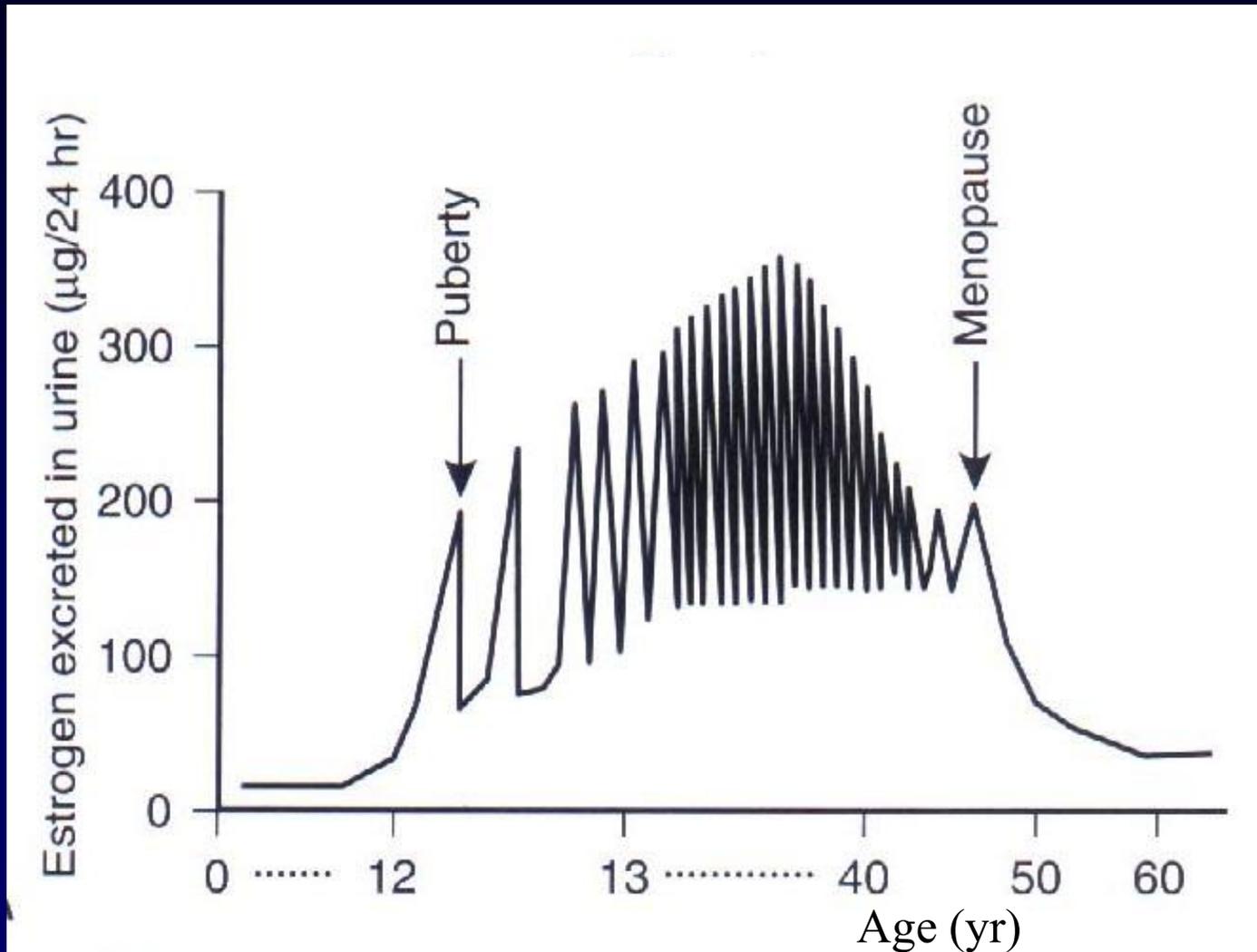


Modificazioni endocrine (para)fisiologiche nell'anziano

- ♀ 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

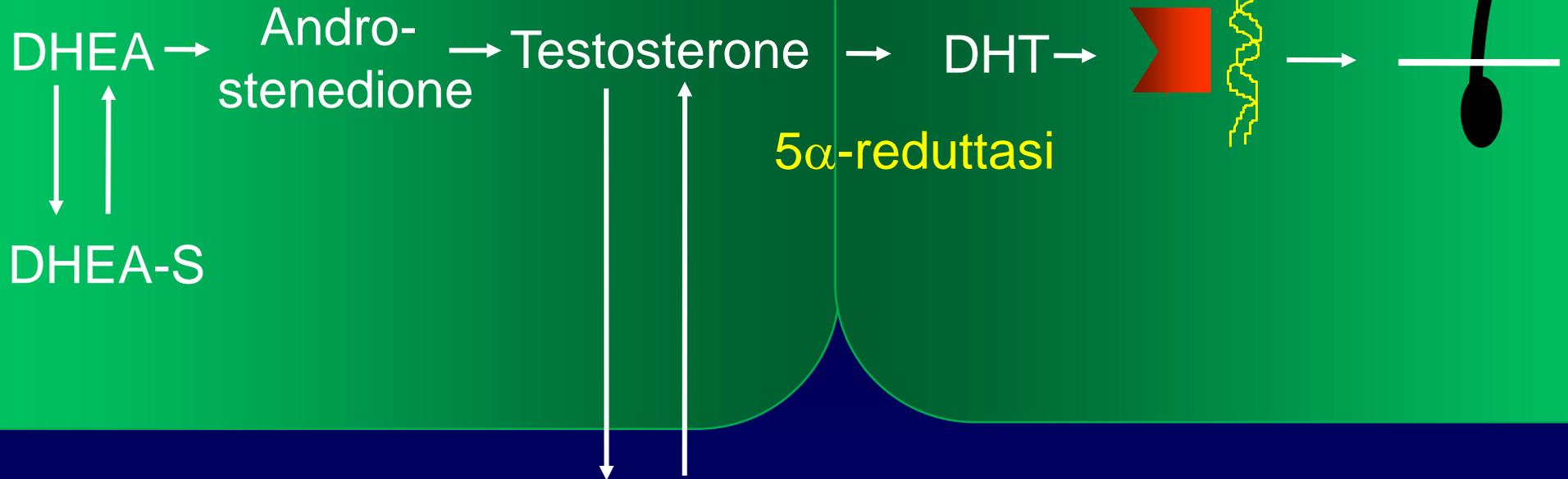
- | | |
|--|------|
| - disturbi vasomotori | + |
| - abbassamento tono dell'umore | (+?) |
| - disturbi vaginali e urinari | + |
| - modificazioni somatiche | (+?) |
| - declino cognitivo | (+?) |
| - aumentato rischio osteoporosi | +/- |
| - aumentato rischio CV
(perdita effetto protettivo sesso femminile)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

sintesi androgenica

attivazione

interazione
con il
recettore

risposta
biologica

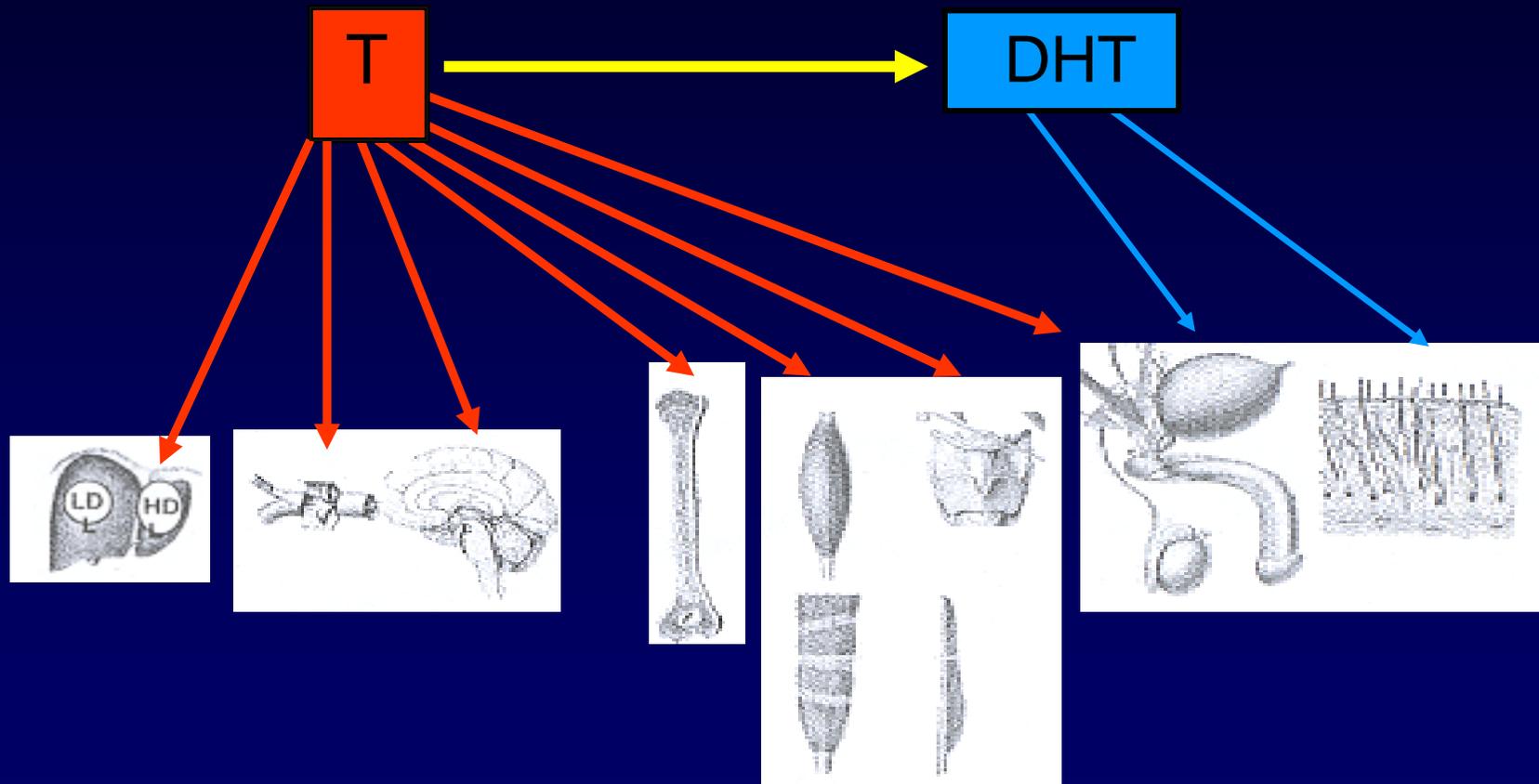


legame
alla SHBG

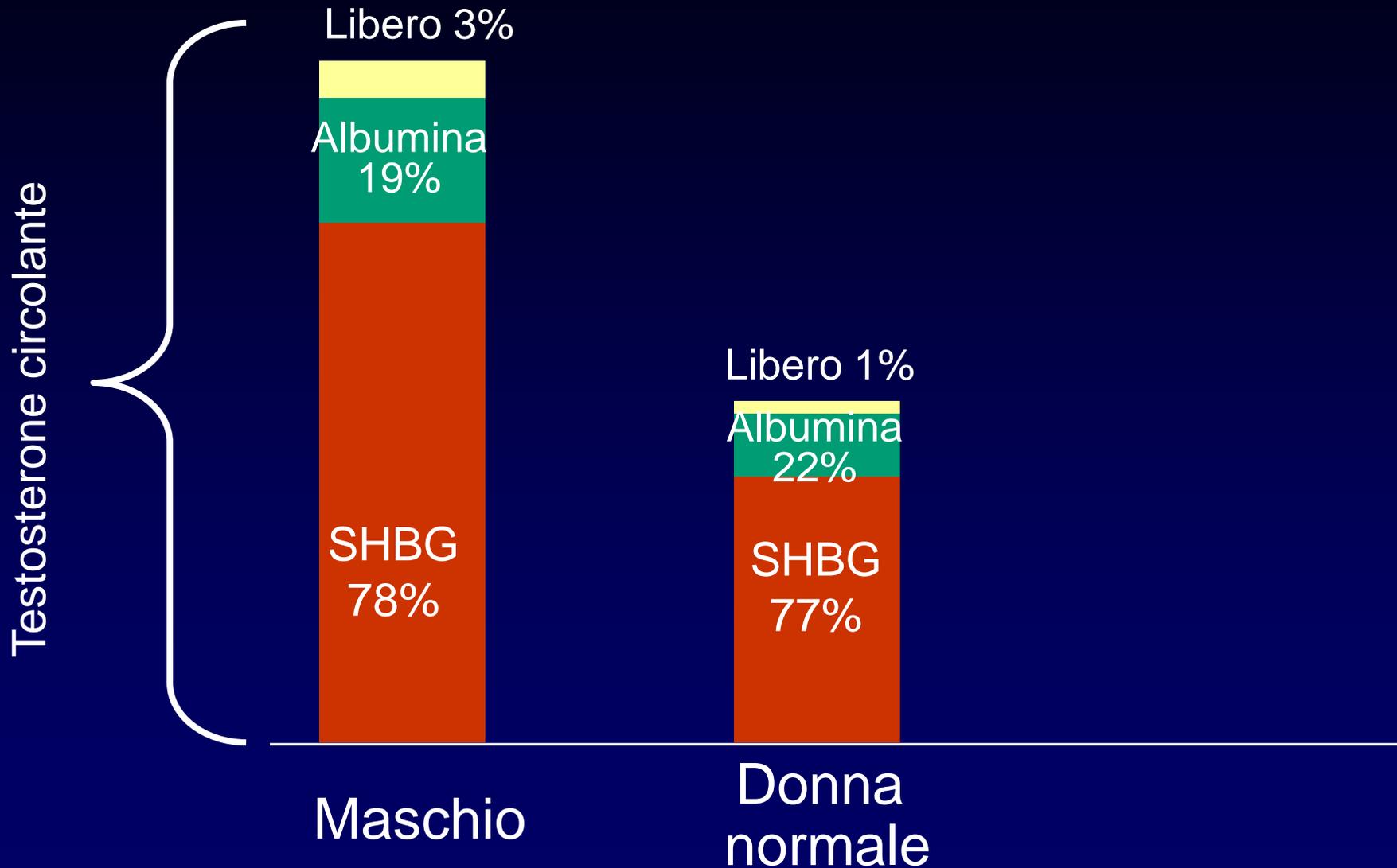
Potenza biologica dei principali androgeni

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

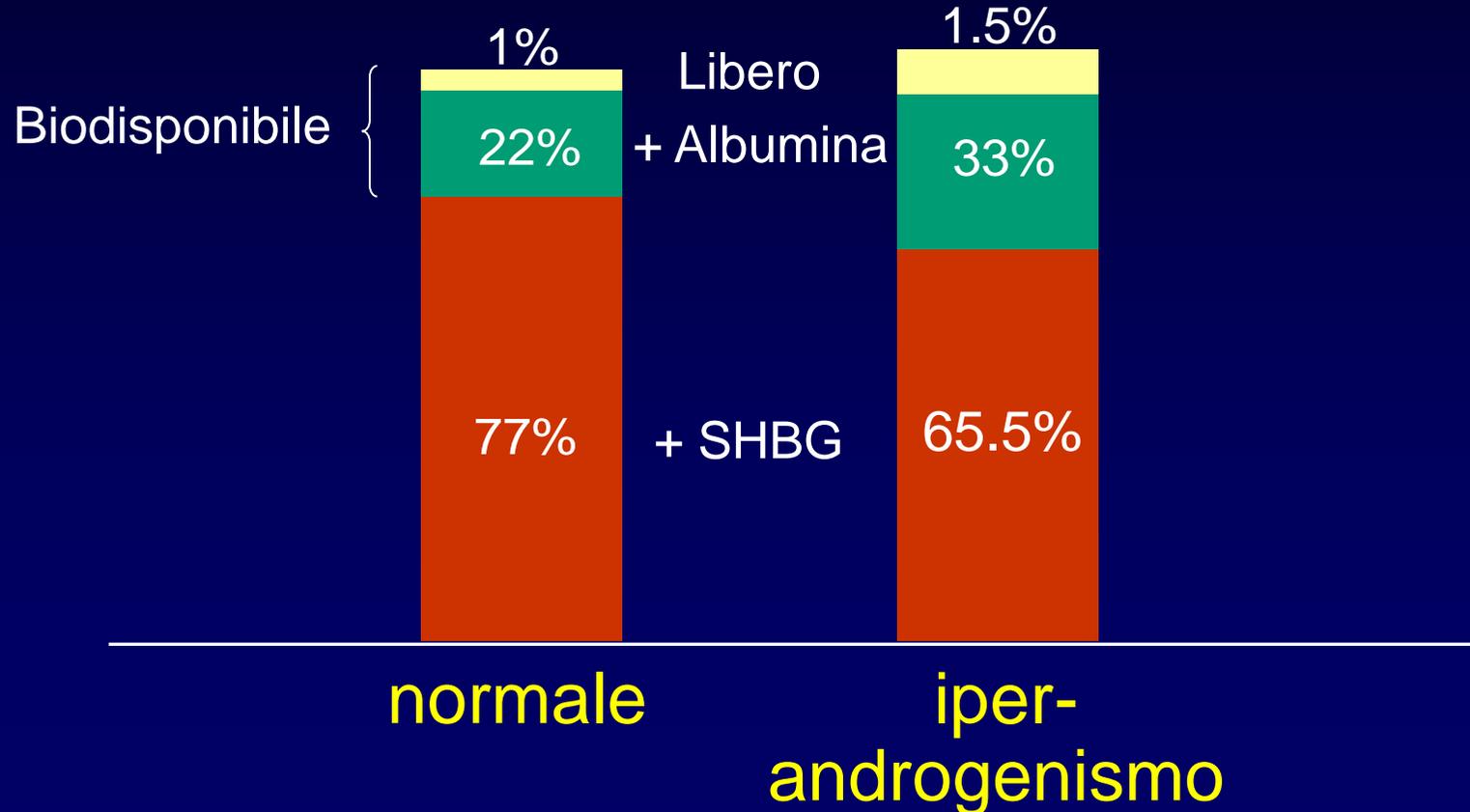
TESSUTI BERSAGLIO DI TESTOSTERONE E DI-IDROTESTOSTERONE



Frazioni del testosterone circolanti



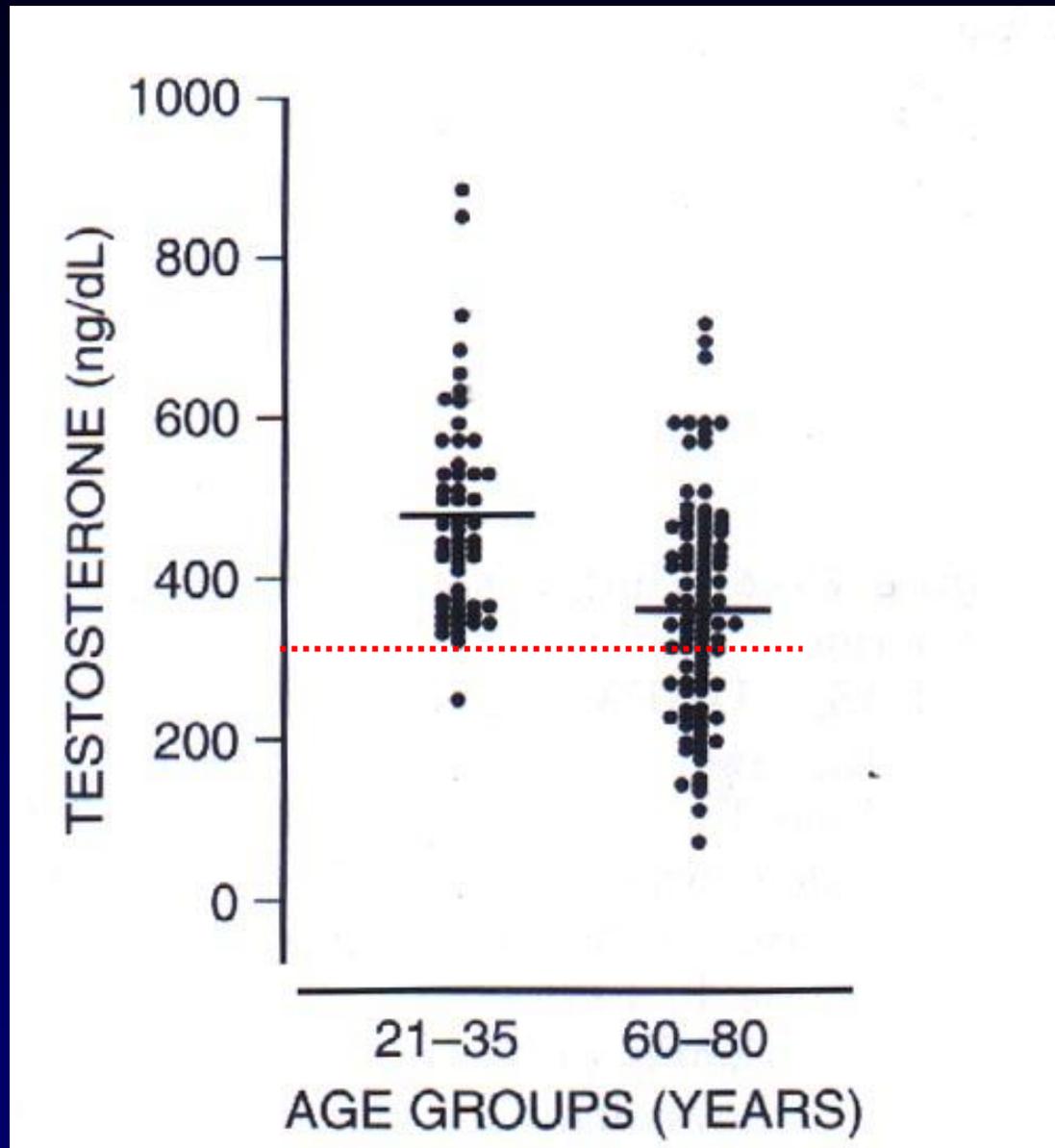
Frazioni del testosterone circolante nella donna



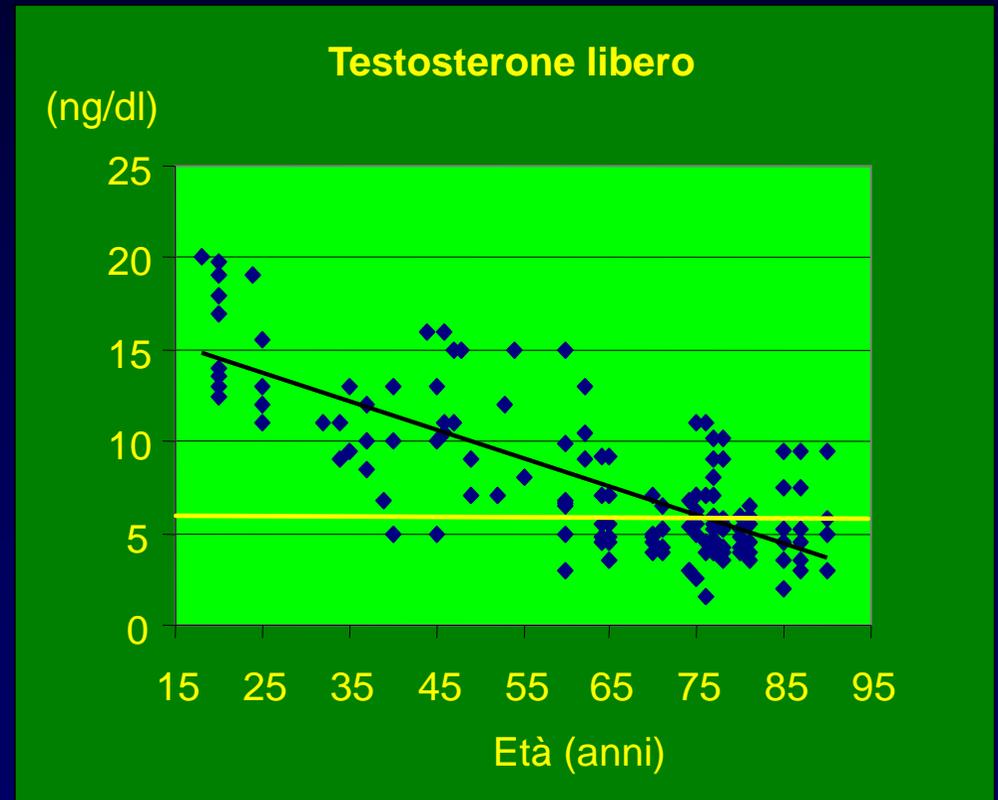
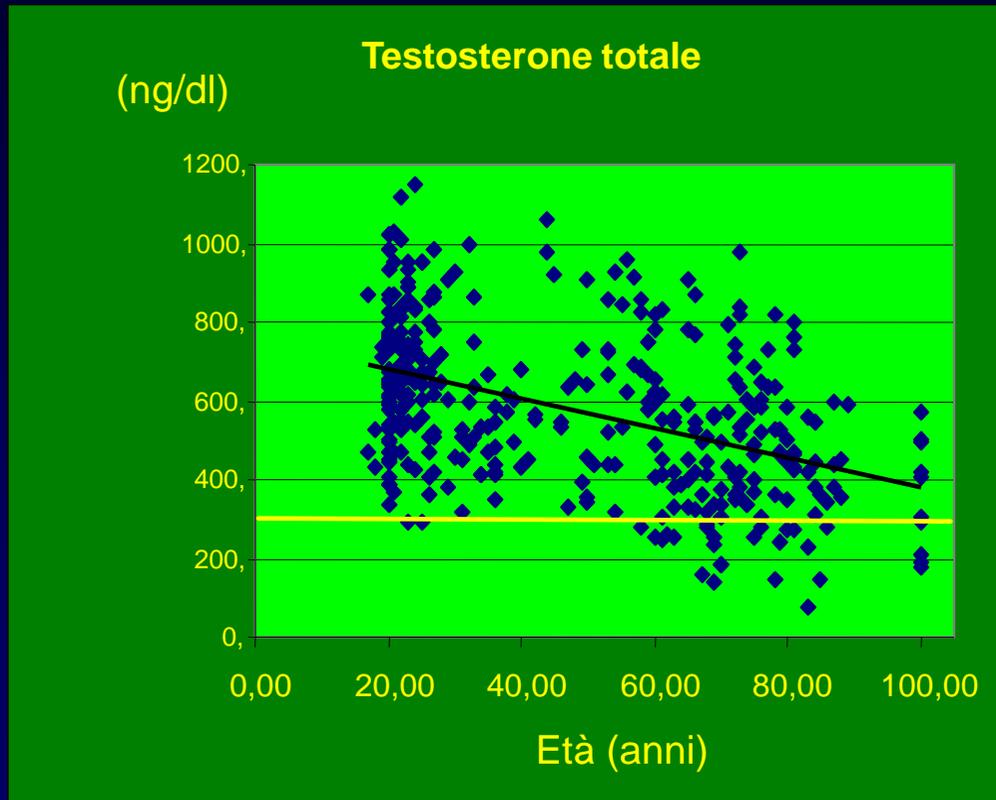
Modificazioni caratteristiche dell'andropausa

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

Livelli di testosterone totale nel maschio giovane e anziano

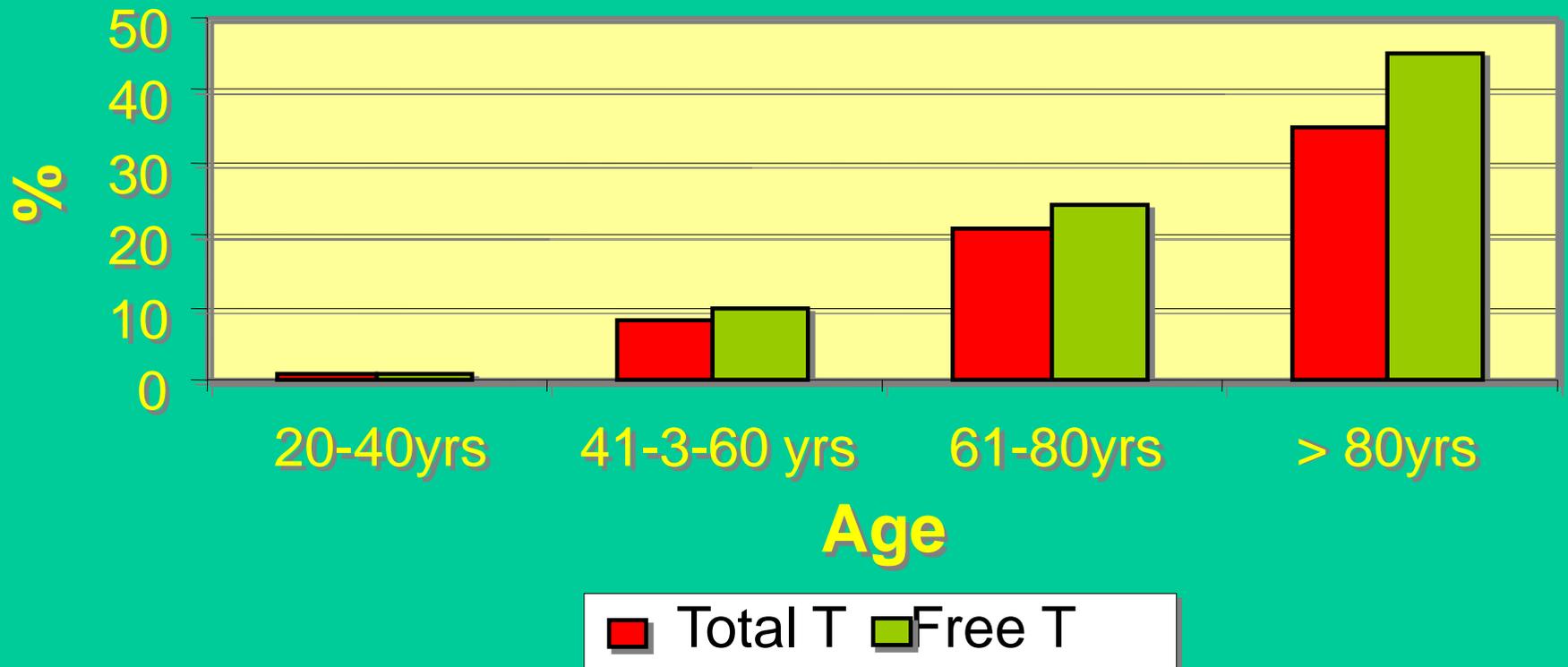


LIVELLI DI TESTOSTERONE TOTALE E LIBERO IN FUNZIONE DELL'ETA' NELL'UOMO NORMALE



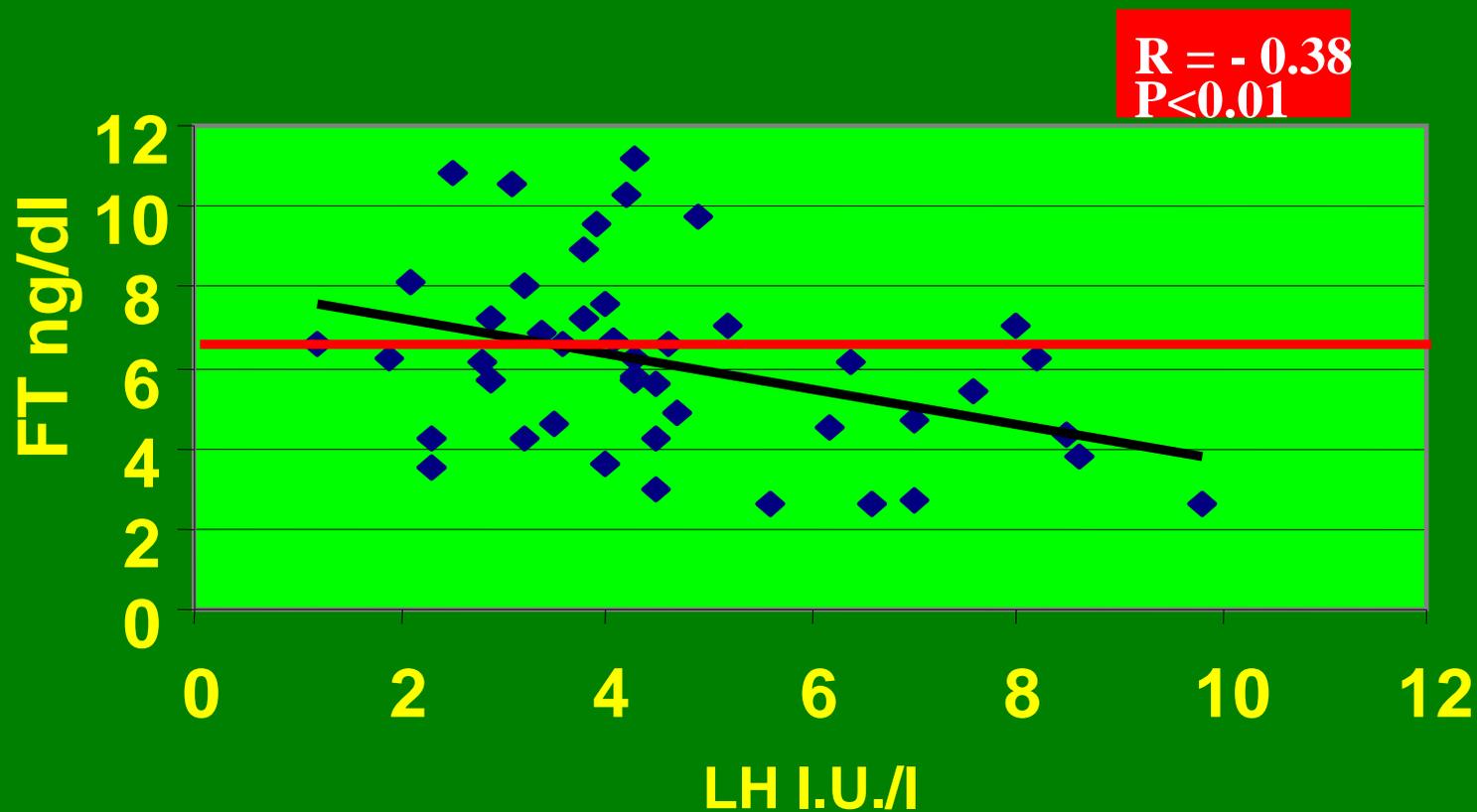
PREVALENZA DI RIDOTTI LIVELLI DI TESTOSTERONE IN FUNZIONE DELL'ETA'

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



CORRELAZIONE FRA FT ED LH NELL'ANZIANO

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

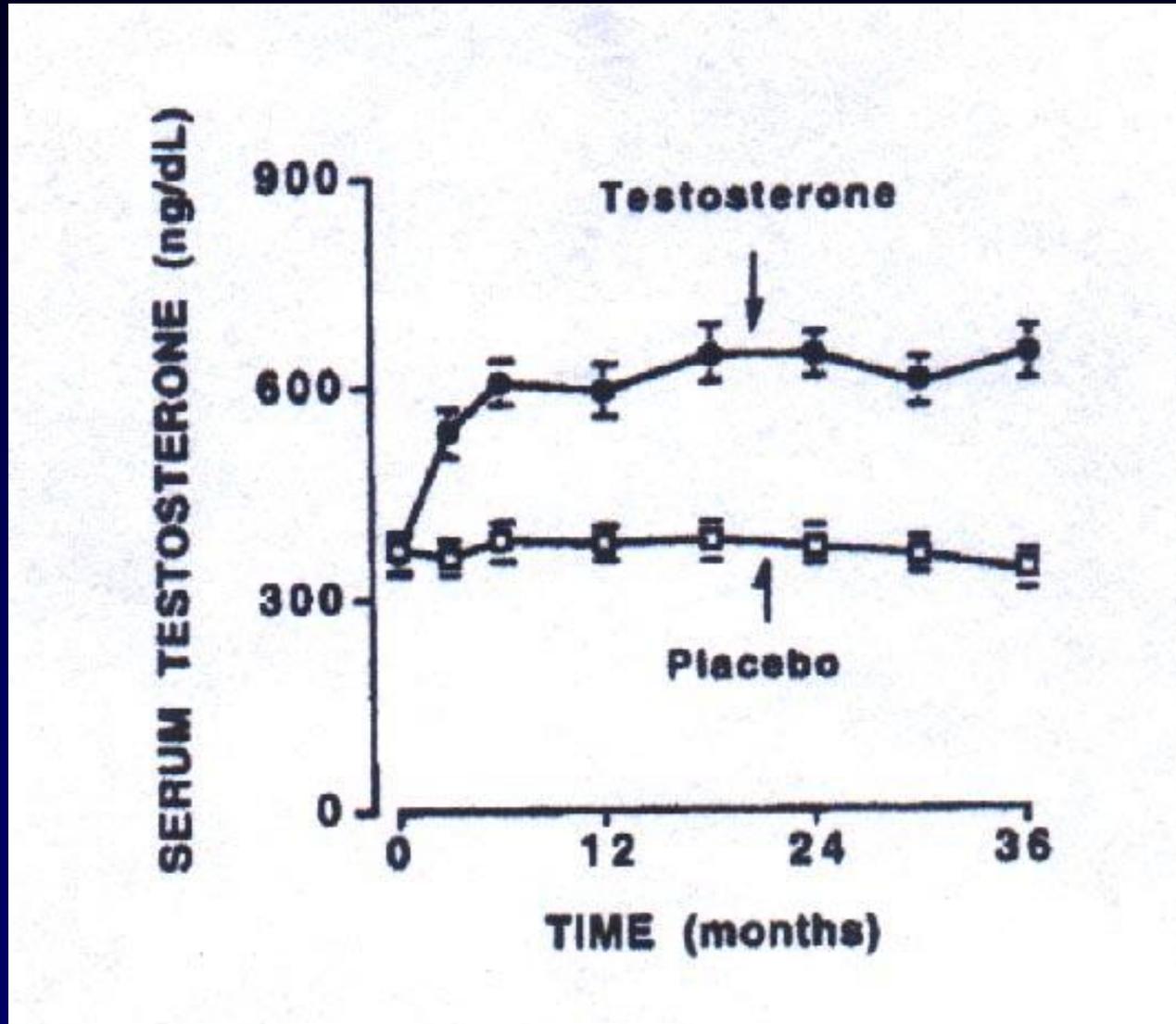


Conseguenze dell'ipogonadismo nel maschio

- 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

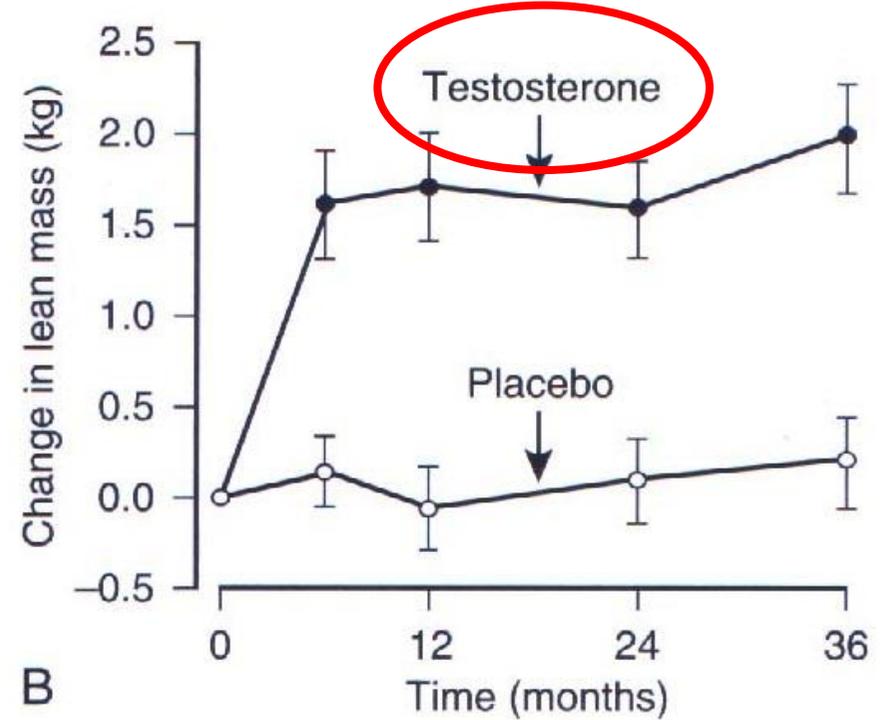
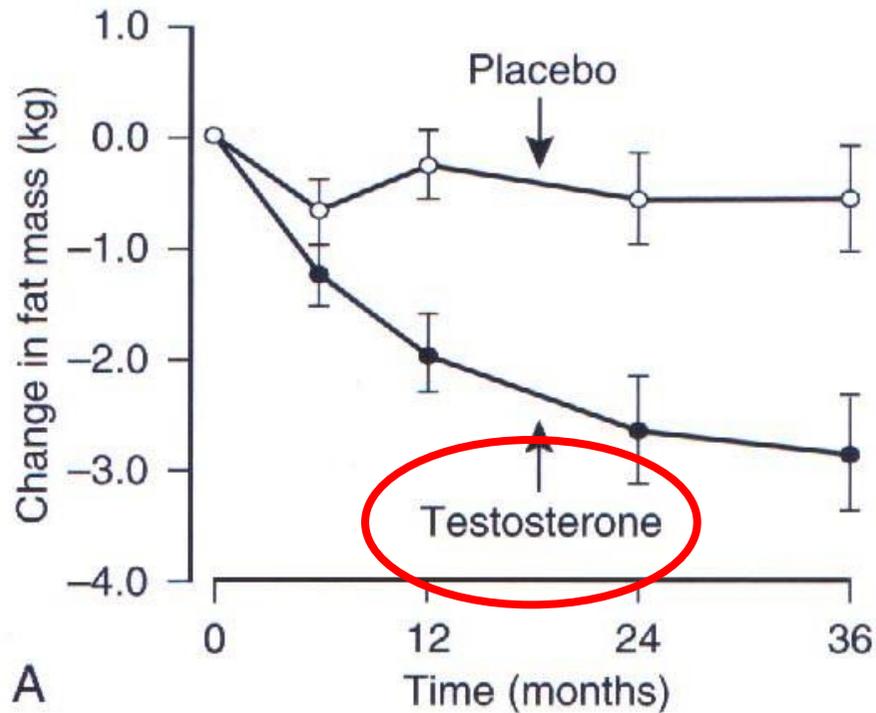
Livelli di testosterone totale in anziani trattati con basse dosi di testosterone o placebo



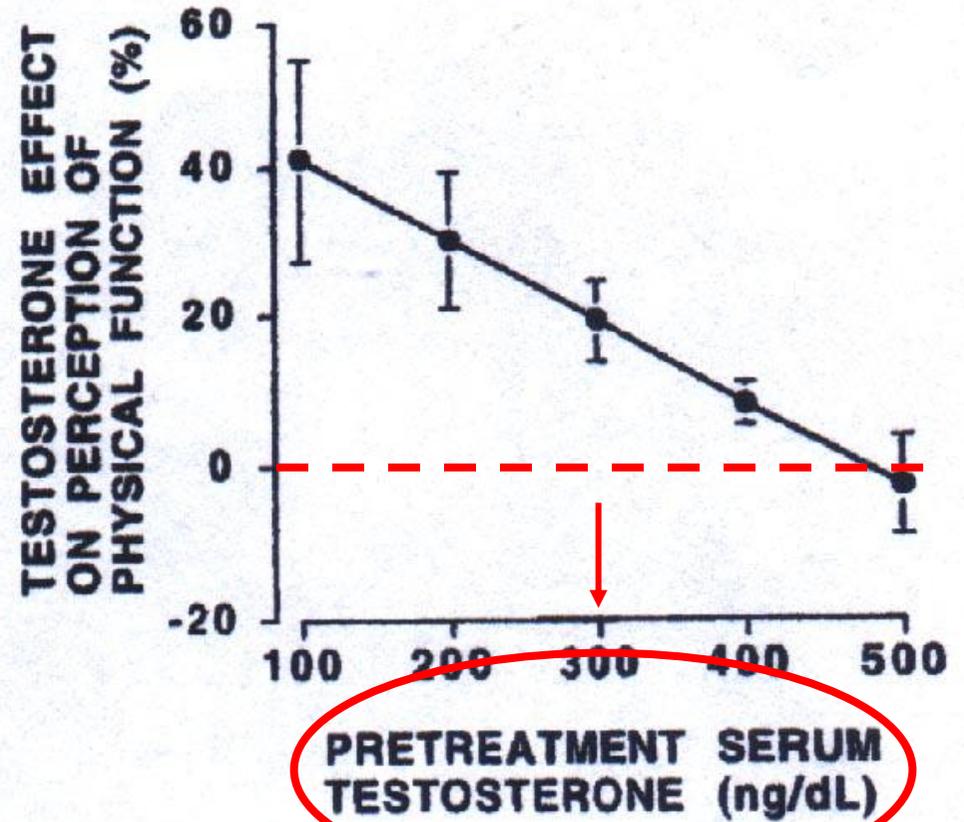
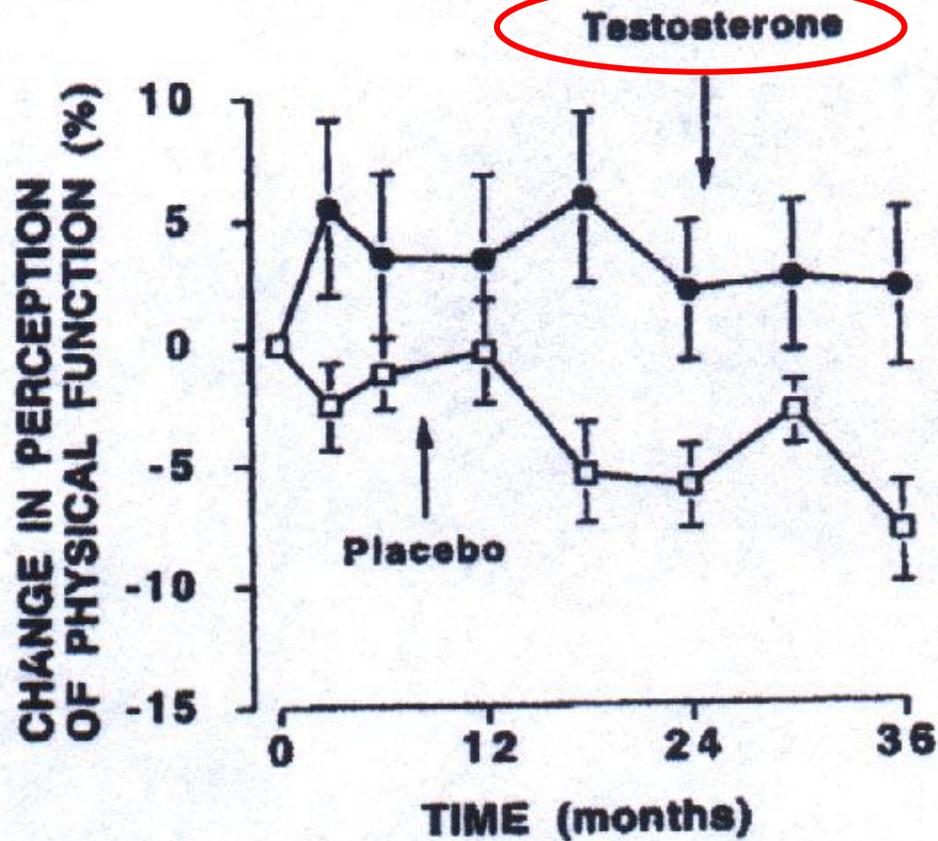
Composizione corporea in anziani trattati con basse dosi di testosterone o placebo

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



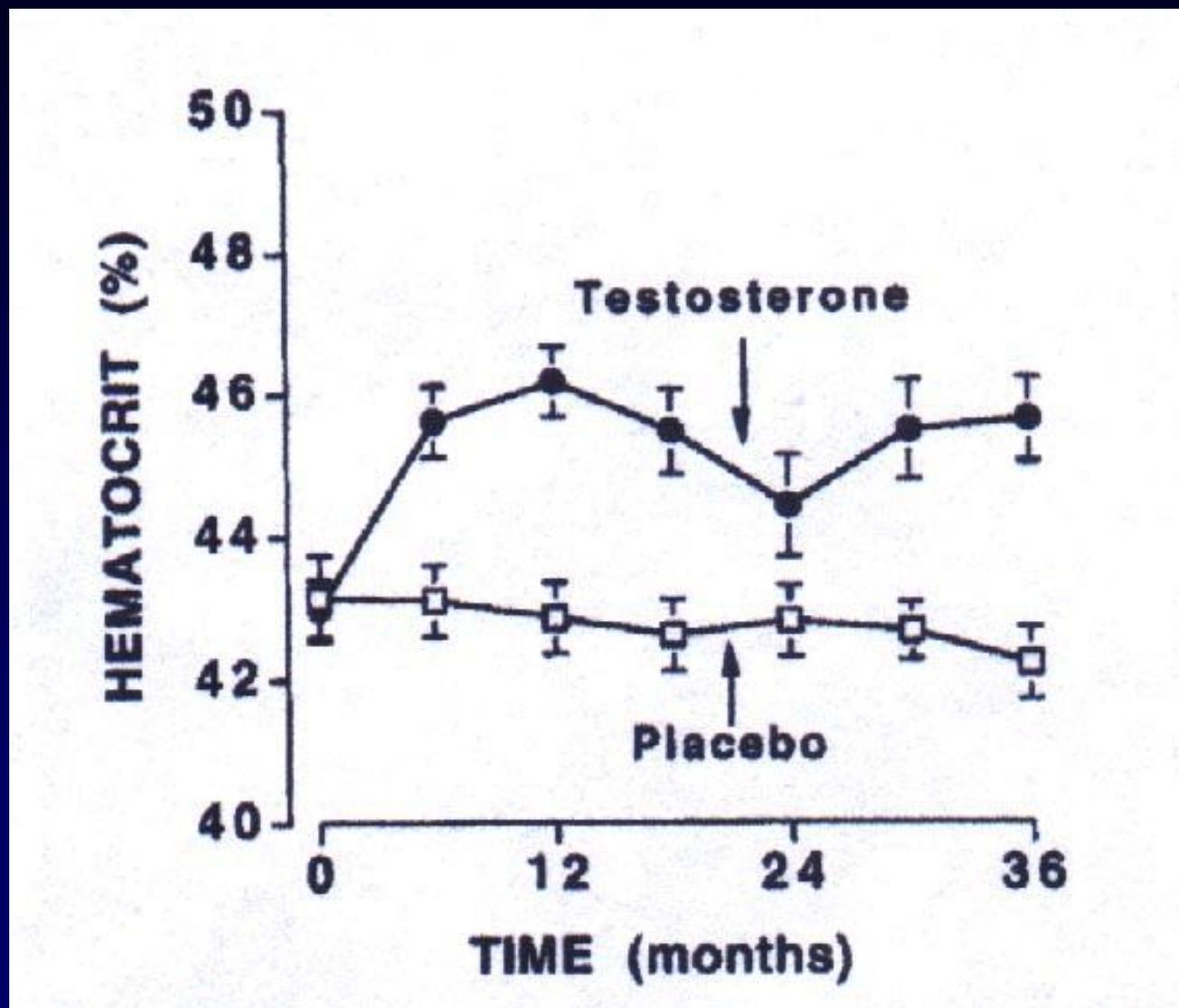
Variazioni della forza in anziani trattati con basse dosi di testosterone o placebo

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

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:

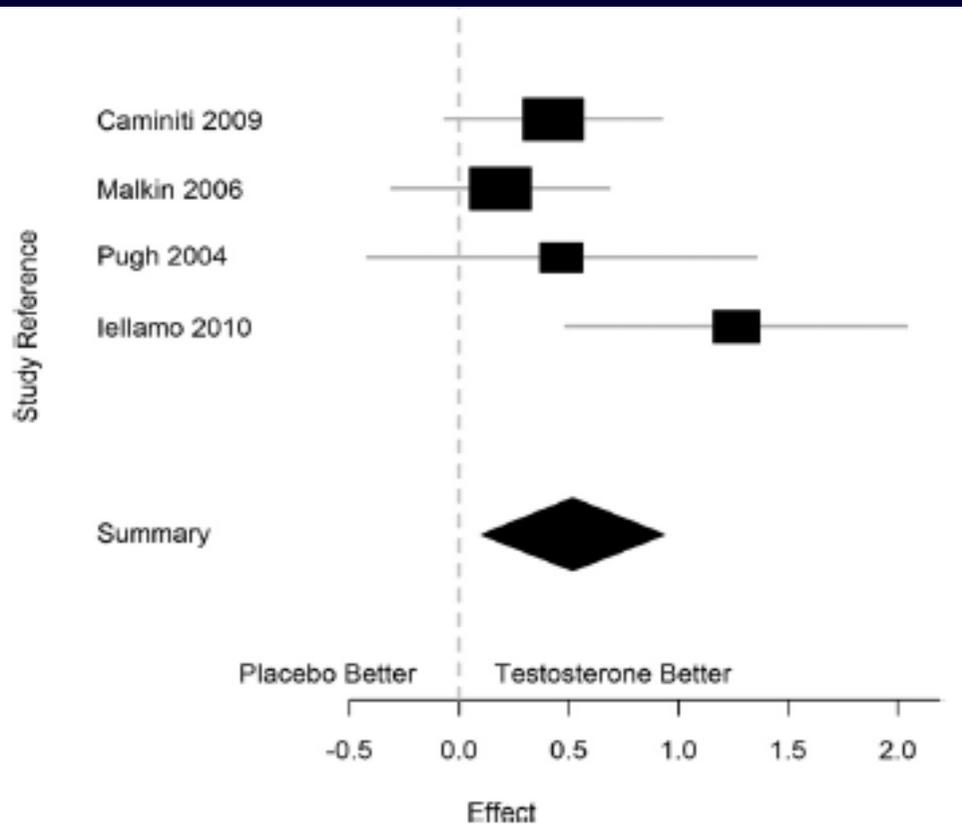
problemi aperti

- 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)?

Testosterone Supplementation in Heart Failure

A Meta-Analysis

Exercise capacity



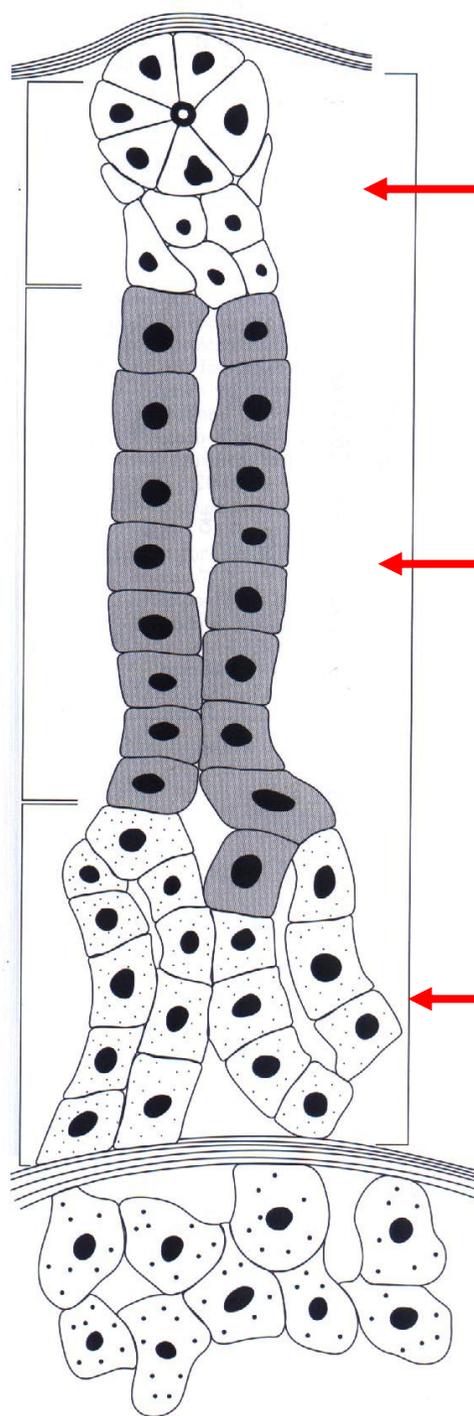
Miglioramento classe funzionale
Non variazioni frazione di eiezione

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

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

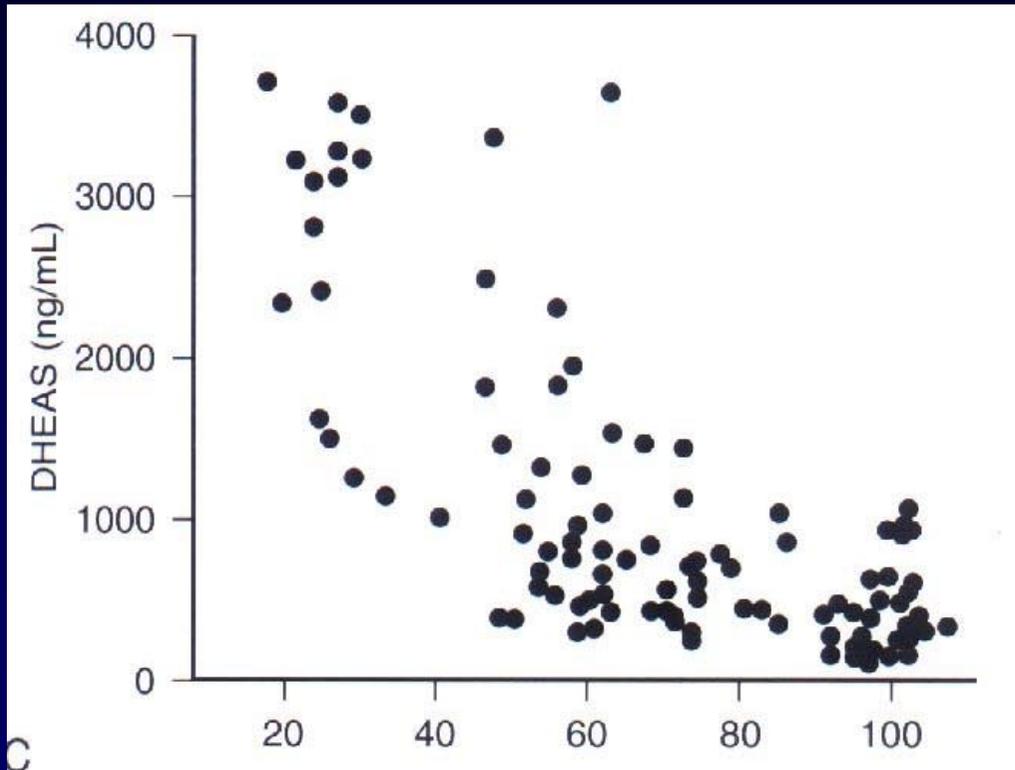
DHEA(S)

Deidroepiandrosterone (solfato)

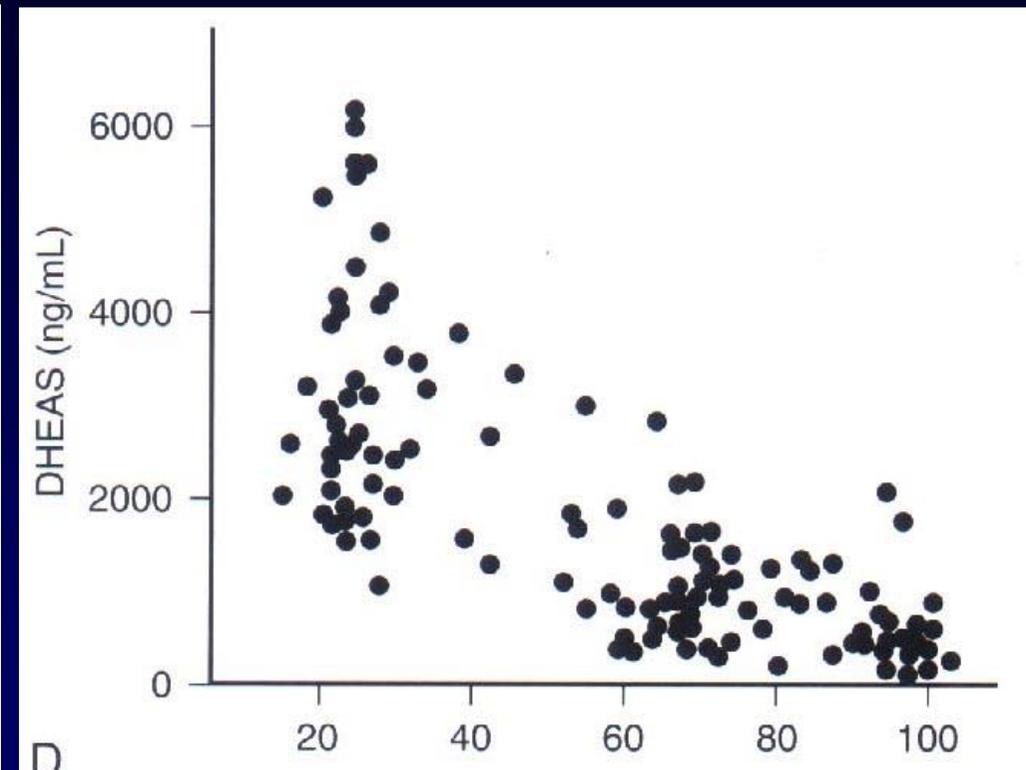
- precursore androgeno prodotto principalmente dal surrene
- in età adulta concentrazioni circolanti 100-500 volte superiori a quelle del testosterone
- quali funzioni biologiche?
 - precursore intracellulare di androgeni ed estrogeni?
- calo con l'età (correlato con la biologia dell'invecchiamento?)

Correlazione fra età e DHEAS

femmine

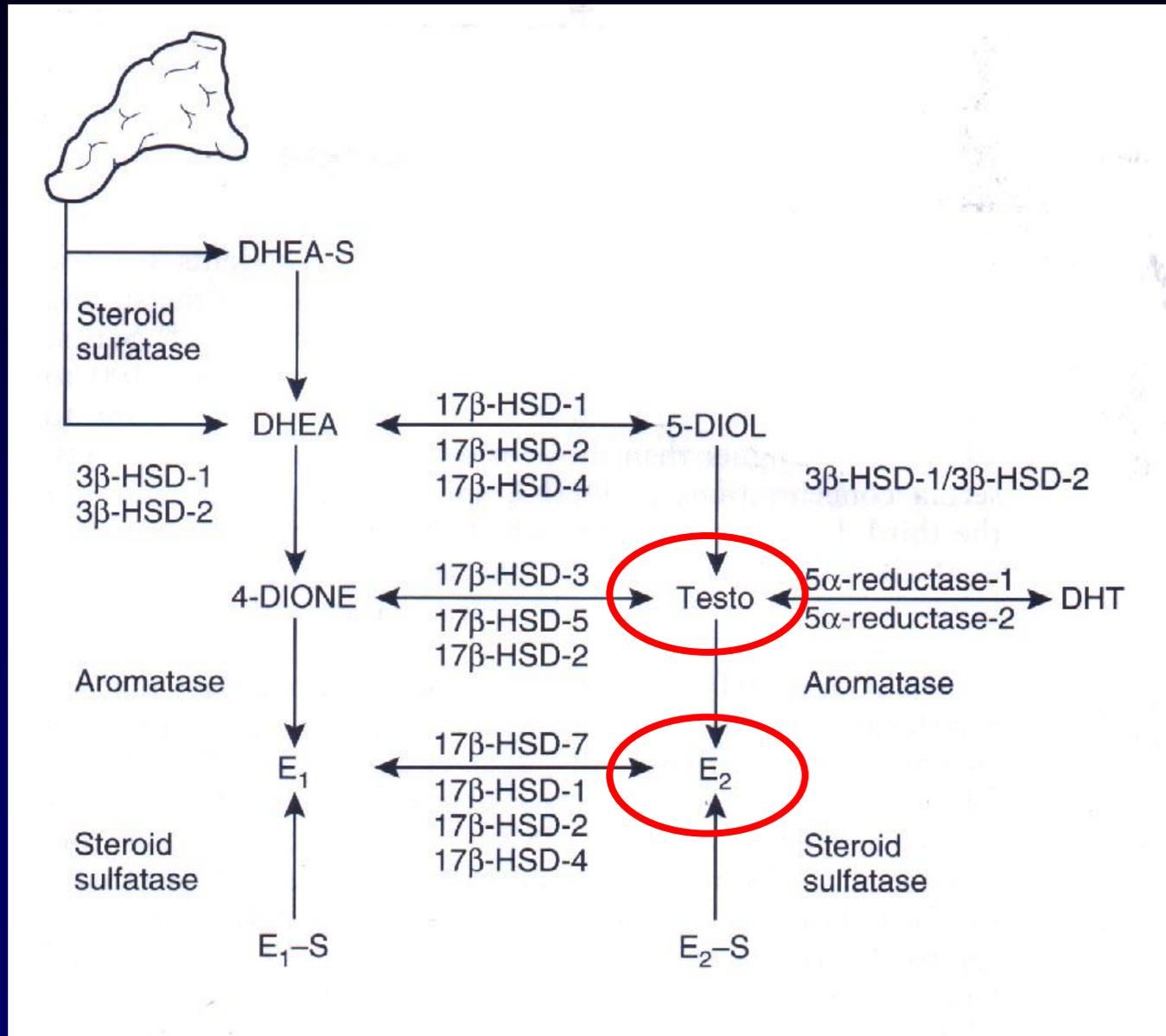


maschi



età (anni)

Trasformazioni biologiche del DHEAS nei tessuti periferici



Sintesi periferica di steroidi sessuali nell'anziano

- maschio >50%
- femmina >90%

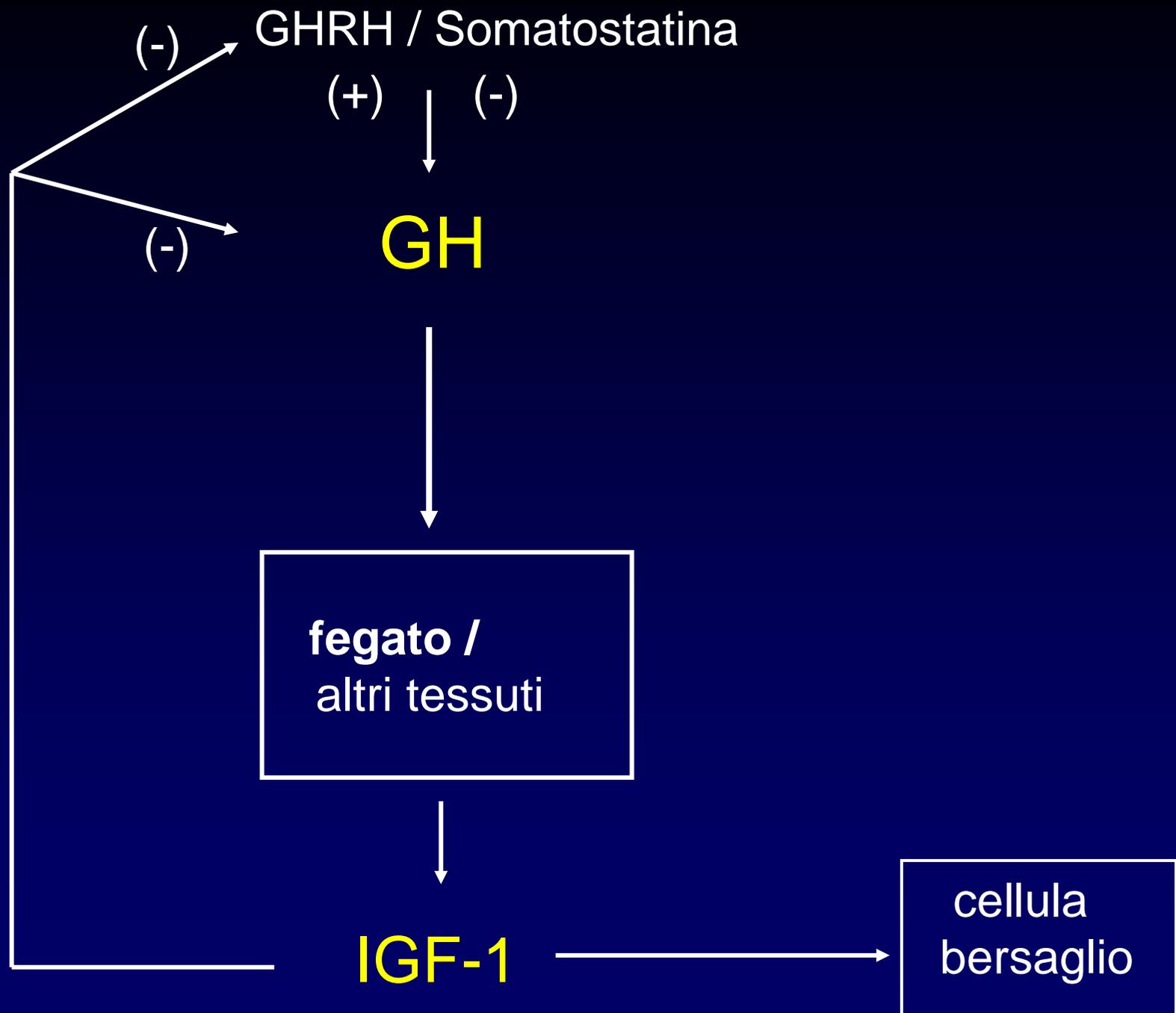
Principali effetti benefici della supplementazione con DHEA nell'animale

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

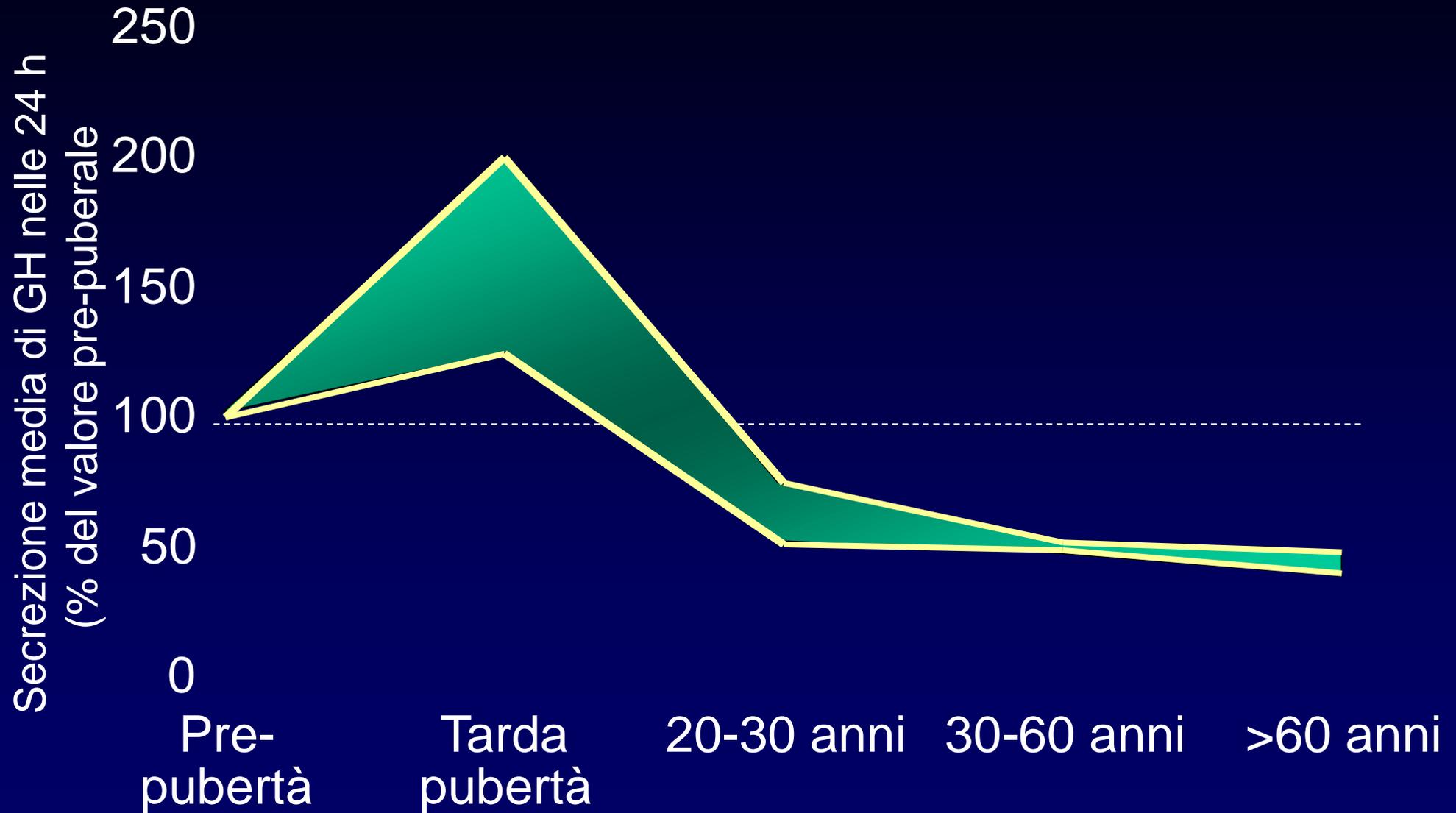
Ma non evidenze dell'utilità della supplementazione con DHEA nell'uomo anziano

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

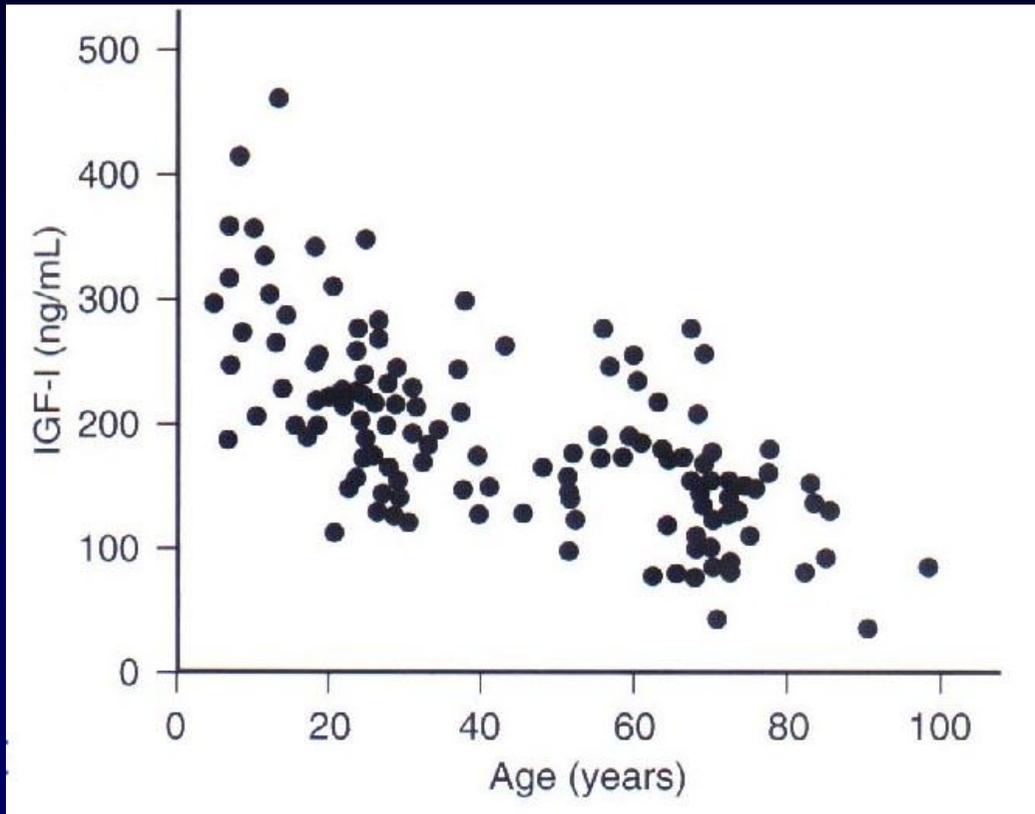


Variazioni dei livelli di GH in età puberale e adulta

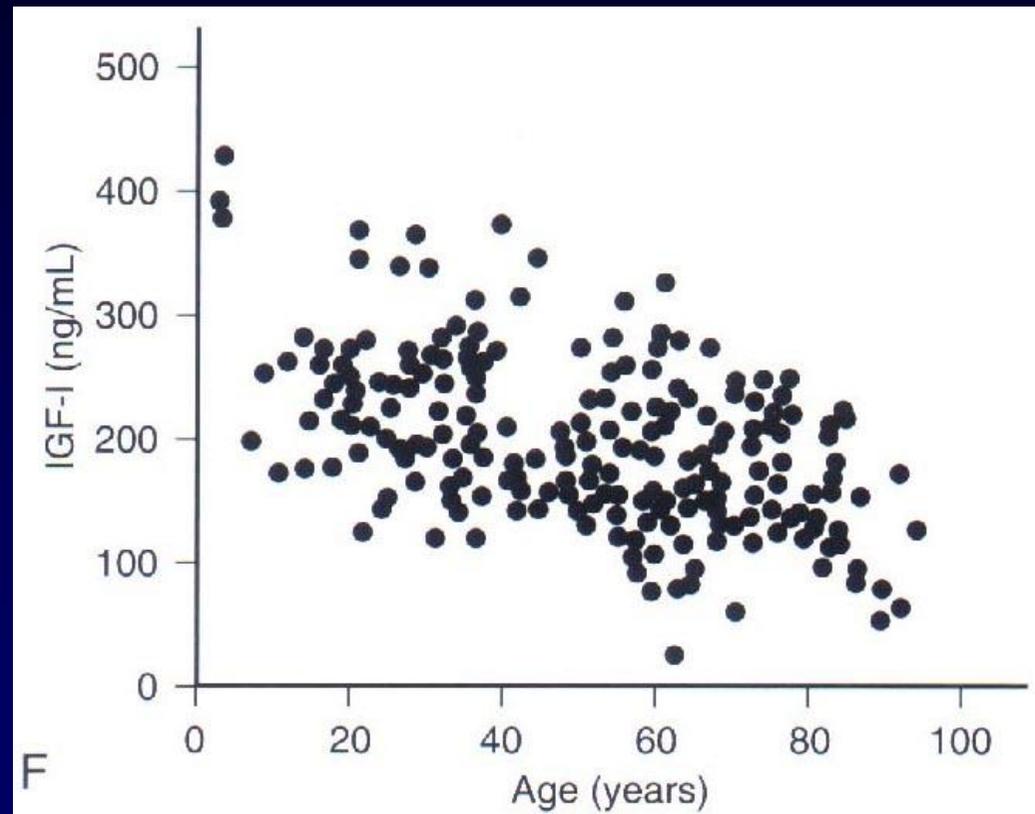


Correlazione fra età e IGF-I

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

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

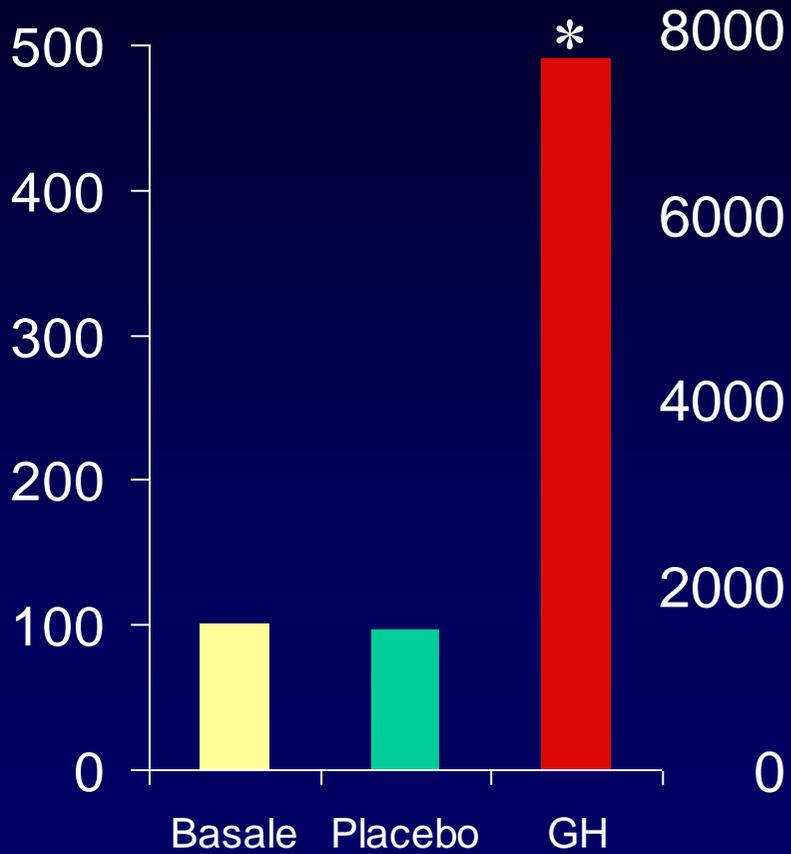
Le alterazioni morfo-funzionali miocardiche sono reversibili con la terapia sostitutiva

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

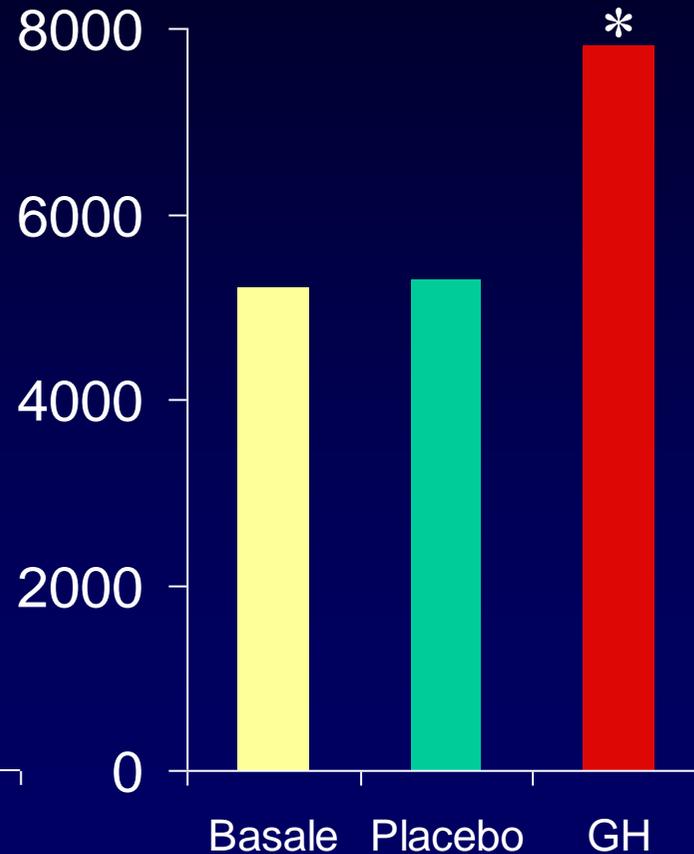
- modificazioni composizione corporea
 - riduzione massa muscolare
 - aumento massa grassa
- riduzione densità minerale ossea
- alterazioni profilo lipidico
- aumento rischio aterogeno
- aumentata frequenza tratti depressivi

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

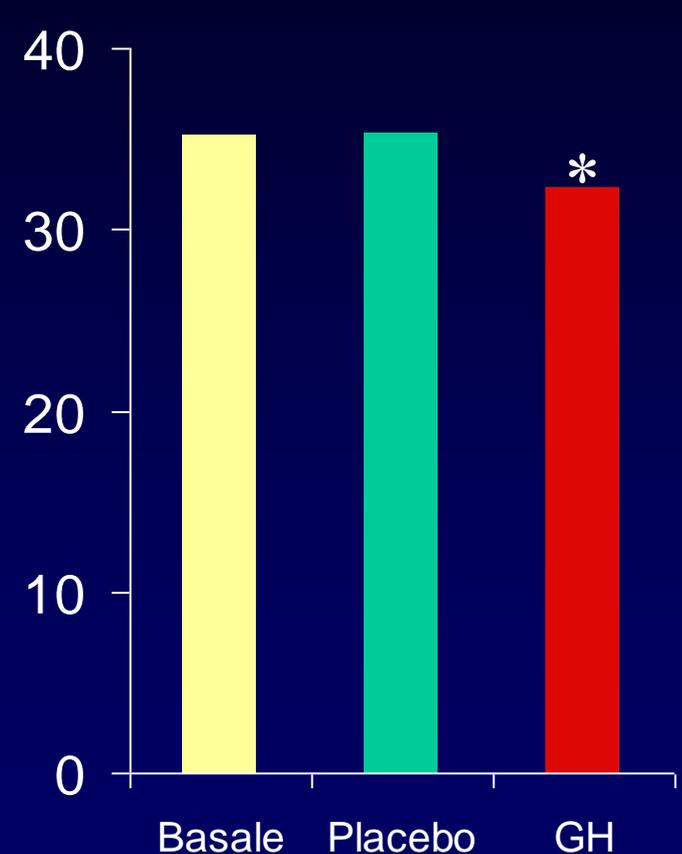
mRNA IGF-1 muscolare (%)



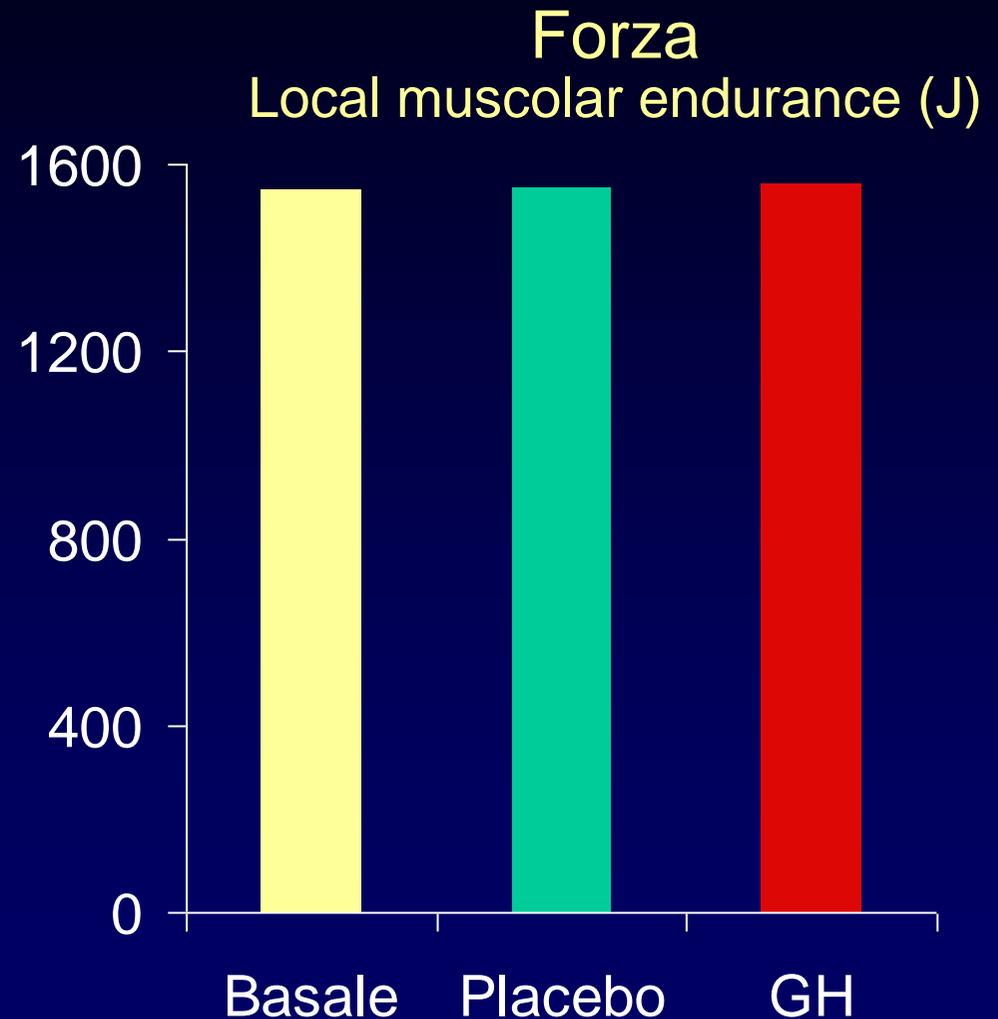
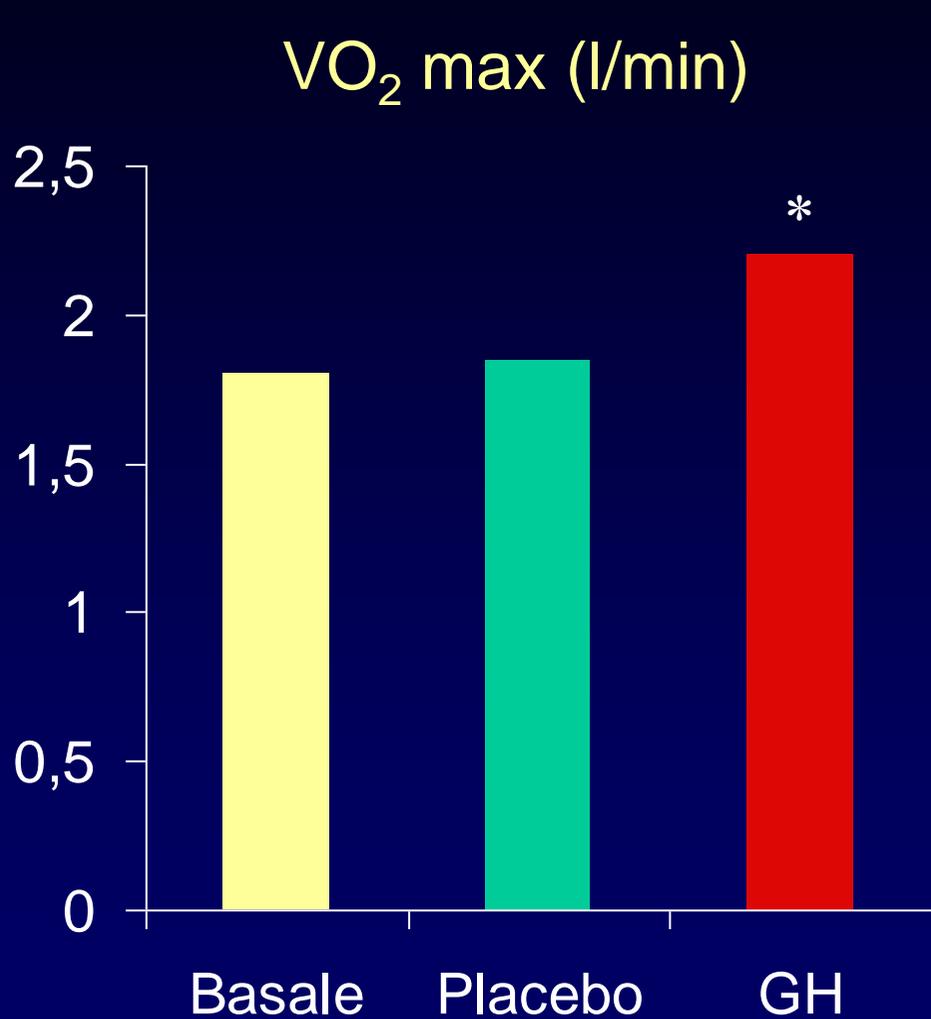
Area media fibre vasto laterale (µ²)



Grasso corporeo (%)

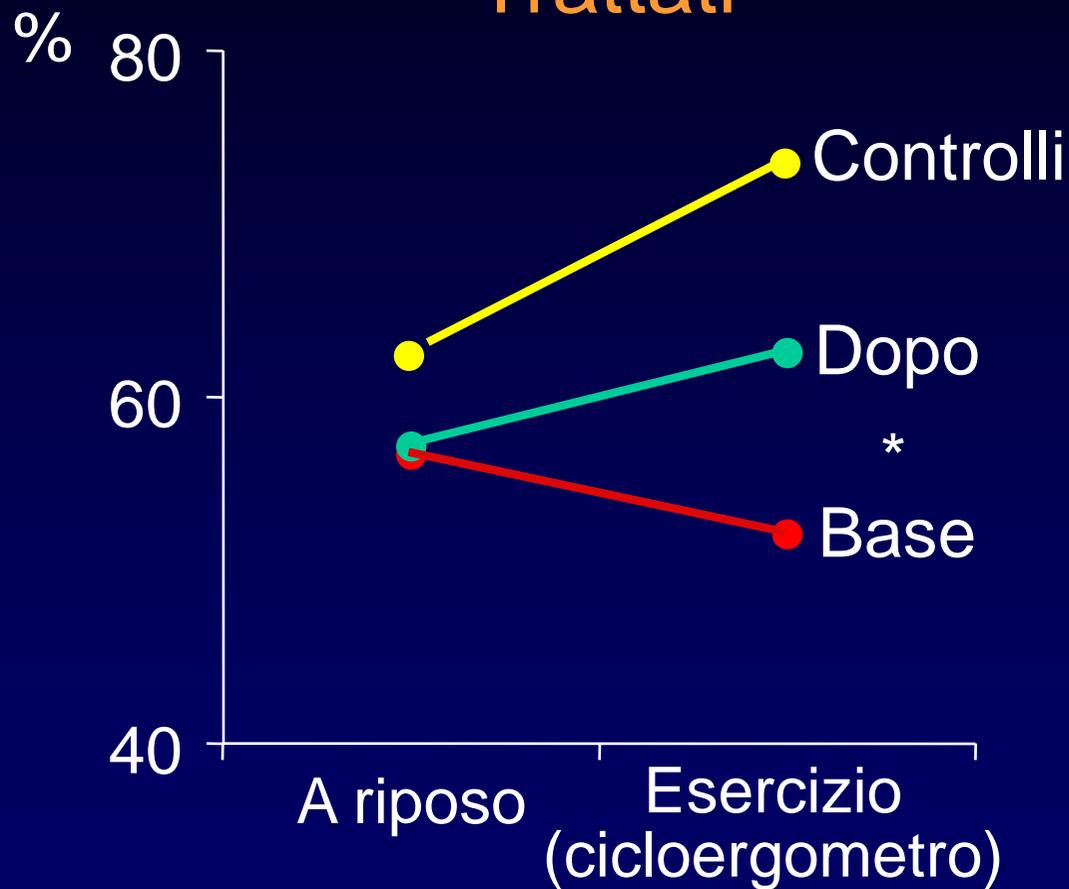


Effetti della terapia con GH (12.5 µg/kg FFM per 3 mesi) in adulti con deficit di GH

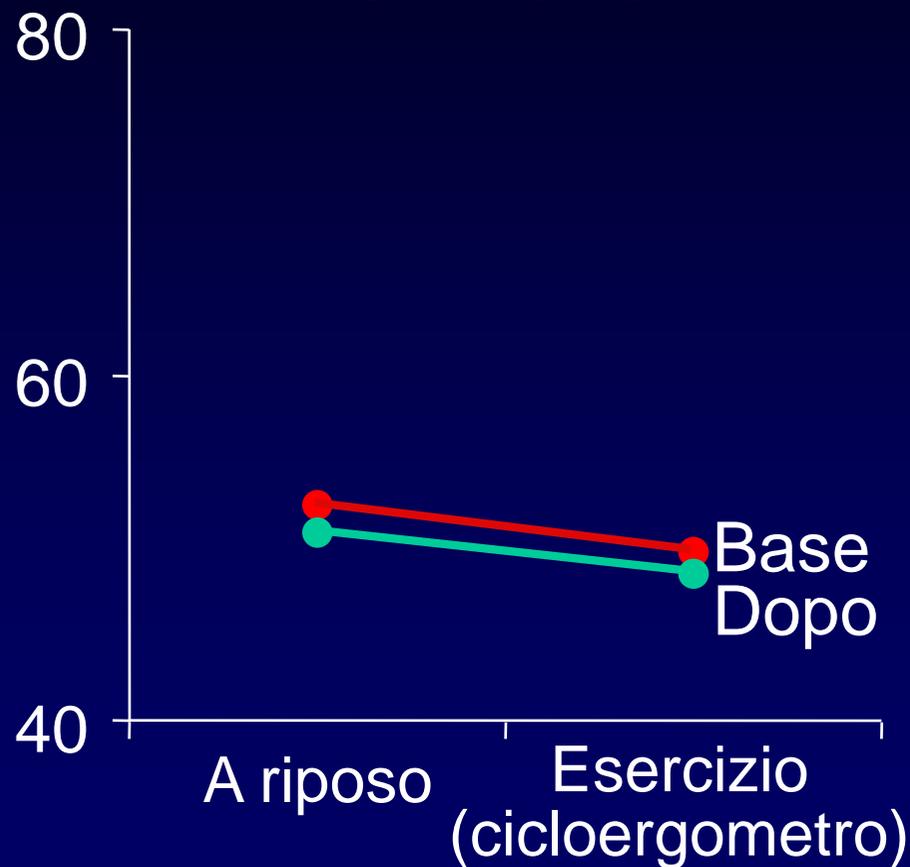


Frazione di eiezione ventricolo sinistro in soggetti adulti con deficit di GH trattati o non trattati con GH

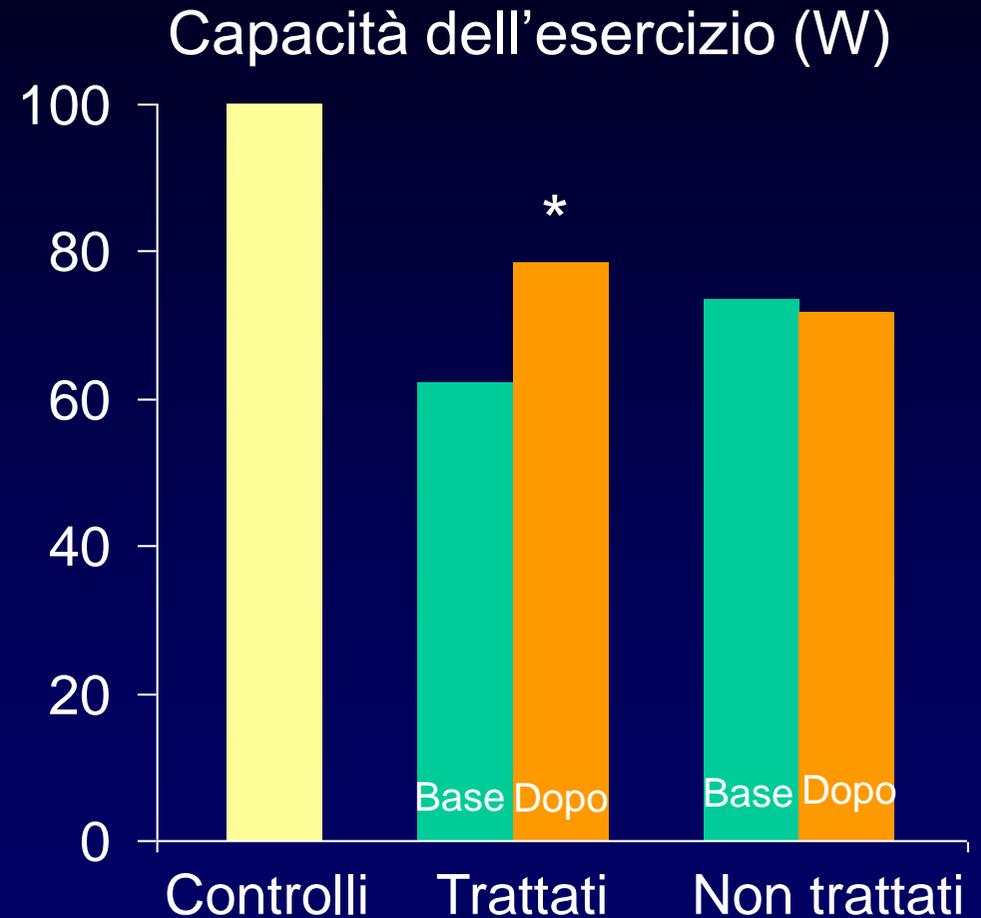
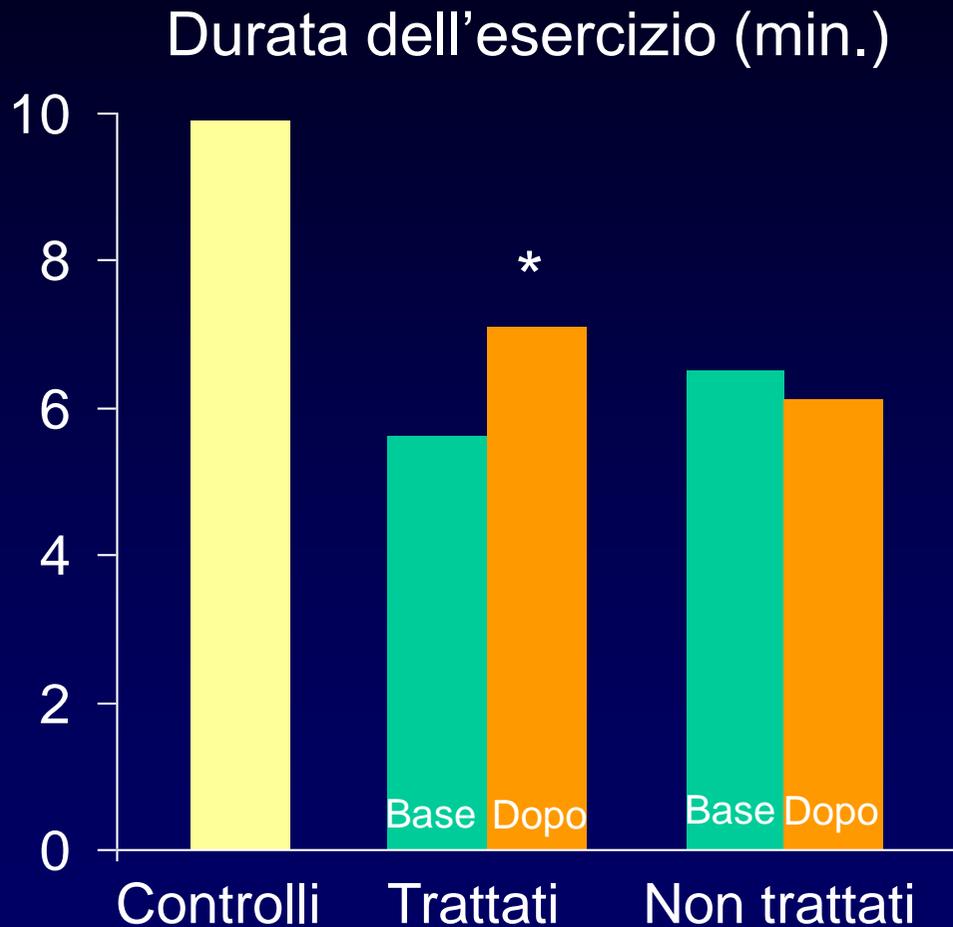
Trattati



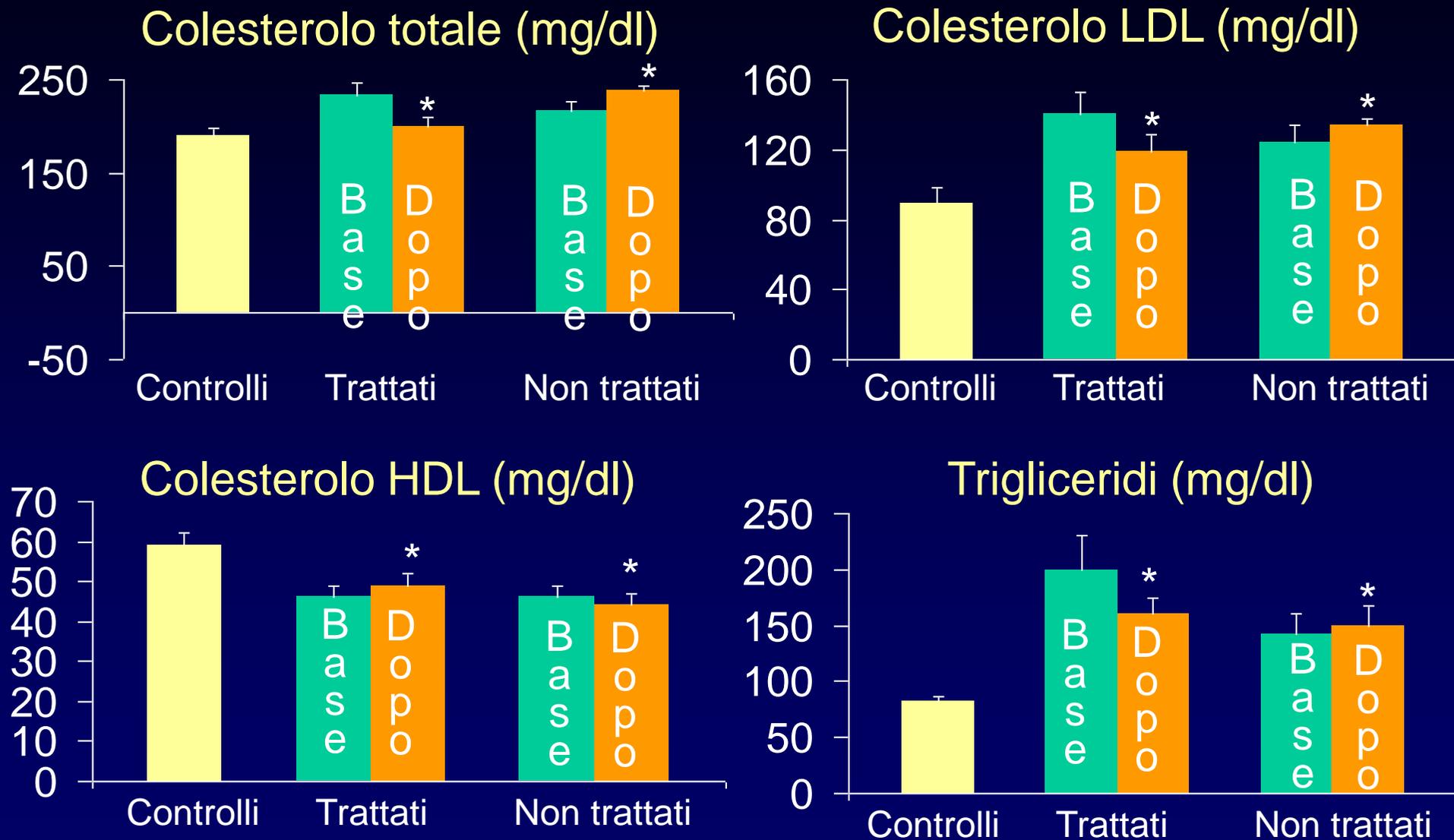
Non trattati



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



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



Effetti della terapia con GH in soggetti anziani con livelli di IGF-1 nel terzile inferiore per la loro età (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 3 volte/settimana x 6 mesi)

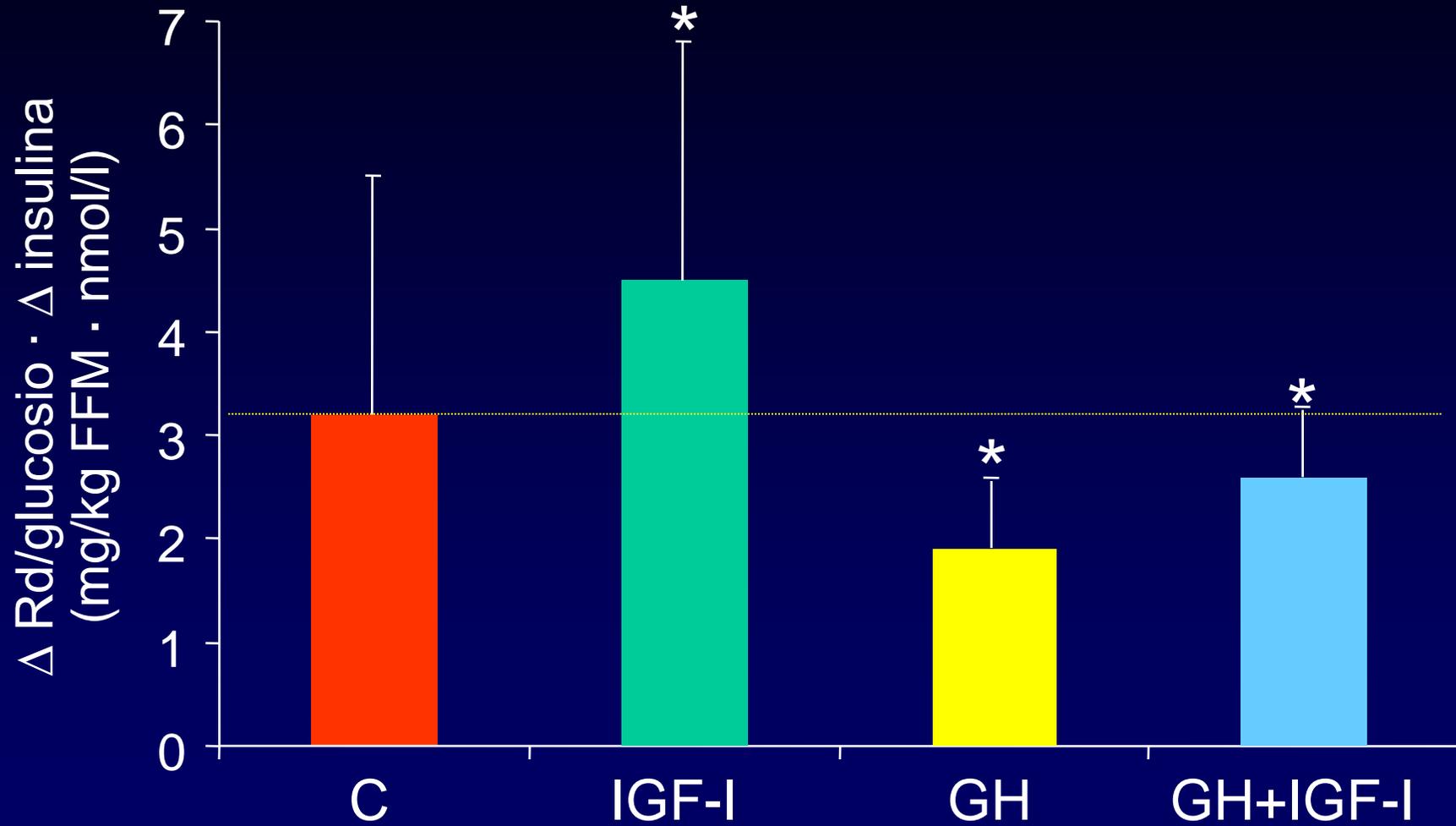
- aumento massa magra, riduzione massa grassa
- nessun effetto su forza muscolare, VO_2 max
- effetti collaterali frequenti

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

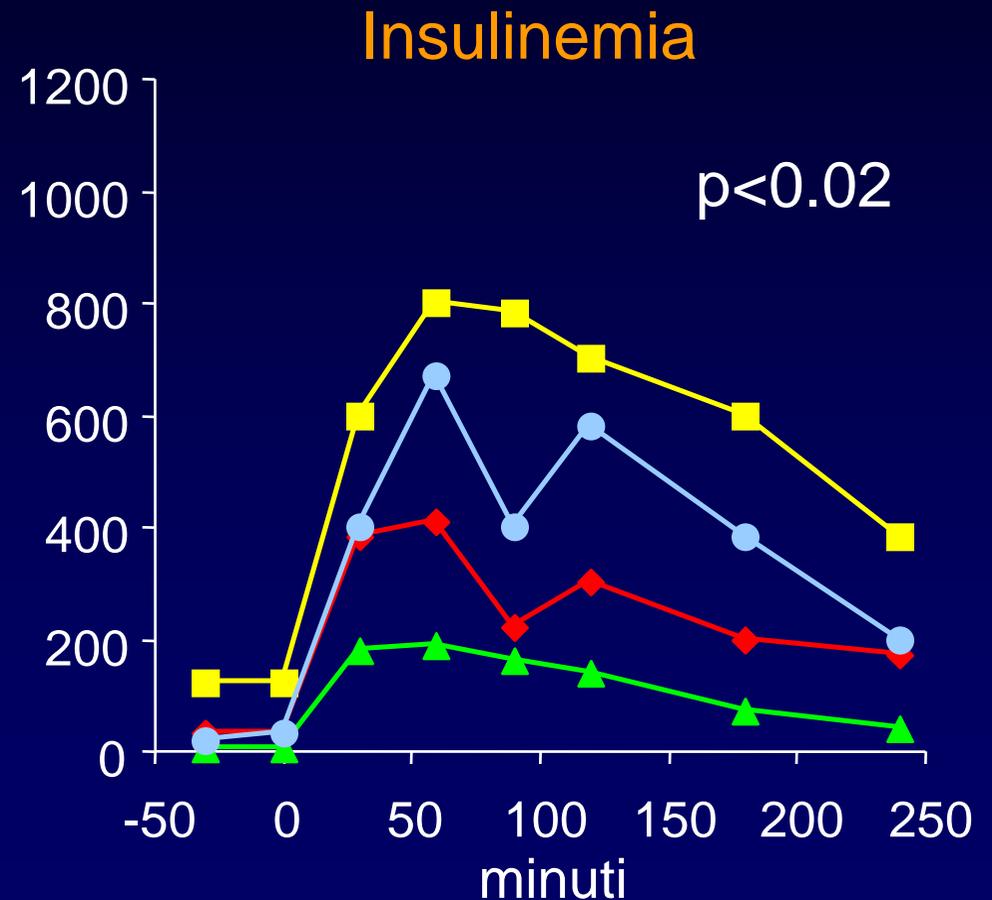
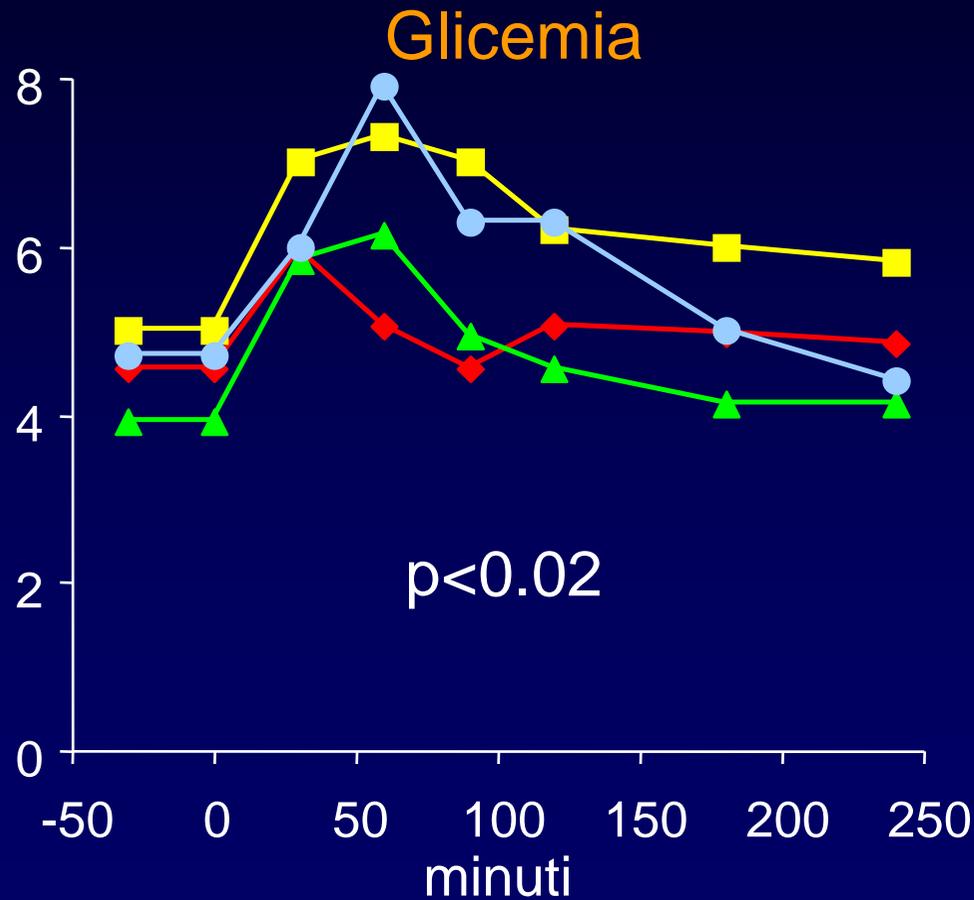
Sensibilità insulinica in 8 pazienti con deficit di GH trattati con GH (1.2 mg/die) e/o IGF-I (17 mg/die) per 6 giorni



* p<0.05 vs controllo

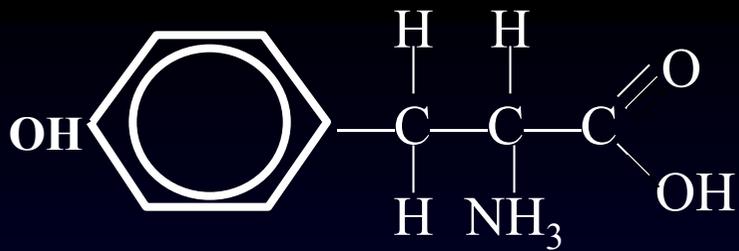
Glicemia e insulinemia dopo pasto misto in 6 soggetti con deficit di GH trattati con GH e/o IGF-I per 6 giorni

◆ C ■ GH ▲ IGF-I ● GH&IGF-I

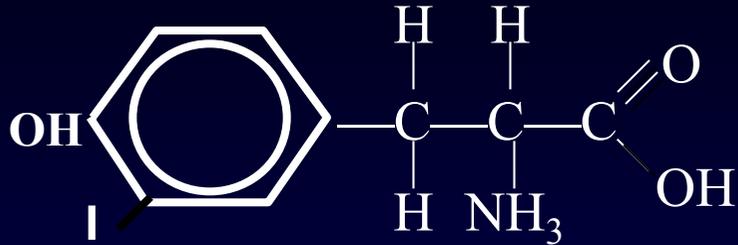


Modificazioni endocrine (para) fisiologiche nell'anziano

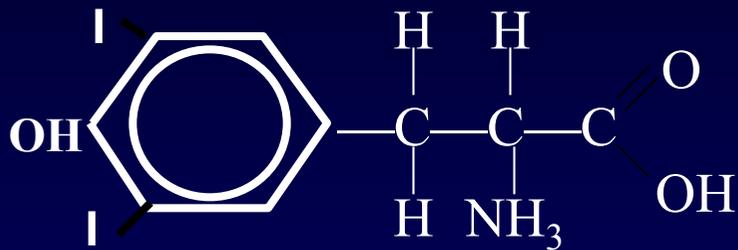
- F ridotta secrezione estradiolo (menopausa)
- M - ridotta secrezione gonadotropine e testosterone (andropausa)
- ridotta secrezione DHEA (adrenopausa)
- ridotta secrezione GH/IGF-1 (somatopausa)
- ridotta conversione T4 → T3



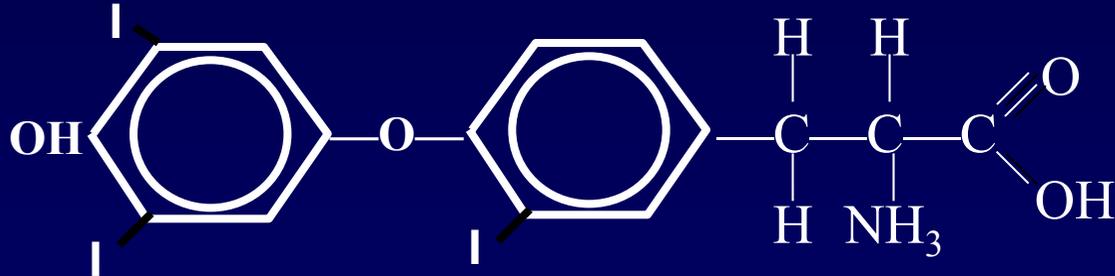
Tirosina



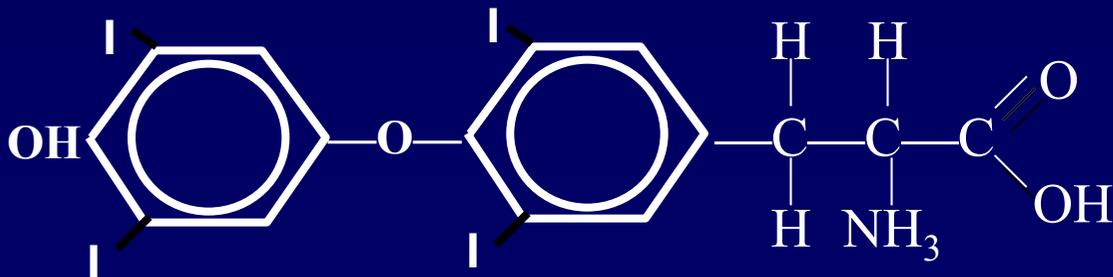
3-Moniodotirosina (MIT)



3,5-Diiodotirosina (DIT)



3,5,3'-Triiodotironina (T3)



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

Ridotta conversione T4 → T3
nell'anziano

Significato adattativo (T3 ormone attivo)?