

ΜΕΓΑΛΩΝΟΝΤΑΣ-Η ηλικιακή μετάβαση Ορμονικές αλλαγές με την ηλικία

ΚΩΣΤΟΓΛΟΥ-ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΙΦΙΓΕΝΕΙΑ, MSc, MD, PhD

ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ ΚΑΙ ΛΟΝΔΙΝΟΥ

MSc ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ

5 -6-2017 9^ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΠΕΜΥ ΡΟΔΟΣ



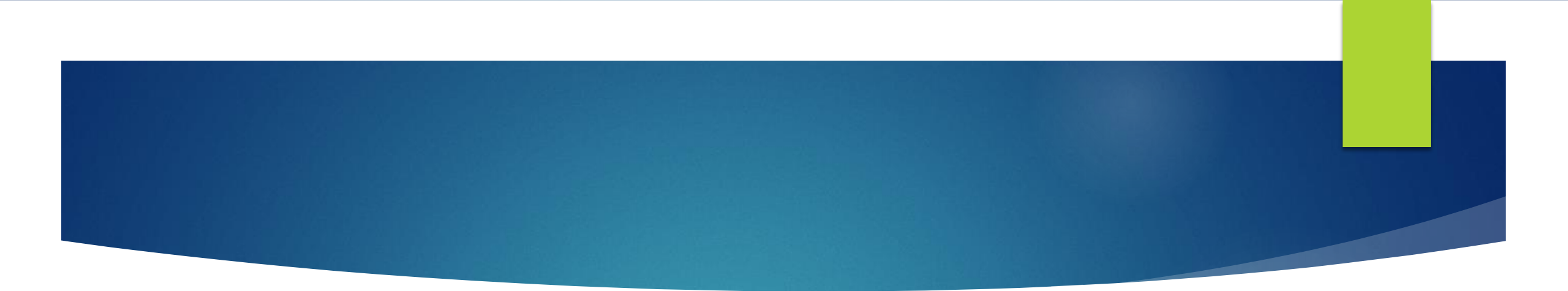
▶ Μεγαλώνοντας

▶ Ηλικιακή μετάβαση και ορμόνες

▶ Αντιμετώπιση ηλικιακής μετάβασης – επαγωγή μακροβιότητας

Μεγαλώνοντας

ΜΕΓΑΛΩΝΟΝΤΑΣ

- 
- ▶ Υπάρχουν κάποιες μεταβολές του ανθρώπινου οργανισμού με την πάροδο της ηλικίας ή αλλιώς με την πάροδο του χρόνου?

 - ▶ Υπάρχει άραγε η παράμετρος χρόνος?

beta theory of time

- ▶ Cambridge philosopher ME McTaggart (1908)
- ▶ “The unreality of time”

Χρόνος και βιολογικές μεταβολές

- ▶ Η πάροδος του χρόνου συνοδεύεται από σημαντικές μεταβολές στους ζώντες οργανισμούς



**«Ανθρωπος, ωσεί χόρτος αι ημέραι
αυτού, ωσεί άνθος του αγρού ούτως
εξανθήσει»**

Ψαλμός ΡΒ' 102
Προφήτης Δαυίδ

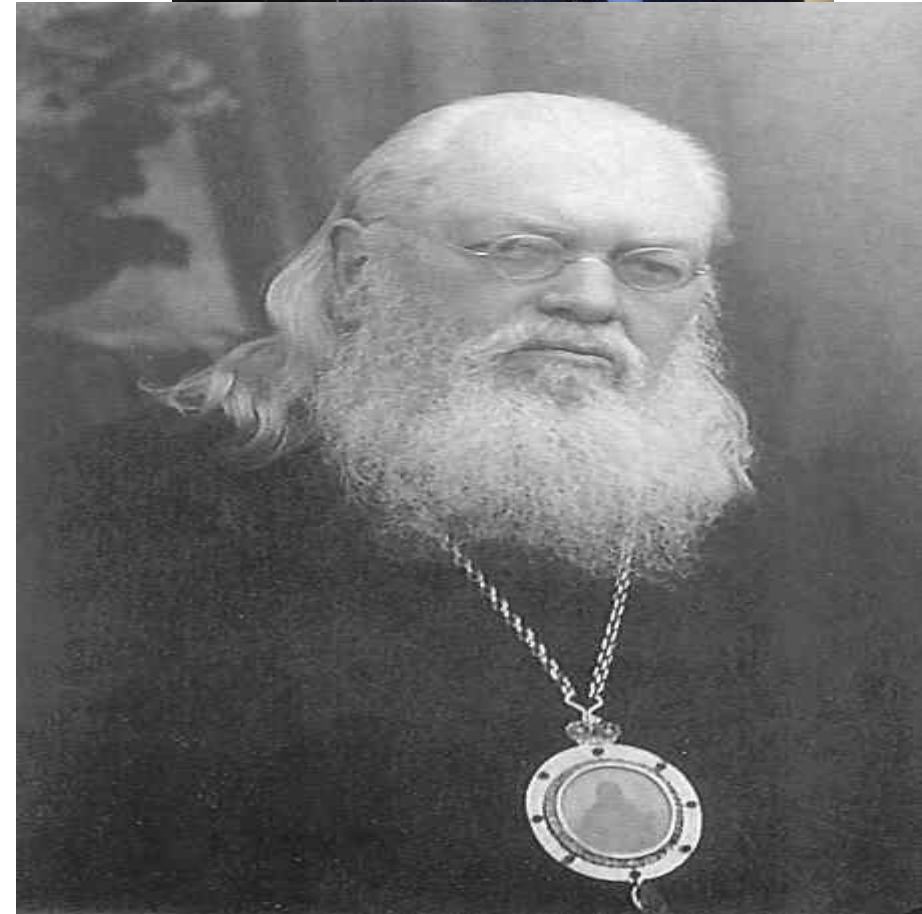
Υπάρχει άραγε κάποια ανθρώπινη ιδιότητα για την αντιμετώπιση του χρόνου?



Nelson Mandela ←
27 χρόνια στη φυλακή

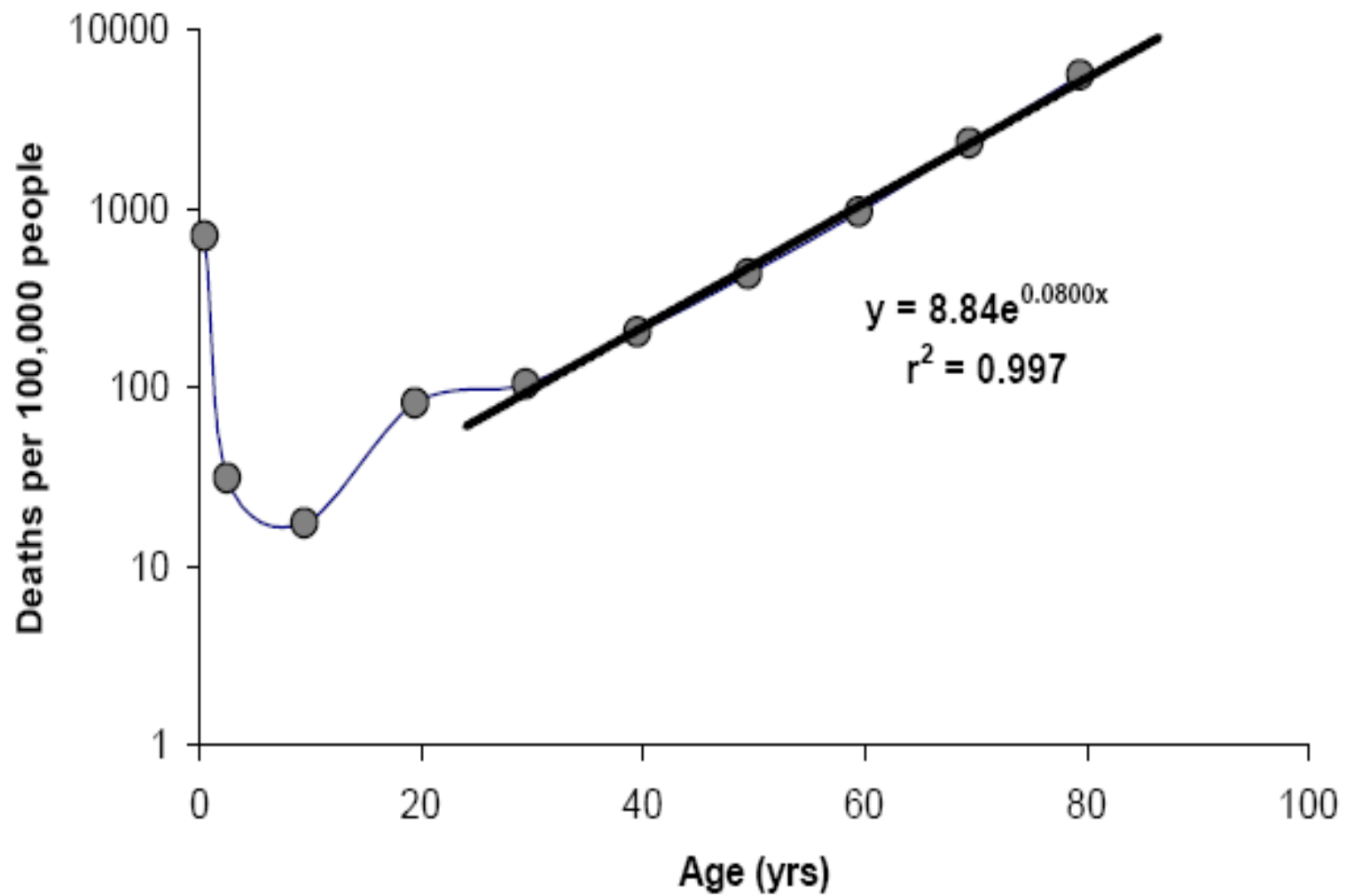
υπομονή

Άγιος Λουκάς ιατρός χειρουργός στη Ρωσία ←
11 χρόνια εξορία στην υπερσιβηρία



Γήρανση

- ▶ Η γήρανση -ageing, senescence- είναι πολύπλοκη διαδικασία που χαρακτηρίζεται από
 - ▶ Εκθετική αύξηση της θνητότητας με την ηλικία
 - ▶ Φυσιολογικές μεταβολές που τυπικά οδηγούν σε λειτουργική επιδείνωση με την ηλικία
 - ▶ Αυξημένη ευπάθεια σε νόσους με την ηλικία



Γήρανση

- ▶ Οι μελέτες δείχνουν ότι η θνητότητα αυξάνει εκθετικά μετά την ωριμότητα
- ▶ Ωστόσο, η λειτουργική επιδείνωση που χαρακτηρίζει τη γήρανση στον άνθρωπο είναι γραμμική

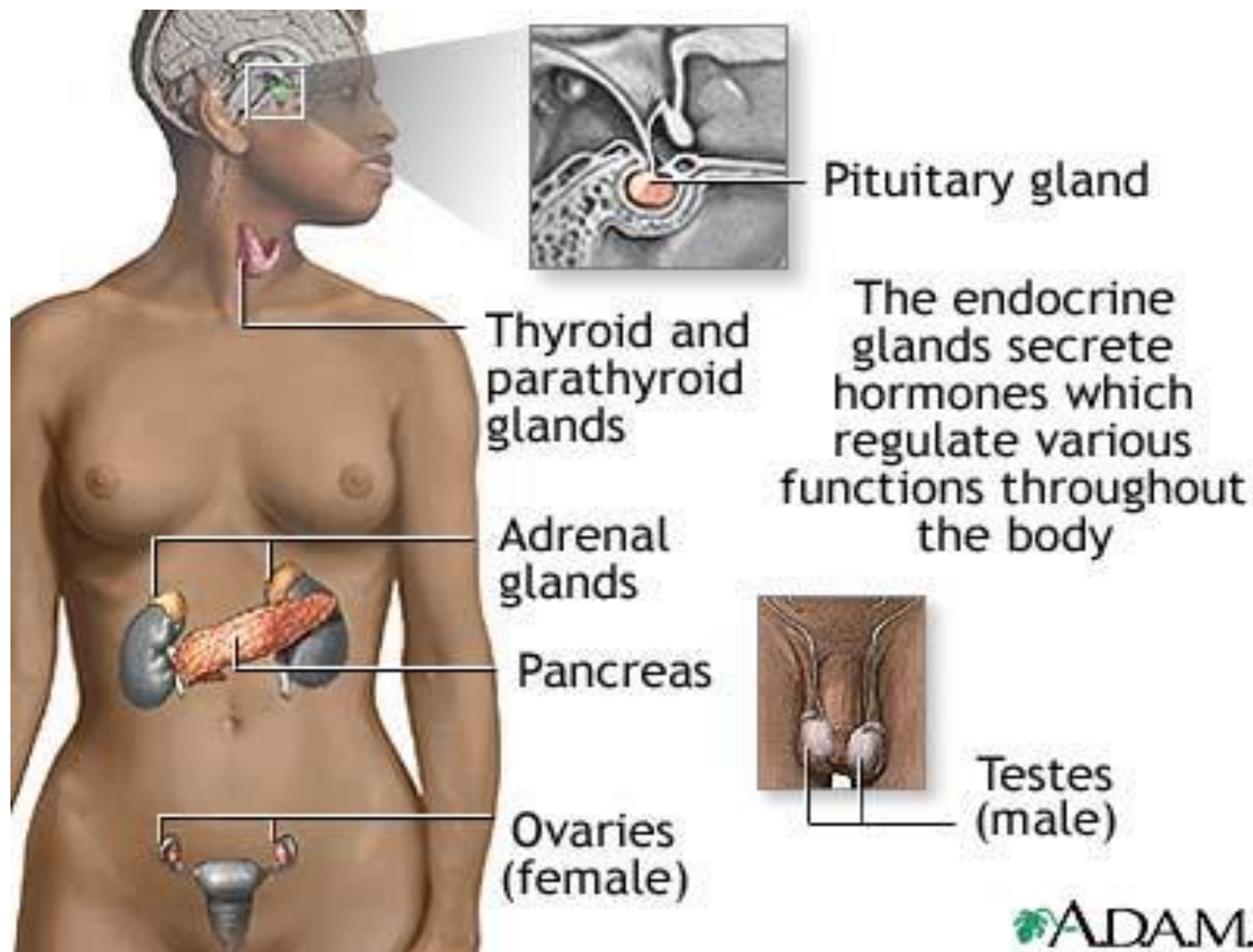
Γήρανση

- ▶ Μελέτες σε υπερεκαντοτούτεις – supercentenarians- >110 ετών έδειξαν ότι τα άτομα αυτά γηράσκουν ομοιόμορφα
- ▶ Σε μελέτη νεκροψίας σε εκαντοτούτεις – centenarians- φάνηκε ότι όλοι είχαν κάποιας μορφής οξεία οργανική ανεπάρκεια που οδήγησε στο θάνατο
- ▶ Φαίνεται ότι η ιδέα ότι κάποιος μπορεί να αποβιώσει από τη μεγάλη ηλικία είναι λανθασμένη

Γήρανση

Η ενδοκρινική θεωρία

- ▶ Από παλιότερα υποστηρίζεται η ιδέα ότι η γήρανση οφείλεται σε ορμονικές μεταβολές
- ▶ Τα επίπεδα ορμονών ελαττώνονται με την πάροδο της ηλικίας
- ▶ Φάρμακα επαναφέρουν τα επίπεδα αυτά στα αντίστοιχα της νεότερης ηλικίας
- ▶ Ωστόσο, φαίνεται ότι η επαναφορά αυτών των ορμονών στα αντίστοιχα της νεότερης ηλικίας δεν αναστρέφει τη γήρανση και μπορεί ακόμη και να την επιταχύνει



Γήρανση

Η ενδοκρινική θεωρία

- ▶ Η αναζήτηση αυτής της «πηγής της νεότητας» συνεχίζεται σήμερα με διάφορες μεθόδους όπως η χρήση
 - ▶ μελατονίνης
 - ▶ δευδροεπιανδροστερόνης



**Υπάρχει άραγε κάποια ορμόνη που χορηγούμενη επαναφέρει τη νεότητα ή
έστω προάγει τη μακροβιότητα?**

Ενδοκρινικές μεταβολές με την πάροδο της ηλικίας

- ▶ Με την πάροδο της ηλικίας παρατηρούνται ενδοκρινικές μεταβολές
- ▶ Χωρίζονται σε αυτές που
 - ▶ Σχετίζονται με την πάροδο της ηλικίας
 - ▶ Τροποποίηση έκκρισης και δράσης ορμονών
 - ▶ Τροποποίηση ιστικής ευαισθησίας
 - ▶ Σχετίζονται με παρεμπόδιουσα νόσο

Ηλικιακή μετάβαση και ορμόνες

ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΚΑΙ
ΟΡΜΟΝΕΣ

αυξητική ορμόνη - GH

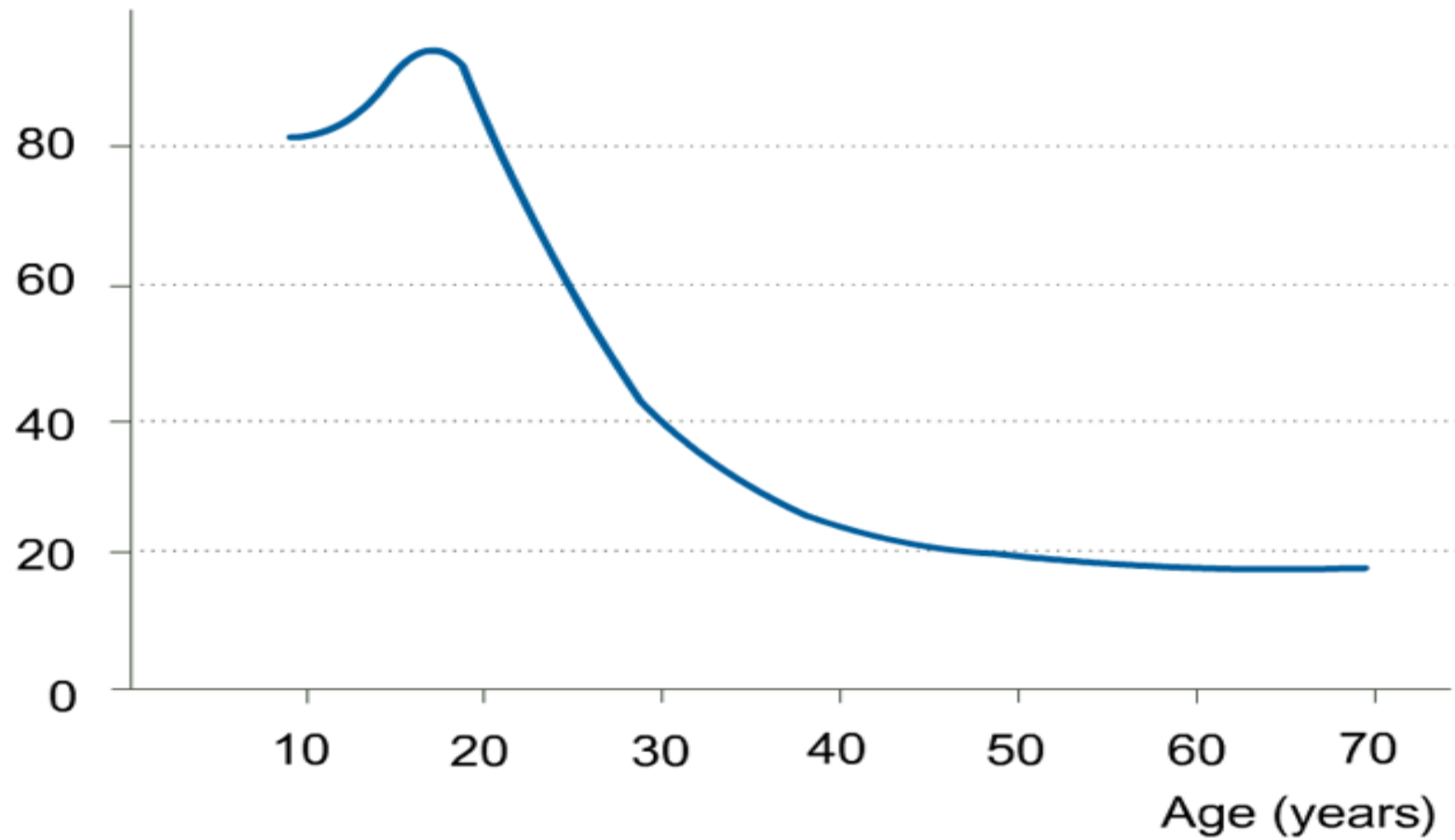
Αυξητική ορμόνη-GH

- ▶ Η έκκριση, η συγκέντρωση και η απάντηση σε εκκριτικά ερεθίσματα της GH ελαττώνονται με την ηλικία
- ▶ Η παραγωγή του IGF-I ελέγχεται από τα επίπεδα της GH και έτσι GH και IGF-I ελαττώνονται μαζί
- ▶ Η ελάττωση αυτή συνοδεύεται από
 - ▶ μεταβολή της ελεύθερης λίπους μυϊκής μάζας
 - ▶ της οστικής μάζας
 - ▶ της κατανομής της τρίχωσης
 - ▶ του τύπου της παχυσαρκίας

Αυξητική ορμόνη-GH

- ▶ Η πτώση στη συγκέντρωση της GH οφείλεται σε
 - ▶ ελάττωση της έκκρισης της GHRH
 - ▶ ελάττωση της απάντησης των σωματοτρόφων στην GHRH

Growth hormone



Grant GF, Parr T: Exp Opinion Ther Patents 10: 1233 (2000)

© SCHERING AG

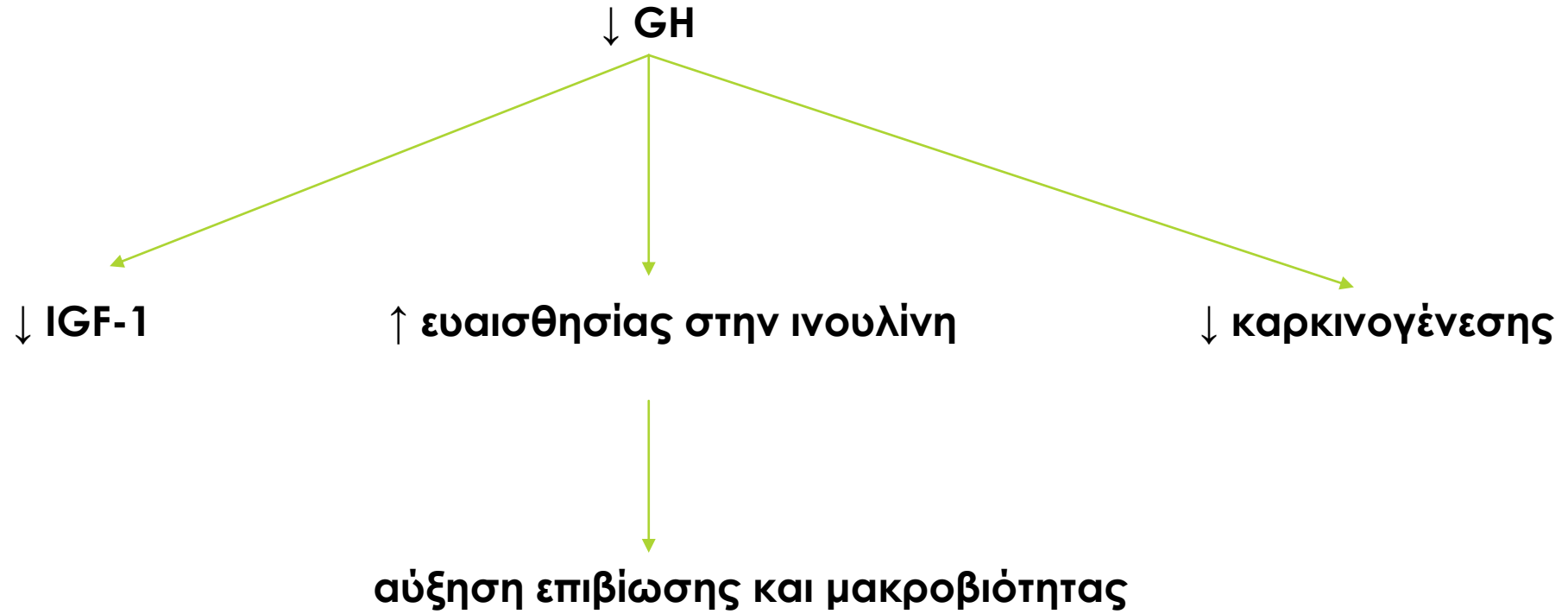


Get Back On Track

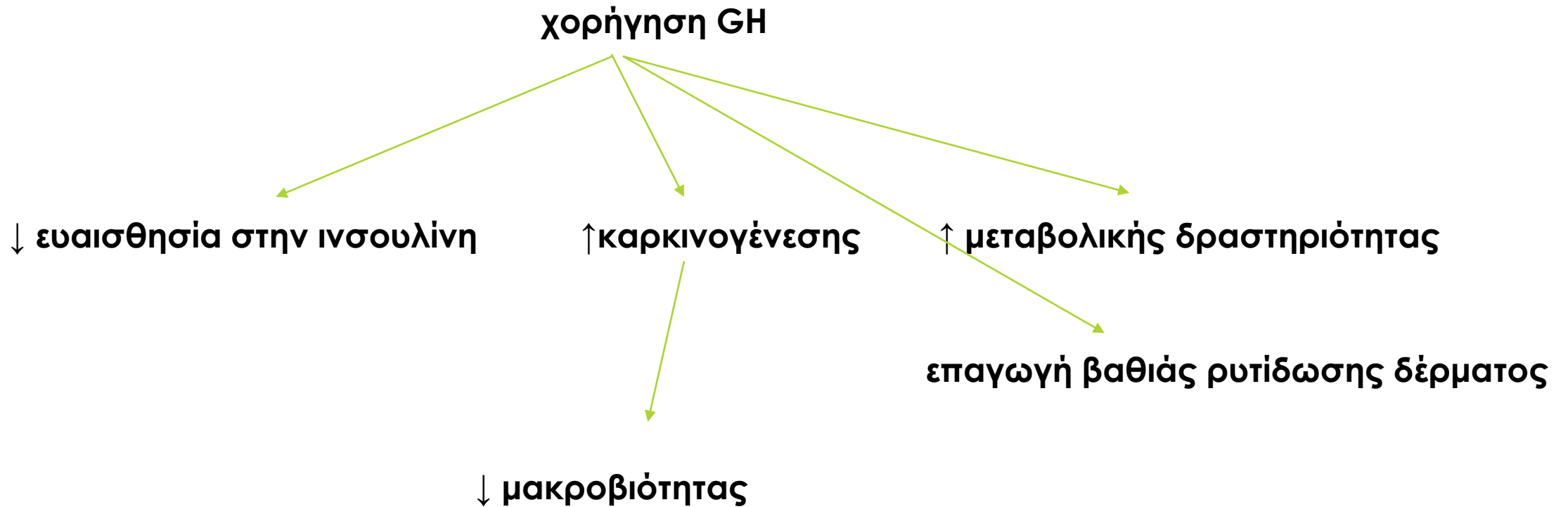
- Depressed mood, anxiety and lack of drive
- Tiredness
- Overweight with increased abdominal fat
- Reduced muscle mass
- Osteopenia and osteoporosis
- Dry skin
- Changed blood lipids

Symptoms of Growth Hormone Deficiency

© SCHERING AG



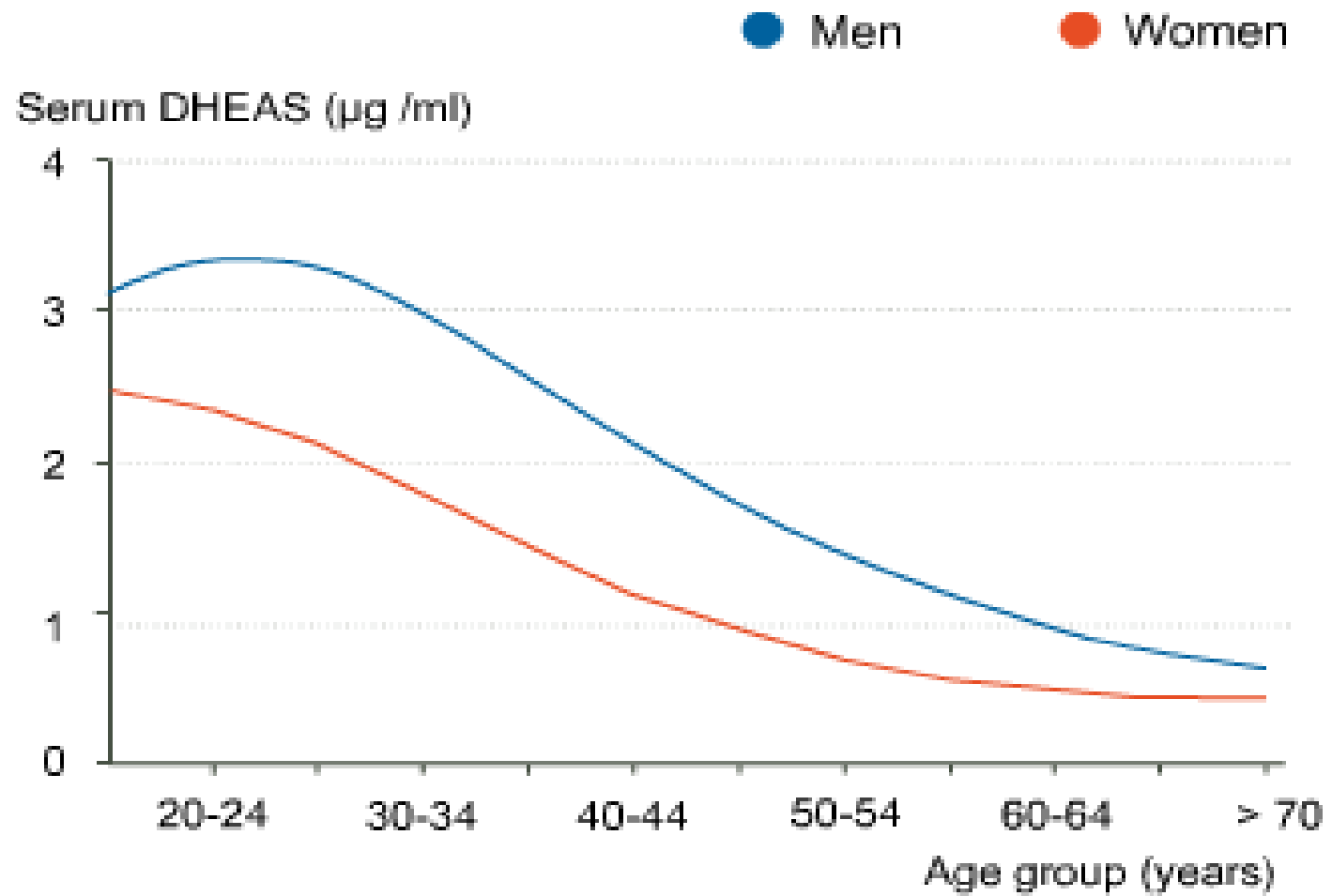
Χορήγηση GH στους ενήλικες



DHEA και DHEAS

DHEA και DHEA-S

- ▶ Η ελάττωση της DHEA και της DHEA-S είναι σταθερό χαρακτηριστικό της αυξανόμενης ηλικίας
- ▶ Την 5η δεκαετία της ζωής τα επίπεδα της DHEA ελαττώνονται σε <30% αυτών ανδρών ηλικίας <30 ετών



Orentreich N et al. JCEM 59: 551 (1984)

DHEA και DHEA-S

- ▶ Υπάρχει μια ευρέως διαδεδομένη πεποίθηση ότι τα ελαττούμενα επίπεδα της DHEA είναι παράλληλα με την ελάττωση του αισθήματος ευεξίας και ότι η χορήγηση συμπληρωματικής εξωγενούς DHEA καταληγει σε βελτίωση των παραμέτρων της ποιότητας ζωής
- ▶ Ωστόσο, πρόσφατα, μια μελέτη σε υγιείς, ηλικιωμένους άνδρες δεν βρήκε επωφελή επίδραση της DHEA σε σχέση με εικονικό φάρμακο

DHEA και DHEA-S

- ▶ Η DHEA και DHEA-S είναι ασθενή ανδρογόνα που εκκρίνονται από τα επινεφρίδια
- ▶ Ο ρόλος τους στη διατήρηση επαρκούς ανδρογονικού περιβάλλοντος φαίνεται ότι είναι περιορισμένος
- ▶ Η εξωγενής DHEA δεν έχει βλαπτική επίδραση στα επίπεδα του PSA
- ▶ Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των επινεφριδιακών ανδρογόνων στη θεραπεία των καταστάσεων σφαιρικής έλλειψης ανδρογόνων είναι υπό μελέτη

DHEA και DHEAS

- ▶ Υπάρχουν δεδομένα ότι DHEA και DHEAS έχουν αντιοξειδωτική δράση
- ▶ Μέσω αυτής η χορήγηση DHEA μπορεί να αυξάνει την επιβίωση

Κορτιζόλη

Κορτιζόλη

- ▶ Τα επίπεδα της κορτιζόλης ποικίλουν περισσότερο κατά τη διάρκεια 24h στους ηλικιωμένους
- ▶ Η μέση συγκέντρωση της κορτιζόλης στο 24h είναι 20-50% μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους
- ▶ Η απάντηση της κορτιζόλης στο stress είναι παρατεταμένη στους ηλικιωμένους
- ▶ Παρατηρείται οζώδης διαμόρφωση των επινεφριδίων

Κορτιζόλη

- ▶ Η μεγαλύτερη έκκριση της κορτιζόλης στους ηλικιωμένους έχει συσχετισθεί
 - ▶ με πτωχή μνήμη στις γυναίκες
 - ▶ ελαττωμένη οστική πυκνότητα στους άνδρες και
 - ▶ αύξηση των καταγμάτων σε αμφότερα τα φύλα

Αλδοστερόνη

Αλδοστερόνη

- ▶ Ο ρυθμός έκκρισης και η συγκέντρωση της αλδοστερόνης στον ορό ελαττώνονται με την ηλικία
- ▶ Στην ηλικία των 70 ετών η ελάττωση μπορεί να είναι 50%
- ▶ Η αιτία είναι ελάττωση της έκκρισης της ρενίνης
- ▶ Η ελάττωση μπορεί να καταλήξει σε υποαλδοστερονισμό, ειδικά σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια

Νοραδρεναλίνη

Μυελός των επινεφριδίων

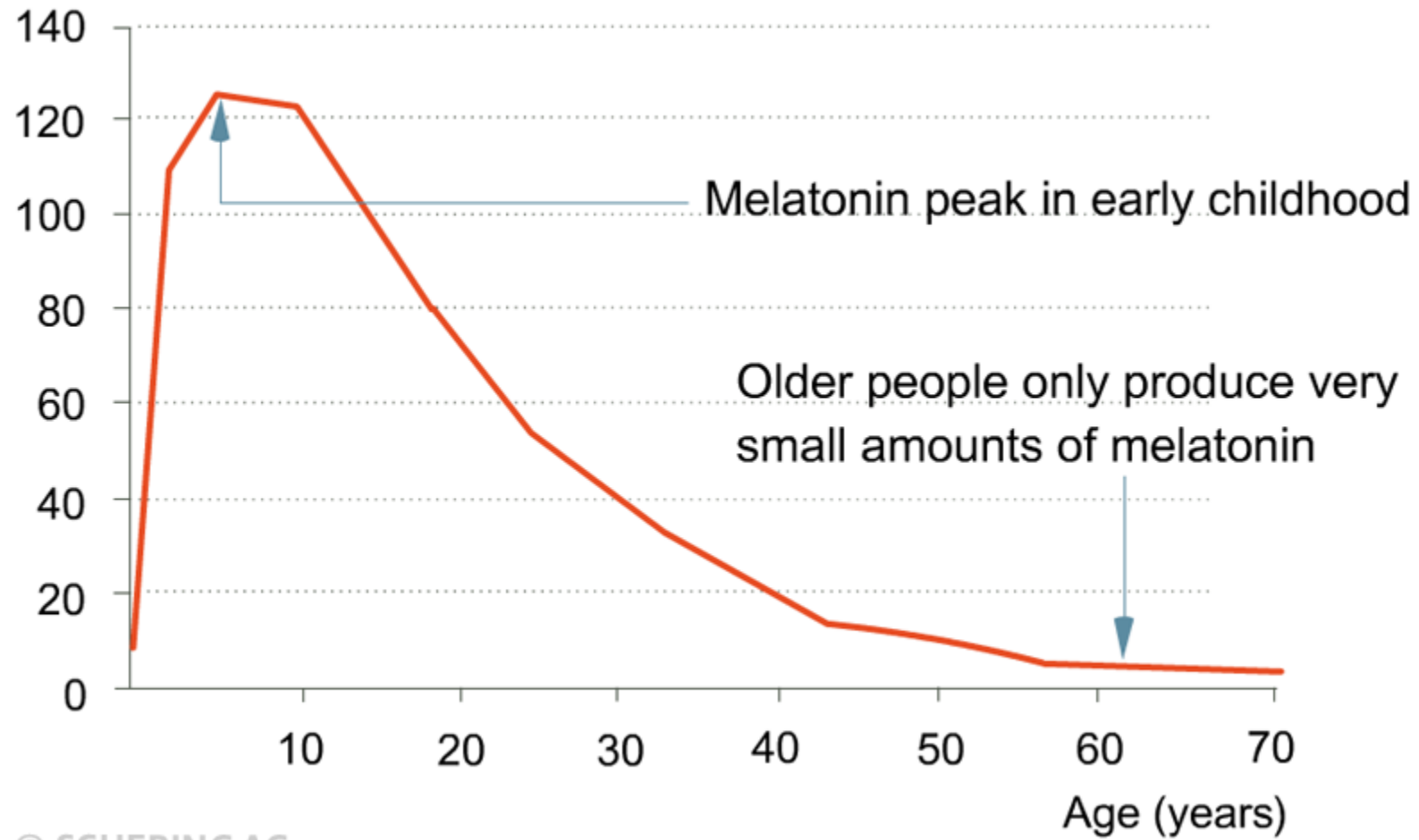
- ▶ Τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης του ορού είναι υψηλότερα στους ηλικιωμένους
- ▶ Η συγκέντρωση της νοραδρεναλίνης αντανακλά αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και ίσως είναι αντισταθμιστική σε ελαττωμένη ανταπόκριση των ιστών

Μελατονίνη

Μελατονίνη

- ▶ Η έκκριση της μελατονίνης από το κωνάριο ελαττώνεται με την ηλικία
- ▶ Ο φυσιολογικός ρόλος του κωναρίου σχετίζεται με τη
 - ▶ γοναδική λειτουργία
 - ▶ ρύθμιση των βιολογικών ρυθμών
- ▶ Η μελατονίνη έχει
 - ▶ αντιοξειδωτική
 - ▶ ανοσορρυθμιστική
 - ▶ αντικαρκινική δράση

Melatonin (pg/ml)



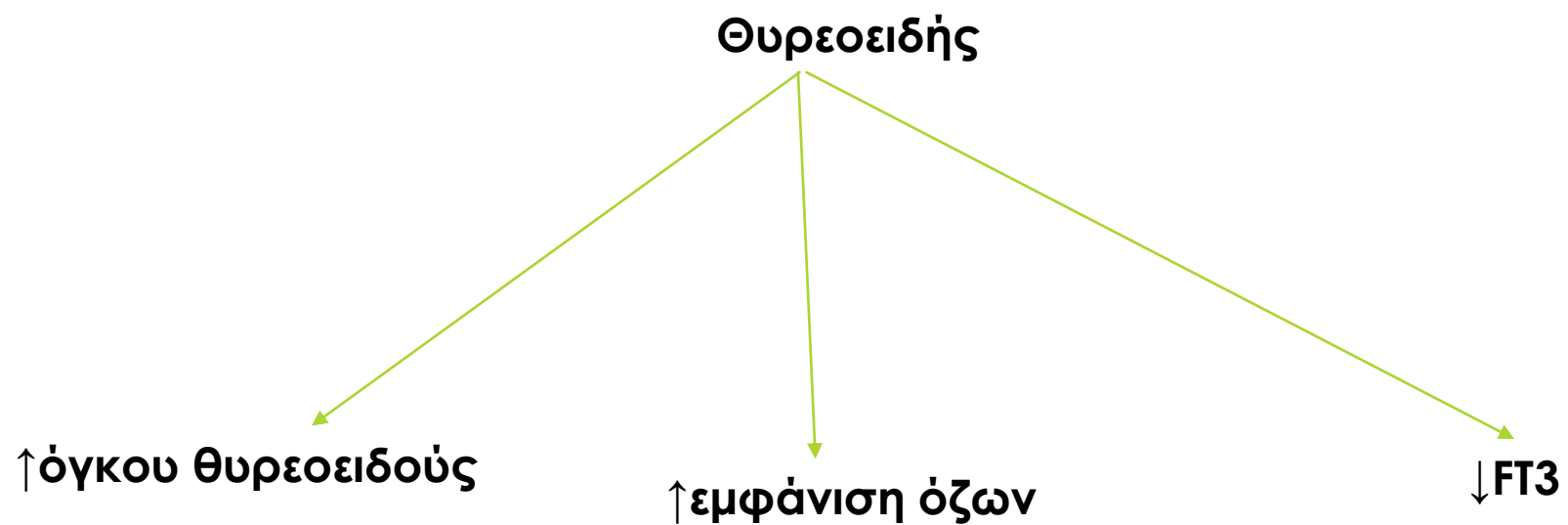
Μελατονίνη

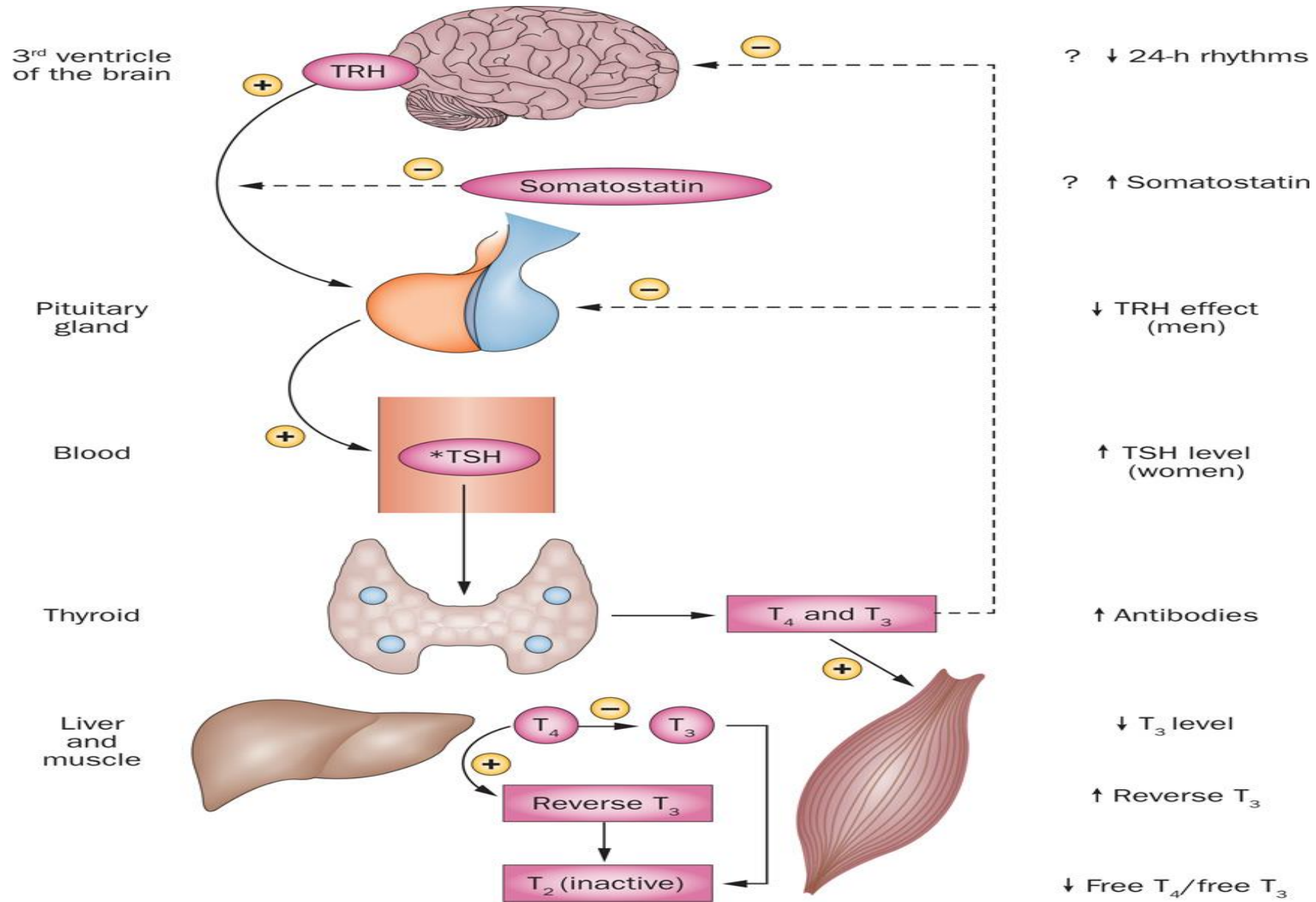
- ▶ Είναι ασθενές υπναγωγό

- ▶ Η χορήγηση της μελατονίνης μπορεί να βελτιώνει τις σημαντικές διαταραχές του ύπνου που παρατηρούνται στη μεγάλη ηλικία

Θυρεοειδικές ορμόνες

Θυρεοειδικές ορμόνες

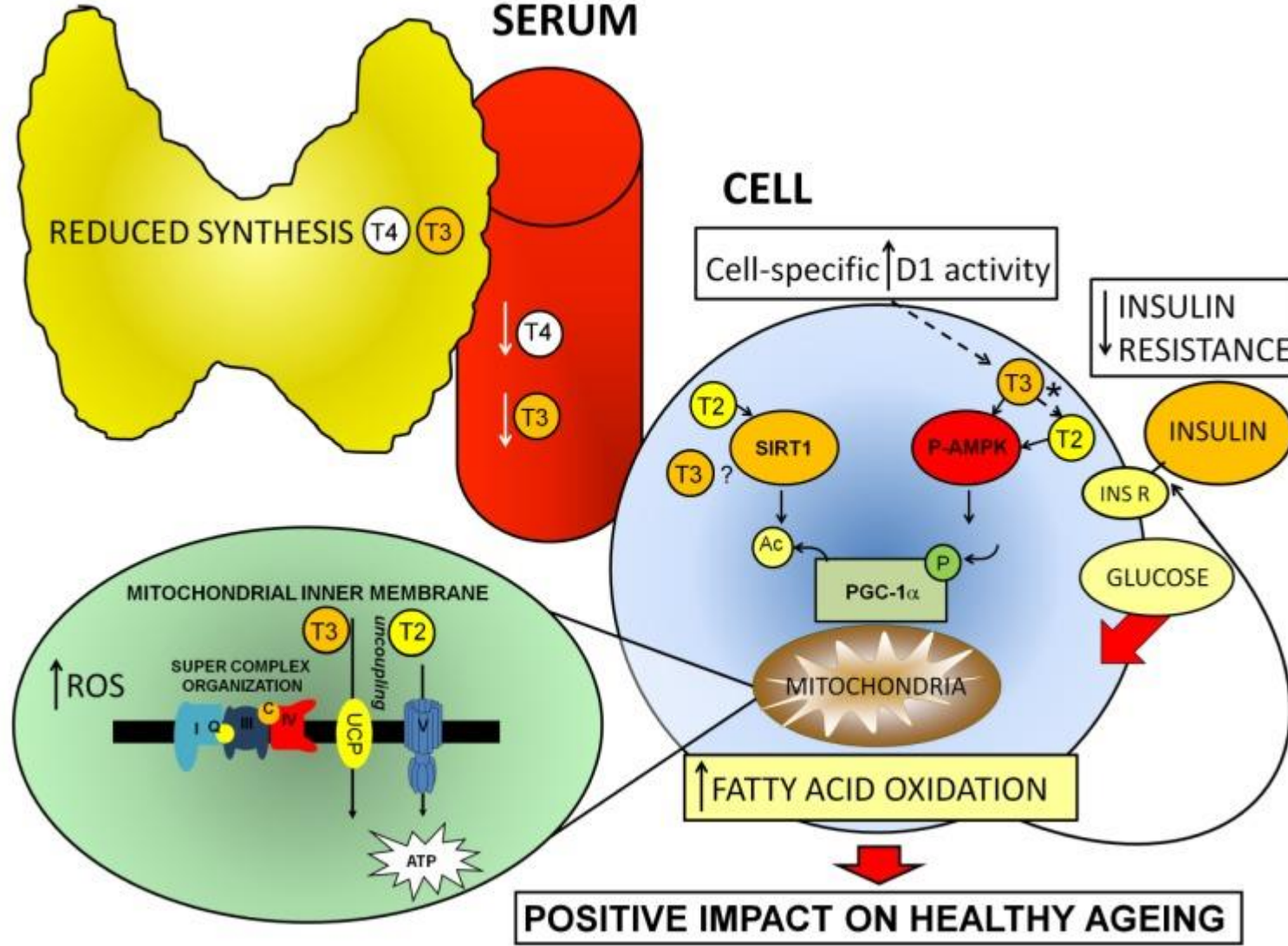




THYROID

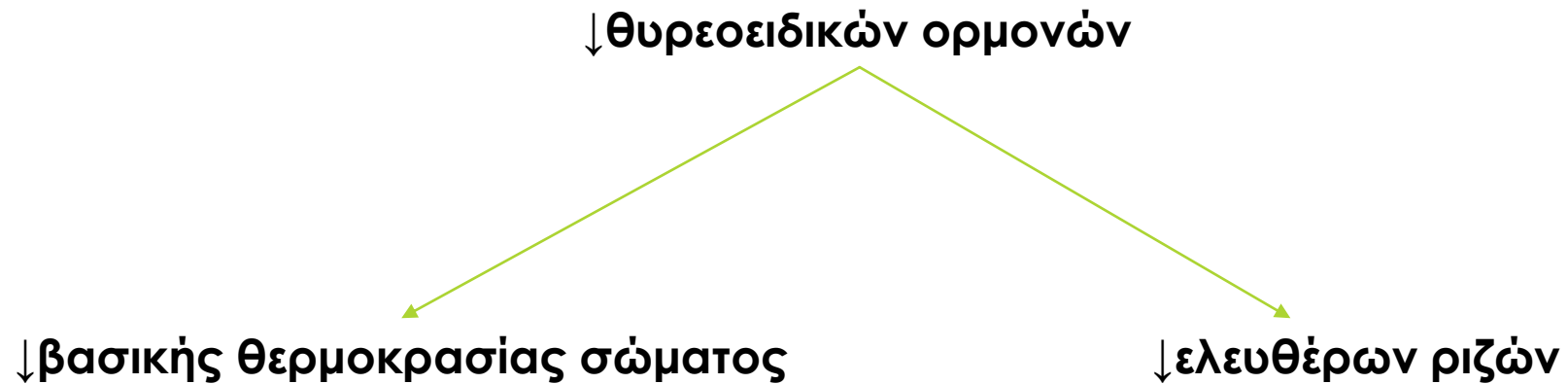
SERUM

CELL



Θυρεοειδικές ορμόνες

η ελάττωση των θυρεοειδικών ορμονών σε πειραματόζωα έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με αύξηση της επιβίωσης και της μακροβιότητας



Νόσοι θυρεοειδούς – ηλικιακή μετάβαση

υποκλινικός υποθυρεοειδισμός
↑επίπτωσης στη μεγάλη ηλικία

προσοχή στη ρύθμιση
μη αυστηρή ρύθμιση

υποθυρεοειδισμός

δόσης θυροξίνης

υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός
ρύθμιση

Αντιδιουρητική ορμόνη

Αντιδιουρητική ορμόνη

- ▶ Η απάντηση του νεφρού στην αντιδιουρητική ορμόνη είναι ελαττωμένη στους ηλικιωμένους
- ▶ Η απάντηση της αντιδιουρητικής σε ελάττωση του όγκου είναι αυξημένη
- ▶ Η δίψα ελαττώνεται
- ▶ Έτσι, οι ηλικιωμένοι καθίστανται ευπαθείς στην αφυδάτωση

Λεπτίνη

Λεπτίνη

- ▶ Τα επίπεδα της λεπτίνης ελαττώνονται στον υπογοναδισμό
- ▶ Τα επίπεδα της λεπτίνης ελαττώνονται με την ηλικία
- ▶ Η μεταβολή των επιπέδων της λεπτίνης εξηγεί εν μέρει τις μεταβολές της κατανομής του λίπους που παρατηρούνται στους υπογοναδικούς και ηλικιωμένους άνδρες

Εμμηνόπαυση

Γυναίκες

- ▶ Ορμόνες του φύλου
 - ▶ προοδευτικά
 - ▶ ωρίμανση άξονα ορμονών του φύλου
 - ▶ ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης του κύκλου
 - ▶ κατόπιν περιεμμηνόπαυση
 - ▶ εμμηνόπαυση
 - ▶ αρχική φάση μετά την εμμηνόπαυση
 - ▶ απώτερη φάση μετά την εμμηνόπαυση

Εμμηνόπαυση

► Είναι καθολικό φαινόμενο

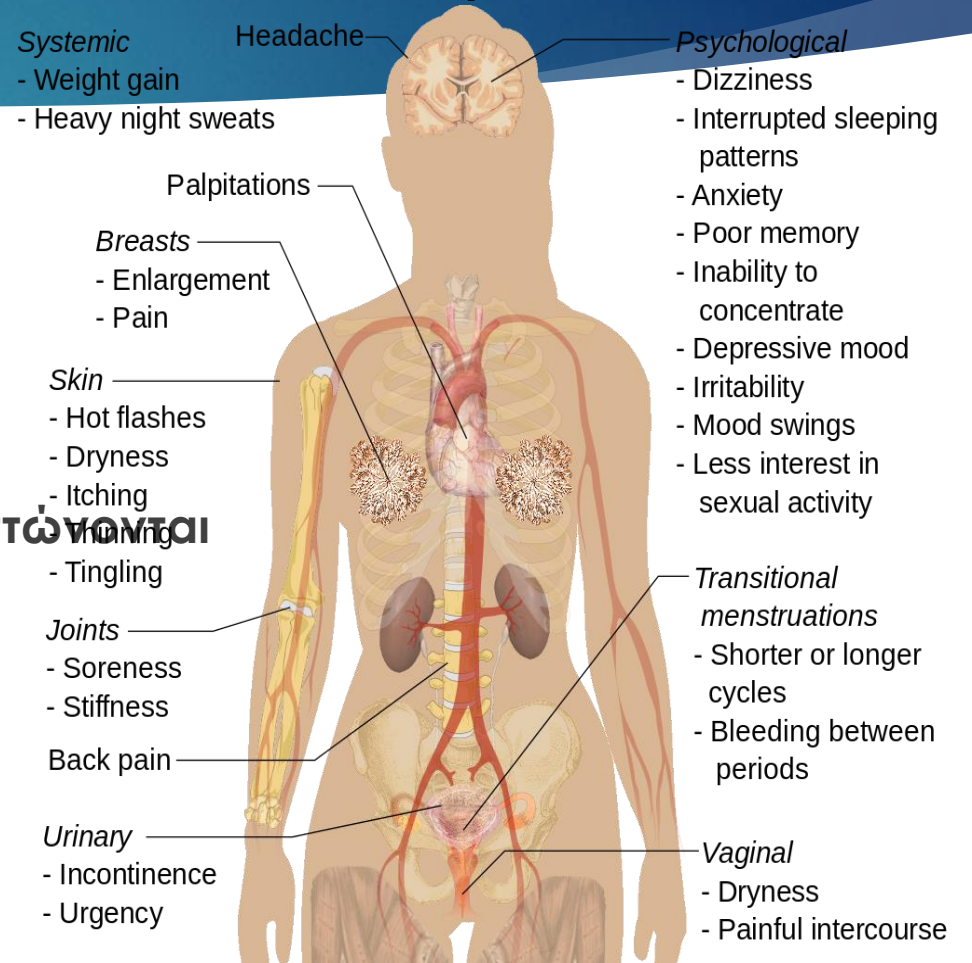
► Αφορά όλες τις γυναίκες

► Παρατηρείται όταν τα ωάρια στις ωοθήκες ελαττώνονται

► ↓ οιστρογόνα ↑ FSH ↑ LH

► Συνοδεύεται από υπογονιμότητα

Symptoms of Menopause



Εμμηνόπαυση

Πρέπει να χορηγούνται οιστρογόνα και προγεστερόνη για την αντιμετώπιση της εμμηνόπαυσης?



Οιστρογόνα πρέπει να χορηγούνται όταν είναι απαραίτητα και για σύντομο χρονικό διάστημα

Ανδρόπαυση

Ανδρόπαυση

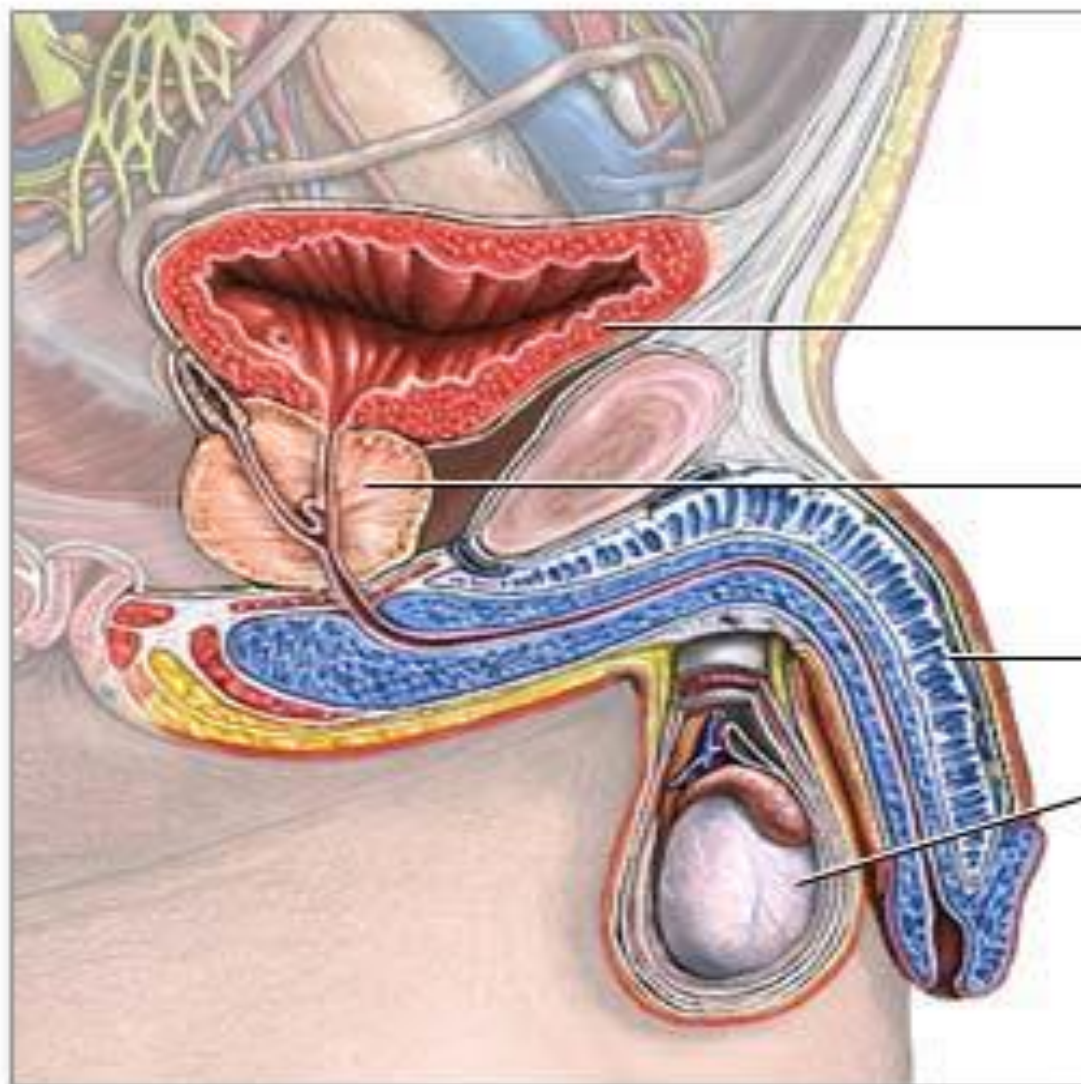
- ▶ Είναι η ελάττωση των ανδρογόνων στον γηράσκοντα άνδρ
- ▶ Είναι γνωστή επίσης ως **Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM)** ή **Partial Androgen Deficiency in the Aging Male (PADAM)**



Ανδρόπαυση ΥΠΑΡΧΕΙ?

Ανδρόπαυση

- ▶ Στους άνδρες η γοναδική λειτουργία επηρεάζεται με αργό και προοδευτικό τρόπο σαν μέρος της φυσιολογικής διεργασίας της γήρανσης
- ▶ Η διεργασία αυτή που οδηγεί σε υπογοναδισμό είναι γνωστή σαν
 - ▶ ανδρική κλιμακτήριος
 - ▶ ανδρόπαυση
 - ▶ ή ADAM
 - ▶ ή PADAM



Older male
reproductive
system

Bladder

Prostate
enlarged

Penis

Testicular
tissue mass
decreased

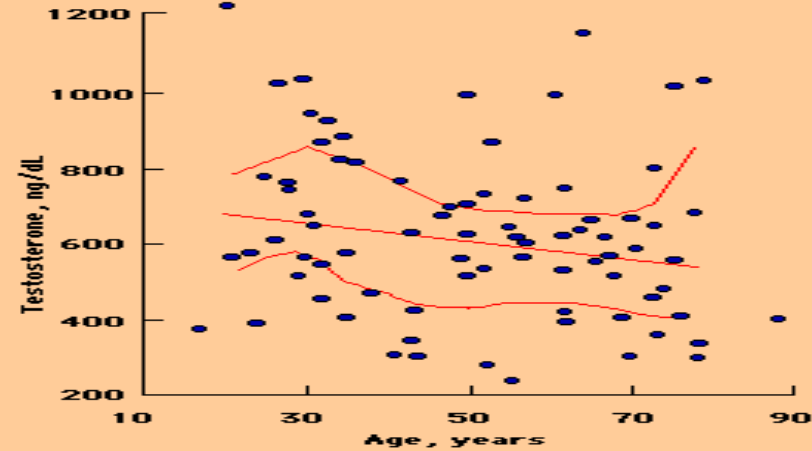
Ανδρόπαυση-Ορισμός

- ▶ Βιοχημικό σύνδρομο που σχετίζεται με την αυξανόμενη ηλικία και χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια στον ορό των επιπέδων των ανδρογόνων με ή χωρίς ελαττωμένη γονιδιακή ευαισθησία στα ανδρογόνα
- ▶ Μπορεί να καταλήξει
 - ▶ σε σημαντικές μεταβολές της ποιότητας ζωής
 - ▶ και να επηρεάσει δυσμενώς τη λειτουργία πολλαπλών συστημάτων οργάνων

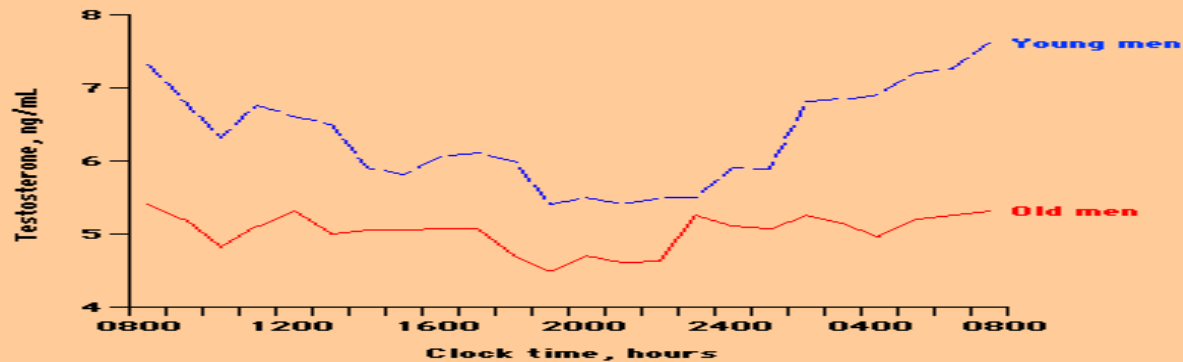
Ανδρόπαυση

- ▶ **Με την αύξηση της ηλικίας στους άνδρες**
 - ▶ **Ελαττώνεται η ολική τεστοστερόνη του ορού**
 - ▶ **>50 ετών 1%/έτος**
 - ▶ **Η κιρκάδια διακύμανση στα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης του ορού επιπεδώνεται**
 - ▶ **Η SHBG αυξάνει**
 - ▶ **Ελαττώνεται η ελεύθερη τεστοστερόνη του ορού**

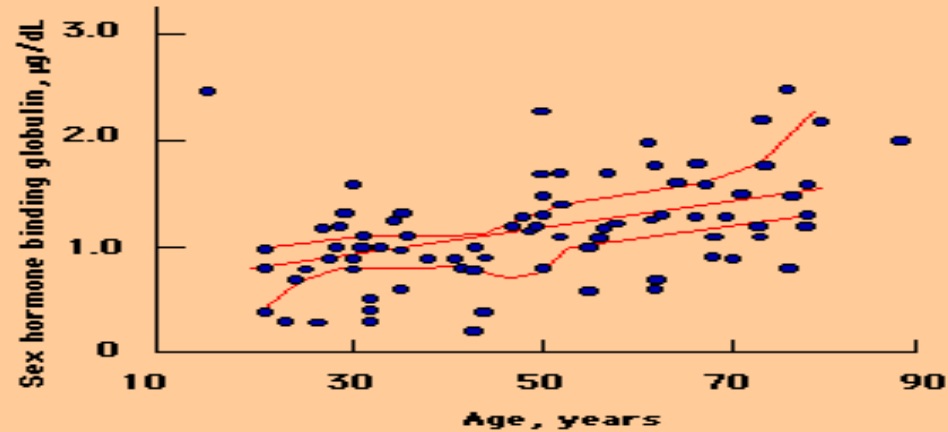
Vermeulen and Kaufman 1995



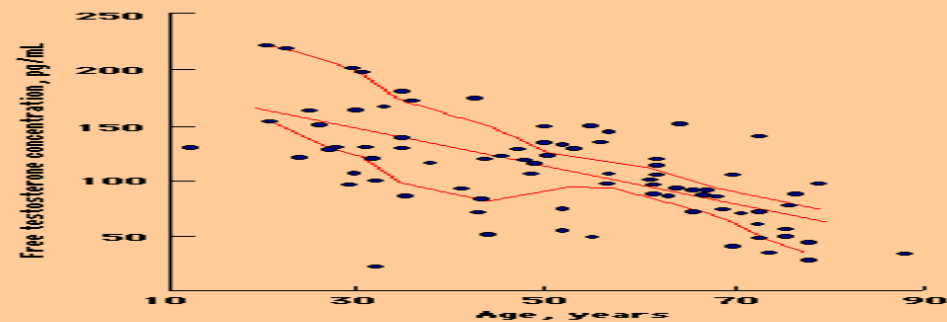
Decline in total serum total testosterone with age The total serum testosterone concentration decreases with age, although the decline is small (in this study only about 100 ng/dL over a 50 year age range). To convert serum testosterone values to nmol/L multiply by 0.0347. (Data from Purifoy, FE, Koopmans, LH, Mayes, DM, Hum Biol 1981; 53:499.)



Variation in serum total testosterone concentrations Serum total testosterone concentrations have a diurnal variation in young men (blue dashed line); concentrations are highest at 8 AM and lowest around 8 PM. In contrast, older men have little variation throughout the day (red line). To convert serum testosterone values to nmol/L multiply by 3.47. (Data from Bremner, WJ, Vitiello, V, Prinz, PN, J Clin Endocrinol Metab 1983; 56:1278.)



Sex hormone-binding globulin with age Serum sex hormone-binding globulin concentrations increase gradually with age. Serum sex hormone-binding globulin values are expressed as μg of dihydrotestosterone bound per 100 mL of serum (to convert of nmol/L, multiply by 34.4). (Data from Purifoy, FE, Koopmans, LH, Mayes, DM, Hum Biol 1981; 53:499.)



Serum free testosterone concentration declines with age The decline in serum free testosterone with age is more marked than that of the total testosterone concentration. In this study, the serum free testosterone concentrations of men 70 to 80 years old were less than half of those of men 20 to 30 years old. To convert serum free testosterone values to pmol/L multiply by 3.47. (Data from Purifoy, FE, Koopmans, LH, Mayes, DM, Hum Biol 1981; 53:499.)

Ανδρόπαυση

Διαγνωστικές δυσκολίες

- ▶ **Ανεπάρκεια τεστοστερόνης**
 - ▶ **2 standard deviations < normal value for young man είναι παθολογικό**
 - ▶ ήτοι **11 nmol/l total testosterone** ή
 - ▶ **0.255 nmol/l free testosterone.**
 - ▶ **Για τη βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη έχει οριστεί το επίπεδο 3.8 nmol/l**

Morales and Lunenfeld 2002

Κλινικές επιπτώσεις ↓ τεστοστερόνης

- ▶ **Σεξουαλική λειτουργία**
 - ▶ Ελάττωση της συχνότητας οργασμού, επαφής, ικανοποίησης
- ▶ **Οστική πυκνότητα**
 - ▶ Ελάττωση της οστικής πυκνότητας
- ▶ **Μυική μάζα**
 - ▶ Ελάττωση της μυικής μάζας και αύξηση του λίπους
- ▶ **Μυική ισχύς**
 - ▶ Ελάττωση της μυικής ισχύος
- ▶ **Πνευματική λειτουργία**
 - ▶ Διαταραχή της μνήμης και προσανατολισμού

Θεραπεία με τεστοστερόνη

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- ▶ Καρκίνος του προστάτη
- ▶ Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη
- ▶ Απνοια του ύπνου
- ▶ Ερυθροκυττάρωση
- ▶ Διαταραχή λιπιδίων ορού
 - ▶ Ελάττωση HDL

Θεραπεία με τεστοστερόνη στην
ανδρόπαυση

?

Θεραπεία με τεστοστερόνη Συστάσεις

- ▶ Δεν συνιστάται τακτική θεραπεία με τεστοστερόνη σε όλους τους ηλικιωμένους άνδρες

Snyder 2003

Θεραπεία με τεστοστερόνη Συστάσεις

- ▶ **Τεστοστερόνη μπορεί να ενδείκνυται σε ηλικιωμένους άνδρες**
 - ▶ που η τεστοστερόνη του ορού είναι <200 ng/dl (6.9 nmol/l) και
 - ▶ έχουν εκδηλώσεις ανεπάρκειας
- ▶ **Πριν την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνει έλεγχος για την ύπαρξη νοσημάτων που εξαρτώνται από την τεστοστερόνη**

Snyder 2003

Αντιμετώπιση ηλικιακής μετάβασης – επαγωγή μακροβιότητας

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΗΛΙΚΙΑΚΗΣ
ΜΕΤΑΒΑΣΗΣ – ΕΠΑΓΩΓΗ
ΜΑΚΡΟΒΙΟΤΗΤΑΣ

Κανόνας 1ος και σημαντικότερος

Caloric restriction

Περιορισμός πρόσληψης θερμίδων

Caloric restriction!!!

Χορήγηση ορμονών

- ▶ Μελατονίνη
- ▶ DHEA – DHEAS
- ▶ Οιστρογόνα και προγεστερόνη στις γυναίκες στην εμμηνόπαυση για σύντομο χρονικό διάστημα όταν είναι απαραίτητα
- ▶ Τεστοστερόνη στους άνδρες επί ADAM και συμπτωμάτων

Συμπεράσματα

- ▶ Μεγαλώνοντας παρατηρούνται ορμονικές μεταβολές
- ▶ Αφορούν αμφότερα τα φύλα
- ▶ Αφορούν όλους τους άξονες των ορμονών
- ▶ Ο άξονας των ορμονών του φύλου είναι μεγάλου ενδιαφέροντος καθώς επηρεάζει τη σεξουαλική δραστηριότητα αλλά και την αναπαραγωγική ικανότητα
- ▶ Πιθανώς να μπορεί να υπάρξει πρόληψη και επαγωγή μακροβιότητας με την ολιγοθερμιδική διαίτα

Συμπεράσματα

- ▶ Η γήρανση συνοδεύεται από πολλαπλές ενδοκρινικές μεταβολές
- ▶ Οι κυριότερες είναι
 - ▶ ανεπάρκεια GH και IGF-I
 - ▶ ελάττωση DHEA και DHEA-S
 - ▶ ελάττωση της μελατονίνης
 - ▶ εμμηνόπαυση στις γυναίκες
 - ▶ ελάττωση των ανδρογόνων ή ανδρόπαυση στους άνδρες
- ▶ Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η θεραπευτική αντιμετώπιση των μεταβολών αυτών αναστρέφει τις κλινικές εκδηλώσεις της γήρανσης



▶ Σας ευχαριστώ πολύ