

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

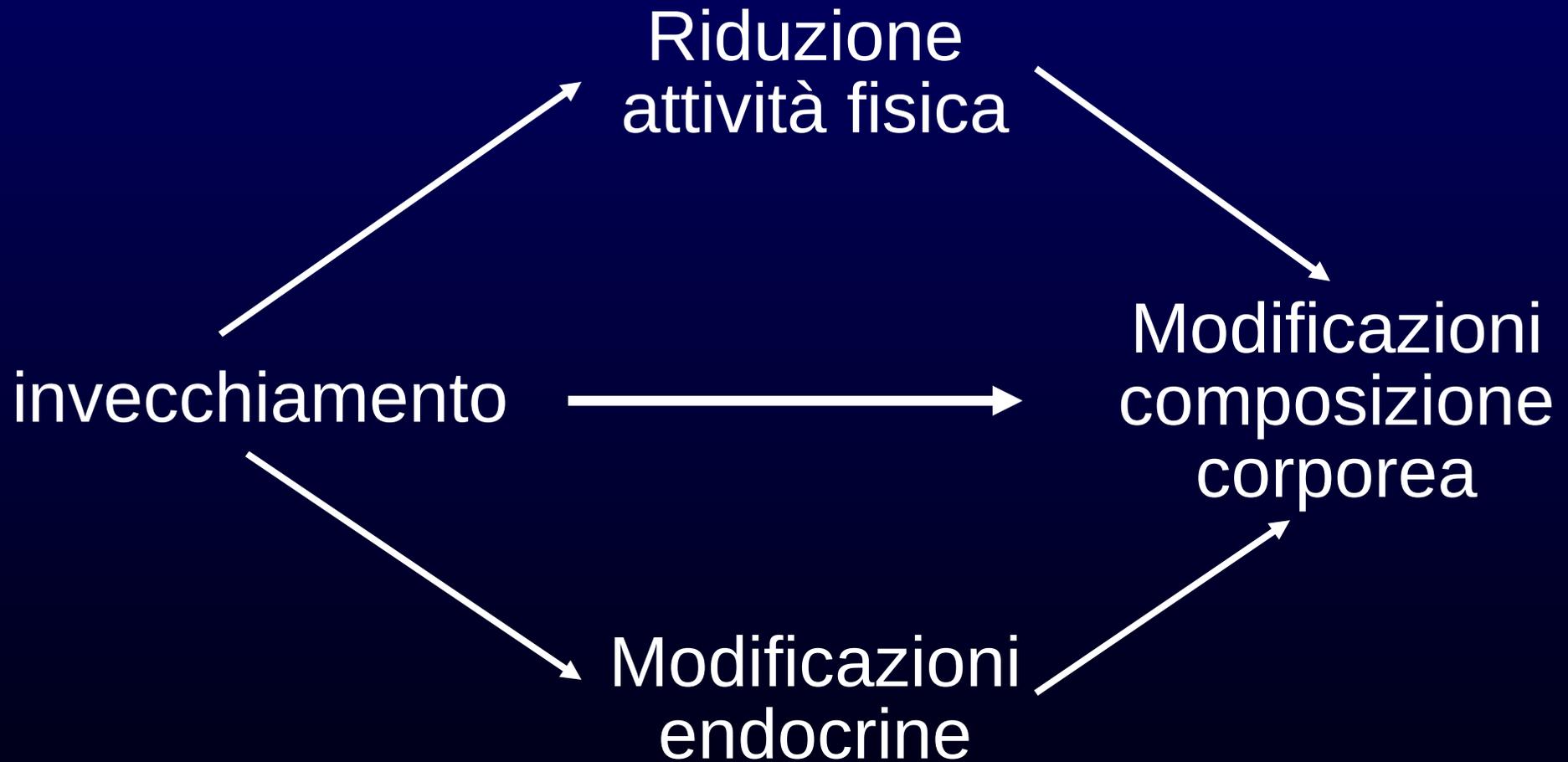


Predisposizione a:

- 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



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 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

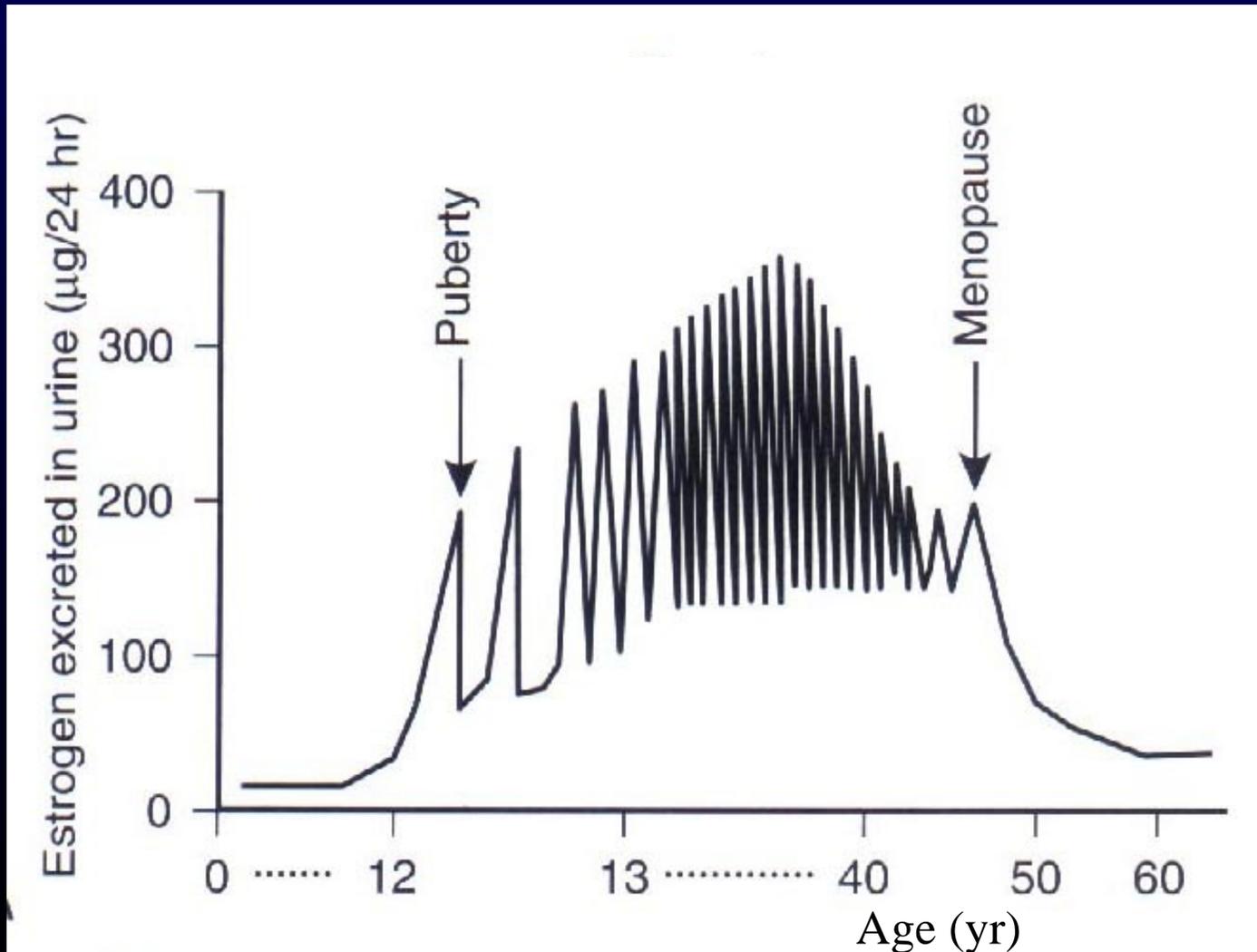
Modificazioni endocrine (para)fisiologiche nell'anziano

- F ridotta secrezione estradiolo (menopausa)

Nella donna intorno ai 50 anni si verifica una brusca riduzione della secrezione di ormoni sessuali per l'invecchiamento dell'ovaio (**menopausa**)

- 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 terapia ormonale

- | | |
|--|------|
| - 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 | + |

Modificazioni endocrine (para)fisiologiche nell'anziano

- F ridotta secrezione estradiolo (menopausa)

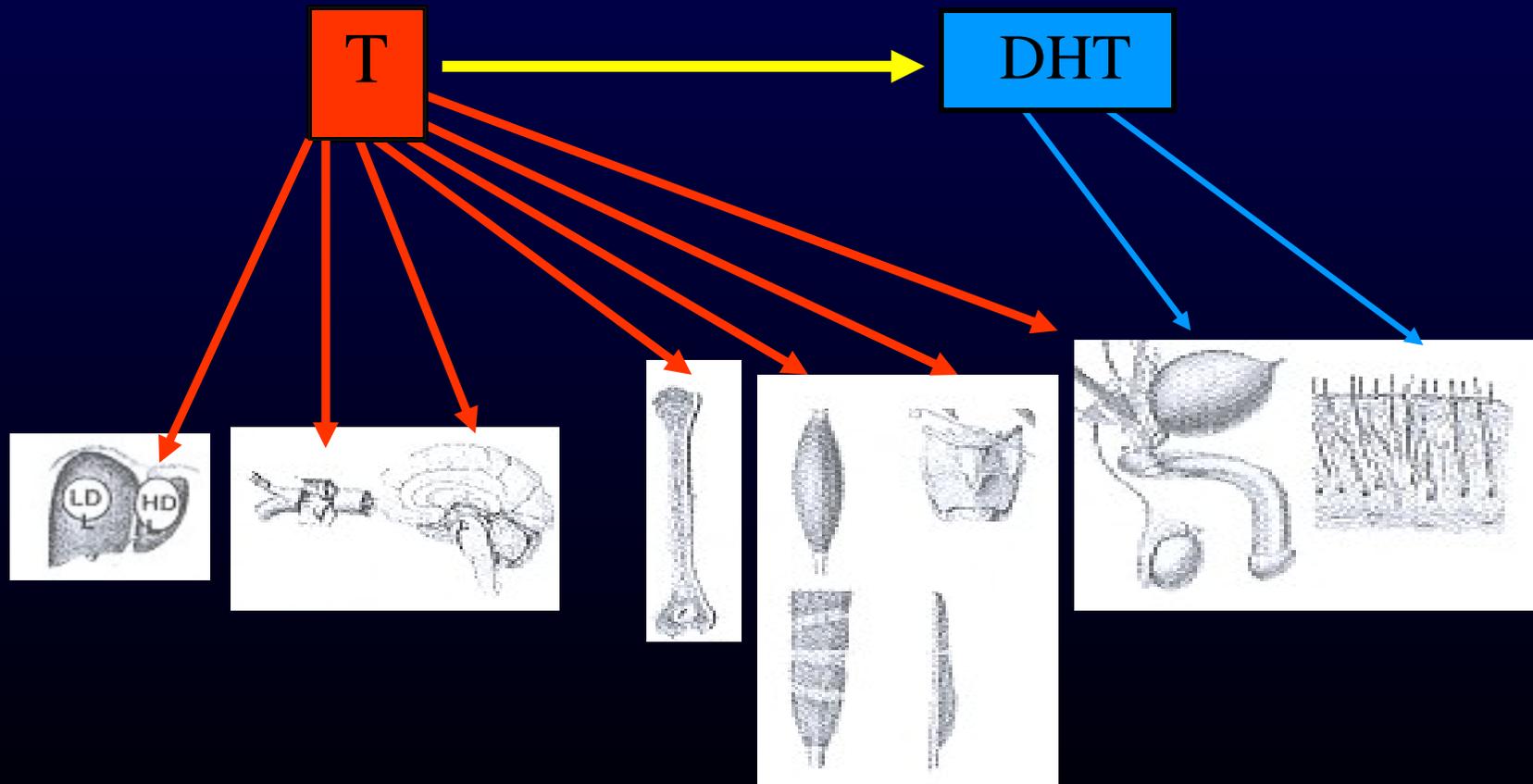
Nel maschio con l'invecchiamento si verifica una graduale riduzione della secrezione di gonadotropine e testosterone (**andropausa**)

- ridotta secrezione DHEA (adrenopausa)
- ridotta secrezione GH/IGF-1 (somatopausa)
- ridotta conversione T4 → T3

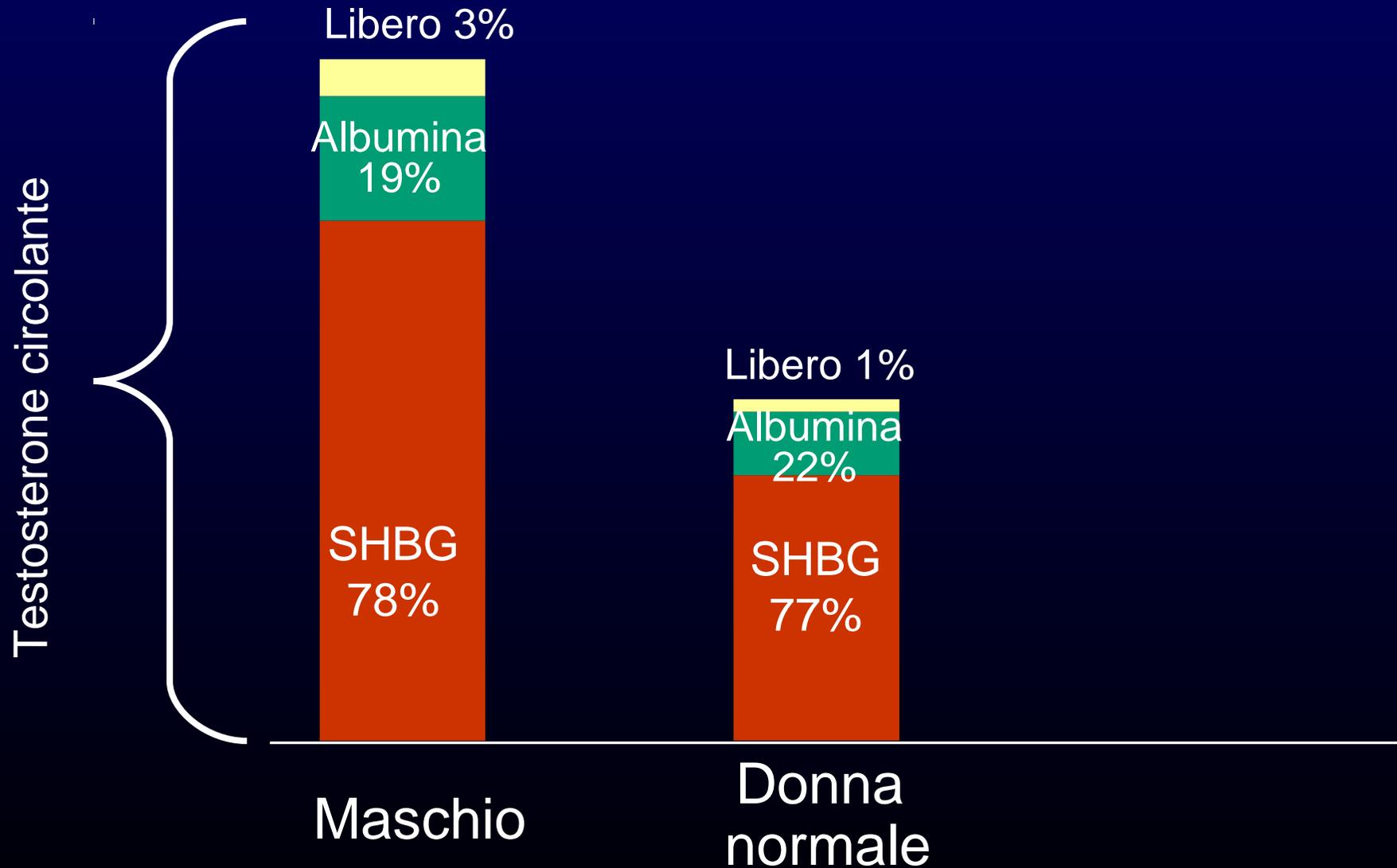
Potenza biologica dei principali androgeni

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

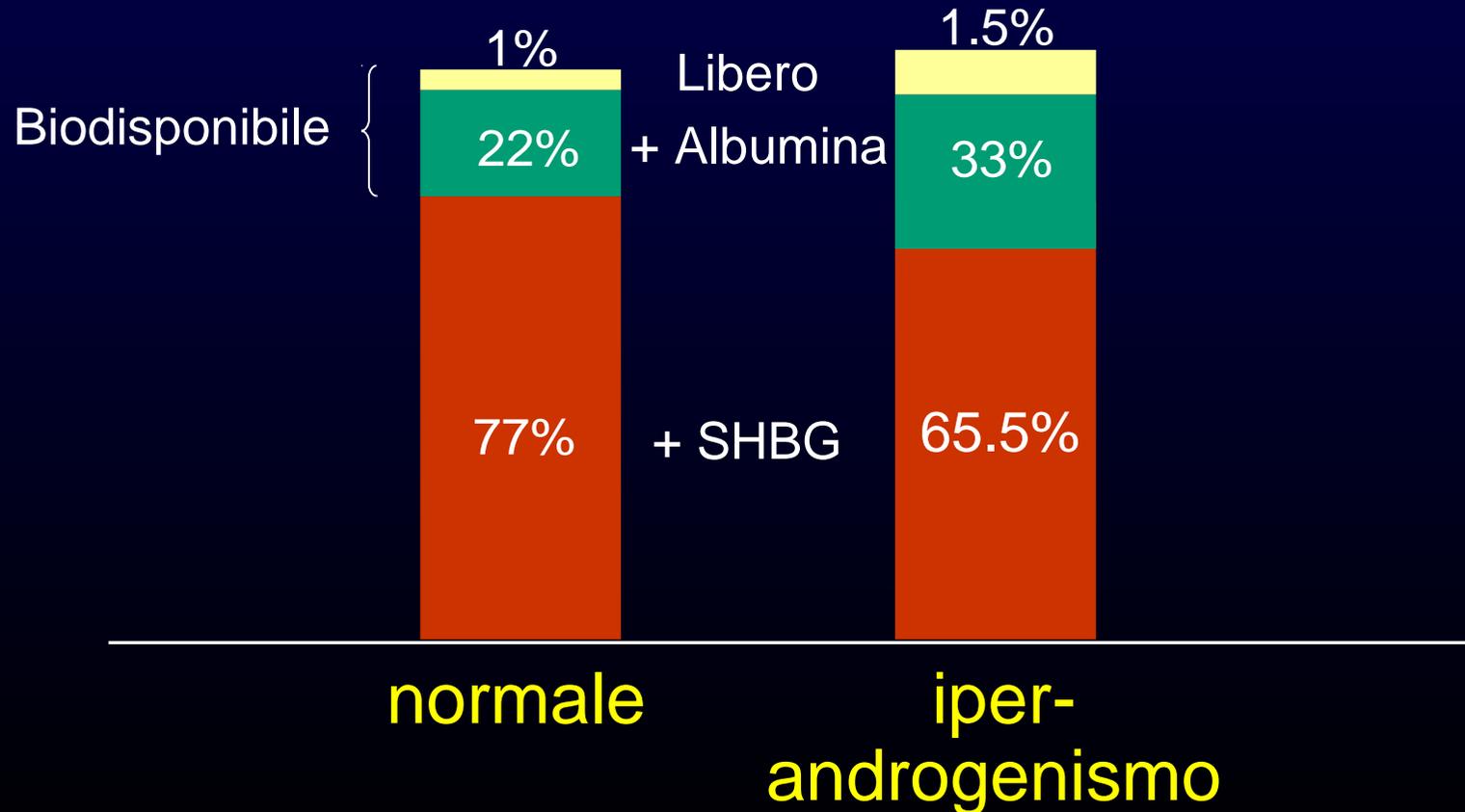
TESSUTI BERSAGLIO DI TESTOSTERONE E DI-IDROTESTOSTERONE



Frazioni del testosterone circolanti



Frazioni del testosterone circolante nella donna



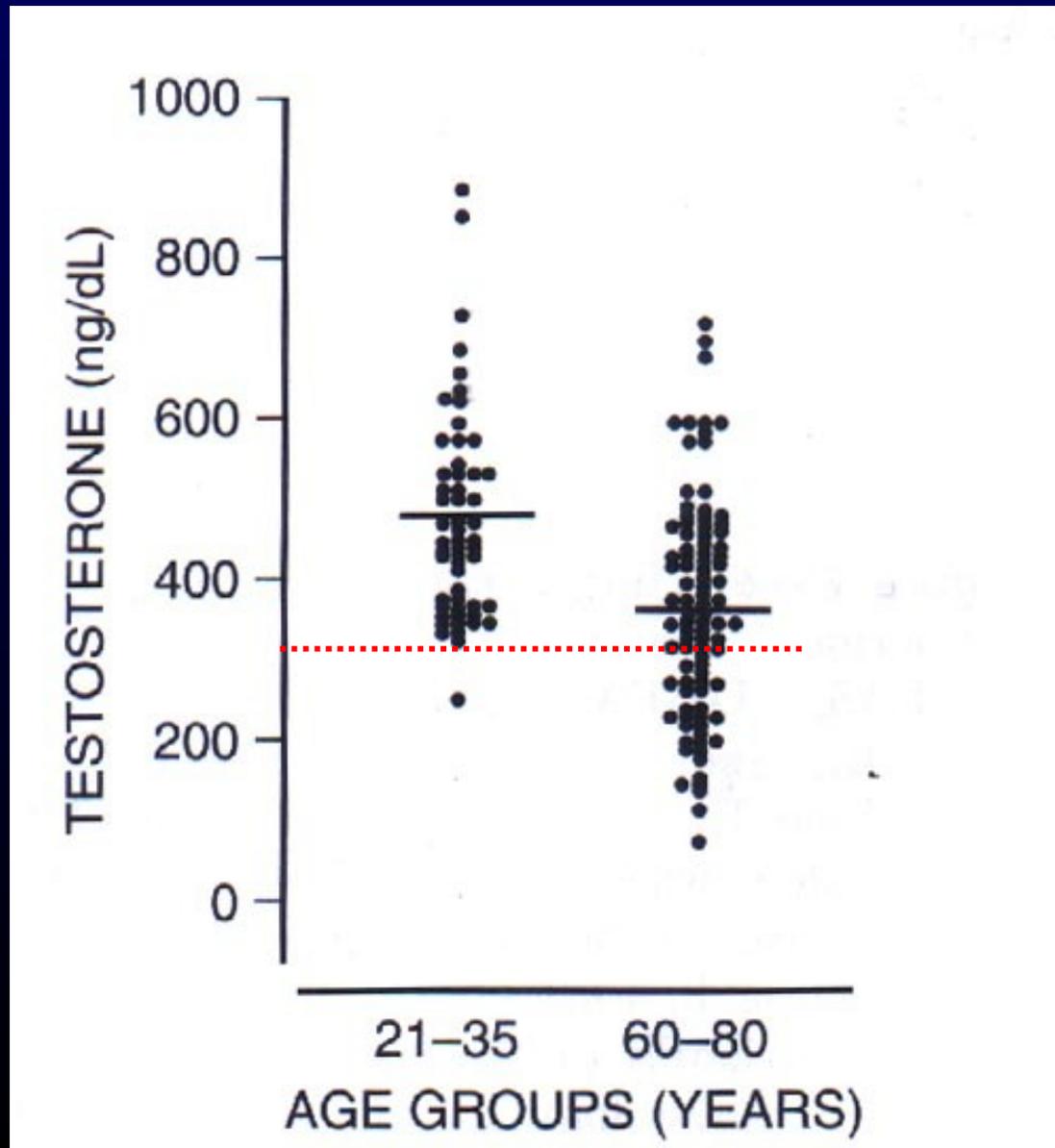
Modificazioni caratteristiche dell'andropausa

- riduzione graduale del testosterone totale e del testosterone libero
- riduzione SHBG

Correlazioni fra età e livelli degli steroidi sessuali nell'uomo

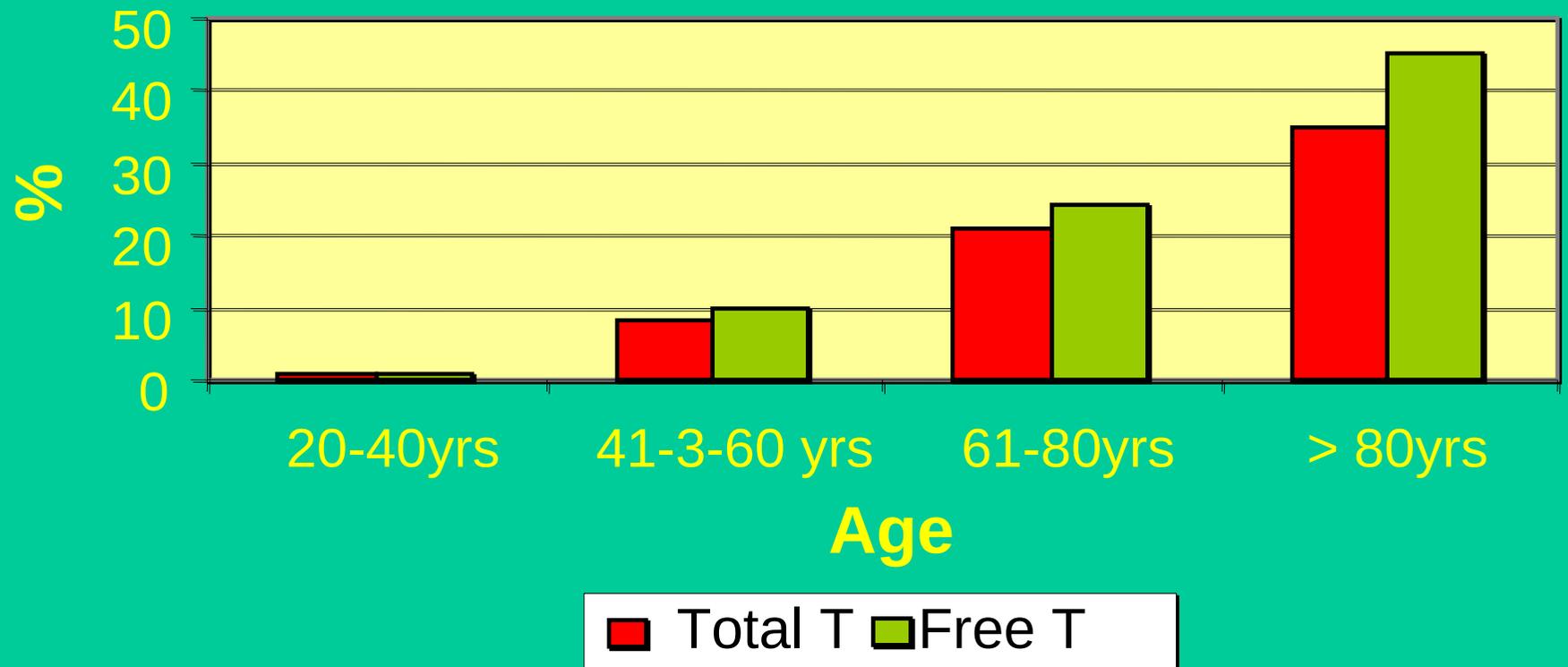
	Age (yr)		
	β	\pm SE	<i>P</i>
● TT (nmol/L)	-0.04	0.04	0.37
● FT (nmol/L)	-0.001	0.0001	<0.001
● SHBG (nmol/L)	0.92	0.20	<0.001
Calculated FT (nmol/L)	-0.002	0.001	0.02
Non-SHBG-T (nmol/L)	-0.07	0.03	0.01
Percentage SHBG-bound T (%)	0.66	0.13	<0.001
Percentage albumin-bound T (%)	-0.64	0.12	<0.001
Percentage fT (%)	-0.029	0.004	<0.001
TT/SHBG ratio	-0.009	0.002	<0.001
● E ₁ (nmol/L)	-0.005	0.0005	<0.001
● E ₂ (nmol/L)	-0.002	0.0008	0.01
Calculated fE ₂ (pmol/L)	-0.060	0.020	0.003
Non-SHBG-E ₂ (nmol/L)	-0.002	0.001	0.002
Percentage SHBG-bound E ₂ (%)	0.51	0.10	<0.001
Percentage albumin-bound E ₂ (%)	-0.50	0.10	<0.001
Percentage fE ₂ (%)	-0.013	0.003	<0.001

Livelli di testosterone totale nel maschio giovane e anziano



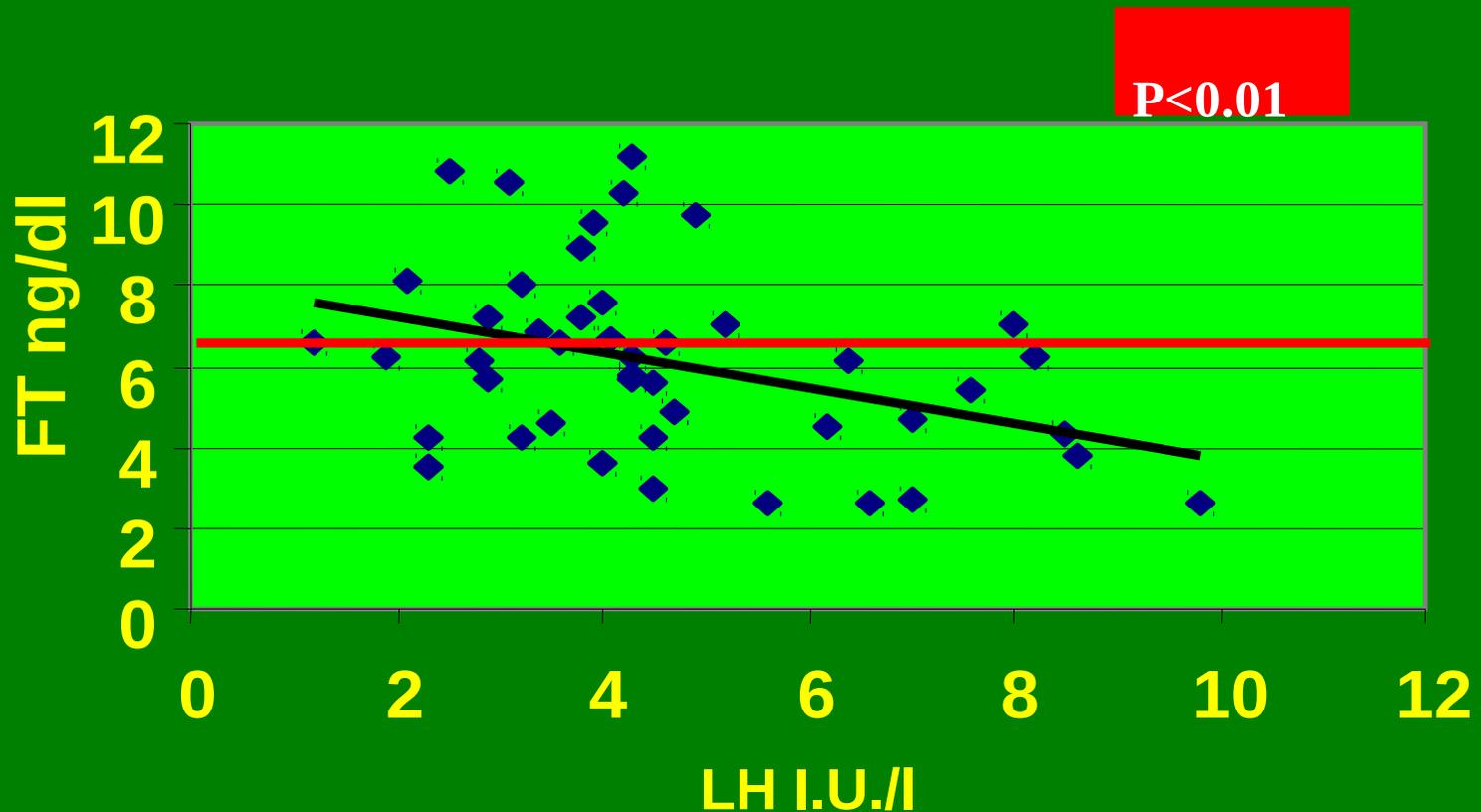
PREVALENZA DI RIDOTTI LIVELLI DI TESTOSTERONE IN FUNZIONE DELL'ETA'

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



CORRELAZIONE FRA TESTOSTERONE LIBERO ED LH NELL'ANZIANO

La riduzione del testosterone nell'anziano appare riconoscere meccanismi combinati, ipofisari e gonadici

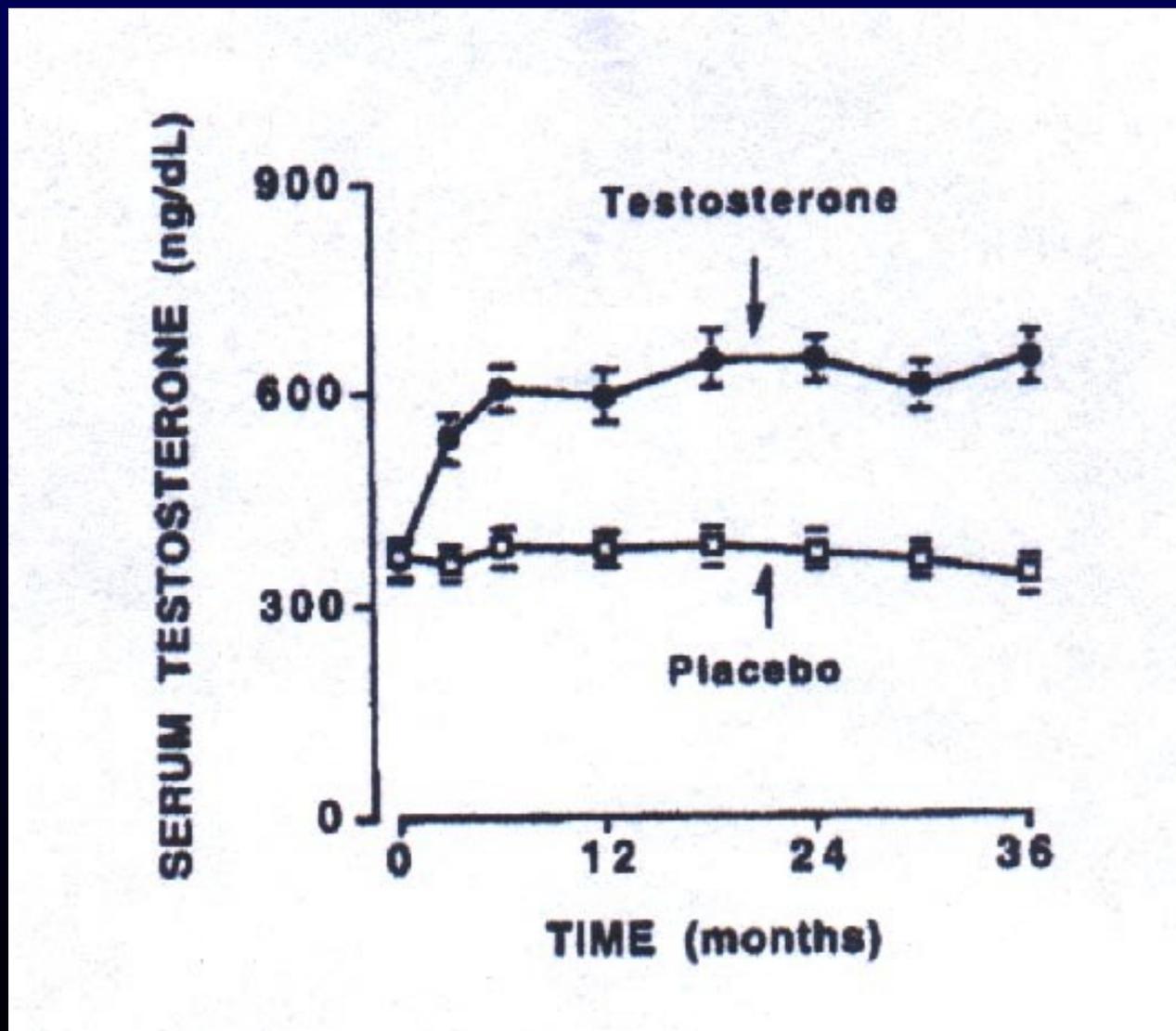


Conseguenze dell'ipogonadismo nel maschio

- 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

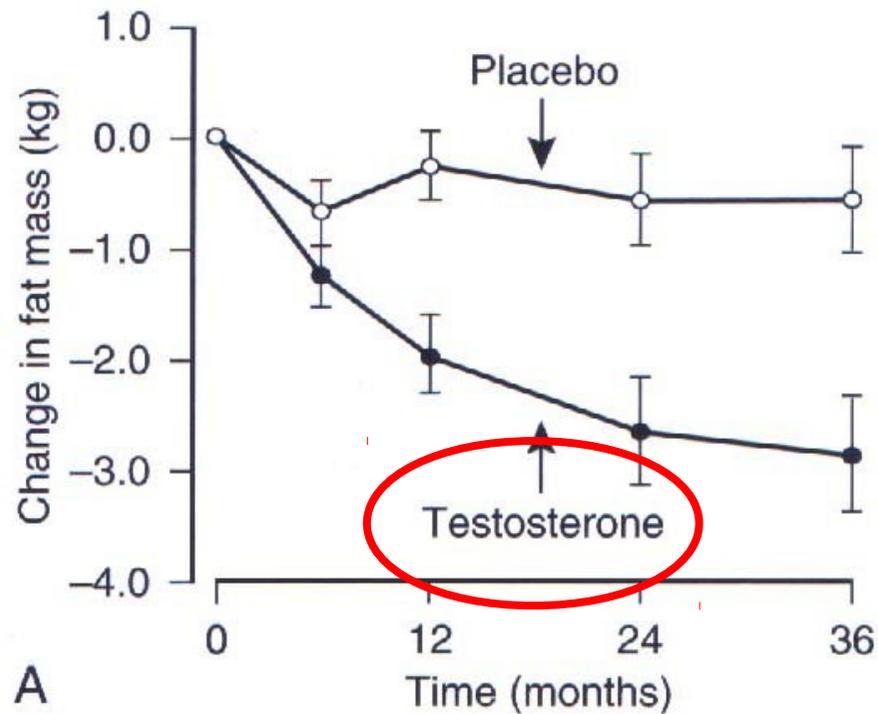
Molti di questi fenomeni riproducono quanto avviene nell'invecchiamento

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

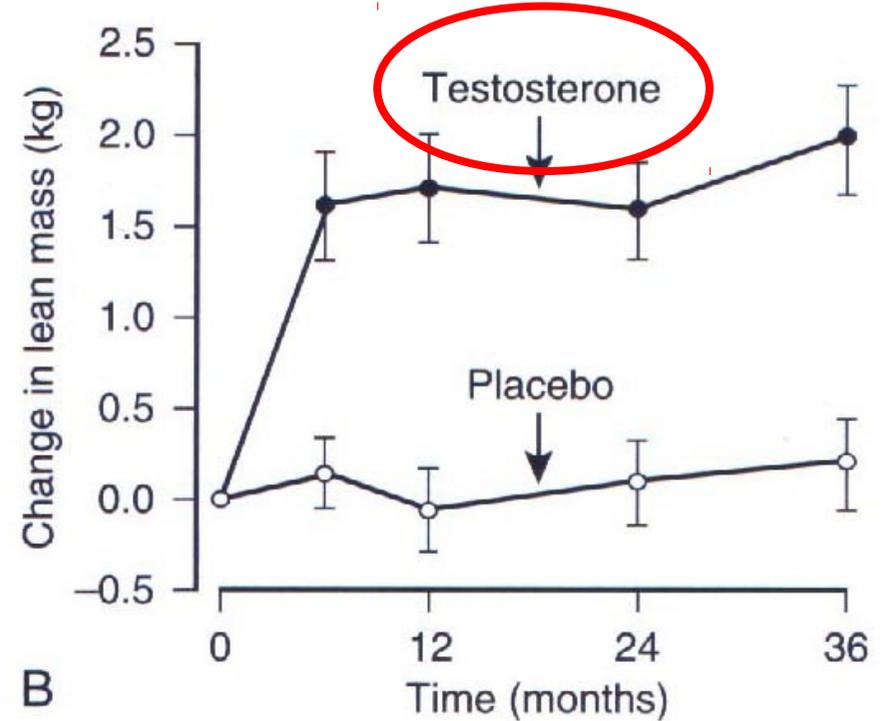


Composizione corporea in anziani trattati con basse dosi di testosterone o placebo

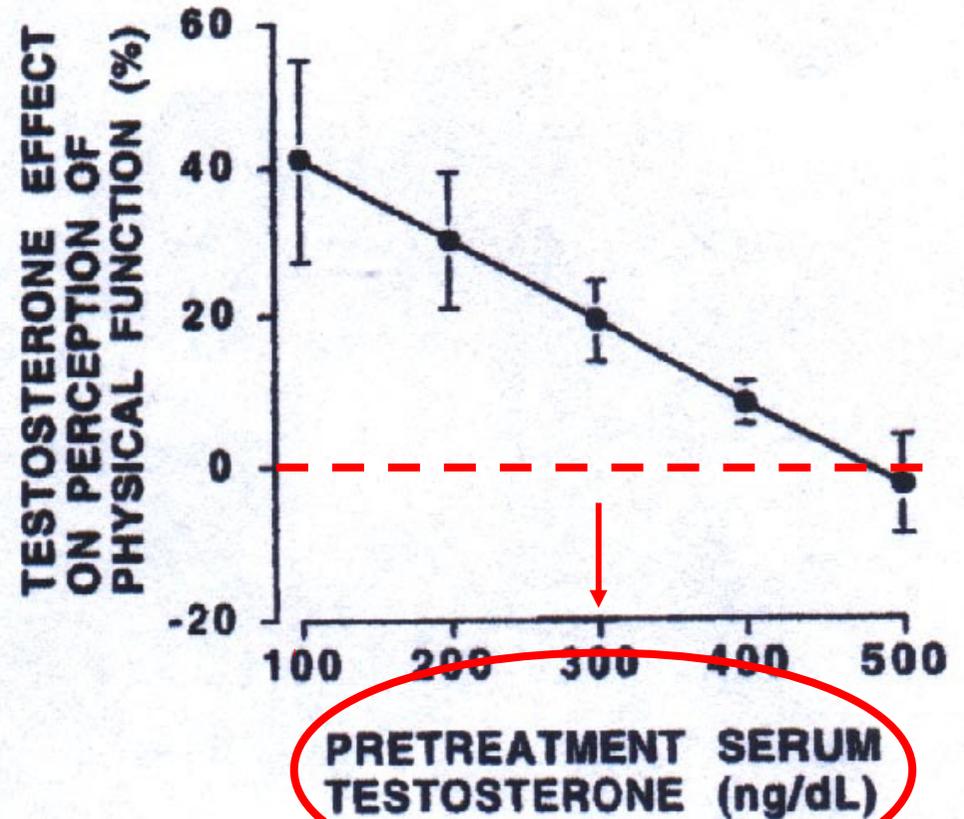
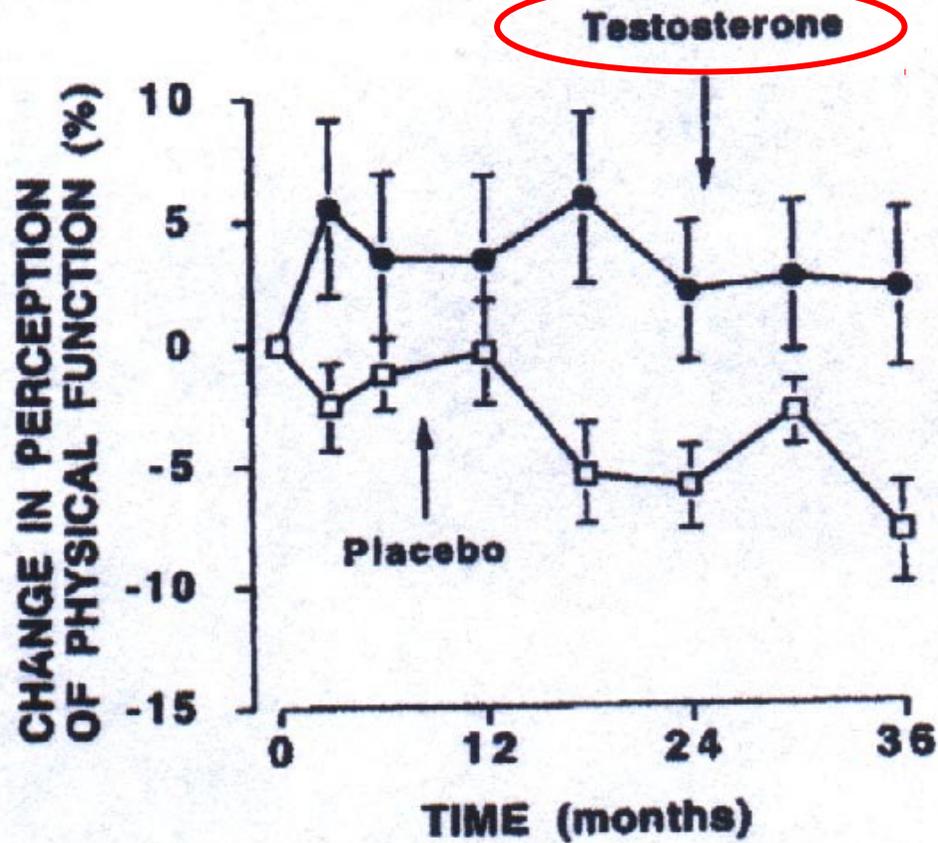
massa grassa



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



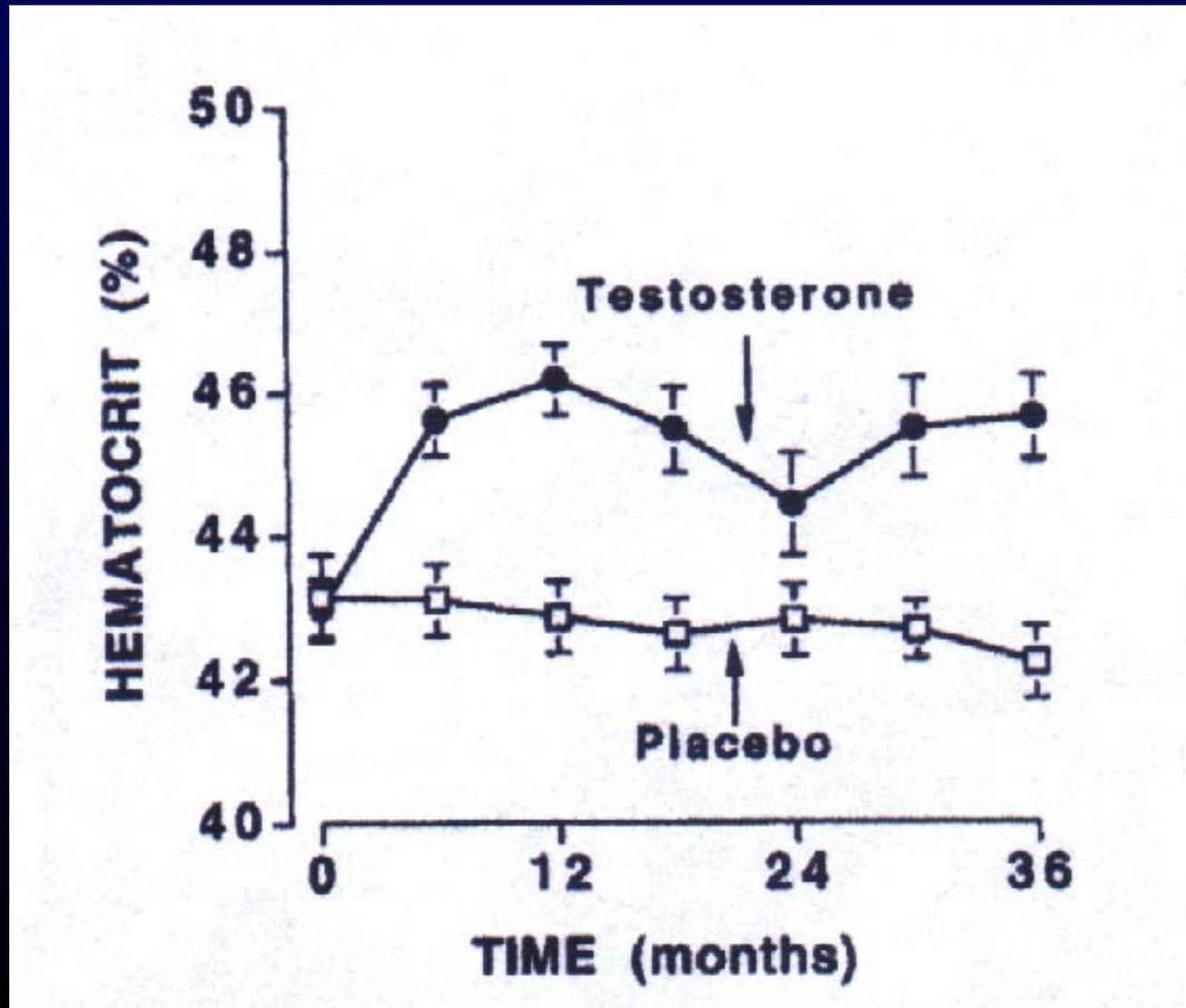
Variazioni della forza in anziani trattati con basse dosi di testosterone o placebo

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

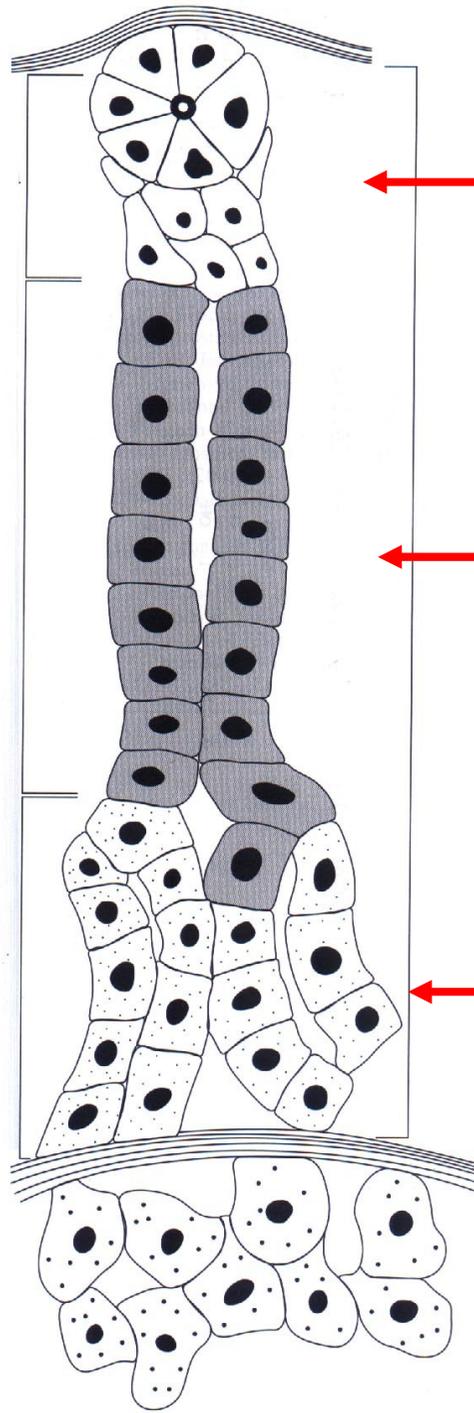
- qual è la soglia biochimica di ipogonadismo nell'anziano?
- è utile la terapia sostitutiva in presenza di valori di testosterone moderatamente ridotti (rispetto all'età adulta)?

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

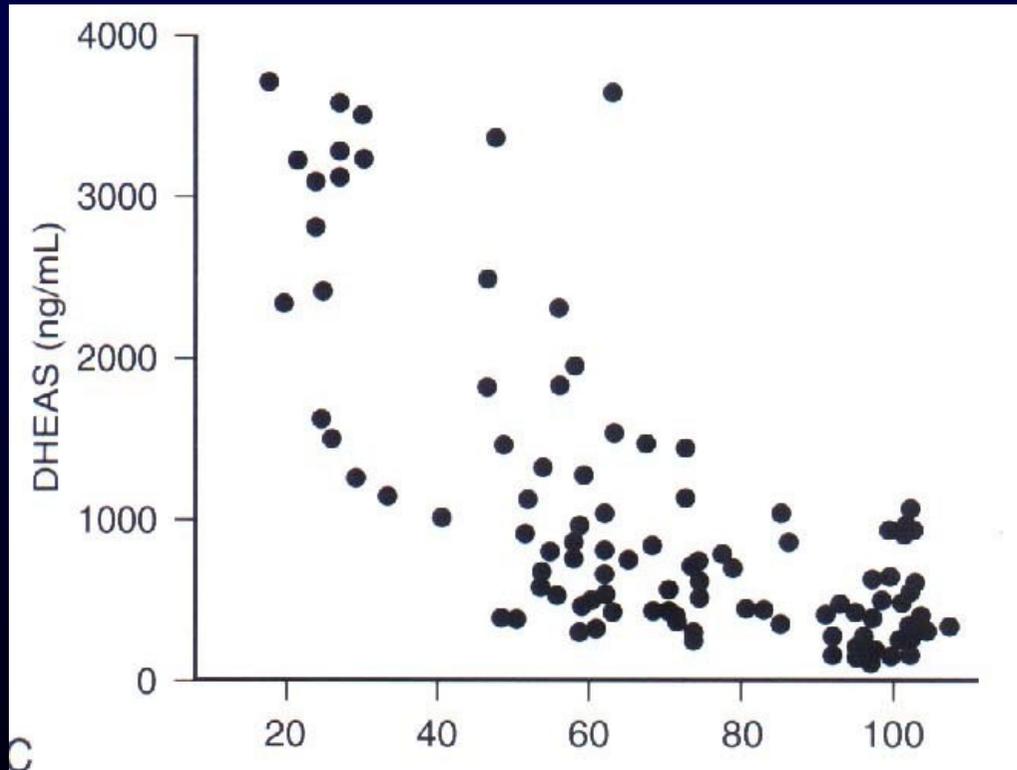
reticolare

Organizzazione morfo-funzionale del cortico-surrene

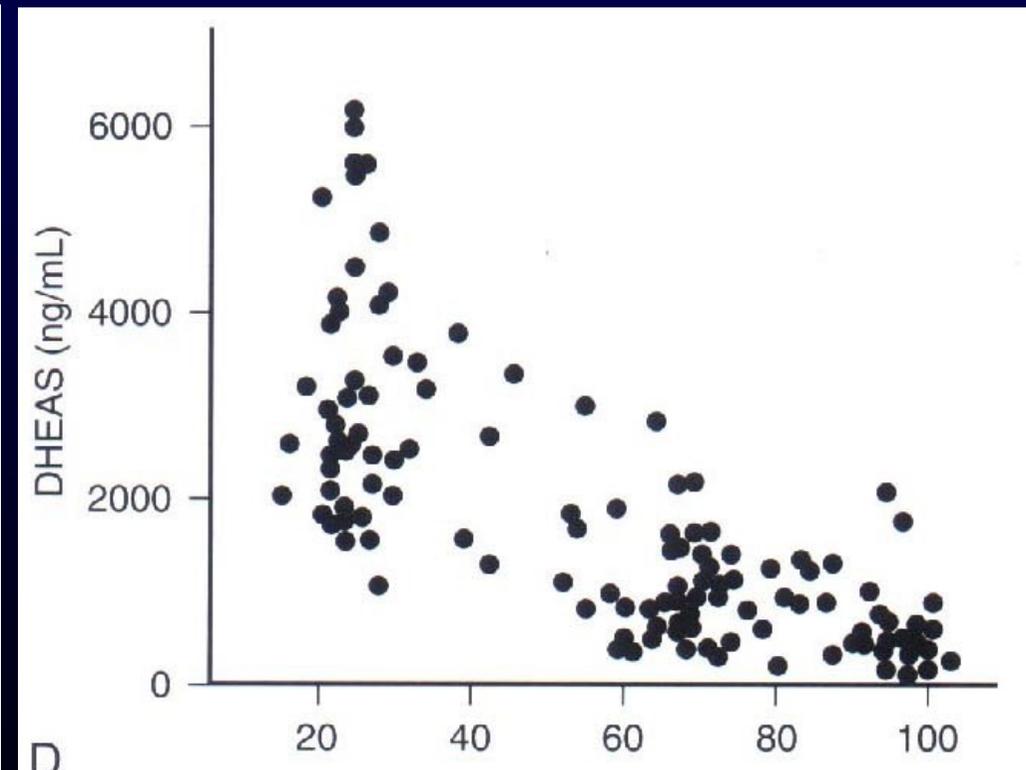
Stimolo	Settore ghiandolare	Ormone prodotto	Modificazioni nell'anziano
renina	glomerulosa	aldosterone	nessuna
ACTH	fascicolata	cortisolo	nessuna
ACTH (?)	reticolare	androgeni	riduzione

Correlazione fra età e DHEAS

femmine



maschi



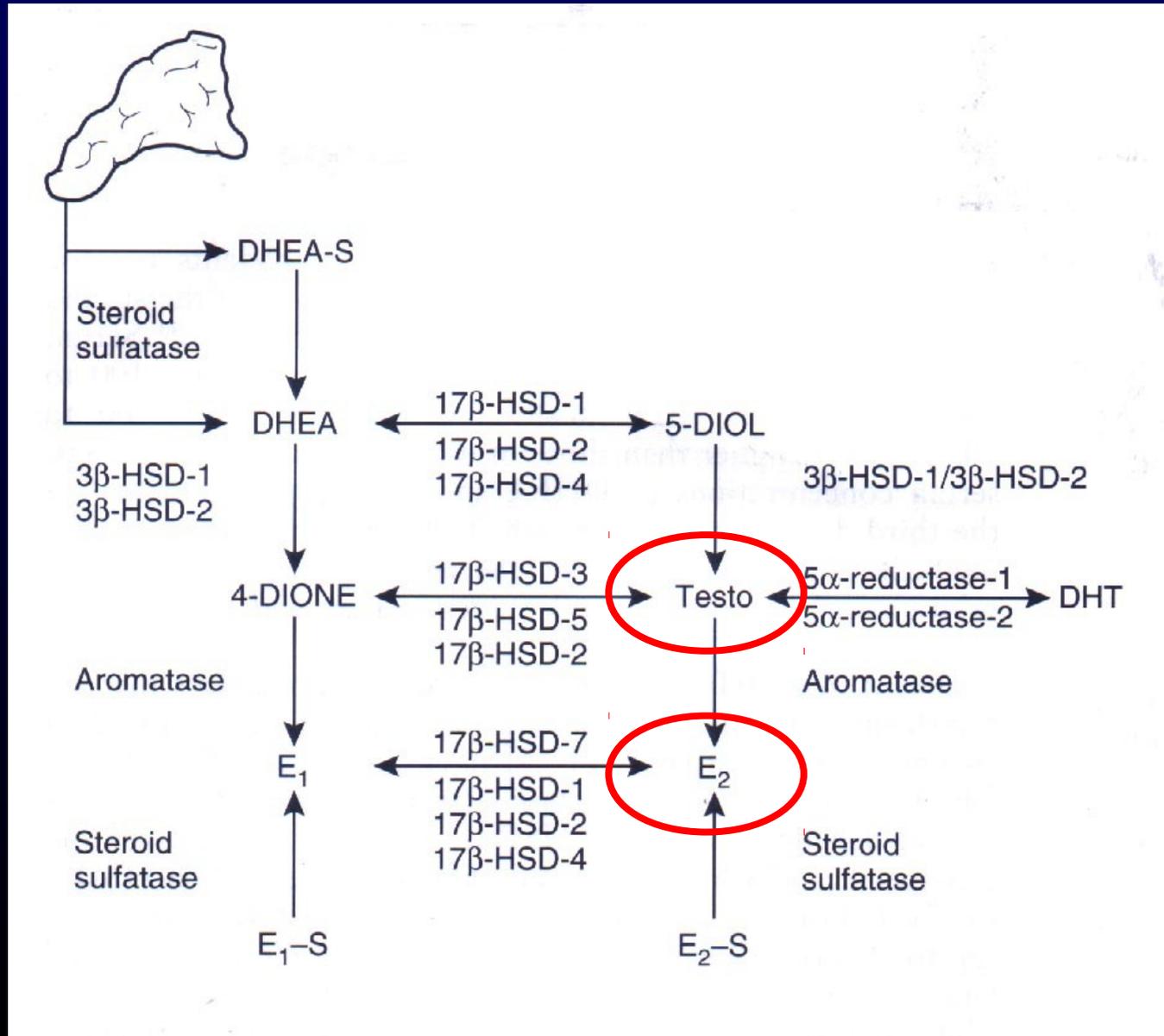
età (anni)

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 correlato con la biologia dell'invecchiamento?

Trasformazioni biologiche del DHEAS nei tessuti periferici



Sintesi periferica di steroidi sessuali nell'anziano

- maschio >50%
- femmina >90%

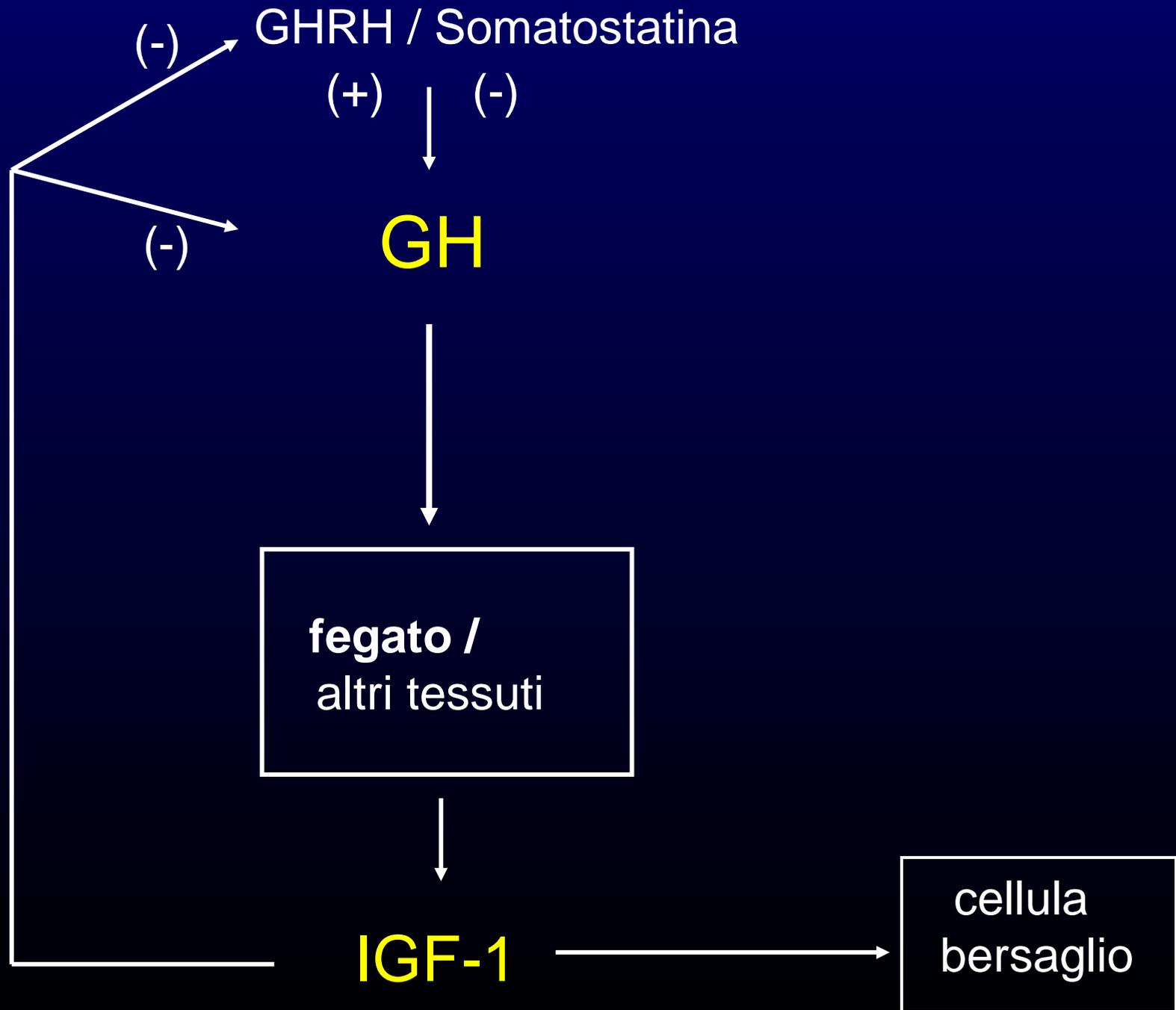
Principali effetti benefici della supplementazione con DHEA nell'animale

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

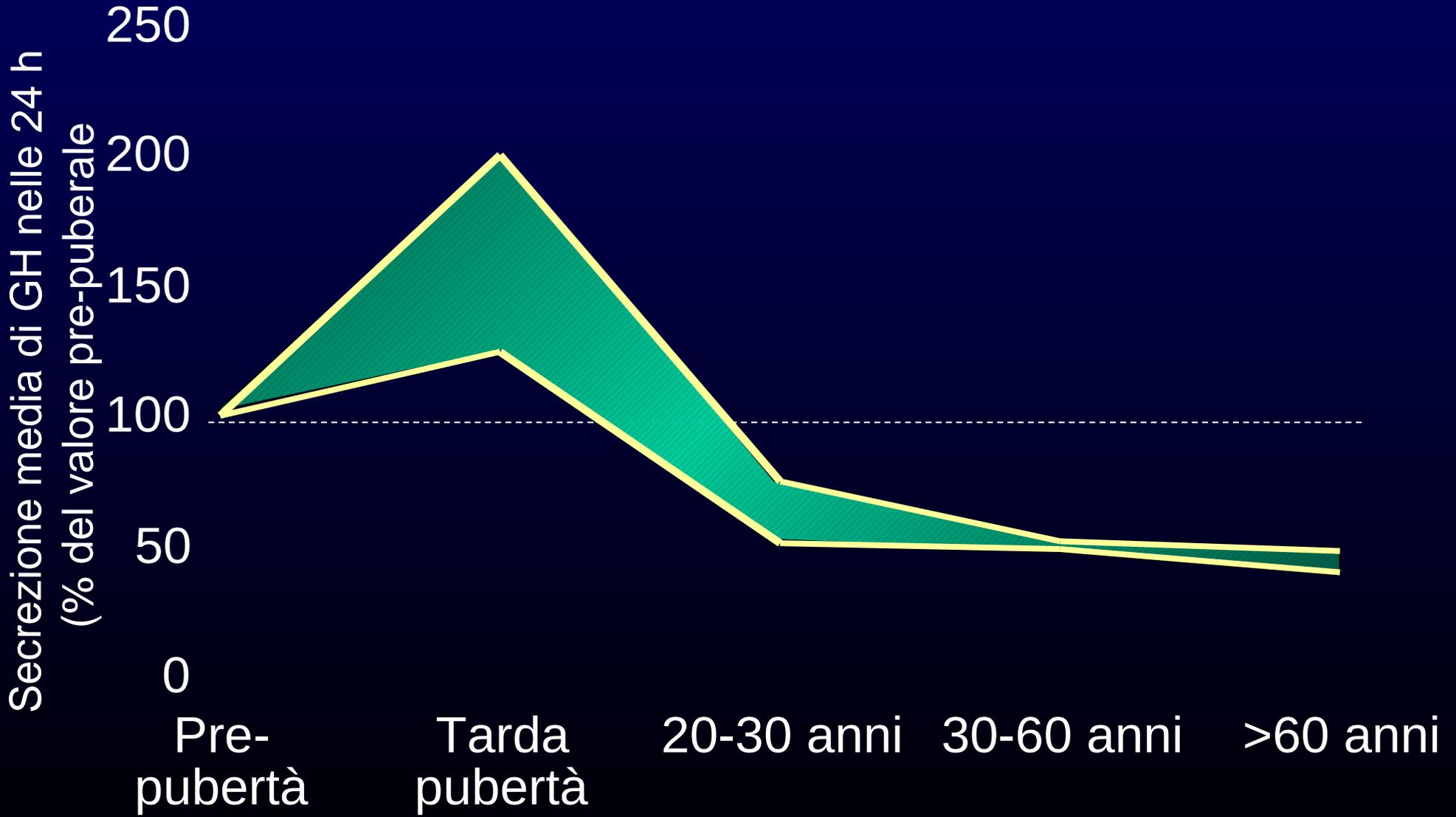
Utile la supplementazione con DHEA nell'anziano??

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

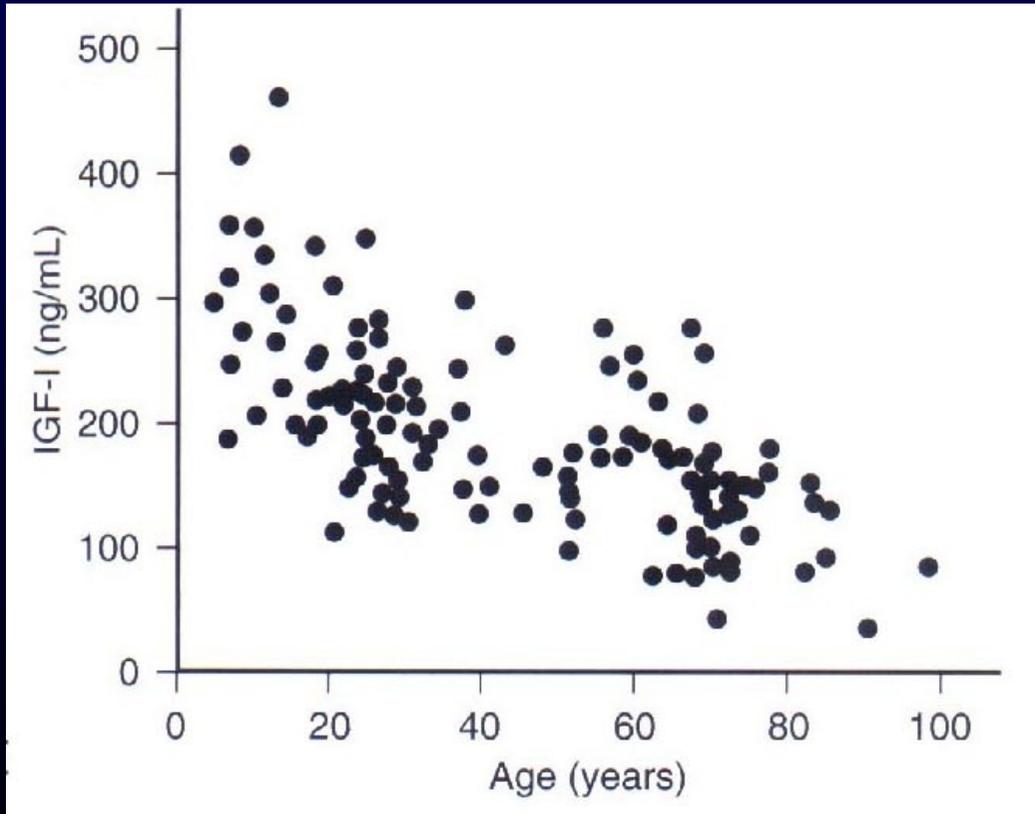


Variazioni dei livelli di GH in età puberale e adulta

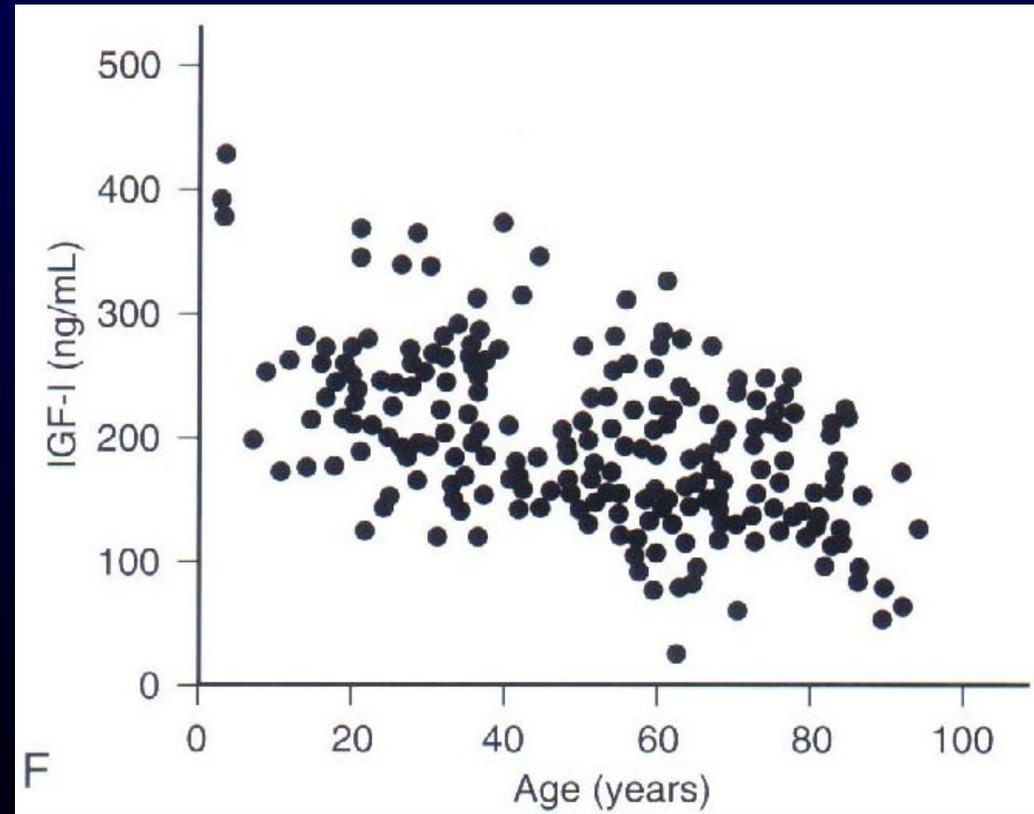


Correlazione fra età e IGF-I

femmine



maschi



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)

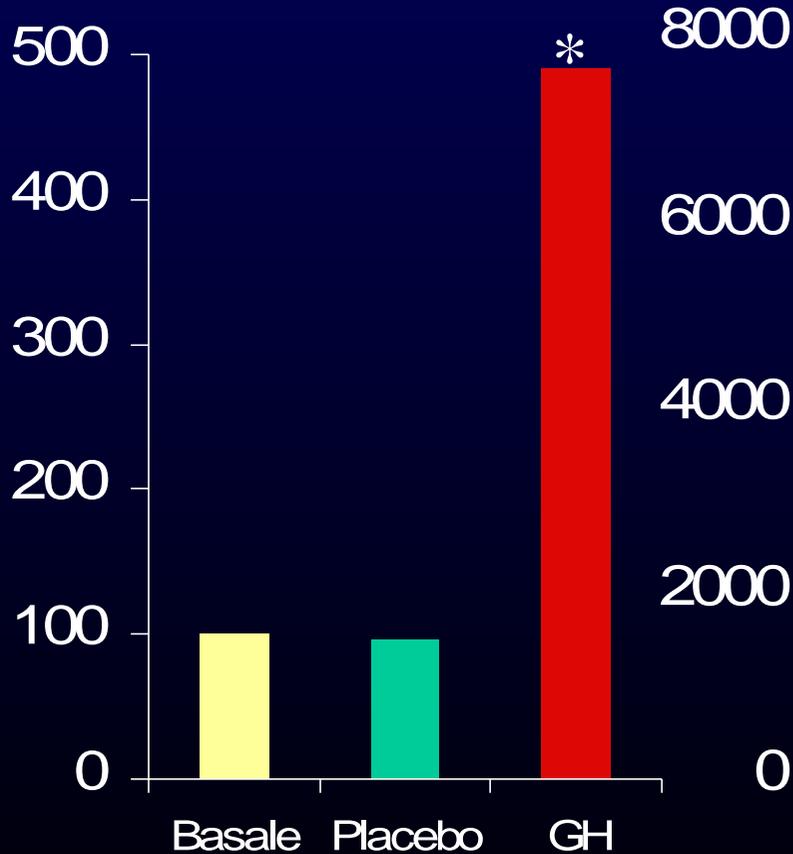
Le alterazioni morfo-funzionali miocardiche sono reversibili con la terapia sostitutiva

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

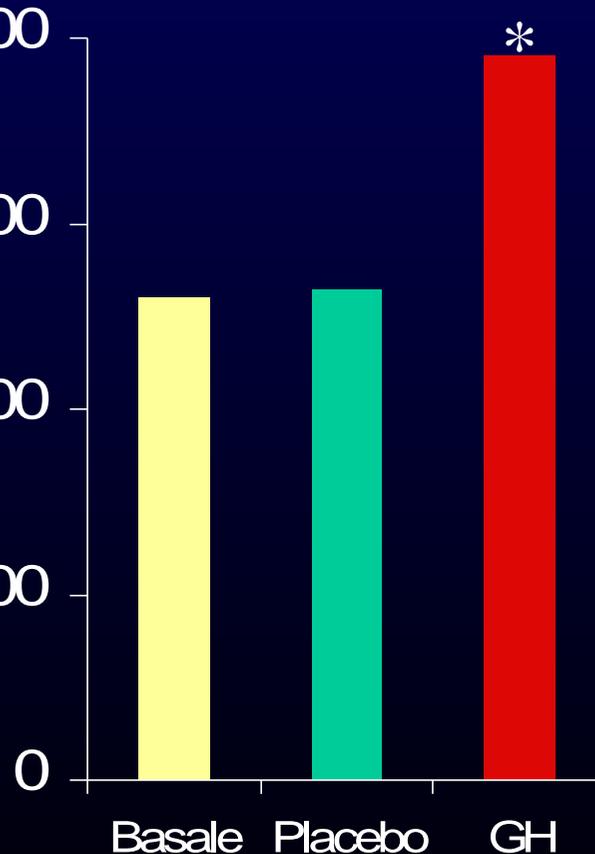
- modificazioni composizione corporea
 - riduzione massa muscolare
 - aumento massa grassa
- riduzione densità minerale ossea
- alterazioni profilo lipidico
- aumento rischio aterogeno
- aumentata frequenza tratti depressivi

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

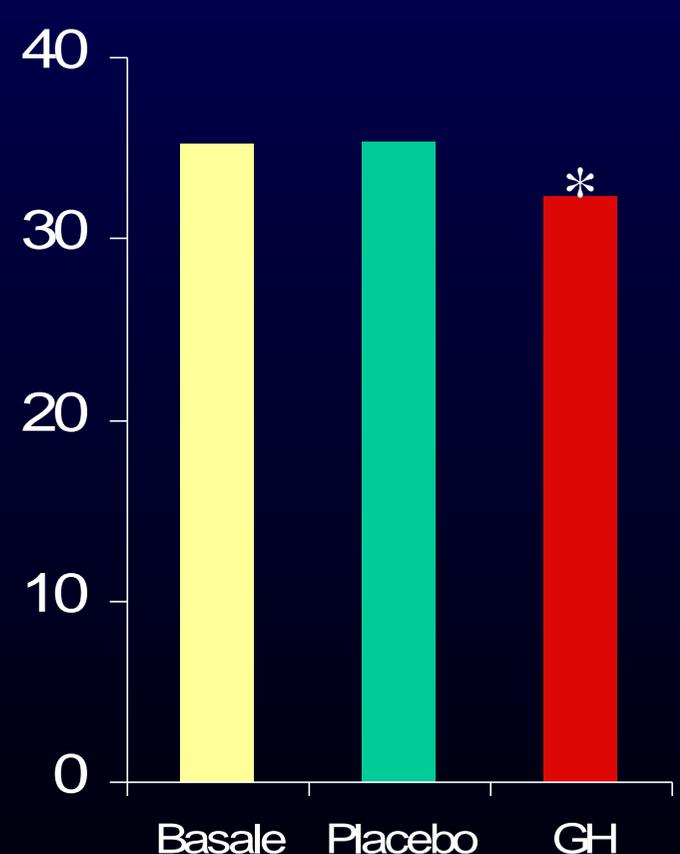
mRNA IGF-1 muscolare (%)



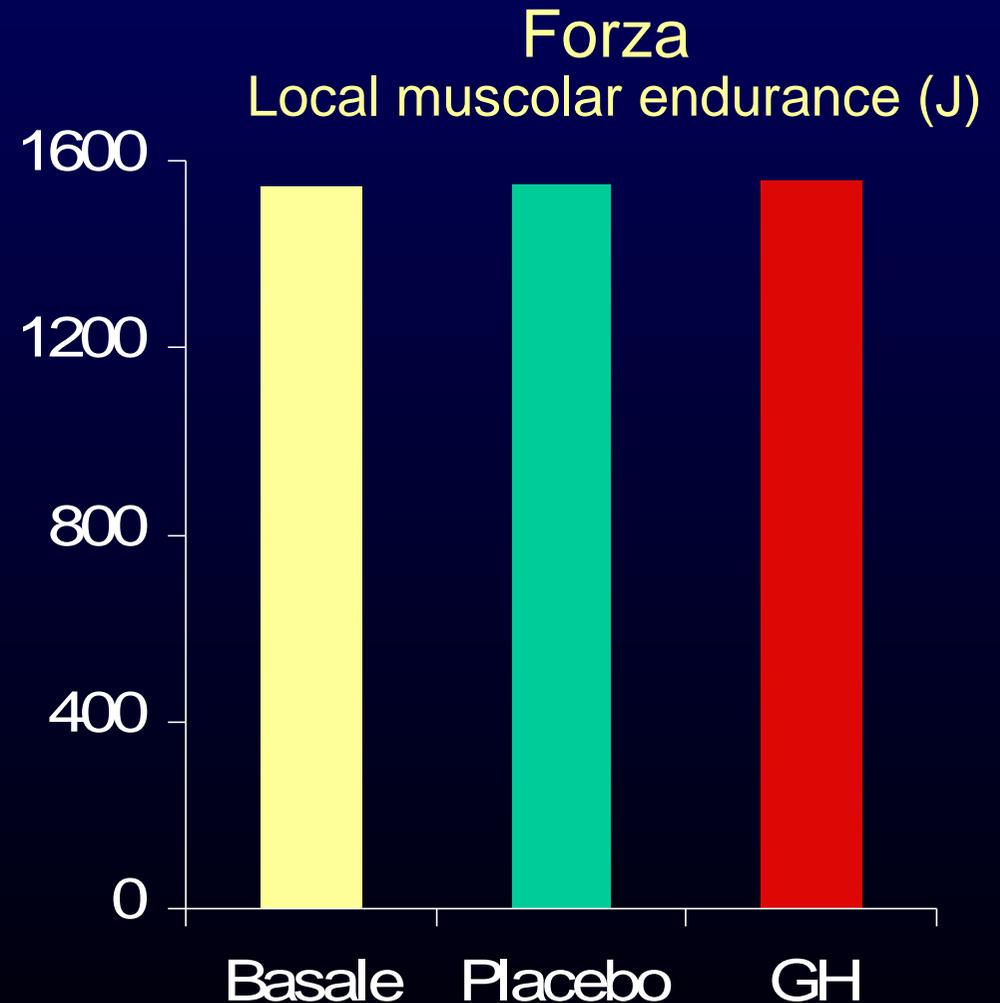
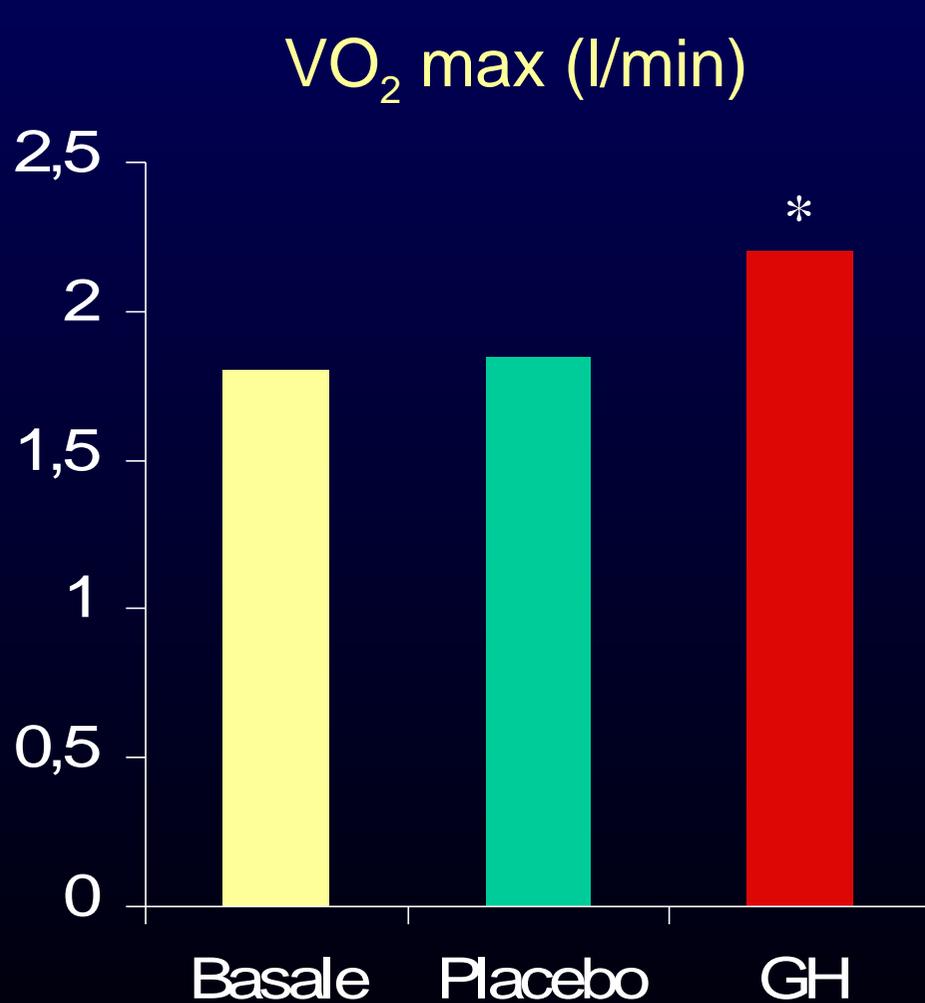
Area media fibre vasto laterale (μ^2)



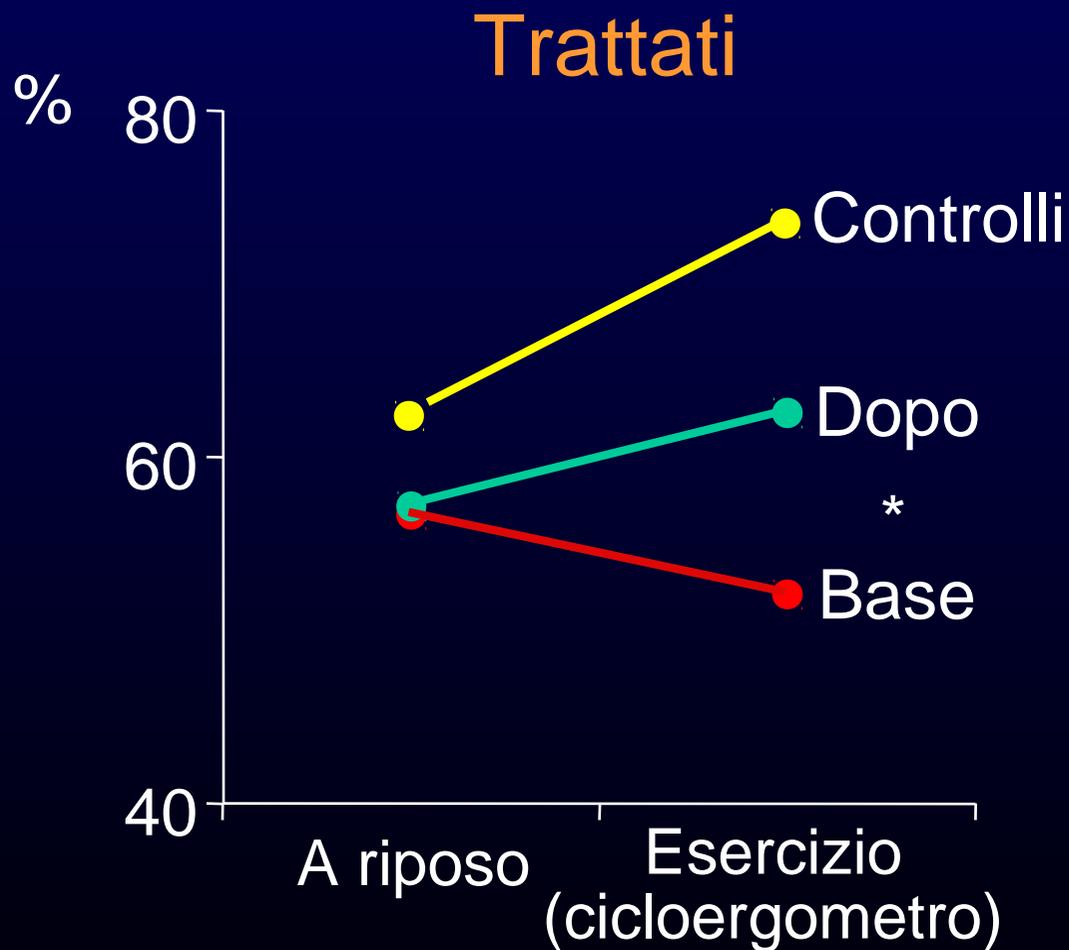
Grasso corporeo (%)



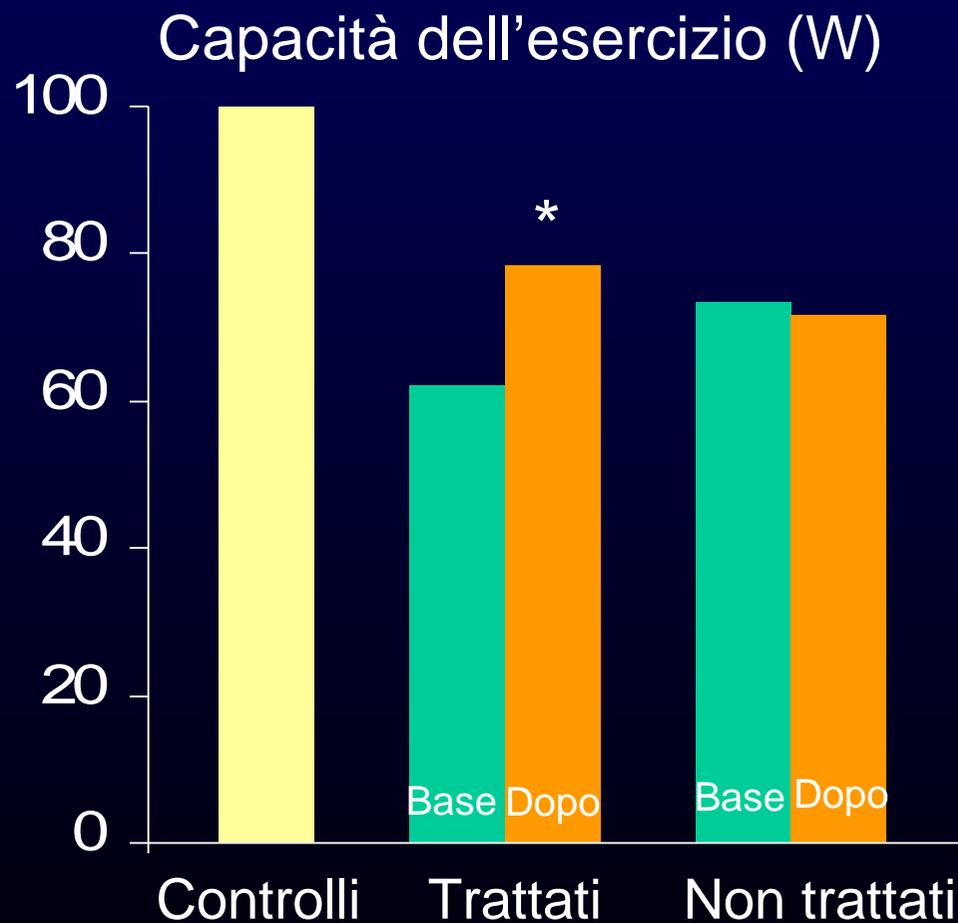
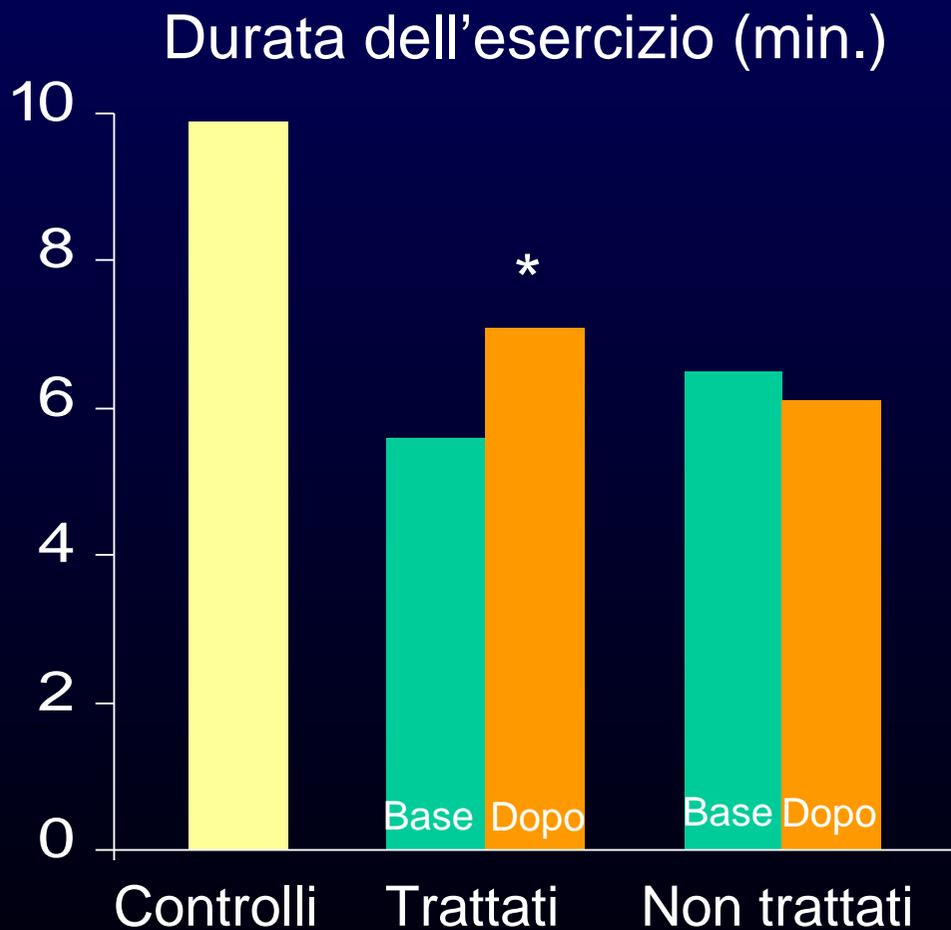
Effetti della terapia con GH (12.5 µg/kg FFM per 3 mesi) in adulti con deficit di GH



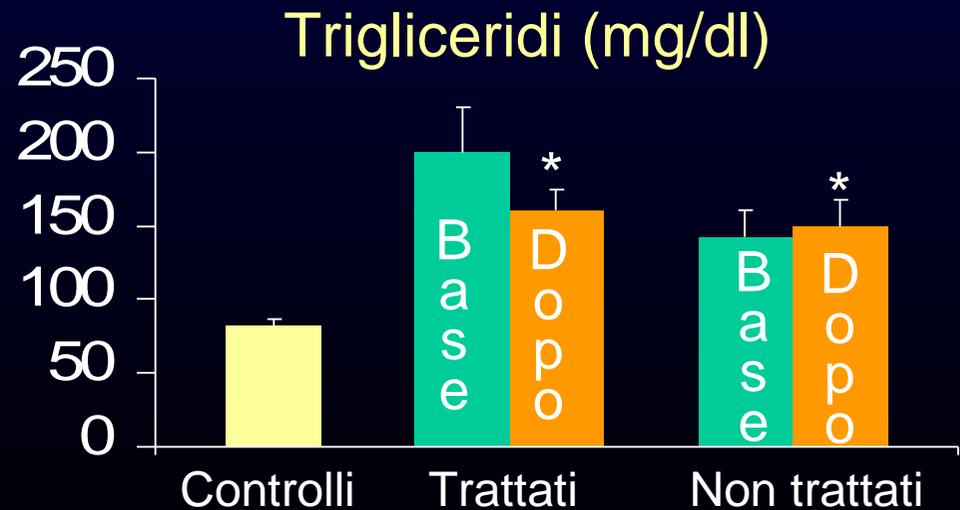
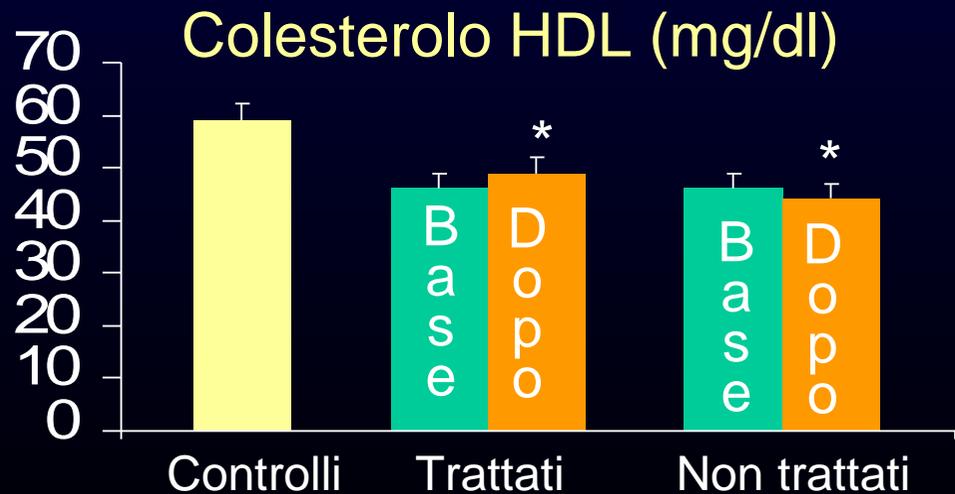
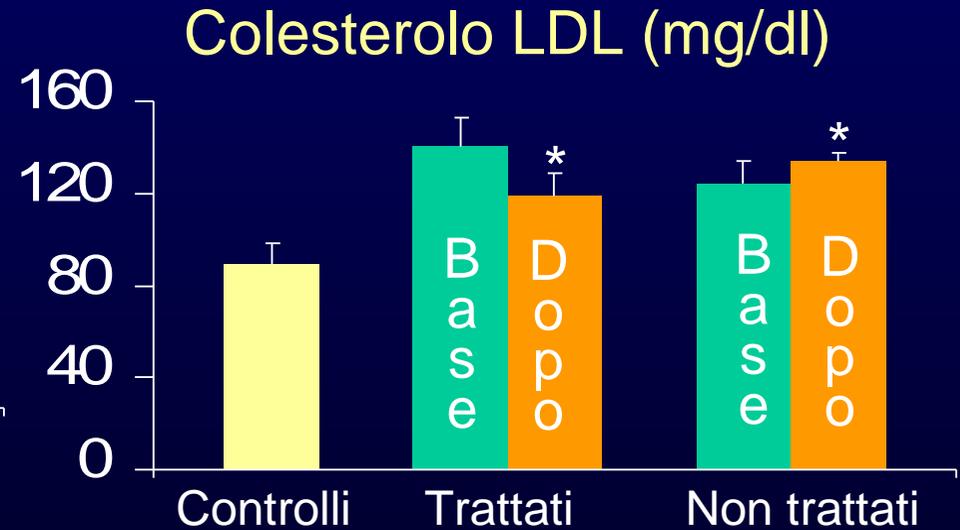
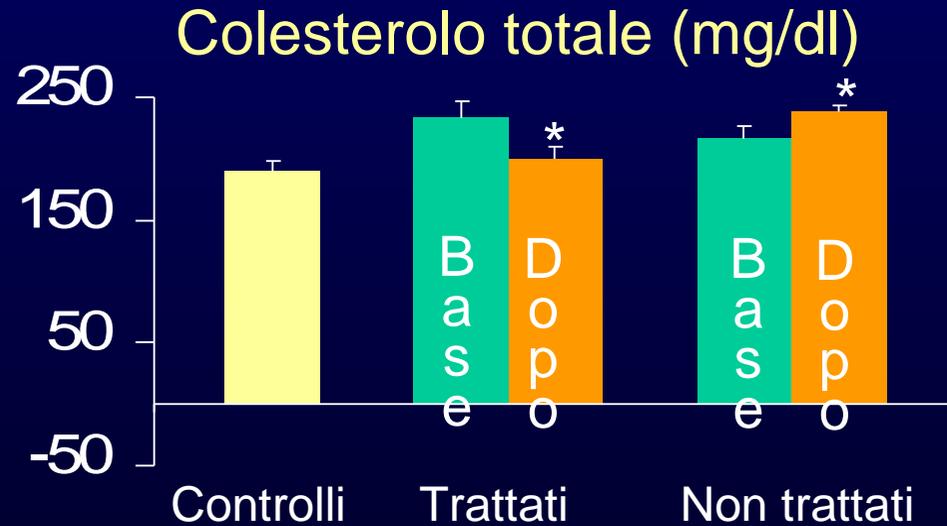
Frazione di eiezione ventricolo sinistro in soggetti adulti con deficit di GH trattati o non trattati con GH



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 µg/kg 3 volte/settimana x 6 mesi)

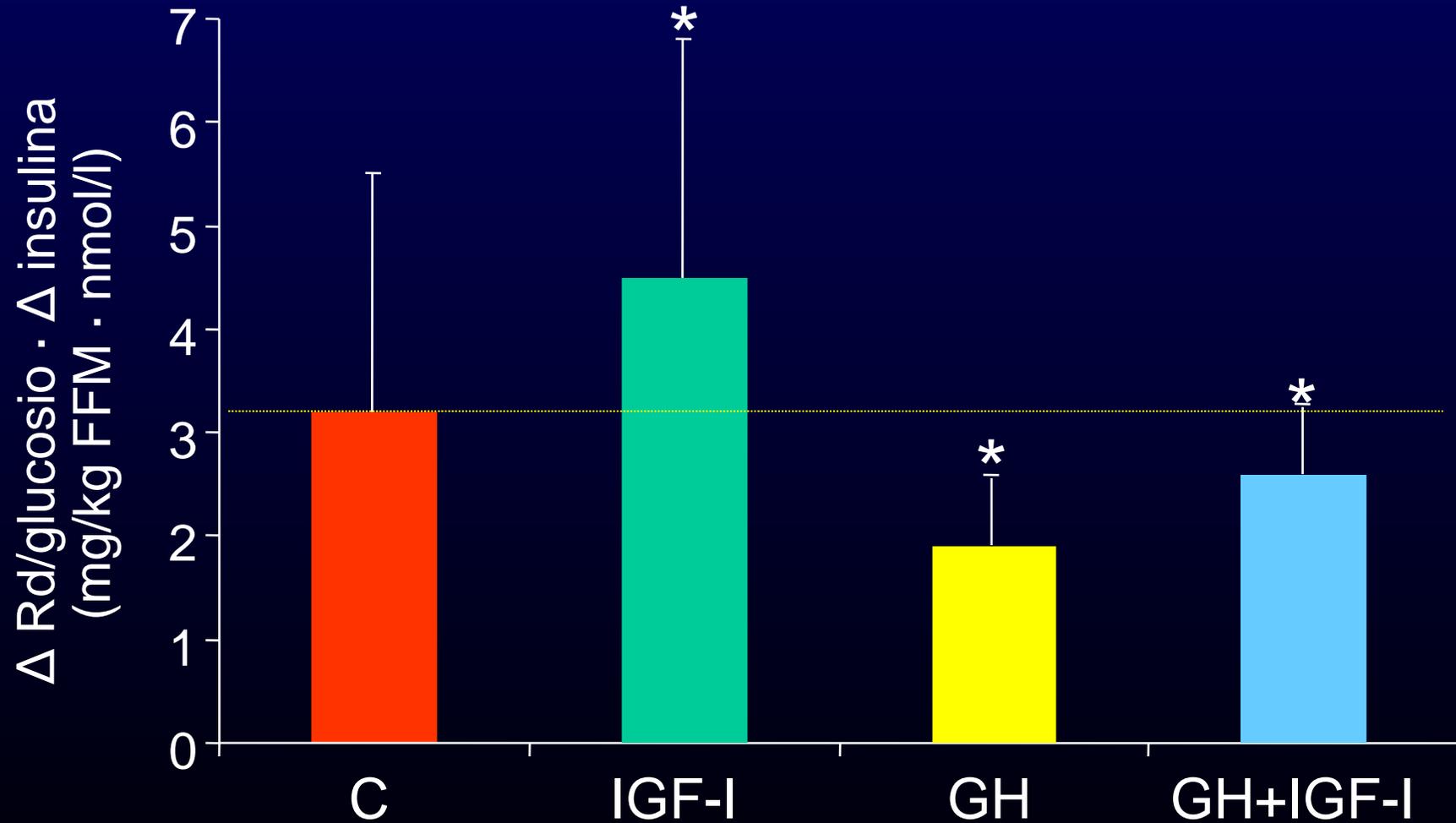
- aumento massa magra, riduzione massa grassa
- nessun effetto su forza muscolare, VO_2 max
- effetti collaterali frequenti
- (rischio di cancro ?)

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 (?)

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

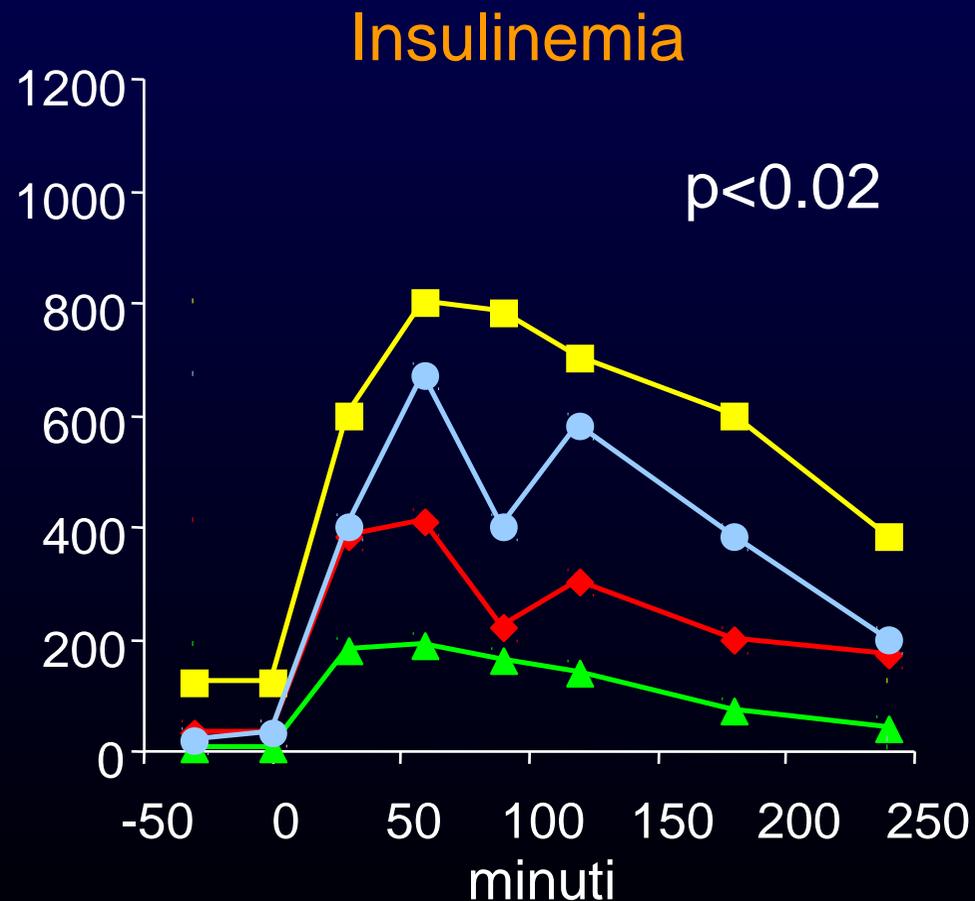
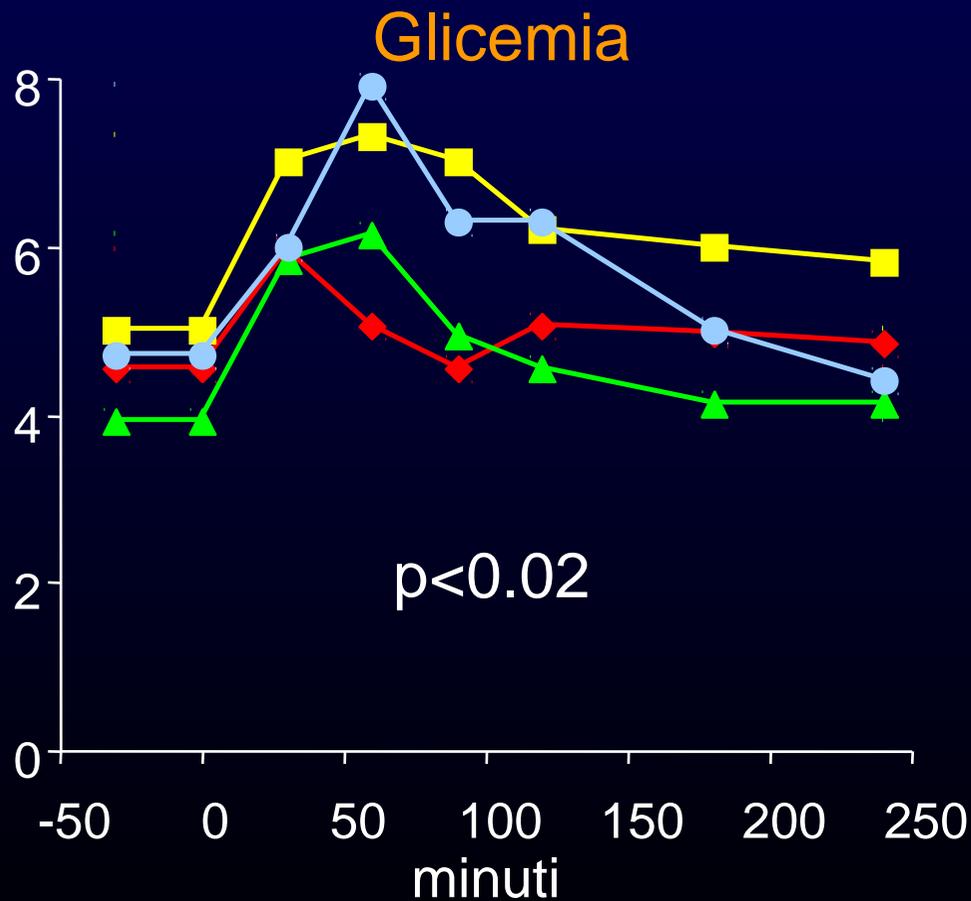


* $p < 0.05$ vs controllo

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



Ridotta conversione T4 → T3 nell'anziano

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