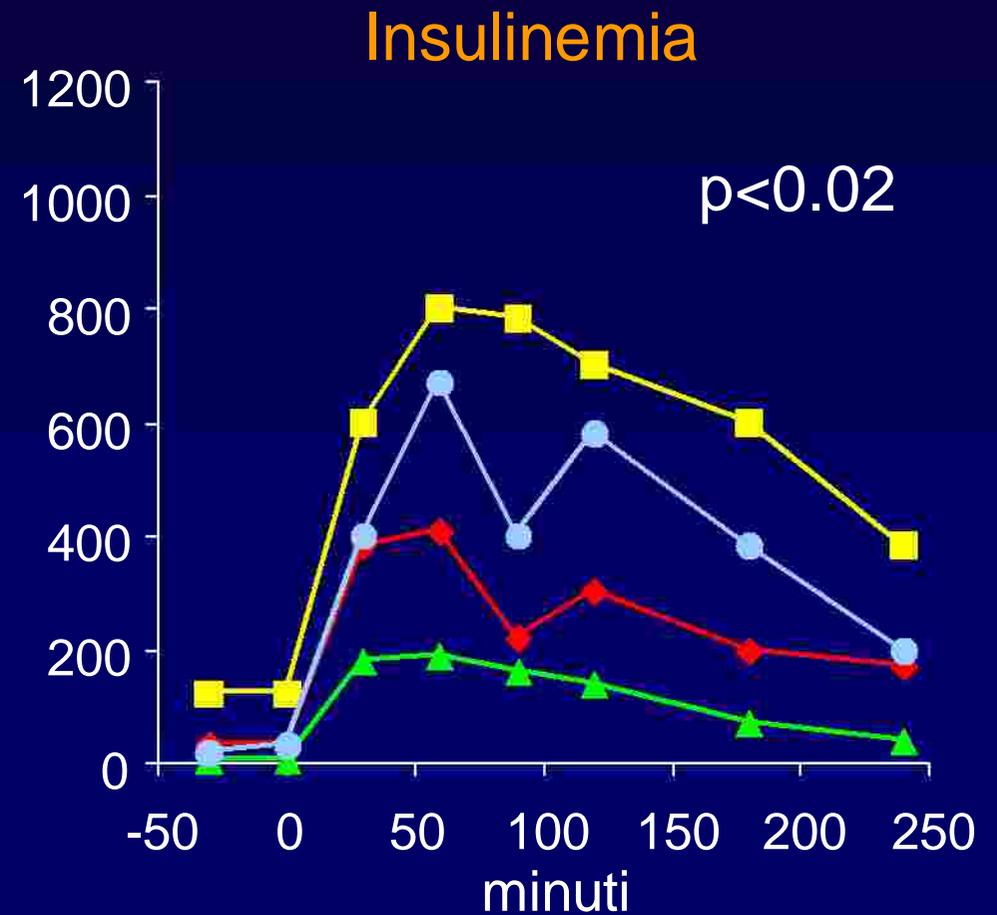
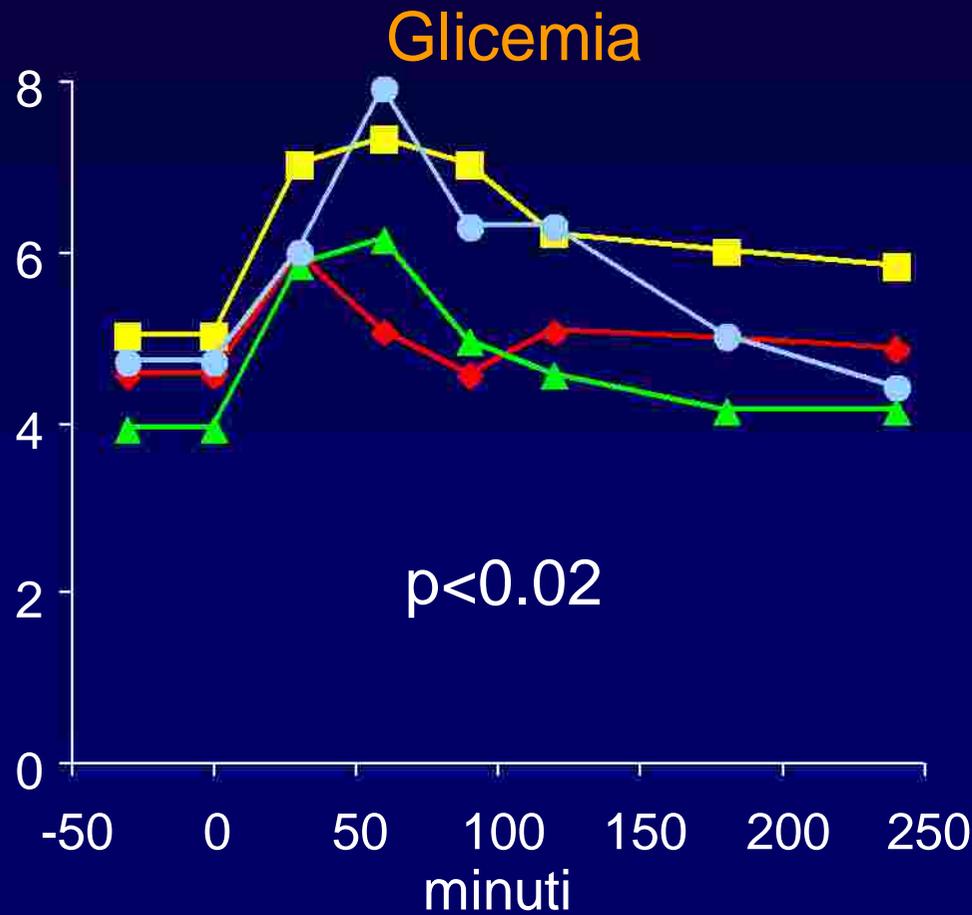


\*  $p < 0.05$  vs controllo

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

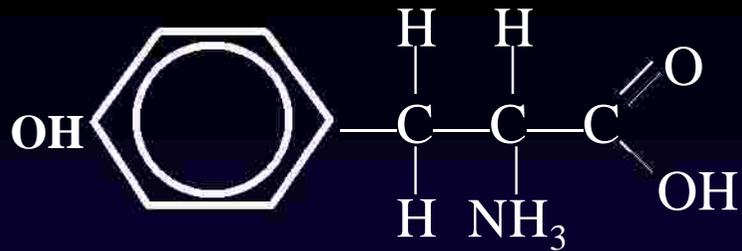
—◆— C    —■— GH    —▲— IGF-I    —●— GH&IGF-I



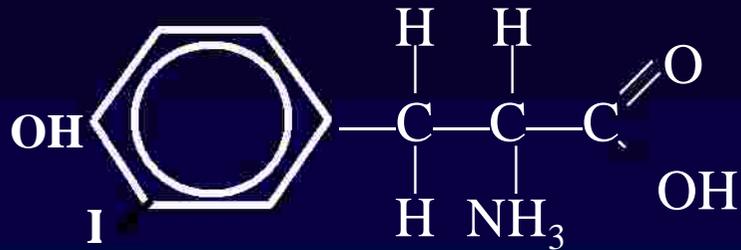
Hussain et al, JCI 1994

## Effetti avversi dell'eccesso di IGF-1 (oltre a quelli dell'eccesso di GH)

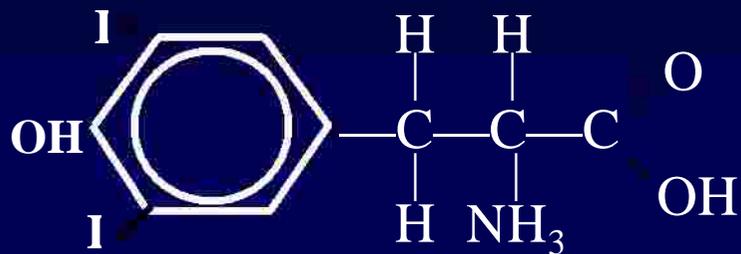
- Lipodistrofia (in sede di iniezione)
- Ingrossamento milza, reni, linfonodi
- Ipoglicemia



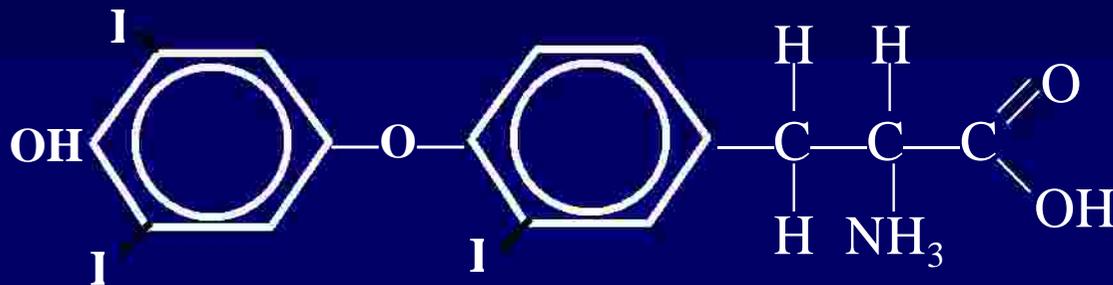
Tiroxina



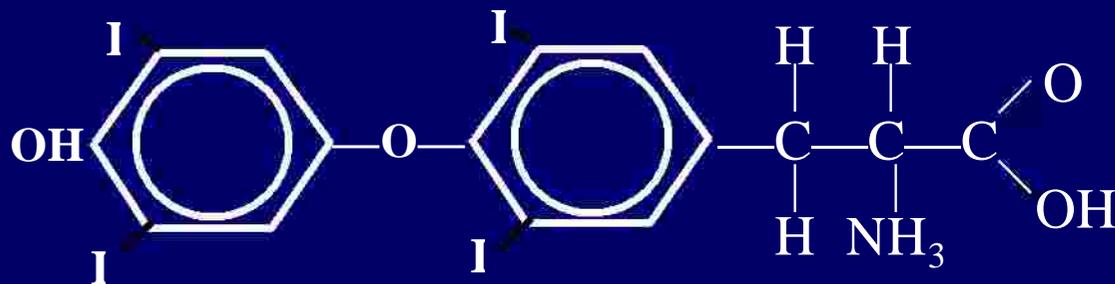
3-Moniodotirosina (MIT)



3,5-Diiodotirosina (DIT)



3,5,3'-Triodotironina (T3)



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

# Ridotta conversione T4 ® T3 nell'anziano

Significato adattativo ? (T3 ormone attivo)