

**ORMONI E INVECCHIAMENTO:  
ESISTONO GLI  
ELISIR ORMONALI PER PROLUNGARE  
LA VITA?**

**Uberto Pagotto**

**UO Endocrinologia e C.R.B.A.**

**Azienda Policlinico S.Orsola-Malpighi**

**Alma Mater Università di Bologna**

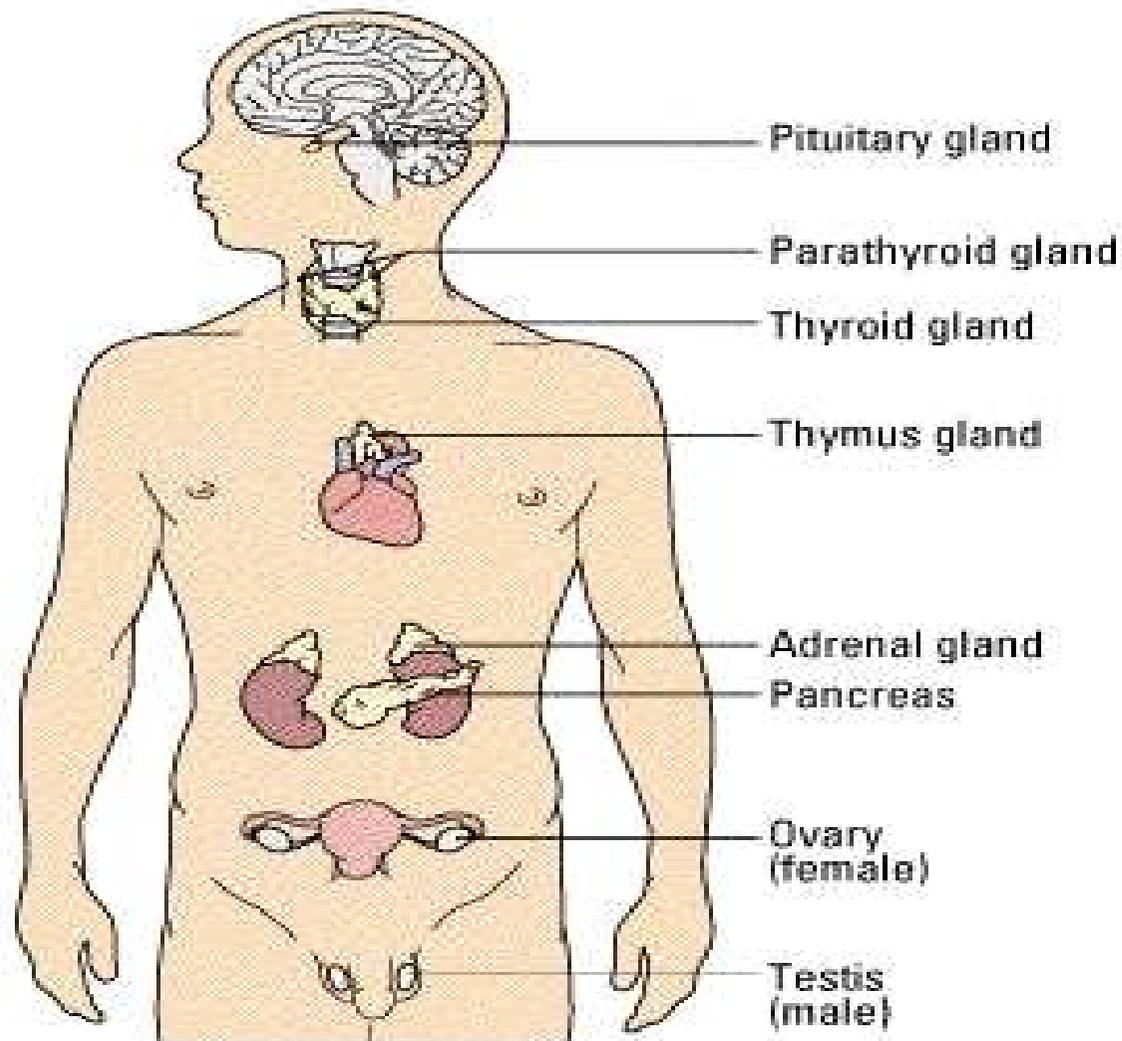


**ASSOCIAZIONE PERCORSI  
5 NOVEMBRE 2013**



# The Endocrine System

Glands which release chemicals directly into the blood stream.



# Molecole chiamate "ORMONI"

Il termine ormoni (dal greco: ορμος) che significa "eccitare" ha >100 anni di storia.

La prima volta fu usato dal fisiologo Ernest Henry Starling durante una sua lettura al Royal College of Physicians a Londra, il 20 Giugno 1905.

*Egli li definì "messaggeri chimici che debbono essere portati da un organo dove vengono prodotti ad altri organi che essi influenzano per mezzo del torrente circolatorio; la ricorrente necessità fisiologica dell'organismo deve determinare la loro produzione*

# MITO O REALTA' ?



# Quali sono gli ormoni implicati?

L'invecchiamento è accompagnato da:

- 1) diminuzione dei livelli dell'ormone luteinizzante (LH), follicolo-stimolante (FH), assieme alla diminuzione dei livelli di testosterone sierico nell'uomo e dell'estradiolo sierico nella donna.
- 2) Non ci sono modificazioni nell'ormone adrenocorticotropico (ACTH) plasmatici e le concentrazioni di cortisolo, ma le concentrazioni di DHEA (deidroepiandrosterone) e DHEA-S (deidroepiandrosterone solfato), diminuiscono con l'età.
- 3) diminuzione sia del GH (Growth hormone) sierico che dell'IGF-I (Insulin-like growth factor)

## Molti ormoni circolanti diminuiscono con l'età.

Pur non essendo ancora chiara la ragione di tale declino, nell'ultima decade vi è stato un grande entusiasmo da parte dell'opinione generale per quanto riguarda il ruolo degli ormoni ad effetto anti-aging, visti quasi come la "fontana della giovinezza".

L'entusiasmo era stato supportato scientificamente dai risultati della ricerca sulla terapia sostitutiva ormonale per la prevenzione della sarcopenia, la fragilità e il declino dell'attività funzionale.

Studi condotti negli animali di laboratorio sottoposti a terapia ormonale sostitutiva infatti, avevano dimostrato un aumento della sintesi proteica, e una stimolazione del metabolismo, della crescita e della funzione dei vari organi e tessuti.

Gli ormoni da alcuni considerati "ormoni della giovinezza" e che hanno suscitato parecchi entusiasmi, sarebbero tre:

- 1) Melatonina
- 2) Ormone della crescita (GH)
- 3) Deidroepiandrosterone (DHEA)

Discorso a parte meritano **estrogeni** e **testosterone** nella donna e nel maschio

Gli ormoni da alcuni considerati "ormoni della giovinezza" e che hanno suscitato parecchi entusiasmi, sarebbero tre:

1) **Melatonina**

1) Ormone della crescita (GH)

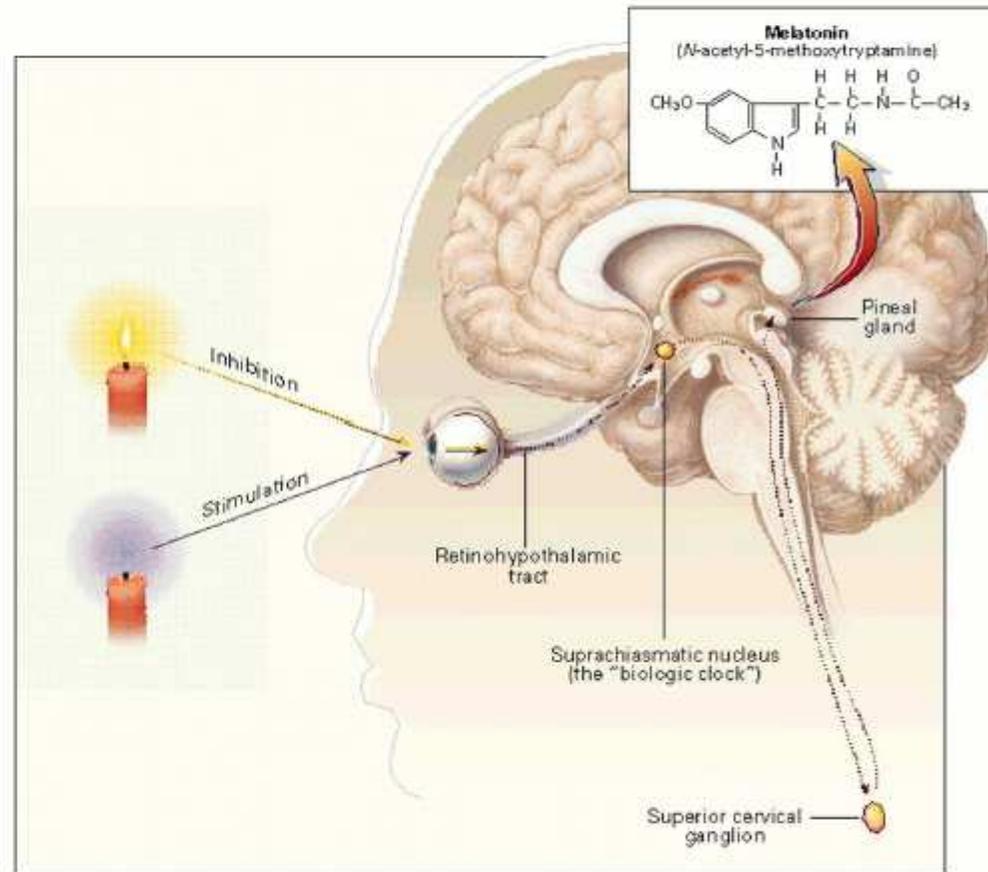
2) Deidroepiandrosterone (DHEA)

Discorso a parte meritano estrogeni e testosterone nella donna e nel maschio

# Melatonina

## Ghiandola pineale

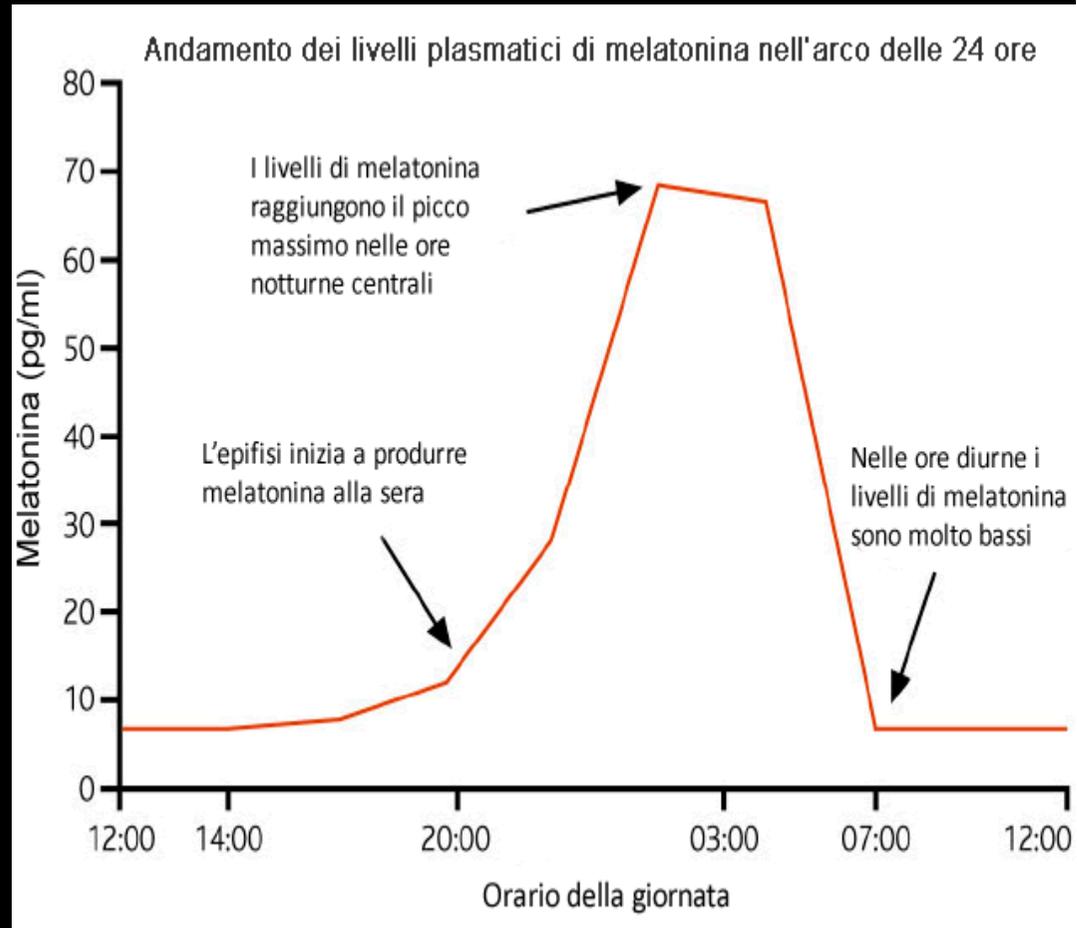
- pinealociti e cellule gliali
  - cellule fotorecettive primordiali
- tratto retino-ipotalamico (n. soprachiasmatico) → ganglio cervicale superiore → neuroni noradrenergici → pineale ( $\beta$ 1-adrenocettori →  $\uparrow$  cAMP → melatonina)  $\uparrow$



Brzezinski A. N Engl J Med 1997;336:186-195

# MELATONINA

- Presenta un ritmo endogeno generato dal SCN
- Aumentata secrezione notturna (picco dalle 2-4 am)
- La melatonina è il messaggero delle variazioni luce-buio e pertanto sincronizza i ritmi circadiani e le variazioni stagionali.
- Attraversa facilmente le membrane cellulari come pure la BEE
- La luce artificiale durante la notte sopprime la sua sintesi



# La Melatonina

Dato che l'età avanzata è caratterizzata da un deterioramento dei ritmi circadiani, era stato suggerito che la melatonina potesse avere degli effetti benefici in termini di invecchiamento. Infatti, la perdita di melatonina in tarda età, soprattutto dopo i 75 anni, conduce a disturbi a livello del pacemaker circadiano, causando una varietà di crono-patologie che porta al generale deterioramento dello stato di salute.

In alcuni paesi (USA, Argentina, e Polonia), la melatonina è in commercio sotto forma di farmaco e quale agente "ringiovanizzante", mentre in Italia non è considerato un farmaco ma solo un integratore alimentare. Negli anni '80 ed inizi '90, gli esperimenti di laboratorio avevano dato dei risultati sorprendenti. La somministrazione notturna di acqua contenente melatonina, aumentava la longevità dei ratti e li ringiovaniva. Finora, comunque, il ruolo della melatonina nell'invecchiamento non è del tutto chiara ma, essendo un ormone anti-ossidante, la sua perdita con l'età potrebbe contribuire all'incidenza o severità di alcune malattie età-correlate. Gli studi condotti non permettono di affermare per ora che la melatonina abbia un effetto anti-aging; pare, comunque, che alcuni effetti benefici sull'invecchiamento siano riconosciuti come ad esempio, sul sonno, stimolazione delle difese immunitarie e capacità anti-ossidante. La terapia a base di melatonina sembra essere poi, del tutto priva di effetti collaterali.

Gli ormoni da alcuni considerati "ormoni della giovinezza" e che hanno suscitato parecchi entusiasmi, sarebbero tre:

1) Melatonina

2) **Ormone della crescita (GH) ed IGF1**

3) Deidroepiandrosterone (DHEA)

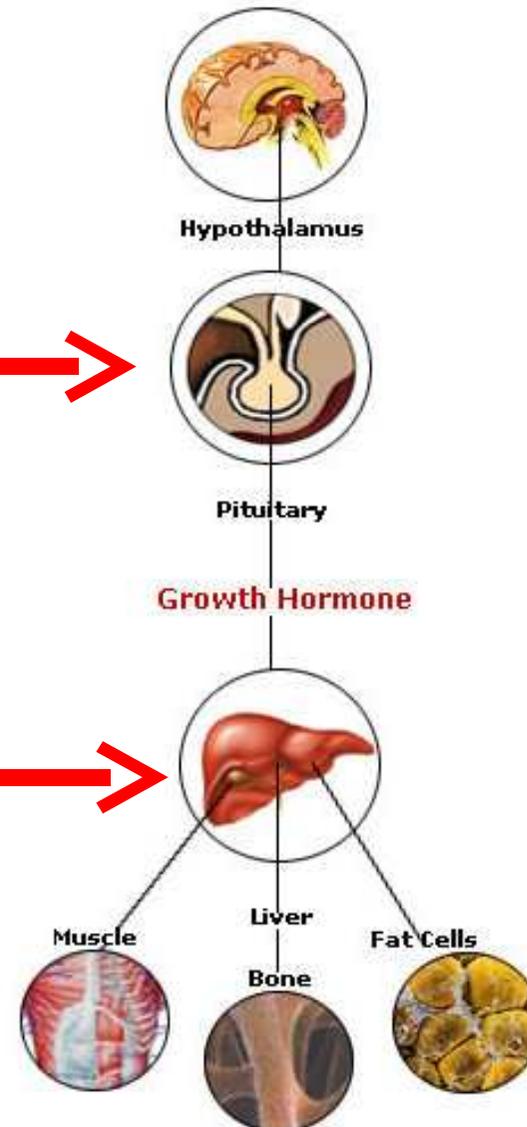
Discorso a parte meritano estrogeni e testosterone nella donna e nel maschio

# L'ASSE GH-IGF1

**GH**

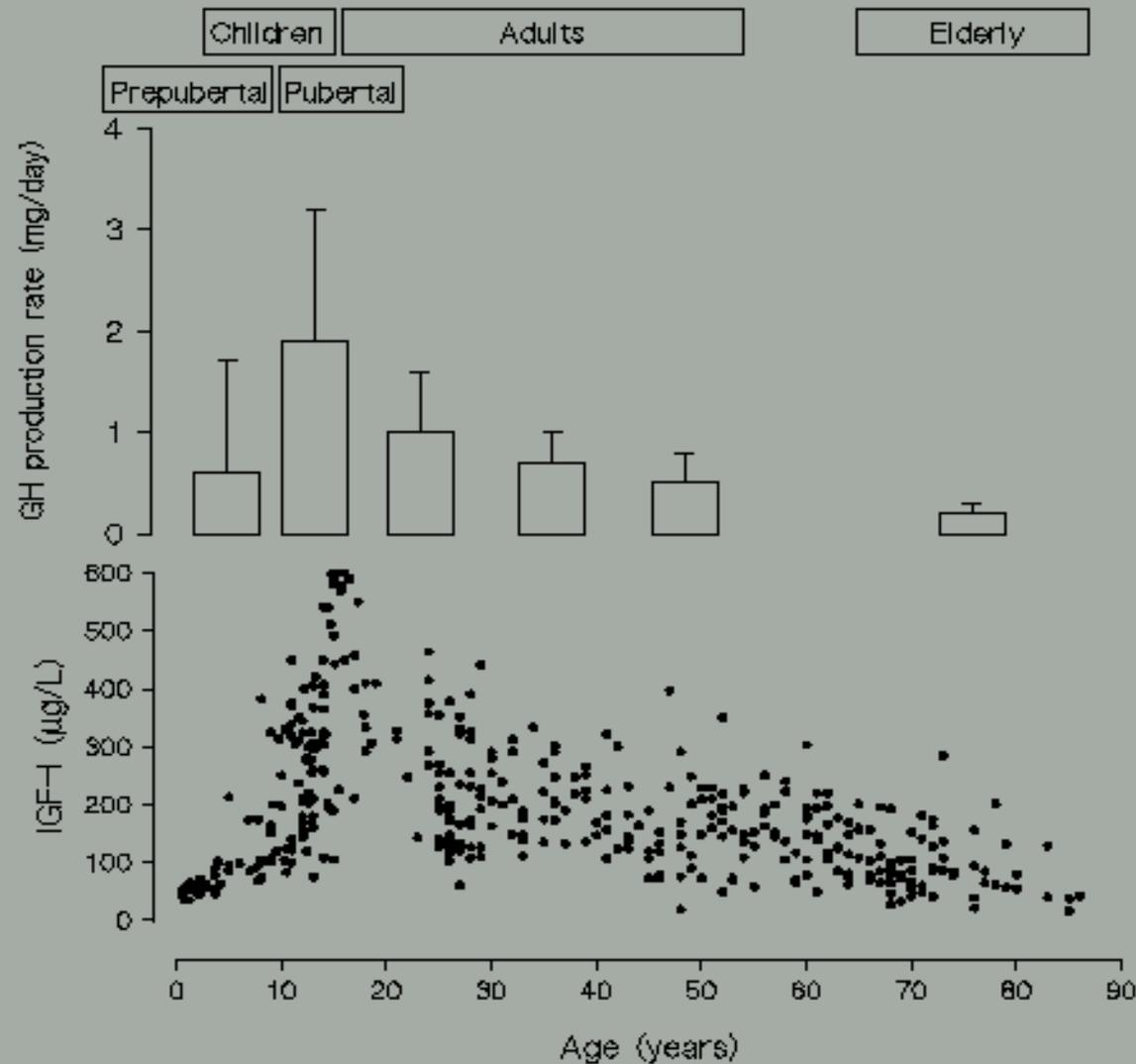


**IGF1**



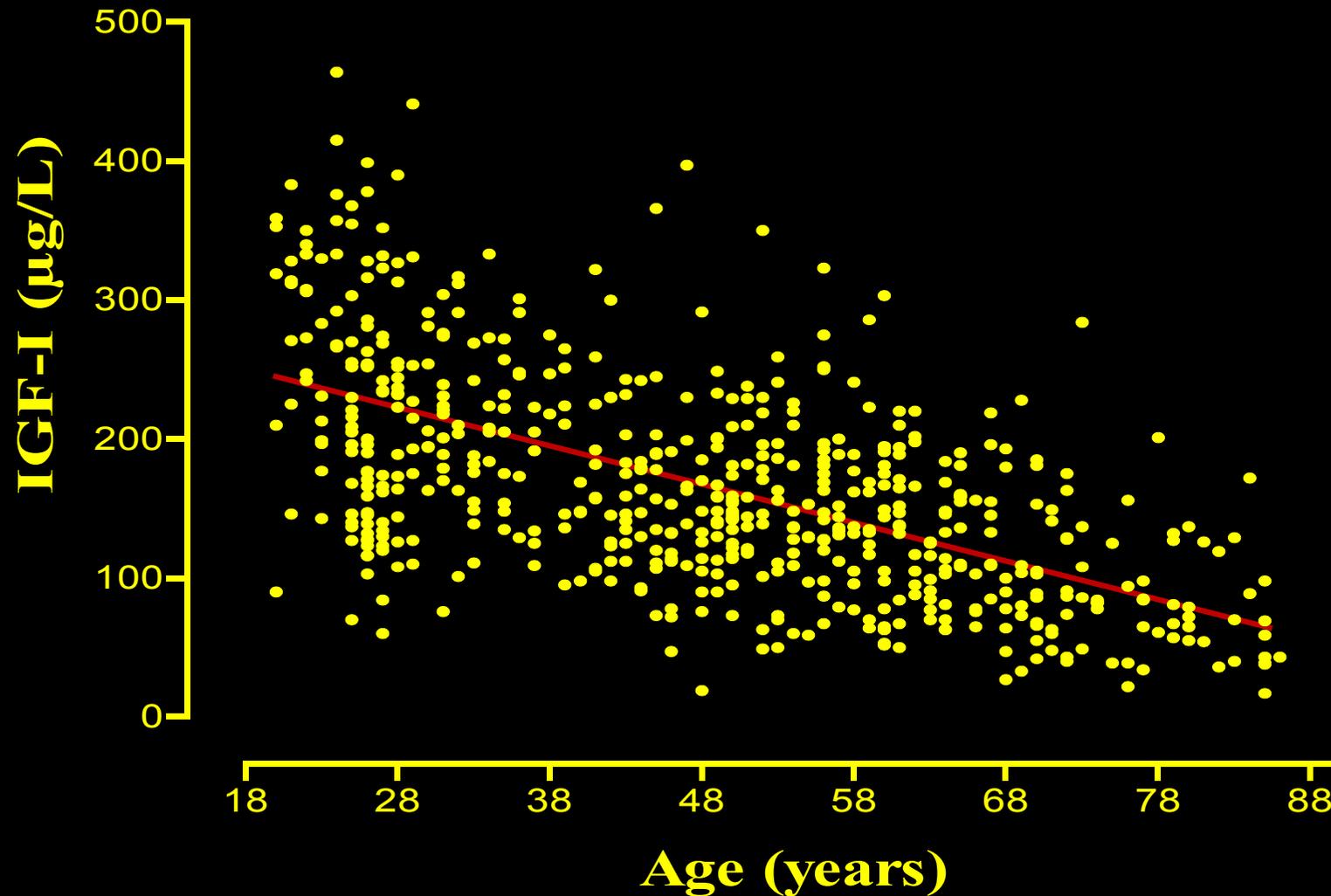
# GH production rate and IGF-I levels across human lifespan (Ghigo & Aimaretti 2004)

Fig.4 (of 4) is completed. [Ret→Exit, BkSp→Prev or Tab→Move/Resize]



# IGF-I levels in adult normal subjects (n=584)

( $R = -0.59$ ,  $p < 0.001$ ) (*Ghigo & Aimaretti 2004*)



## Ormone della crescita (GH)

Molti autori hanno descritto una riduzione del 15% al 70% nei parametri della secrezione di GH negli uomini e donne oltre i 60 anni.

Con l'avanzare dell'età, vi è la ben nota diminuzione della massa magra corporea e l'incremento della massa adiposa; alcuni lavori dimostrarono che la diminuita secrezione del GH è responsabile in parte di tale modificazione della composizione corporea, ed anche dell'assottigliamento della cute che avviene in tarda età.

Il GH, così, è diventato uno degli ormoni più usati nelle strategie dette anti-aging. Malgrado questi dati però, non sono ancora chiari gli effetti potenziali del GH sulla forza, la funzionalità, e la qualità di vita nell'anziano.

# Si dovrebbe allora trattare l'anziano con l'GH?

A questa domanda la risposta è per ora negativa, per gli effetti collaterali osservati (rischio di cancro).

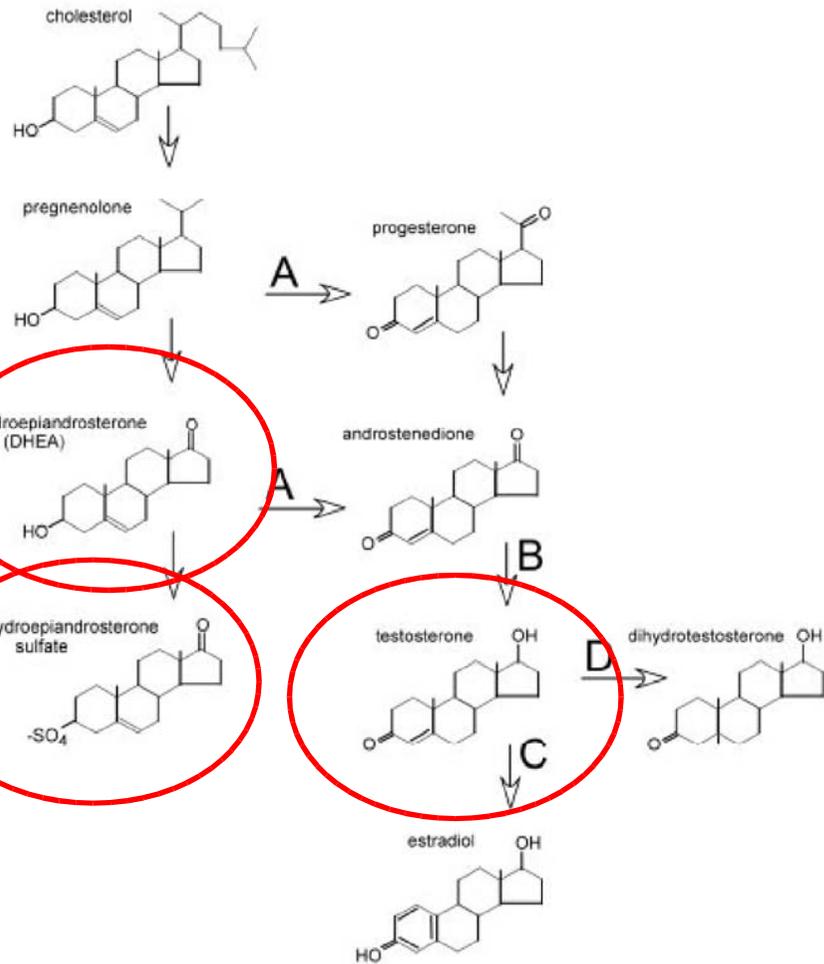
Occorrono futuri studi ben controllati di adeguata durata per poter rispondere, tanto più che qualcuno ha sollevato recentemente il problema della illegalità dell'uso del GH in età avanzata quale ormone ad effetto anti-aging, definendo "quackery" (ciarlataneria) la somministrazione di una terapia così pericolosa e non supportata da studi scientifici ben controllati.

1)

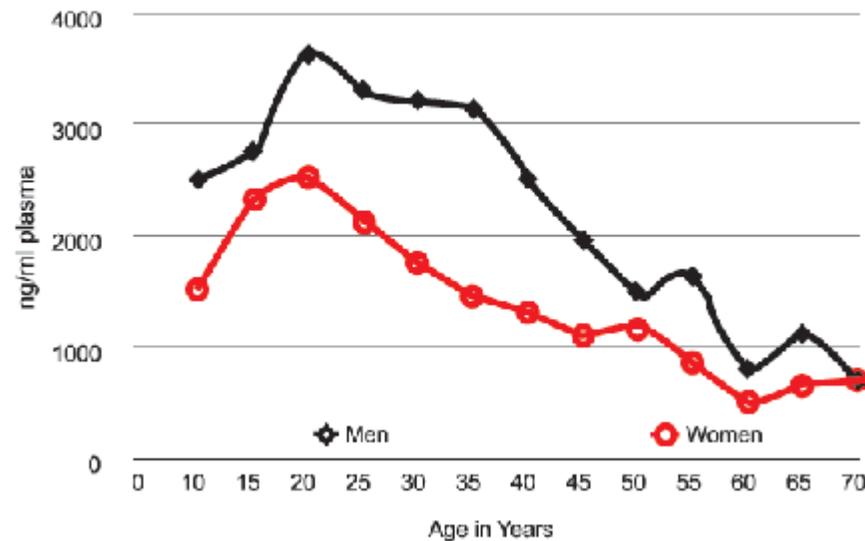
2)

3) Deidroepiandrosterone (DHEA)

# Deidroepiandrosterone (DHEA) e il suo solfato (DHEA-S) sono i più importanti steroidi sessuali prodotti dalle ghiandole surrenaliche.



Changes in Serum DHEA with Age

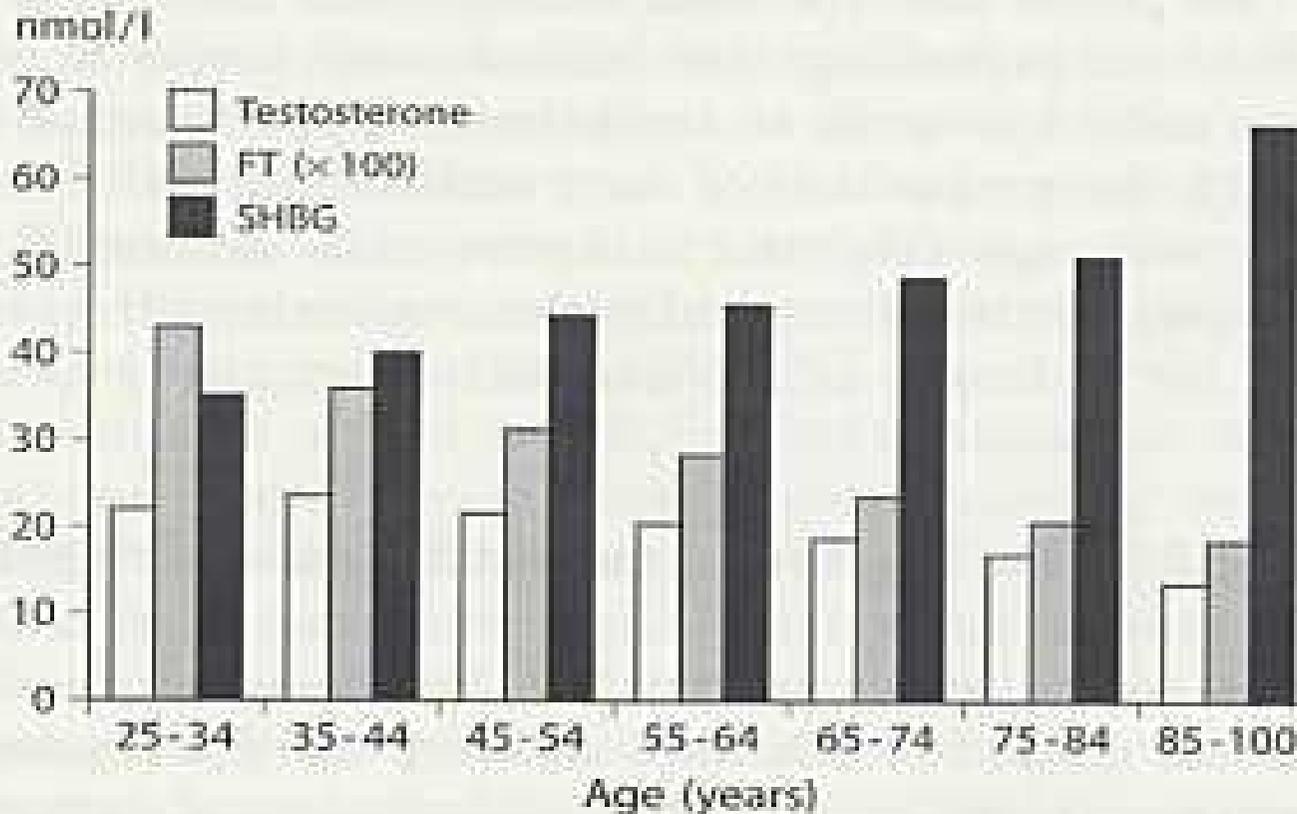


Non essendoci stata una chiara conoscenza fisiologica di tali ormoni fino a poco tempo fa, si era molto speculato sul fatto che il trattamento con DHEA-S fosse una panacea per una moltitudine di problemi clinici.

Poiché i livelli del DHEA diminuiscono drammaticamente con l'invecchiamento e i bassi livelli di DHEA correlano con le patologie associate all'età, era stato ipotizzato che la età geriatrica potesse rappresentare una condizione di deficit di DHEA.

Infatti, all'età di 80 anni la concentrazione sierica di testosterone totale è di circa 75%, e la concentrazione di testosterone libero è di circa 50% rispetto alle concentrazioni che si hanno a 20 anni.

# MODIFICAZIONI DEI LIVELLI EMATICI DI TESTOSTERONE TOTALE E LIBERO E DI SHBG NEGLI ANNI



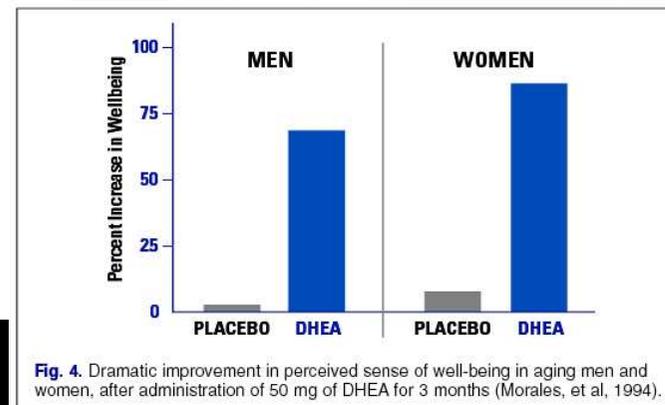
Studi epidemiologici su anziani avevano mostrato che la mortalità per tutte le cause e per la malattia cardiovascolare era più elevata negli uomini con il più basso livello di DHEA-S, non però, nelle donne.

Altri effetti benefici del DHEA-S erano stati evidenziati per quanto riguarda, il diabete, l'obesità, l'arteriosclerosi, l'infiammazione, l'osteoporosi, la demenza, la cute, la sessualità, il well-being, con la prospettiva di una miglior qualità di vita sopprimendo la progressione delle patologie età-correlate.

In aggiunta, aumentando la concentrazione sierica di testosterone negli uomini anziani sani fino a quella degli uomini giovani, si ha una modificazione della composizione corporea (incremento della massa magra e un decremento della massa adiposa), principalmente agli arti superiori ed inferiori .

Tali dati avevano portato il  
DHEA ad essere  
considerato un farmaco  
anti-aging.

Risultato? In USA (ma non in molti paesi dell'Europa compresa l'Italia), è considerato un integratore alimentare ed è largamente auto-somministrato in quanto non necessita di prescrizione medica, benché un sempre più elevato numero di studi negli uomini e donne anziane, non supporti più il mito del DHEA quale "fontana della giovinezza".



Non solo non lo è, ma secondo alcuni autori esso aumenterebbe il rischio di neoplasie ormoni sessuali - dipendenti, come ad esempio il cancro della mammella nelle donne obese in fase post-menopausa.

In aggiunta, pur essendoci una positiva modificazione della composizione corporea, non vi è stato un aumento della forza muscolare negli anziani sottoposti a trattamento con questo ormone.

Riassumendo, il DHEA potrebbe avere effetti salutari su alcune morbilità nell'anziano; comunque, negli studi placebo-controllati, effetti di chiari benefici del DHEA sono stati dimostrati solo in modo scarso ed insufficiente. Gli effetti più desiderabili tuttavia, sembrano essere sulla composizione corporea, ma per ora pare essere ancora lontana la data in cui il DHEA verrà considerato un ormone anti-aging a tutti gli effetti.

LA TERAPIA  
ESTROGENICA  
POST-  
MENOPAUSALE

# Women's Health Initiative

Oltre 16 mila americane fra i 50 e i 79 anni erano state arruolate per capire gli effetti della terapia ormonale sostitutiva (TOS) a base di estrogeni e progestinici.

L'osservazione doveva durare oltre 8 anni. Invece, il 31 maggio del 2002, dopo poco più di 5 anni, l'indagine fu sospesa perché fra le donne sottoposte a TOS si erano verificati molti più casi di malattie cardiovascolari, embolie polmonari e tumore al seno rispetto alla media.

I ricercatori conclusero che i rischi degli ormoni superavano i benefici e con questo scrissero di fatto l'epitaffio della terapia ormonale per le donne in menopausa

In realtà nello studio che ha cambiato il modo di affrontare il climaterio erano state date dosi molto alte di estrogeni e, soprattutto, a donne che avevano in media più di 60 anni, quando di solito i sintomi della menopausa sono finiti da un pezzo e difficilmente si comincia una TOS.

Non solo: un terzo di quelle donne era ad alto rischio cardiovascolare perché soffriva di ipertensione e oltre il 30% era seriamente obesa.

La prescrizione di TOS in Italia era arrivata al 12-14% delle donne in menopausa, oggi siamo al 4-5%. E negli Usa l'abbandono in massa della TOS si è accompagnato

La Tos andrebbe seguita quanto basta per superare il periodo critico sintomatico, poi è opportuno valutare caso per caso i possibili benefici e gli svantaggi, considerando i fattori di rischio presenti.

LA SELEZIONE DELLE PAZIENTI RESTA IL CARDINE FONDAMENTALE,

perché i benefici sul sistema cardiovascolare e la prevenzione dell'osteoporosi si hanno solo se ci sono i sintomi. Inoltre, occorre sempre valutare se vi siano controindicazioni all'uso: la Tos non va data a chi ha un tumore al seno o all'utero, a chi ha sofferto di trombosi, a chi ha un'insufficienza epatica e se c'è un sanguinamento vaginale di cui non si conosce la causa.

C'è pure un altro aspetto che non deve far sottovalutare l'opportunità di una TOS, nelle donne in cui può essere utile per controllare i sintomi.

La donna che prende per un certo periodo gli ormoni è «costretta» dal medico a controlli più frequenti: fare ogni anno la mammografia può significare salvarsi la vita, perché significa individuare il tumore al seno quando nella maggior parte dei casi è ancora a uno stadio iniziale. In questo senso la menopausa può trasformarsi in un ottimo momento di prevenzione.

Una delle critiche più frequenti dei detrattori della TOS è che la menopausa non è una "malattia" da medicalizzare, ma una fase naturale della vita che tutte le donne hanno sempre affrontato, perciò non ci sarebbe alcun bisogno di farmaci per venirne a capo.

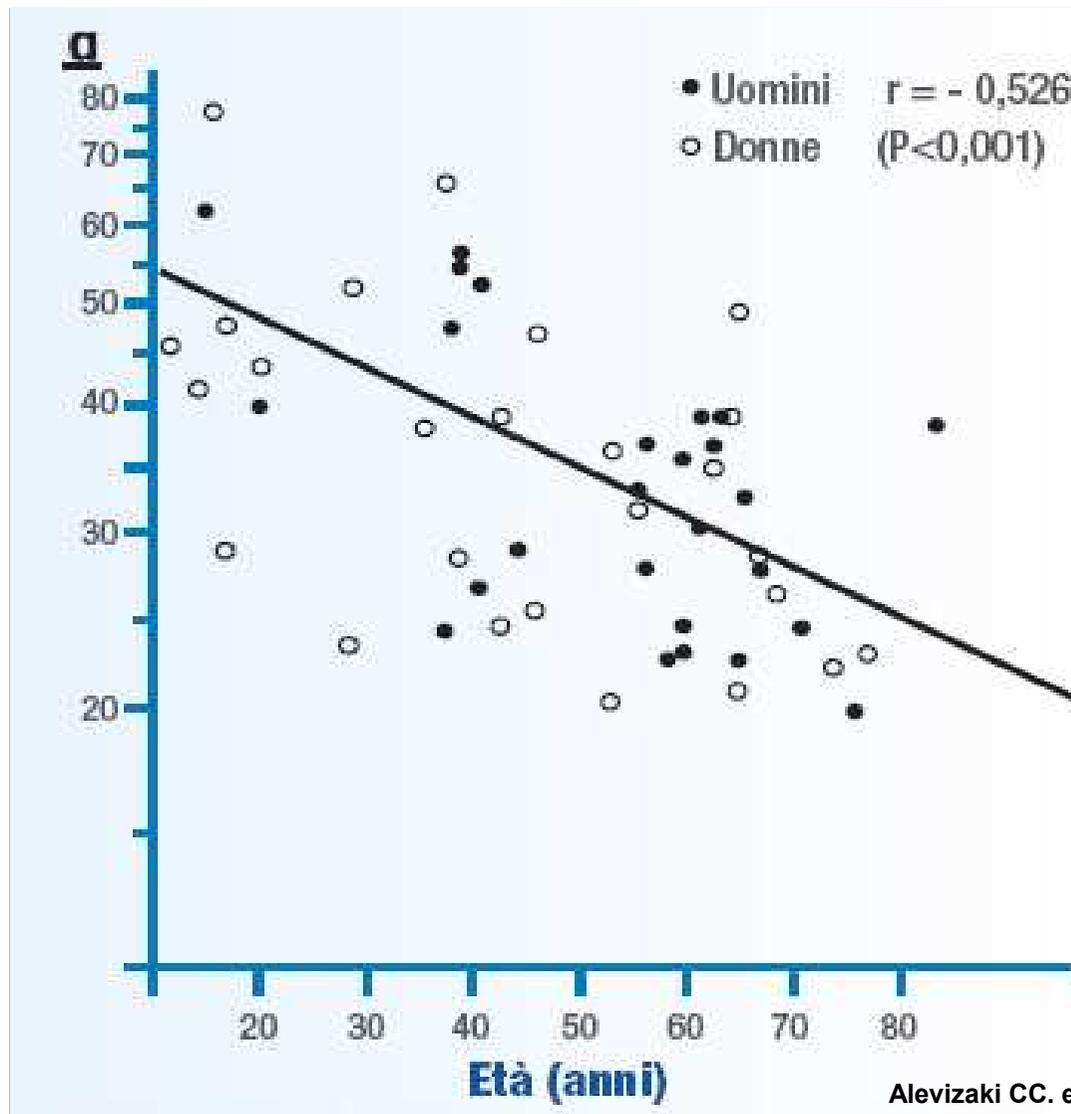
Nessuno nega che si tratti di un processo fisiologico, ma in passato l'aspettativa di vita non era elevata come oggi. Le donne vivono fino a 80 anni e oltre, per cui passano in menopausa gran parte dell'esistenza: ritardare, grazie a una TOS mirata fatta al momento

giusto, alcuni problemi legati all'invecchiamento, **come la**

**fragilità ossea** o il maggior rischio cardiovascolare, significa vivere meglio più a lungo. Non è il semplice desiderio di rimanere giovani o avere la pelle bella che guida la scelta di una terapia sostitutiva.

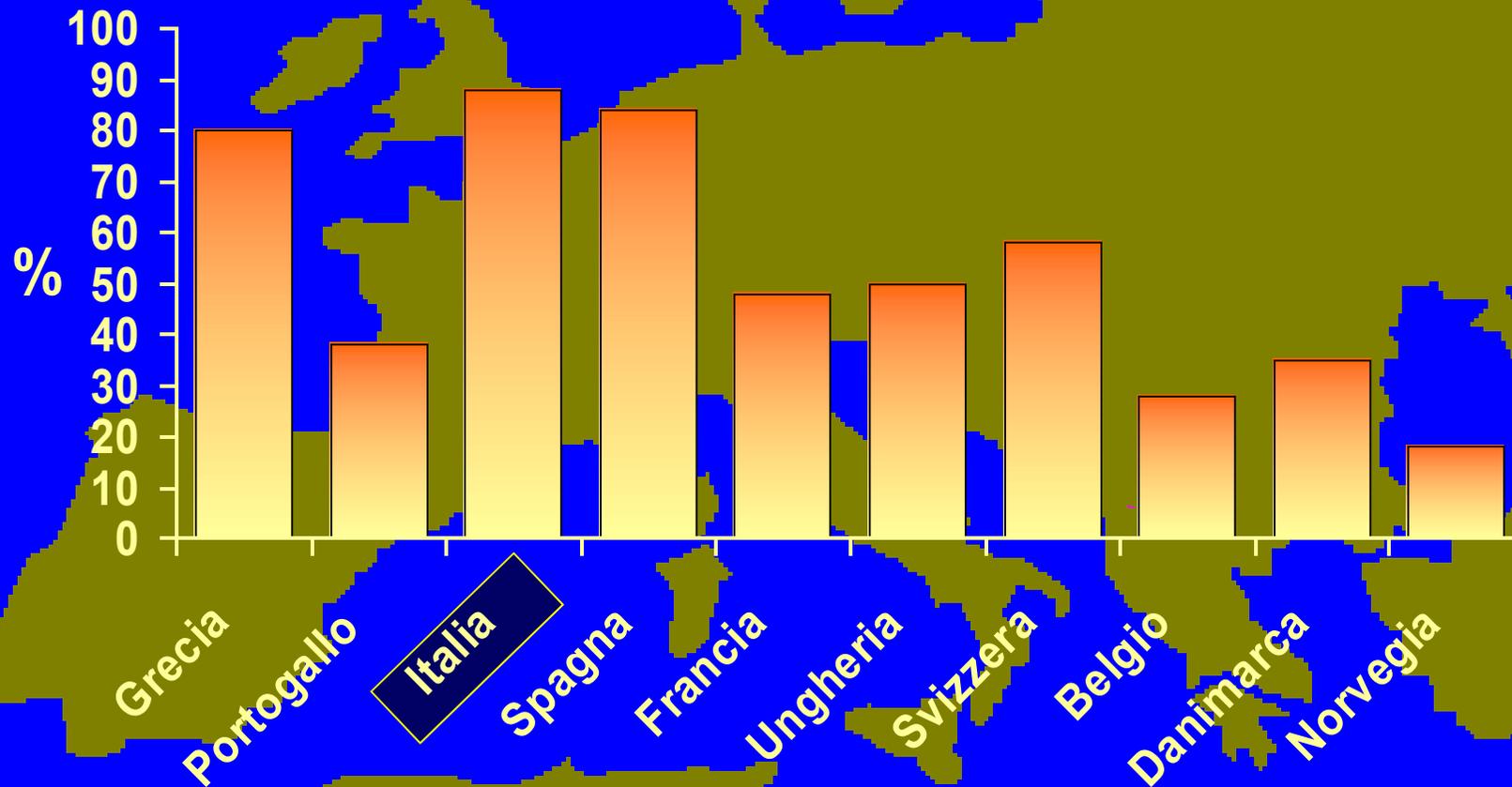
Insomma, oggi ne sappiamo abbastanza per non glorificare gli ormoni, ma neanche demonizzarli

# Assorbimento del calcio: Influenza dell'età



Alevizaki CC. et al. J Nucl Med.

# Percentuale di donne anziane con deficit subclinico di vitamina D in differenti paesi europei (inverno)

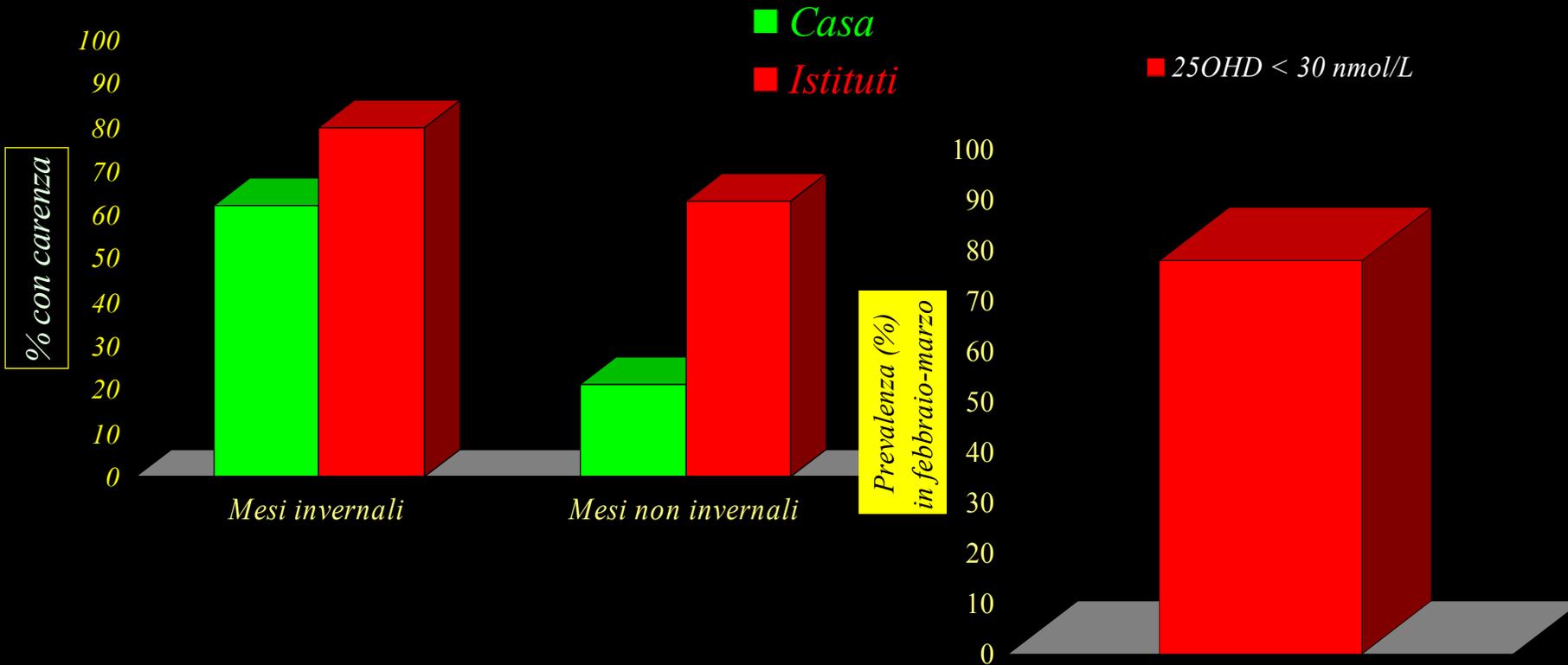


Modificato da: Scharla SH. *Ostepor Int.* 1998

# Prevalenza di ipovitaminosi D in donne italiane in postmenopausa

	40-50 anni	51-60 anni	61-70 anni	> 70 anni
<i>Dic/Mag</i>	35,7 %	36,2 %	37,5 %	51,2 %
<i>Giu/Nov</i>	12,0 %	9,6 %	14,9 %	16,7 %

# Prevalenza del deficit di vitamina D in soggetti anziani in Italia



Rossini et al, *It J Min Elect Metab*, 1990

Isaia et al, *Osteoporos Int*, 2003

L'invecchiamento è senza dubbio un processo complicato: come succede per gli altri sistemi, il sistema ormonale si modifica con l'avanzare dell'età.

L'unica conclusione a cui possiamo arrivare è che, per ora, siamo ancora lontani da poter definire i sopracitati ormoni, gli ormoni della giovinezza!

D'altro canto non è stato ancora provato che un intervento, inclusi farmaci ed ormoni, possa rallentare o addirittura regredire l'invecchiamento. Le promesse che vengono fatte sono, perciò, inaffidabili.

Innanzitutto, prima di sottoporre un anziano al trattamento anti-aging con questi ormoni, bisogna tenere in mente che in Internet, è diffusa una sempre più pericolosa ciarlataneria riguardo a tali presunti trattamenti, soprattutto di origine ormonale, che farebbero pensare ai "trucchi" del commercio.

Si deve considerare inoltre, che i pazienti hanno delle false spettanze da tali terapie. Perfino il termine stesso "anti-aging" potrebbe essere messo in discussione.

"Aging without becoming old" è pura fantasia!

L'utopia che si crea agli anziani mediante tali trattamenti è quella dell'eterna giovinezza; non bisogna dimenticare poi, che il medico il quale somministra tali terapie, potrebbe andare incontro a problemi legali.

Come dovremmo allora comportarci?

Occorre avere il buon senso ed aspettare ulteriori studi

Per intanto: **MANGIARE BENE, EFFETTUARE ATTIVITÀ FISICA ED INTELLETTUALE SONO I MIGLIORI RIMEDI ANTI-AGING**