



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«Φυσιολογία της Γήρανσης και Γηριατρικά Σύνδρομα»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Αντιμετώπιση Αλλαγών Που Εμφανίζονται Στην Τρίτη Ηλικία

(Η Μυϊκή Μάζα, Ο Ύπνος, Η Γνωστική Λειτουργία)

Μετά Από Χορήγηση

Του Εκλυτικού Παράγοντα Της Αυξητικής Ορμόνης»

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΑΡΑΛΗΣ

ΑΘΗΝΑ, ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2023

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ
ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Καραλή Δημητρίου

Εξεταστική Επιτροπή

1., Επιβλέπων
2.
3.

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση τηςγια την αξιολόγηση και εξέταση τ.. υποψηφίου κ... .., συνεδρίασε σήμερα/...../..... Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία τ... Κ... Με τίτλο «Αντιμετώπιση Αλλαγών Που Εμφανίζονται Στην Τρίτη Ηλικία (Η Μυϊκή Μάζα, Ο Ύπνος, Η Γνωστική Λειτουργία) Μετά Από Χορήγηση Του Εκλυτικού Παράγοντα Της Αυξητικής Ορμόνης», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια, και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη. Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψη το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's). Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους

Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

....., Επιβλέπων	(Υπογραφή)
.....	(Υπογραφή)
.....	(Υπογραφή)

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας ένα ακόμα υπέροχο ταξίδι στο κόσμο της γνώσης και της εκπαίδευσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους που με βοήθησαν σε αυτή την προσπάθεια.

Ιδιαίτερα θερμές ευχαριστίες οφείλω στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Προύσκα Κωνσταντίνο, Ψυχολόγο, Διδάκτορα Γεροντολογίας, Διευθύνοντα Σύμβουλο ΑΚΤΙΟΣ, που με τις υποδείξεις και τις προτάσεις του έγινε εφικτή η ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την υπομονή και την πίστη που έδειξαν σε όλες τις προσπάθειές μου.

Περίληψη

Η αυξητική ορμόνη (GH) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενήλικη ζωή, καθώς συμβάλλει στη διατήρηση της άλιπης μάζας του σώματος και της οστικής πυκνότητας, προάγει τη λιπόλυση, περιορίζοντας έτσι το σπλαχνικό λίπος και ρυθμίζοντας το μεταβολισμό των υδατανθράκων, τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, την ικανότητα αερόβιας άσκησης και τη γνωστική λειτουργία. Με την προχωρημένη ηλικία η παραγωγή GH μειώνεται, παράλληλα με φυσικές και λειτουργικές αλλοιώσεις παρόμοιες με αυτές του συνδρόμου ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης στους νεαρούς ενήλικες (AGHD). Παρόλα αυτά, δεν έχει αποσαφηνιστεί ο βαθμός επίδρασης της μείωσης της αυξητικής ορμόνης στις αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία. Αρκετές βραχυπρόθεσμες μελέτες που στοχεύουν στην αύξηση της GH σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας με μια ποικιλία παρεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένης της άσκησης, της χορήγησης GH ή της θεραπείας με εκκριταγωγά της GH, έχουν δείξει σταθερά αποτελέσματα στη βελτίωση της σύστασης του σώματος, αλλά ασυνεπή αποτελέσματα στη σωματική και γνωστική λειτουργία. Στην παρούσα εργασία εξετάζεται πώς μπορούν να αντιμετωπιστούν οι αλλαγές που εμφανίζονται στην τρίτη ηλικία σε σχέση με τη μυϊκή μάζα, τον ύπνο και την γνωστική λειτουργία, με θεραπείες χορήγησης αυξητικής ορμόνης.

Λέξεις-κλειδιά: αυξητική ορμόνη, τρίτη ηλικία, ορμονοθεραπεία.

Abstract

Growth hormone (GH) plays an important role in adulthood, contributing to the maintenance of lean body mass and bone density, promoting lipolysis, thereby reducing visceral fat, and regulating carbohydrate metabolism, cardiovascular function, aerobic exercise capacity and cognitive function. With advancing age, GH production declines, along with physical and functional alterations similar to those of the young adult growth hormone deficiency syndrome (AGHD). However, the extent to which the decline in growth hormone affects age-related changes has not been elucidated. Several short-term studies aimed at increasing GH in older adults with a variety of interventions, including exercise, GH administration, or GH secretagogue therapy, have shown consistent results in improving body composition, but inconsistent results in physical and cognitive function. This thesis examines how the changes that occur in old age in relation to muscle mass, sleep and cognitive function can be treated with growth hormone treatments.

Keywords: *growth hormone, old age, hormone therapy.*

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	3
Περίληψη.....	4
Abstract	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ (GH)	10
1.1 Βιοχημική δομή και ρύθμιση αυξητικής ορμόνης	10
1.2 Ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες	13
1.3 Φυσιολογικές επιδράσεις αυξητικής ορμόνης.....	14
1.3.1 Ανάπτυξη οστικής επιμήκυνσης	15
1.3.2 Μεταβολικές επιδράσεις	16
1.4 Ανισορροπία στον άξονα GH/IGF-I	18
1.5 Θεραπεία με αυξητική ορμόνη	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗΝ ΕΚΚΡΙΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ (GH).....	21
2.1 Αυξητική ορμόνη (GH) και ηλικία.....	21
2.2 Δυννητικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στη μείωση έκκρισης της αυξητικής ορμόνης (GH) με την ηλικία.....	24
2.3 Μείωση της αυξητικής ορμόνης (GH) στην τρίτη ηλικία: ομοιότητες και διαφορές με την ανεπάρκεια GH των ενηλίκων	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ	34
3.1 Θεραπεία σε φυσιολογική γήρανση.....	34
3.1.1 Επιδράσεις της θεραπείας GH στη λειτουργική απόδοση και τη μυϊκή δύναμη	35
3.1.2 Επιδράσεις της θεραπείας GH στη γνωστική λειτουργία, τον ύπνο και τη διάθεση	38
3.1.3 Συνδυαστικές παρεμβάσεις με αυξητική ορμόνη και στεροειδή του φύλου	39
3.1.4 Αυξητική ορμόνη και άσκηση	40
3.1.5 Παρενέργειες της θεραπείας με GH	41
3.2 Ορμόνη απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης (GHRH) και Εκκριταγωγά της αυξητικής ορμόνης (GHS).....	43
3.2.1 Ορμόνη απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης (GHRH)	43
3.2.2 Μιμητικά γκρελίνης και εκκριταγωγά αυξητικής ορμόνης (GHS)	46
3.3 Επιδράσεις της θεραπείας με αυξητική ορμόνη (GH) σε ηλικιωμένους	50
3.3.1 Θεραπεία με GH κατά της γήρανσης.....	50
3.3.2 Θεραπεία με ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη	52
3.3.3 Θεραπεία με GH και μακροζωία	56

ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	60
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	63
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	65

Λίστα Εικόνων

Εικόνα 1 Αυξητική ορμόνη (GH).....	12
Εικόνα 2 Μοτίβα έκκρισης GH σε νεότερες και μεγαλύτερες γυναίκες και άνδρες.....	22
Εικόνα 3 Αλλαγές στον ορό IGF-I με την αύξηση της ηλικίας	23
Εικόνα 4 Κύρια συστατικά του νευρορυθμιστικού συστήματος GH.....	25
Εικόνα 5 Μείωση της κατά προσέγγιση μέγιστης σχετικής μεταβολής της GH ως απόκριση στο IV bolus της γκρελίνης και της GHRH στους ηλικιωμένους ενήλικες σε σύγκριση με τους νεαρούς άνδρες	29
Εικόνα 6 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε συμμετέχοντες που έλαβαν αυξητική ορμόνη έναντι αυτών που δεν έλαβαν θεραπεία	38

Λίστα Πινάκων

Πίνακας 1 Φυσιολογικές επιδράσεις της αυξητικής ορμόνης σε διαφορετικούς ιστούς .	17
Πίνακας 2 Χαρακτηριστικά της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης ενηλίκων.....	31

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με την πάροδο του χρόνου, αρχίζει να παρατηρείται μείωση της λειτουργίας των συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού που διατηρούν την καλή υγεία και ευεξία. Συγκεκριμένα, παρατηρείται σταδιακή μείωση της μυϊκής μάζας και ισχύος και της αερόβιας ικανότητας. Καθώς η μυϊκή μάζα μειώνεται, μειώνεται προοδευτικά και η μυϊκή ισχύς, με συνέπεια να μεγαλώνει ο κίνδυνος πτώσεων και οι επιπλοκές τους, ενώ όταν χάνεται η φυσική λειτουργική ικανότητα του ατόμου προκαλούνται αυξημένες δυσκολίες στην αυτόνομη διαβίωσή του.

Επίσης, σε ηλικιωμένα άτομα παρατηρείται συχνά κακός ύπνος ή αϋπνία, χειροτερεύοντας την ποιότητα ζωής τους και τη λήψη αποφάσεων σχετικά με την υγειονομική τους φροντίδα και περίθαλψη. Αυτό συχνά οδηγεί σε υπερβολική φαρμακευτική αγωγή και καταστολή των ηλικιωμένων, με τα πολυάριθμα πιθανά επακόλουθα προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αλλά και η γνωστική λειτουργία μειώνεται επηρεάζοντας την ικανότητα ενός ηλικιωμένου να λειτουργεί ανεξάρτητα.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που θα μπορούσαν τουλάχιστον να σταθεροποιήσουν ή ενδεχομένως να βελτιώσουν τη λειτουργική ικανότητα, την ποιότητα του ύπνου και τη γνωστική λειτουργία, έχουν θεωρητικά τη δυνατότητα να παρατείνουν την ικανότητα ενός ηλικιωμένου να ζει ανεξάρτητα και να αυξάνει το ενδιαφέρον του για τη ζωή.

Μια τέτοια παρέμβαση μπορεί να είναι η διέγερση της υποφυσιακής έκκρισης της Αυξητικής Ορμόνης (GH) μέσω του εκλυτικού – διεγερτικού παράγοντα GHRH.

Η εργασία αυτή, πρόκειται να εξετάσει τα δεδομένα που σχετίζονται με τις παραπάνω ορμόνες. Θα αναφερθούν επίσης αποτελέσματα από μελέτες, που ολοκληρώθηκαν πρόσφατα, με σκοπό να διερευνηθεί η επίδραση της θεραπείας με GHRH στη σύσταση σώματος, τη λειτουργική κατάσταση, τον ύπνο και τη γνωστική λειτουργία υγιών

ηλικιωμένων ανδρών και γυναικών. Επιδιώκεται με την ολοκλήρωση της μελέτης αυτής, να εμπλουτιστεί η υπάρχουσα γνώση αναφορικά με το υπό διερεύνηση θέμα, να εντοπιστούν τυχόν κενά και ελλείψεις και να δοθεί ώθηση για περαιτέρω μελέτη και έρευνα στον τομέα αυτό.

Η εργασία αποτελείται από τρία κεφάλαια.

Το πρώτο κεφάλαιο, επικεντρώνεται στην αυξητική ορμόνη. Εξετάζεται η βιοχημική δομή και ρύθμισή της και παρουσιάζονται ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες. Ακόμη, αναφέρονται οι φυσιολογικές επιδράσεις της αυξητικής ορμόνης, η ανισορροπία στον άξονα GH/IGF-I και γίνεται μια σύντομη αναφορά στη θεραπεία με αυξητική ορμόνη.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, εξετάζεται η έκκριση της αυξητικής ορμόνης σε συνάρτηση με την ηλικία. Αναφέρονται δυνητικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στη μείωση της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης με την ηλικία και παρουσιάζονται οι ομοιότητες και οι διαφορές της μείωσης της αυξητικής ορμόνης στην τρίτη ηλικία με την ανεπάρκειά της στους ενήλικες.

Το τρίτο κεφάλαιο, αναφέρεται στη θεραπεία με χορήγηση αυξητικής ορμόνης στην τρίτη ηλικία. Εξετάζονται οι επιδράσεις της θεραπείας με GH στη μυϊκή δύναμη και στη λειτουργική απόδοση, τον ύπνο και τη γνωστική ικανότητα των ηλικιωμένων. Επίσης, παρουσιάζονται συνδυαστικές παρεμβάσεις με GH και στεροειδή του φύλου, εξετάζεται η αυξητική ορμόνη σε συνάρτηση με την άσκηση ενώ αναφέρονται και οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της θεραπείας με χορήγηση αυξητικής ορμόνης. Τέλος γίνεται λόγος για την ορμόνη απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης (GHRH) και τα εκκριταγωγά της αυξητικής ορμόνης (GHS).

Η εργασία ολοκληρώνεται με τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την ως άνω μελέτη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ (GH)

Οι μελέτες σχετικά με την αυξητική ορμόνη (GH) άρχισαν από το 1886, όταν ο Pierre Marie έκανε λόγο για μια ουσία που προέρχεται από την υπόφυση και είναι άμεσα συνδεδεμένη με την ανάπτυξη, περιγράφοντας την κατάσταση της ακρομεγαλίας ή μεγαλακρίας (τα άκρα και το πρόσωπο δεν αναπτύσσονται φυσιολογικά) (Tidblad, 2022).

Λίγα χρόνια αργότερα, το 1909, επινοήθηκε ο όρος «ορμόνη της ανάπτυξης» από τον Harvey Cushing και έγιναν περισσότερα γνωστά για την συσχέτιση των διαταραχών της υπόφυσης με καταστάσεις όπως η ακρομεγαλία και ο γιγαντισμός (Cushing, 1912). Στα τέλη της δεκαετίας του 1950, ξεκίνησε η θεραπεία με ανθρώπινη αυξητική ορμόνη (GH) και η ανασυνδυασμένη μορφή χρησιμοποιείται από τα μέσα της δεκαετίας του 1980 (Ranke & Wit, 2018).

Το 1970, οι γνώσεις σχετικά με την GH αυξήθηκαν και αναγνωρίστηκε η βιοχημική της δομή. Στα τέλη της δεκαετίας αυτής και στις αρχές της επόμενης, πραγματοποιήθηκε κλωνοποίηση του γονιδίου της αυξητικής ορμόνης και αναπτύχθηκε η συνθετική παραγωγή της, με τη χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (Ranke & Wit, 2018).

1.1 Βιοχημική δομή και ρύθμιση αυξητικής ορμόνης

Το γονίδιο της αυξητικής ορμόνης συμπεριλαμβάνεται σε μια ομάδα με παρόμοια γονίδια, που σχετίζονται με την ανθρώπινη ανάπτυξη. Βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 17 και εκφράζεται στα σωματοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης (Chen, Liao, Smith, Barrera-Saldaña, Gelinas & Seeburg, 1989).

Η κύρια μορφή της αυξητικής ορμόνης (GH) περιλαμβάνει 191 αμινοξέα σε ένα πολυπεπτίδιο μονής αλυσίδας, με μοριακό βάρος 22-kilodalton. Τα κύρια δομικά χαρακτηριστικά της, είναι:

- τέσσερις άλφα-έλικες,
- ένας υδρόφοβος πυρήνας,
- δύο δισουλφιδικοί δεσμοί κυστήνης.

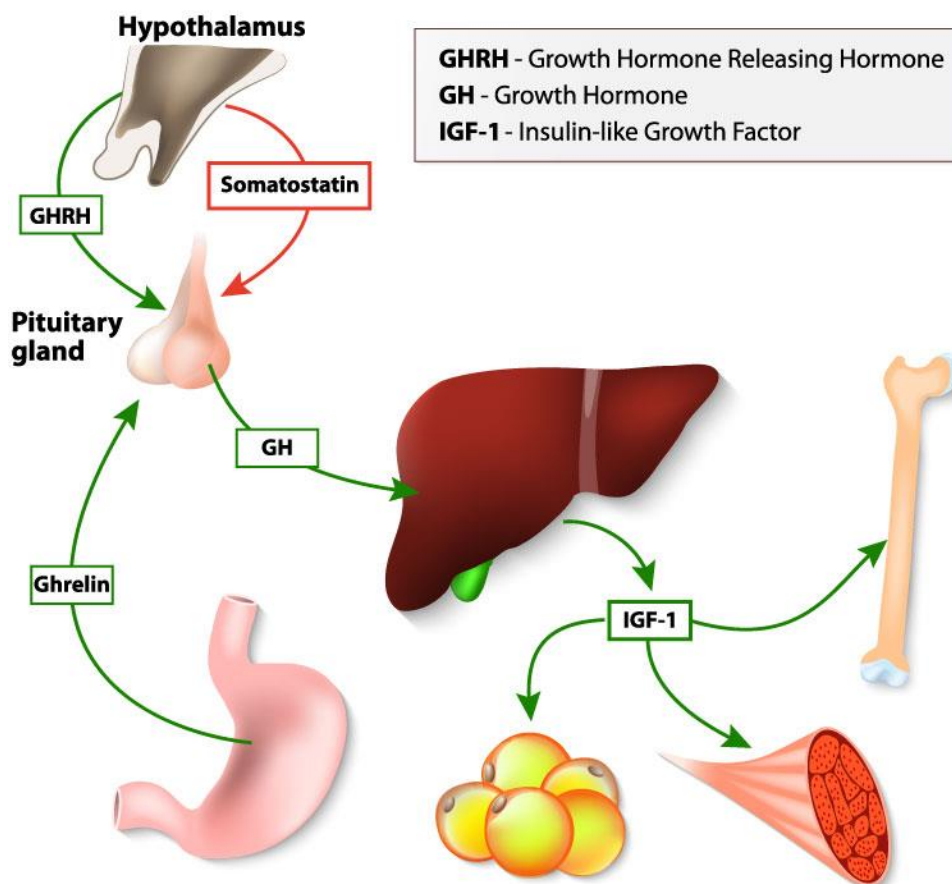
Το μοτίβο παλμικής έκκρισης της GH εμφανίζεται κυρίως τη νύχτα, με μέγιστες κορυφές λίγο μετά την πρώτη έναρξη του ύπνου βραδέων κυμάτων. Η παλμική αυτή έκκριση ελέγχεται υποθαλαμικά από το διεγερτικό πεπτίδιο της ορμόνης που απελευθερώνει GH και το ανασταλτικό αντίστοιχο, της σωματοστατίνης (Hartman, Veldhuis & Thorner, 1993). Ένα άλλο σημαντικό διεγερτικό πεπτίδιο, η γκρελίνη, έχει βρεθεί ότι διεγείρει άμεσα και έμμεσα την απελευθέρωση GH μέσω της ορμόνης απελευθέρωσης GH και της σωματοστατίνης (Khatib, Gaidhane, Gaidhane, Khatib, Simkhada, Gode & Zahiruddin, 2014).

Ακόμη, η ρύθμιση της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης επηρεάζεται και από τον αυξητικό παράγοντα I, που μεσολαβεί στις φυσιολογικές της επιδράσεις, ο οποίος μοιάζει με ινσουλίνη (IGF-I) και λειτουργεί ανασταλτικά στην έκκριση GH. Αυτό το κάνει τόσο άμεσα στο επίπεδο της υπόφυσης όσο και έμμεσα, επηρεάζοντας την ορμόνη απελευθέρωσης της GH και τη σηματοδότηση της σωματοστατίνης σε υποθαλαμικό επίπεδο.

Ο σύνθετος τρόπος με τον οποίο ρυθμίζεται η απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες, όπως:

- α) περιβαλλοντικούς – ατομικούς: άγχος, υπογλυκαιμία, άσκηση, ηλικία, παχυσαρκία
- β) ορμονικούς: λεπτίνη, στεροειδή του φύλου, γλυκοκορτικοειδή (Mazziotti & Giustina, 2013).

Η GH επιδρά ενδοκυτταρικά αρχικά από τη σύνδεση με τον υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας, τον υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης και ενεργοποιώντας ακολούθως τους κυτταροπλασματικούς μετατροπείς σήματος και τον ενεργοποιητή πρωτεϊνών μεταγραφής (STATs). Στη συνέχεια, η μετατόπιση των ενεργοποιημένων STAT στον κυτταρικό πυρήνα, προάγει τη μεταγραφή αρκετών γονιδίων-στόχων GH, που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και τον μεταβολισμό (Dehkhoda, Lee, Medina & Brooks, 2018). Στην εικόνα 1 απεικονίζεται η αυξητική ορμόνη (GH).



Εικόνα 1 Αυξητική ορμόνη (GH)

1.2 Ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες

Η μελέτη των Salmon και Daughaday (1990), διατύπωσε την υπόθεση της σωματομεδίνης (IGF-I), υποστηρίζοντας ότι οι επιδράσεις της GH επηρεάζονταν από κάποιους άλλους κυκλοφορούντες παράγοντες. Αυτή η αρχική υπόθεση τροποποιήθηκε από ευρήματα μεταγενέστερων μελετών και αναδείχθηκε μια σχέση πιο περίπλοκη όπου η GH επιδρά έμμεσα, μέσω της σωματομεδίνης C (IGF-I) και άμεσα σε διαφορετικούς ιστούς, ανεξάρτητους από IGF-I (Kaplan & Cohen, 2007).

Τα πεπτίδια IGF-I και IGF-II είναι εξελικτικές συντηρημένες πρωτεΐνες, που η καθεμία έχει 70 και 67 αμινοξέα αντίστοιχα. Η σημασία τους είναι καθοριστική για να ρυθμιστεί ο μεταβολισμός και η ανάπτυξη σε κύτταρα πολλών τύπων (Kaplan & Cohen, 2007).

Η παραγωγή του μεγαλύτερου μέρους του IGF-I στην κυκλοφορία, γίνεται στο ήπαρ. Ωστόσο, σχεδόν όλοι οι ιστοί του σώματος μπορούν να παράγουν IGF-I, υποδεικνύοντας τη σημαντική αυτοκρινή και παρακρινή ικανότητα του παράγοντα αυτού, πέραν των ενδοκρινικών ιδιοτήτων του (Kaplan & Cohen, 2007).

Ο IGF-II είναι πρωτίστως σημαντικός για την προγεννητική ανάπτυξη. Ωστόσο, έχουν προκύψει στοιχεία σχετικά με τις μεταγεννητικές επιδράσεις του στην ανάπτυξη και τον μεταβολισμό και τις σχέσεις του με την παχυσαρκία, τον διαβήτη τύπου 2 και τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Kadakia & Josefson, 2016).

Στην κυκλοφορία και στους ιστούς, τα πιο πολλά μόρια IGF είναι συνδεδεμένα με μια από τις έξι πρωτεΐνες δέσμησης (IGFBPs 1-6) και έχουν τη δυνατότητα:

- αποτροπής της αποικοδόμησης των IGF,
- ρύθμισης της δράσης τους,
- διευκόλυνσης της μεταφοράς,
- επίδρασης στον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των κυττάρων (Allard & Duan, 2018).

Η IGFBP-3 είναι η πρωτεΐνη δέσμευσης που βρίσκεται σε αφθονία και συγγενεύει περισσότερο με την IGF-I. Οι IGF-I, IGFBP-3, έχουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη του ανθρώπου. Επίσης, ελέγχονται από την έκκριση αυξητικής ορμόνης.

Η ηπατική παραγωγή του IGF-I ελέγχεται, σε μεγάλο βαθμό, από την έκκριση GH, ενώ σημαντική επίδραση ασκούν η διατροφή και τα επίπεδα ινσουλίνης. Αυτό συμβαίνει επειδή η ινσουλίνη επηρεάζει την επαγόμενη από την GH παραγωγή IGF-Ι, διεγείροντας τη μεταγραφή του ηπατικού υποδοχέα GH και μετατοπίζοντας τον υποδοχέα GH στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων (Leung, Doyle, Ballesteros, Waters & Ho, 2000). Καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, τα επίπεδα IGF-I ποικίλλουν. Την περίοδο της εφηβείας παρατηρούνται τα πιο υψηλά επίπεδα, λόγω της διέγερσης της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης από τα στεροειδή του φύλου και της ρύθμισης των περιφερειακών της δράσεων, αυξάνοντας ως αποτέλεσμα τη σύνθεση IGF-I (Meinhardt & Ho, 2006).

1.3 Φυσιολογικές επιδράσεις αυξητικής ορμόνης

Οι φυσιολογικές επιδράσεις της GH είναι πολλές, άμεσες (μέσω του υποδοχέα της) και έμμεσες (μέσω της αλληλεπίδρασης με άλλες ορμόνες). Οι δύο κύριες επιδράσεις αφορούν:

- α) την ανάπτυξη της επιμήκυνσης των οστών και
- β) τις επιπτώσεις στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπιδίων.

1.3.1 Ανάπτυξη οστικής επιμήκυνσης

Η ανθρώπινη ανάπτυξη μπορεί να χωριστεί σε εμβρυϊκή, βρεφική, παιδική και εφηβική φάση. Σε κάθε φάση, διαδραματίζουν ρόλο, σε διαφορετικό βαθμό, ποικίλοι παράγοντες: γενετικοί, ορμονικοί, διατροφή, σωματική κατάσταση, ψυχολογική κ.α.

Κατά την εμβρυϊκή φάση, πρωταρχικός είναι ο ρόλος των δράσεων του IGF-I, IGF-II και της ινσουλίνης. Επιπλέον, άλλοι σημαντικοί παράγοντες είναι η υγεία της μητέρας και η διατροφή της, το μέγεθος της μήτρας και η λειτουργία του πλακούντα (Gicquel & Le Bouc, 2006). Μεγάλο ρόλο παίζει στην ενδομήτρια ανάπτυξη, η ανεπάρκεια IGF-I. Αργότερα, στη βρεφική ηλικία, ο ρόλος της GH γίνεται προοδευτικά πιο σημαντικός και η σημασία του συνεχίζει να αυξάνεται κατά την παιδική και εφηβική ηλικία.

Κατά τη διάρκεια της ζωής, αρκετοί αυξητικοί παράγοντες και ορμόνες διαδραματίζουν μεγάλο ρόλο στην ανάπτυξη του ανθρώπου. Κάποιοι απ' αυτούς είναι τα στεροειδή του φύλου, τα ανδρογόνα, η θυρεοειδικές ορμόνες, οι αυξητικοί παράγοντες ινοβλαστών, το C-νατριουρητικό πεπτίδιο (Nilsson, Marino, De Luca, Phillip, & Baron, 2005).

Οι επιδράσεις, για την οστική ανάπτυξη, της GH και του IGF-I θεωρείται ότι επιτυγχάνονται με έναν αριθμό μηχανισμών, όπως:

- η στρατολόγηση προγονικών κυττάρων,
- η αυξημένη κυτταρική διαίρεση στη ζώνη ηρεμίας και την πολλαπλασιαστική ζώνη,
- ο αυξημένος όγκος χονδροκυττάρων στην υπερτροφική ζώνη,
- η διέγερση της ενδοχονδρικής οστεοποίησης (Nilsson et al., 2005).

Ως συνέπεια των παραπάνω μηχανισμών, τα οστά επιμηκύνονται.

1.3.2 Μεταβολικές επιδράσεις

Η αυξητική ορμόνη επιδρά στην ανάπτυξη της οστικής επιμήκυνσης, όπως παρουσιάστηκε παραπάνω, αλλά έχει εξίσου σημαντική επίδραση και στον μεταβολισμό των λιπιδίων, των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών του σώματος (Møller, & Jørgensen, 2009). Με διάφορους τρόπους επιδρά σε διάφορους ιστούς, είτε άμεσα είτε έμμεσα, κυρίως όμως μέσα από τις αλληλεπιδράσεις της με την ινσουλίνη και τον IGF-I.

Από εξελικτική άποψη, η GH διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ενεργειακού καυσίμου που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια διαφορετικών διατροφικών καταστάσεων, αποφεύγοντας τη χρήση υδατανθράκων και πρωτεϊνών προς τη χρήση κυρίως λιπιδίων. Συνοπτικά η αυξητική ορμόνη λειτουργεί ενισχυτικά της κατακράτησης αζώτου και της σύνθεσης πρωτεϊνών κατά τη διατροφή, μεταβάλλοντας συγχρόνως το ενεργειακό υπόστρωμα από τη χρήση γλυκόζης και πρωτεΐνης στη λιπόλυση κατά τη διάρκεια της νηστείας (Bergan, Kittilson, & Sheridan, 2015).

Οι μηχανισμοί με τους οποίους προκαλείται από την αυξητική ορμόνη αντίσταση στην ινσουλίνη, είναι πολλοί. Οι κυριότεροι είναι:

- αυξάνεται η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης,
- μειώνεται η πρόσληψη γλυκόζης στον μυϊκό ιστό,
- επηρεάζεται η σηματοδότηση της ινσουλίνης.

Επομένως, η αυξητική ορμόνη επιδρά στην ηπατική αλλά και την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Σε περιπτώσεις ατόμων με σοβαρή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, έχει παρατηρηθεί εκδήλωση διάφορων μεταβολικών χαρακτηριστικών, τα οποία μπορούν να κυμανθούν από τη διαταραγμένη σωματική σύσταση (εξαιτίας της μειωμένης λιπόλυσης και του μειωμένου αναβολισμού πρωτεϊνών) έως τη μειωμένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης και

την αυξημένη περιφερική πρόσληψη γλυκόζης (εξαιτίας της αυξημένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη) (Husbands, Ong, Gilbert, Wass, & Dunger, 2001).

Οι κύριες φυσιολογικές επιδράσεις του συστήματος GH/IGF-I σε διαφορετικούς ιστούς συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Φυσιολογικές επιδράσεις της αυξητικής ορμόνης σε διαφορετικούς ιστούς

Ιστοί-στόχοι	Κύρια επίδραση	Μηχανισμός
Οστό/πλάκα ανάπτυξης	Προωθεί τη διαμήκη ανάπτυξη των οστών Ρυθμίζει την αναδιαμόρφωση των οστών	Διέγερση προγονικών κυττάρων χονδροκυττάρων και πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση προχονδροκυττάρων μέσω διέγερσης συστηματικής και τοπικής σύνθεσης IGF-I, καθώς και με μηχανισμούς ανεξάρτητους από IGF. Διέγερση πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των οστεοβλαστών και, μαζί με τον IGF-I, στρατολόγηση και δραστηριότητα οστεοκλαστών.
Ήπαρ	Αυξάνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης Μειώνει την ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη Αυξάνει την πρόσληψη τριγλυκεριδίων	Διέγερση της γλυκογονόλυσης και (σε κάποιο βαθμό) της γλυκονεογένεσης καθώς και αυξημένη ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη. Μείωση του υποδοχέα ινσουλίνης και εξασθένηση της μετά τον υποδοχέα σηματοδότησης ινσουλίνης Διέγερση της δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης
Λιπώδης ιστός	Αυξάνει τη λιπόλυση Μειώνει την πρόσληψη γλυκόζης	Διέγερση της ορμονοευαίσθητης λιπάσης, κυρίως στον σπλαχνικό λιπώδη ιστό και σε κάποιο βαθμό στον υποδόριο λιπώδη ιστό. Μείωση του μεταφορέα γλυκόζης-1.
Σκελετικοί μύες	Μειώνει τη χρήση γλυκόζης Αυξάνει τη χρήση λιπιδίων	Μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης και οξείδωση γλυκόζης. Ανοδική ρύθμιση των λιποπρωτεϊνών και της έκφρασης FOXO1 που οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη λιπιδίων και σύνθεση τριγλυκεριδίων

	Διαταράσσει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης	Μείωση των επιπέδων υποδοχέα ινσουλίνης και IRS-1 με αναστολή της οδού IRS/PI3K και επαγωγή αντίστασης στην ινσουλίνη λόγω αυξημένων επιπέδων ελεύθερων λιπαρών οξέων.
Πάγκρεας	Αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης	Διέγερση του πολλαπλασιασμού των β- κυττάρων και της έκκρισης ινσουλίνης.

1.4 Ανισορροπία στον άξονα GH/IGF-I

Για την φυσιολογική ανάπτυξη και την επίτευξη ενός ισορροπημένου μεταβολισμού, η αυξητική ορμόνη δεν θα πρέπει να βρίσκεται σε υπερβολικό αλλά ούτε και σε ανεπαρκή βαθμό, δεδομένης της φυσιολογίας της και των αλληλεπιδράσεών της με τους κεντρικούς αναπτυξιακούς και μεταβολικούς μηχανισμούς.

Στην ακρομεγαλία, οι ασθενείς έχουν χρόνια αυξημένα και μη ρυθμισμένα επίπεδα GH, λόγω ενός όγκου της υπόφυσης που παράγει GH. Ως συνέπεια, το άτομο υπεραναπτύσσεται σωματικά, μειώνεται η ανοχή στη γλυκόζη και αυξάνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη, αναπτύσσεται μεταβολική και καρδιαγγειακή νοσηρότητα και αυξάνεται ο κίνδυνος ορθοκολικού όγκου (Colao, Ferone, Marzullo & Lombardi, 2004). Ακόμη, σε αυτές τις περιπτώσεις αυξάνεται ο κίνδυνος υπέρτασης, μυοκαρδιοπάθειας και διαβήτη τύπου 2. Επίσης, έχει παρατηρηθεί αλλοίωση των αγγείων σε ασθενείς με ακρομεγαλία, που σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα αυξητικής ορμόνης κατά την έναρξη της νόσου, αυξάνοντας τον κίνδυνο να αναπτυχθούν ανευρύσματα, (Manara, Maffei, Citton, Rizzati, Bommarito, Ermani & Martini, 2011).

Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς με σύνδρομο Laron έχει παρατηρηθεί ότι η δραστηριότητα στον άξονα GH/IGF-I είναι μειωμένη. Η σηματοδότηση αυξητικής ορμόνης είναι εξασθενημένη, λόγω μεταλλάξεων στον υποδοχέα GH και αυτό έχει ως αποτέλεσμα πολύ χαμηλά επίπεδα κυκλοφορούντος IGF-I. Παρατηρούνται παρόμοια

κλινικά χαρακτηριστικά με εκείνα στην περίπτωση της σοβαρής ανεπάρκειας GH. Τα κυριότερα από αυτά είναι το κοντό ανάστημα, η έντονη παχυσαρκία και ένας συγκεκριμένος φαινότυπος προσώπου (Laron & Kauli, 2016). Όμως, στους ασθενείς με σύνδρομο Laron, παρόλο που η παχυσαρκία είναι αυξημένη, παρατηρείται μικρότερη πιθανότητα να εμφανιστεί διαβήτης τύπου 2, εμφανίζεται πιο χαμηλή συγκέντρωση ινσουλίνης και γλυκόζης, καθώς και μικρότερη αντίσταση στην ινσουλίνη (Guevara-Aguirre, Procel, Guevara, Guevara-Aguirre, Rosado & Teran, 2016).

Βάσει των ευρημάτων διάφορων ερευνών, φαίνεται πως η χαμηλή δραστηριότητα στον άξονα GH/IGF-I λειτουργεί προστατευτικά για τον καρκίνο. Μια μελέτη του 2007 (Shevah & Laron, 2007), δεν έδειξε κακοήθειες σε 222 ασθενείς ηλικίας 3-78 ετών με συγγενή ανεπάρκεια IGF-I αλλά έχουν αναφερθεί και άλλες παρόμοιες παρατηρήσεις (Guevara-Aguirre, Balasubramanian, Guevara-Aguirre, Wei, Madia, Cheng & Longo, 2011). Μια μεγάλη συστηματική ανασκόπηση ανέφερε συσχέτιση μεταξύ υψηλότερων επιπέδων IGF-I και IGFBP-3 και αυξημένου κινδύνου ορισμένων μορφών καρκίνου (Renehan, Zwahlen, Minder, T O'Dwyer, Shalet & Egger, 2004).

1.5 Θεραπεία με αυξητική ορμόνη

Η θεραπεία με GH αρχικά εφαρμοζόταν αποκλειστικά για τις πιο σοβαρές περιπτώσεις ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης. Στην πορεία των χρόνων (από το 1980 και εξής), καθώς άρχισε να παράγεται ανασυνδυασμένη ανθρώπινη αυξητική ορμόνη, επεκτάθηκε το φάσμα εφαρμογής της θεραπείας με GH και σε άτομα με λιγότερο σοβαρή ανεπάρκεια GH αλλά και με άλλες ενδείξεις θεραπείας.

Στις κύριες ενδείξεις για θεραπεία με αυξητική ορμόνη, περιλαμβάνεται ένας αυξανόμενος αριθμός από καταστάσεις, όπου η ελλιπής ενδογενής έκκριση GH δεν

αποτελεί τον κύριο λόγο για το κοντό ανάστημα στην παιδική ηλικία. Τέτοιες καταστάσεις είναι το σύνδρομο Turner, η νεφρική ανεπάρκεια, το ιδιοπαθές βραχύ ανάστημα κ.α.

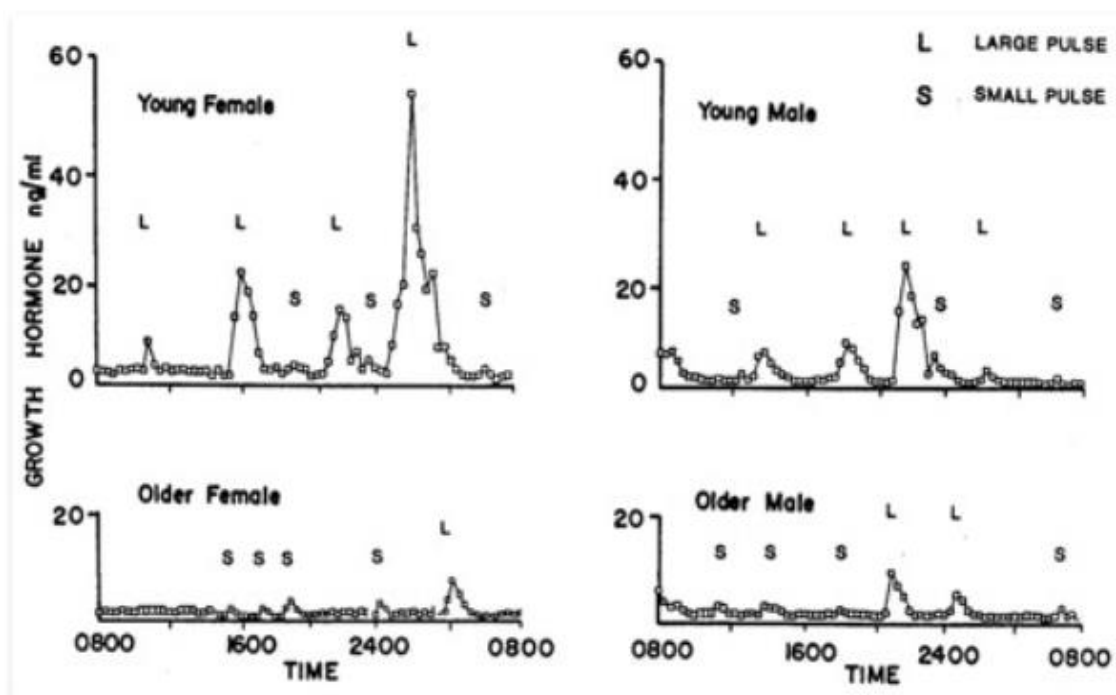
Όλες αυτές είναι καταστάσεις στις οποίες η μειωμένη ανάπτυξη είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό, αλλά δεν αποδίδεται σε ελαττώματα στον άξονα GH/IGF-I. Επεκτείνονται όμως οι ενδείξεις για αυστηρή και υπο έλεγχο θεραπεία υποκατάστασης με σκοπό την αύξηση του ύψους για αυτές τις ομάδες ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗΝ ΕΚΚΡΙΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ (GH)

2.1 Αυξητική ορμόνη (GH) και ηλικία

Οι τροφικές ορμόνες που αυξάνονται κατά την εφηβεία, συμπεριλαμβανομένων των στεροειδών του φύλου και της αυξητικής ορμόνης (GH), έχουν δραματικές επιπτώσεις στη σύνθεση και τη μυϊκή δύναμη του σώματος. Η αύξησή τους στην έναρξη της ενήλικης ζωής και έπειτα η σταδιακή τους μείωση, οδηγεί σε μείωση της μυϊκής μάζας και της αερόβιας ικανότητας και σε αύξηση του κοιλιακού λίπους (Anawalt & Merriam, 2001).

Από την ηλικία των 30 και μετά, η έκκριση της αυξητικής ορμόνης αρχίζει να μειώνεται σταδιακά (15% περίπου για κάθε επόμενη δεκαετία). Ολοκληρωμένες μετρήσεις της ημερήσιας έκκρισης GH καταδεικνύουν ότι η έκκριση κορυφώνεται στην εφηβεία, σε περίπου 150 $\mu\text{g/kg}$ ημέρα, και στη συνέχεια μειώνεται σε περίπου 25 $\mu\text{g/kg/ημέρα}$ μέχρι την ηλικία των 55 ετών (Hersch & Merriam, 2008). Η μείωση της έκκρισης GH προκύπτει από μια αξιοσημείωτη μείωση στο πλάτος του παλμού GH, με πολύ μικρή μόνο αλλαγή στη συχνότητα παλμού (Ho, Evans, Blizzard, Veldhuis, Merriam, Samojlik & Thorner, 1987). Χαρακτηριστικό της διαδικασίας αυτής είναι ότι δεν υπάρχει ρυθμός GH ημέρας-νύχτας, καθώς δεν υπάρχουν παλμοί GH (οι οποίοι συνδέονται με τον νυχτερινό ύπνο), όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.



Εικόνα 2 Μοτίβα έκκρισης GH σε νεότερες και μεγαλύτερες γυναίκες και άνδρες

Πηγή. Ho et al., 1987

L = μεγάλοι παλμοί GH

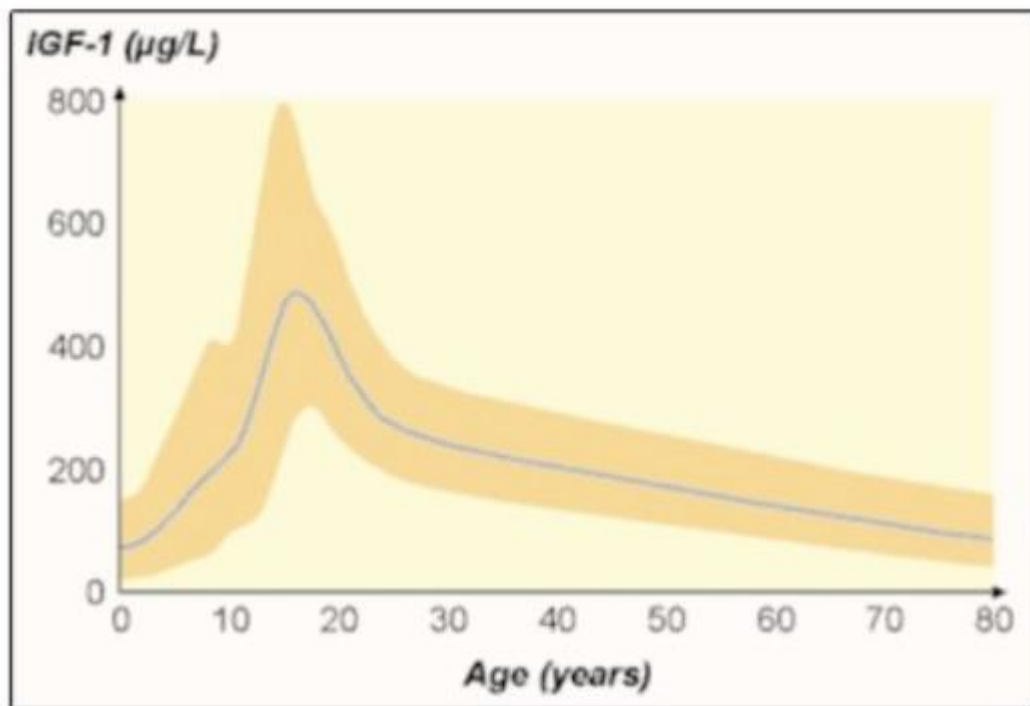
S = μικροί παλμοί GH

Η Εικόνα 2, δείχνει πως η μείωση της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την ηλικία και στα δύο φύλα. Το ίδιο ισχύει και για την απώλεια της νυχτερινής ενίσχυσης της έκκρισης της ορμόνης, που παρατηρείται κατά τη διάρκεια του βαθύ ύπνου (ύπνος αργών κυμάτων). Αυτή η μείωση οφείλεται κυρίως στη μείωση του πλάτους του παλμού GH, με μικρή αλλαγή στη συχνότητα του παλμού (Ho et al., 1987).

Η πρωτεΐνη που δεσμεύει την αυξητική ορμόνη μειώνεται από την ηλικία των 60 ετών, αυξάνοντας θεωρητικά την ποσότητα της βιοδιαθέσιμης αυξητικής ορμόνης (Maheshwari, Sharma, Baumann, 1996). Αυτή η μείωση θεωρείται ότι είναι παράλληλη με τη μείωση των υποδοχέων της αυξητικής ορμόνης που συμβαίνει με την ηλικία. Αν και ο ύπνος αργών κυμάτων μειώνεται με την ηλικία, οι περισσότερες μελέτες που

χορηγούσαν αυξητική ορμόνη (GH) ή ορμόνη απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης (GHRH) σε ηλικιωμένους δεν τον βελτίωσαν. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η μείωση της GH που σχετίζεται με την ηλικία δεν προκαλεί μειωμένο ύπνο αργών κυμάτων, αν και μπορεί να ισχύει το αντίστροφο (Steiger, 2003).

Τα κυκλοφορούντα επίπεδα της σωματομεδίνης C (IGF-1), του κύριου μεσολαβητή για τις τροφικές επιδράσεις της αυξητικής ορμόνης, μειώνονται επίσης με την ηλικία, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 3 (Juul, Bang, Hertel, Main, Dalgaard, Jørgensen & Skakkebaek, 1994).



Εικόνα 3 Αλλαγές στον ορό IGF-I με την αύξηση της ηλικίας

Πηγή. Juul et al., 1994

Η παραγωγή του μεγαλύτερου μέρους του κυκλοφορούντος IGF-I γίνεται στο ήπαρ και ελέγχεται από την αυξητική ορμόνη. Το γεγονός ότι σε συνάρτηση με την ηλικία μειώνεται η παραγωγή IGF-I, φαίνεται ότι προκύπτει ως συνέπεια της μείωσης της

αυξητικής ορμόνης. Στην πραγματικότητα, μελέτες θεραπείας υποκατάστασης GH σε ασθενείς με διαταραχές της υπόφυσης και μελέτες δόσης-απόκρισης, καταδεικνύουν μείωση της δόσης GH που είναι απαραίτητη για τη διατήρηση των φυσιολογικών συγκεντρώσεων IGF-I σε ηλικιωμένα άτομα (Jørgensen, Flyvbjerg, Lauritzen, Alberti, Ørskov & Christiansen, 1988), αν και αυτό οφείλεται τουλάχιστον εν μέρει στην υψηλότερη ευαισθησία στις παρενέργειες από την GH και επίσης στο ότι ο στόχος του IGF-1 είναι χαμηλότερος (Møller, Jørgensen, Lauersen, Frystyk, Næraa, Ørskov & Christiansen, 1993).

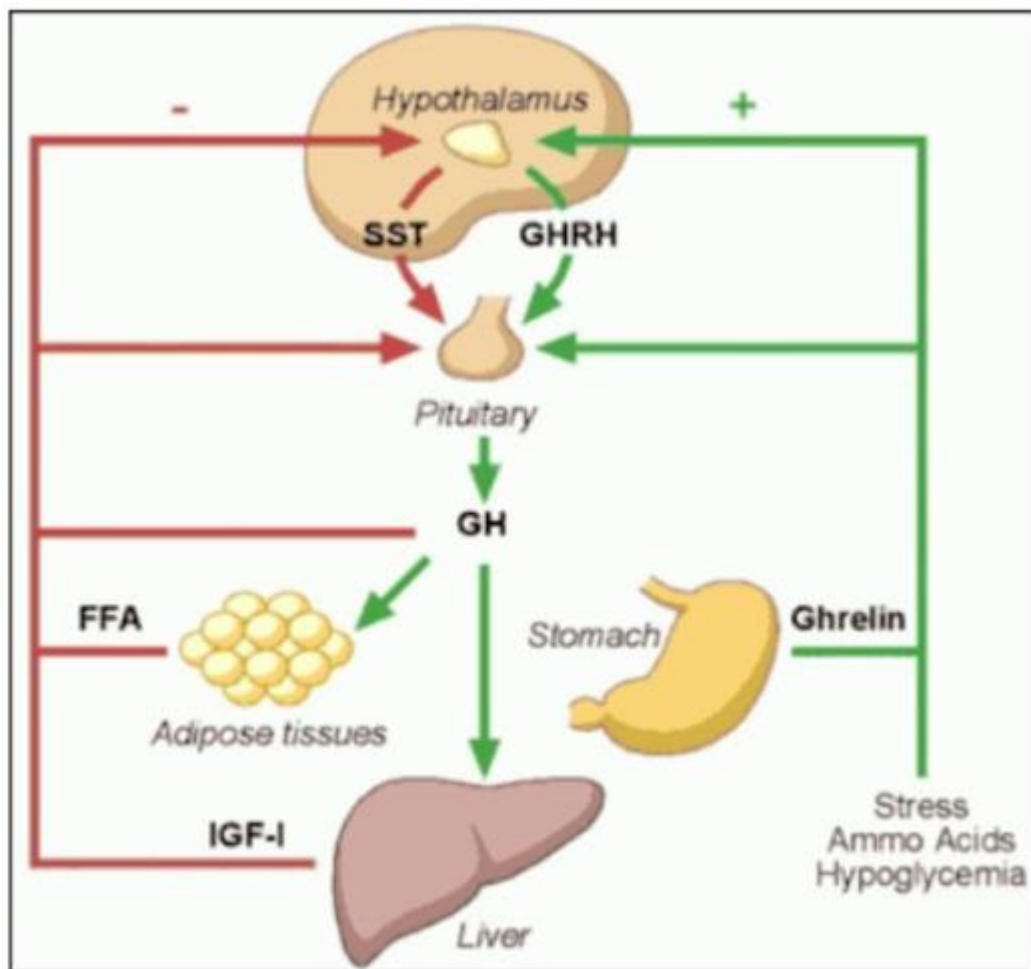
2.2 Δυνητικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στη μείωση έκκρισης της αυξητικής ορμόνης (GH) με την ηλικία

Η GH είναι η πιο άφθονη ορμόνη της υπόφυσης, που αντιπροσωπεύει το 10% του ξηρού βάρους της υπόφυσης (Merriam, Kletke, Barsness, Buchner, Hirth, Moe & Vitiello, 2000). Στην ενήλικη ζωή, ο μεταβολικός της ρόλος είναι σημαντικός, καθώς ρυθμίζει τη σωματική σύνθεση και λειτουργία ως ορμόνη καταμερισμού (Meikle, 2003).

Η GH είναι μια πρωτεΐνη 191 αμινοξέων, της οποίας η έκκριση εξαρτάται από τη διέγερση από τον υποθάλαμο και ρυθμίζεται από τις αποκρίσεις των ιστών.

Τρεις παράγοντες ρυθμίζουν την έκκριση της GH (Veldhuis & Bowers, 2003):

- σωματοστατίνη (SRIF),
- ορμόνη απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης (GHRH),
- γκρελίνη (Εικόνα 4).



Εικόνα 4 Κύρια συστατικά του νευρορυθμιστικού συστήματος GH

Πηγή. Hersch & Merriam, 2008.

Η σωματοστατίνη, μια οικογένεια πεπτιδίων 14 και 28 αμινοξέων, είναι ένας μη ανταγωνιστικός αναστολέας της έκκρισης GH καθώς και άλλων ορμονών. Ρυθμίζει την απόκριση της GH στη GHRH.

Το GHRH, ένα πεπτίδιο 44 αμινοξέων, είναι ο κύριος διεγερτικός παράγοντας για τη σύνθεση και την έκκριση της GH.

Η γκρελίνη είναι ο ενδογενής συνδετικός παράγοντας του υποδοχέα-1a που εκκρίνει την αυξητική ορμόνη (GHSR-1a). Η γκρελίνη εκκρίνεται κυρίως από το στομάχι και

έχει δράση διεγέρσεως της όρεξης εκτός από την επίδρασή της στην έκκριση GH (Hersch & Merriam, 2008).

Η ανταπόκριση των πεπτιδίων αυτών σε ποικίλα ερεθίσματα και αναστολές (π.χ. διατροφή, στρες, ύπνος, άσκηση κ.α.) και η αλληλεπίδρασή τους, οδηγεί στη δημιουργία του φυσιολογικού προτύπου της παλμικής έκκρισης GH (Anawalt & Merriam, 2001).

Οι παλμοί έκκρισης αυξητικής ορμόνης την ημέρα είναι σχεδόν 10, διάρκειας 90 λεπτών και διαστήματος, μεταξύ τους, 2 ωρών. Η μέγιστη εκκριτική δραστηριότητα της GH εμφανίζεται μέσα σε μία ώρα μετά την έναρξη του βαθύ ύπνου (Melmed, 2019). Με το πέρασμα της ηλικίας, παρατηρείται σημαντική μείωση του πλάτους του παλμού της αυξητικής ορμόνης, η οποία πλέον δεν αυξάνεται κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου. Όμως, δεν υπάρχει σημαντική αλλαγή στον αριθμό των παλμών (Ho et al., 1987). Εκτός από τα παραπάνω ερεθίσματα, η τροποποίηση της έκκρισης επηρεάζεται από το φύλο και από την ηλικία (Molitch, Clemmons, Malozowski, Merriam & Vance, 2011). Η αυξητική ορμόνη λειτουργεί διεγερτικά στη σύνθεση του αυξητικού παράγοντα-I που μοιάζει με ινσουλίνη (IGF-I), ο οποίος μεσολαβεί σε πολλές από τις επιδράσεις της GH και είναι ένας ισχυρός αναστολέας της έκκρισης GH (Hersch & Merriam, 2008). Ακόμη, η GH επιδρά άμεσα μέσα από τους υποδοχείς GH που υπάρχουν στην επιφάνεια πολλών τύπων κυττάρων. Ο IGF-I που κυκλοφορεί συντίθεται κυρίως στο ήπαρ, αλλά ο IGF-I παράγεται επίσης τοπικά στους ιστούς στόχους. Η αναστολή της παραγωγής IGF-I μπορεί να δημιουργήσει ένα σύνδρομο σχετικής αντίστασης στην GH, προκαλώντας αυξημένη έκκριση GH με μειωμένα αποτελέσματα GH. Χαρακτηριστικές περιπτώσεις είναι η νηστεία, ο υποσιτισμός και η θεραπεία με οιστρογόνα από το στόμα (Hersch & Merriam, 2008).

Η GH προάγει τη λιπόλυση και αναστέλλει τη λιπογένεση, με αποτέλεσμα την ανακατανομή του λίπους. Αναστέλλει τη μετατροπή της κορτιζόνης στο ενεργό γλυκοκορτικοειδές κορτιζόλη, επιταχύνει τη μετατροπή της L-θυροξίνης στην πιο βιολογικά ενεργή τριωδοθυρονίνη και ασκεί αντινατριουρητικές επιδράσεις (Cummings & Merriam, 2003). Επίσης, επιδρά στη φυσιολογία των οστών, μετά τη διακοπή της γραμμικής τους ανάπτυξης, και είναι αναβολική προς τα οστά και τους μυς. Συμβάλλει στην αύξηση της συνολικής ενεργειακής δαπάνης, διεγείροντας τη σύνθεση πρωτεϊνών και την οξείδωση του λίπους (Cummings & Merriam, 2003). Η GH ενισχύει επίσης την εντερική απορρόφηση ασβεστίου και φωσφορικού, τη δραστηριότητα της βιταμίνης D, την επαναρρόφηση των νεφρικών σωληναριακών φωσφορικών, τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και τη σύνθεση του DNA και του mRNA του προκολλαγόνου στα οστά (Cummings & Merriam, 2003).

Αν και πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν διαμεσολαβούν όλες οι επιδράσεις της γκρελίνης μέσω του GHSR-1a (Chen, Splenser, Guillory, Luo, Mendiratta, Belinova & Garcia, 2015), οι εκκριτικές επιδράσεις της GH απαιτούν την παρουσία του GHSR-1a (Sun, Wang, Zheng & Smith, 2004). Τα επίπεδα ακυλιωμένης γκρελίνης μειώνονται με την ηλικία (Di Francesco, Fantin, Residori, Bissoli, Micciolo, Zivelonghi & Zamboni, 2008). Οι εκκριταγωγοί της αυξητικής ορμόνης (GHS) είναι συνθετικά μόρια που διεγείρουν το GHSR-1a επιδεικνύοντας ισχυρή δραστηριότητα απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης.

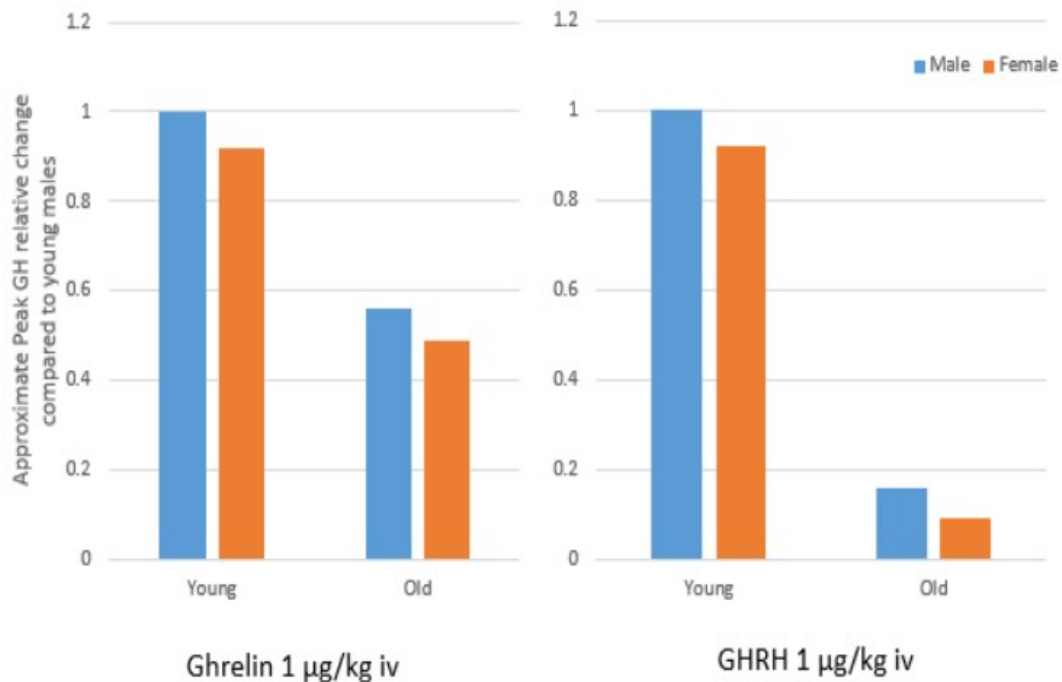
Όπως προαναφέρθηκε, μια ποικιλία ερεθισμάτων και αναστολέων, όπως η άσκηση, ο ύπνος, η πρόσληψη τροφής, το στρες και η σύσταση του σώματος, έχουν επιπτώσεις στους υποθαλαμικούς παράγοντες που ρυθμίζουν την παραγωγή της αυξητικής ορμόνης (GH) (Pavlov, Harman, Merriam, Gelato, & Blackman, 1986). Οι

αλληλεπιδράσεις των παραγόντων αυτών οδηγούν στη δημιουργία των φυσιολογικών προτύπων της παλμικής έκκρισης GH.

Το γεγονός ότι η έκκριση της αυξητικής ορμόνης μειώνεται με το πέρασμα της ηλικίας, εξηγείται από διάφορους μηχανισμούς, όπως:

- μειωμένη έκκριση ορμόνης απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης (GHRH) ή γκρελίνης,
- αύξηση της αναστολής από τη σωματοστατίνη,
- αυξημένη ευαισθησία των σωματοτρόφων κυττάρων στην αναστολή αρνητικής ανάδρασης από τον IGF-I,
- μείωση της ανταπόκρισης της υπόφυσης στην GHRH,
- ανταπόκριση της υπόφυσης και/ή του υποθαλάμου στη γκρελίνη.

Το αν η γερασμένη υπόφυση ανταποκρίνεται φυσιολογικά στο GHRH και τη γκρελίνη δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί πλήρως. Παρόλο που προηγούμενες μελέτες δεν δείχνουν μείωση σχετιζόμενη με την ηλικία στην ανταπόκριση της GH στην GHRH (Pavlov et al., 1986), πιο πρόσφατες αναφορές υποδηλώνουν μια ανεξάρτητη από το φύλο, σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της ανταπόκρισης της GH στην GHRH και τη γκρελίνη (Broglia, Benso, Castiglioni, Gottero, Prodam, Destefanis & Ghigo, 2003), όπως φαίνεται στην Εικόνα 5.



Εικόνα 5 Μείωση της κατά προσέγγιση μέγιστης σχετικής μεταβολής της GH ως απόκριση στο IV bolus της γκρελίνης και της GHRH στους ηλικιωμένους ενήλικες σε σύγκριση με τους νεαρούς άνδρες

Πηγή. Broglio et al., 2003

Δεν υπάρχει αύξηση σχετιζόμενη με την ηλικία στην ευαισθησία της GH στον IGF-1 (Chapman, Hartman, Pezzoli, Harrell, Hintz, Alberti & Thorner, 1997). Όμως, στους ηλικιωμένους μπορεί να υπάρχει σχετική ανεπάρκεια στην έκκριση GHRH και γκρελίνης, και αύξηση στην έκκριση SRIF (Russell-Aulet, Jaffe, DeMott-Friberg & Barkan, 1999).

Η πυκνότητα των υποδοχέων GHRS-1a στον υποθάλαμο μειώνεται με τη γήρανση και αυτό θεωρείται ότι είναι η αιτία για τη μειωμένη απόκριση που σχετίζεται με την ηλικία σε ορισμένα GHS (Ghigo, Arvat, Giordano, Broglio, Gianotti, Maccario & Camanni, 2001). Ακόμη, η ανταπόκριση μιας γερασμένης υπόφυσης σε διάφορα ερεθίσματα (ύπνος, άσκηση κ.α.) είναι μικρότερη.

Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, είναι πολύ πιθανό η σχετιζόμενη με την ηλικία αλλαγή στην έκκριση της GH να είναι πολυπαραγοντική ως προς την αιτιολογία και να προκαλείται από αλλαγές πάνω από το επίπεδο της υπόφυσης (Vitiello, Schwartz, Moe, Mazzone & Merriam, 2022).

2.3 Μείωση της αυξητικής ορμόνης (GH) στην τρίτη ηλικία: ομοιότητες και διαφορές με την ανεπάρκεια GH των ενηλίκων

Αν και δεν υπάρχει τέλειος παραλληλισμός με τη γήρανση, η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης στους ενήλικες (AGHD) είναι η καλύτερα τεκμηριωμένη πηγή πληροφοριών για:

- τη συμπτωματολογία της μειωμένης έκκρισης GH,
- την αποτελεσματικότητα της θεραπείας,
- την επιλογή της καταλληλότερης δοσολογίας για ενήλικες,
- έλεγχο για παρενέργειες και ασφάλεια της υποκατάστασης GH (Ghigo et al., 2001).

Η φυσιολογική γήρανση έχει κάποια χαρακτηριστικά που ομοιάζουν με εκείνα του συνδρόμου AGHD, όπως η μειωμένη μυϊκή και οστική μάζα, η μειωμένη καρδιακή ικανότητα, η αύξηση του σπλαχνικού λίπους, η λέπτυνση του δέρματος και διάφορα γνωστικά και ψυχολογικά προβλήματα (Corpas, Harman & Blackman, 1993).

Στον Πίνακα 2 που ακολουθεί, παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης ενηλίκων.

Πίνακας 2 Χαρακτηριστικά της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης ενηλίκων

• Αυξημένη μάζα λίπους, ιδιαίτερα κοιλιακού λίπους
• Μειωμένη <u>όλπη</u> μάζα σώματος
• Μειωμένη μυϊκή δύναμη
• Μειωμένη καρδιακή ικανότητα
• Μειωμένη απόδοση άσκησης
• Μειωμένη οστική μάζα
• Μειωμένος όγκος RBC (ερυθρών αιμοσφαιρίων)
• <u>Αθηρογενές λιπιδικό προφίλ</u>
• Λεπτό ξηρό δέρμα
• Κακή φλεβική πρόσβαση
• Ψυχοκοινωνικά προβλήματα: ➢ χαμηλή αυτοεκτίμηση ➢ κατάθλιψη ➢ ανησυχία ➢ κούραση και ατονία ➢ διαταραχές ύπνου ➢ συναισθηματική αστάθεια και ανεπαρκής αυτοέλεγχος ➢ κοινωνική απομόνωση.

Παρόλο που οι προαναφερθείσες αλλαγές και το έλλειμμα αυξητικής ορμόνης στην τρίτη ηλικία είναι ηπιότερες σε σύγκριση με τον σύνδρομο AGHD, εξακολουθούν να έχουν κλινική σημασία (Merriam et al., 2008).

Είναι σημαντικό η φυσιολογική μείωση της έκκρισης GH που σχετίζεται με τη γήρανση, να διακρίνεται από το σύνδρομο AGHD. Παρόλο που η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης στην τρίτη ηλικία αποτελεί μια φυσιολογική κατάσταση, δεν συνιστά ασθένεια από μόνη της και επίσης, διαφοροποιείται από το σύνδρομο AGHD. Επιπλέον, η γήρανση από μόνη της, δεν αποτελεί ένδειξη για AGHD (Molitch, Clemmons, Malozowski, Merriam & Vance, 2011).

Οι βιοχημικές εξετάσεις για τη διάγνωση της AGHD είναι ατελείς. Επομένως, ο πιο σημαντικός δείκτης της πιθανότητας ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης είναι το κλινικό πλαίσιο (Merriam & Wyatt, 2006).

Μια αιτία που AGHD αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο είναι η τραυματική εγκεφαλική βλάβη, η οποία μπορεί να προκληθεί χωρίς την ύπαρξη άλλων ανεπαρκειών άλλων ορμονών της πρόσθιας υπόφυσης (Molitch et al., 2011). Γενικά, τα επίπεδα IGF-1 δεν αποτελούν μόνη ένδειξη για τη διάγνωση της AGHD και για αυτό είναι απαραίτητο να γίνουν δοκιμές με τεστ ανοχής ινσουλίνης, τεστ διέγερσης γλυκαγόνης ή με συνδυασμένο τεστ GHRH-αργινίνης (Kargi & Merriam, 2012).

Το GHS και το μιμητικό της γκρελίνης, έχει πρόσφατα εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για τη διάγνωση της AGHD. Πρόκειται για μια διαγνωστική εξέταση για AGHD, που είναι απλή και ασφαλής, παρέχοντας μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με το τεστ ανοχής ινσουλίνης σε ενήλικες (Garcia, Biller, Korbonits, Popovic, Luger, Strasburger & Yuen, 2018). Όμως, ο βαθμός ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της

συγκεκριμένης δοκιμής δεν είναι τεκμηριωμένη σε άτομα άνω των 65 ετών ή σε άτομα με ΔΜΣ >40, καθώς οι πληθυσμοί αυτοί έχουν αποκλεισθεί από τις σχετικές μελέτες (Sonntag, Ramsey & Carter, 2005).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ

3.1 Θεραπεία σε φυσιολογική γήρανση

Ένας μεγάλος όγκος βιβλιογραφίας έχει οδηγήσει σε μια γενική συμφωνία του επιστημονικού κόσμου, ότι η αντικατάσταση ή χορήγηση της GH μπορεί να αναστρέψει πολλές ανωμαλίες σε ασθενείς με AGHD. Ειδικότερα, έχει αναφερθεί πρόσφατα η μείωση της μάζας λίπους, η αύξηση της άλιπης μάζας σώματος, η ενίσχυση της οστικής πυκνότητας, η βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και η βελτίωση της ποιότητας ζωής (Reed, Merriam & Kargi, 2013; Melmed, 2019).

Οι ομοιότητες μεταξύ της συμπτωματολογίας της γήρανσης και της ανεπάρκειας GH ενηλίκων, αν και δεν είναι ακριβείς, έχουν οδηγήσει στο ενδιαφέρον για τη χορήγηση GH απευθείας ή την τόνωση της έκκρισης GH σε ηλικιωμένα άτομα. Όμως, καθώς ο στόχος και το σημείο εκκίνησης σε αυτές τις δύο συνθήκες είναι διαφορετικά, θα είναι διαφορετική και η αποτελεσματικότητα (Kargi & Merriam, 2013). Μέχρι σήμερα, οι μελέτες παρεμβάσεων για την αύξηση της επίδρασης της GH σε ηλικιωμένα άτομα περιλαμβάνουν τη χορήγηση GH, IGF-I, GHRH και μιμητικού γκρελίνης (GHS), είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό μεταξύ τους, με στεροειδή του φύλου ή με άσκηση.

Αφότου αποδείχθηκαν οι επιδράσεις της GH στη AGHD, ξεκίνησε να μελετάται η θεραπεία της GH στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Το 1990, ο Rudman και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι υγιείς άνδρες ηλικίας άνω των 60 ετών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με GH για 6 μήνες, ανταποκρίθηκαν με αύξηση 8,8% στην άλιπη μάζα σώματος, μείωση 14,4% στη μάζα λιπώδους ιστού και 1,6% αύξηση της οστικής πυκνότητας μόνο στη σπονδυλική στήλη (Rudman, Feller, Nagraj, Gergans, Lalitha, Goldberg &

Mattson, 1990). Παρόλο που η οστική πυκνότητα δεν άλλαξε πολύ, ήταν όμως αξιοσημείωτη, δεδομένου ότι η πλειοψηφία των μελετών για την AGHD απαιτούσαν θεραπεία ενός έτους ή παραπάνω, για να φανεί η βελτίωση στην οστική πυκνότητα. Οι αλλαγές στη σύνθεση του σώματος παρέμειναν μετά από ένα χρόνο θεραπείας με αυξητική ορμόνη (Rudman, Feller, Cohn, Shetty, Rudman & Draper, 1991).

Παρόλο που δεν περιλαμβάνονται λειτουργικά μέτρα στην πιο πάνω μελέτη, με τη θεραπεία με GH είναι πιθανή η βελτίωση της μυϊκής δύναμης και της λειτουργικής απόδοσης. Αν και η λειτουργική αποτελεσματικότητα της θεραπείας με GH δεν έχει αποδειχθεί, έχει ξεκινήσει η συνταγογράφησης της σε υγιείς ηλικιωμένους.

Έχοντας αναγνωριστεί η συγκεκριμένη πρακτική παράλληλα με την απουσία επαρκών πληροφοριών, το 1991 ξεκίνησαν μελέτες για τους τροφικούς παράγοντες στη γήρανση. Χρηματοδοτήθηκαν και έκτοτε ολοκληρώθηκαν αρκετές μελέτες για την GH, είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό με στεροειδή του φύλου, IGF-I. Αυτές οι αναφορές γενικά δείχνουν ότι η αντικατάσταση της GH σε ηλικιωμένους φυσιολογικής κατάστασης, μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του IGF-I στο φυσιολογικό εύρος των νεαρών ενηλίκων. Ωστόσο, σε μεταγενέστερες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν πιο χαμηλές δόσεις αυξητικής ορμόνης για να διατηρηθούν στο φυσιολογικό τους εύρος τα επίπεδα IGF-I.

Στη συνέχεια, παρουσιάζονται περιληπτικά τα ευρήματα αυτών των μελετών.

3.1.1 Επιδράσεις της θεραπείας GH στη λειτουργική απόδοση και τη μυϊκή δύναμη

Τα οφέλη της θεραπείας με GH στη σύνθεση του σώματος σε υγιείς ηλικιωμένους είναι αποδεδειγμένα, όμως οι έρευνες για την επίδρασή της στις φυσικές λειτουργικές είναι ασυνεπείς.

Σε μια σχετικά μεγάλη μελέτη, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα 6μηνης θεραπείας με αυξητική ορμόνη με εικονικό φάρμακο σε άνδρες ηλικίας 70 έως 85 ετών, ο Papadakis και οι συνεργάτες του ανέφεραν μείωση 13% στη λιπώδη μάζα και 4% αύξηση στην άλιπη μάζα σώματος στην ομάδα θεραπείας. επιδράσεις σύμφωνες με προηγούμενες μελέτες. Ωστόσο, δεν υπήρξε επίδραση της αυξητικής ορμόνης στη δύναμη ή την αντοχή του γονάτου ή της χειρολαβής (Papadakis, Grady, Black, Tierney, Gooding, Schambelan & Grunfeld, 1996). Στο σημείο αυτό, κρίνεται απαραίτητο να τονιστεί ότι αυτό το αποτέλεσμα που φαινομενικά είναι αρνητικό, μπορεί να υπονομεύεται από την βασική λειτουργική κατάσταση των συμμετεχόντων στην έρευνα, που βρισκόταν κοντά στην κορυφή του εύρους σε πολλές από τις δοκιμές. Ένα τέτοιο «φαινόμενο οροφής» μπορεί να λειτουργήσει ανασταλτικά στο να φανούν περαιτέρω βελτιώσεις με τη θεραπεία με GH.

Η μελέτη των Taaffe και συνεργατών, έδειξε ότι η ικανότητα άσκησης και η δύναμη μπορεί να βελτιωθούν με την προπόνηση, όμως η θεραπεία με GH δεν συνέβαλε σε περαιτέρω αύξηση αυτού του αποτελέσματος (Taaffe, Jin, Vu, Hoffman & Marcus, 1996). Από τότε έχουν ολοκληρωθεί αρκετές άλλες παρόμοιες μελέτες (Liu, Bravata, Olkin, Nayak, Roberts, Garber & Hoffman, 2007). Η διεξαγωγή των μελετών αυτών κράτησε από μισό μέχρι ένα έτος και κάθε μια από αυτές επικεντρώθηκε σε ένα σημείο μόνο. Συνεπώς, τα ευρήματά τους αφορούν μόνο βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα και δεν παρέχουν καθοδήγηση για τις επιδράσεις της GH σε μακροπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα. Αν και έχουν παρατηρηθεί λίγοι μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι, είναι κυρίως ενδεικτικό της απουσίας πληροφοριών και όχι της απόδειξης ασφάλειας.

Διάφορες παρεμβάσεις για τη μυϊκή αδυναμία και τη σαρκοπενία στους ηλικιωμένους, μελετήθηκαν από τον Borst (2004), που οδηγήθηκε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με αυξητική ορμόνη δεν οδηγεί σε αύξηση της δύναμης στους ηλικιωμένους, ενώ η μυϊκή

μάζα και δύναμη μπορεί να αυξηθεί αποτελεσματικότερα με την προπόνηση με αντιστάσεις.

Μια συστηματική ανασκόπηση σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της αυξητικής ορμόνης σε υγιείς ηλικιωμένους, πραγματοποιήθηκε από τον Liu και τους συνεργάτες (Liu et al., 2007). Μετά από μέση διάρκεια θεραπείας 27 εβδομάδων, τα άτομα που έλαβαν GH παρουσίασαν μείωση στη μάζα λίπους κατά 2,1 kg και ίση αύξηση στην άλιπη μάζα σώματος κατά 2,1 kg, χωρίς αλλαγή στο συνολικό βάρος. Αν και τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης δεν άλλαξαν σημαντικά, είχαν πτωτική τάση (0,29 mmol/L). Άλλα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της οστικής πυκνότητας και άλλων επιπέδων λιπιδίων στον ορό, δεν άλλαξαν. Παρά την χορήγηση πιο μεγάλων δόσεων αυξητικής ορμόνης ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, στις γυναίκες που έλαβαν GH δεν παρατηρήθηκε αύξηση της άλιπης μάζας σώματος και η λιπώδης μάζα μειώθηκε μόνο οριακά. Το γεγονός αυτό αποτελεί απόδειξη ότι τα δύο φύλα αποκρίνονται διαφορετικά στη θεραπεία με GH.

Τα άτομα που έλαβαν θεραπευτικά GH είχαν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν οίδημα μαλακών ιστών, αρθραλγίες, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και γυναιομαστία και ήταν κάπως πιο πιθανή η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη και αυξημένης γλυκόζης νηστείας (Liu et al., 2007). Στην Εικόνα 6, παρουσιάζονται αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

Adverse Event	Studies, <i>n</i>	GH-Treated Participants		Non-GH-Treated Participants	
		Mean Proportion (Range), %†	Participants, <i>n</i>	Mean Proportion (Range), %†	Participants, <i>n</i>
Soft tissue edema‡	15	50 (23–89)	194	8 (0–25)	194
Carpal tunnel syndrome‡	16	19 (0–50)	244	1 (0–7)	212
Arthralgia‡	14	21 (0–50)	181	5 (0–25)	186
Gynecomastia§	3	6 (0–12)	95	0 (0–0)	63
New IFG, IGT, or DM	4	22 (6–53)	100	14 (0–25)	69
New DM	4	5 (0–12)	100	1 (0–5)	69

* DM = diabetes mellitus; IFG = impaired fasting glucose; IGT = impaired glucose tolerance.
† Mean proportion weighted by study size.
‡ *P* < 0.001 for comparison between groups.
§ *P* < 0.05 for comparison between groups.

Εικόνα 6 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε συμμετέχοντες που έλαβαν αυξητική ορμόνη έναντι αυτών που δεν έλαβαν θεραπεία

Πηγή. Liu et al., 2007

3.1.2 Επιδράσεις της θεραπείας GH στη γνωστική λειτουργία, τον ύπνο και τη διάθεση

Έρευνες σε τρωκτικά έχουν αποδείξει ότι όταν χορηγείται αυξητική ορμόνη, μπορεί να αυξηθεί η εγκεφαλική αγγείωση και να βελτιωθεί η γνωστική λειτουργία. Όμως, δεν υπάρχουν αντίστοιχα συστηματικά τεστ για τις γνωστικές επιδράσεις της θεραπείας με GH σε ανθρώπους (Ashpole, Sanders, Hodges, Yan & Sonntag, 2015).

Μια δοκιμή θεραπείας με GH σε ασθενείς με σύνδρομο Down, έδειξε αύξηση στην περίμετρο της κεφαλής αλλά καμία επίδραση στη γνωστική απόδοση (Casells & Wisniewski, 1993). Αρχικά, οι πρώτες μελέτες έδειξαν αύξηση του βαθύ ύπνου λόγω της αυξητικής ορμόνης, όμως αυτό δε μπόρεσε να επιβεβαιωθεί από μεταγενέστερες έρευνες, που βρήκαν ότι ο βαθύς ύπνος είναι μειωμένος και κατακερματισμένος (Vitiello et al., 2022).

Ενώ η θεραπεία με GH για την ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης ενηλίκων βελτιώνει τις βαθμολογίες ποιότητας ζωής, δεν υπάρχουν σταθερά συγκρίσιμα δεδομένα για τη φυσιολογική γήρανση.

3.1.3 Συνδυαστικές παρεμβάσεις με αυξητική ορμόνη και στεροειδή του φύλου

Σε μια εξαμήνη μελέτη συμμετείχαν άτομα άνω των 65 ετών και των δύο φύλων, που χρησιμοποιούσαν είτε μόνο GH είτε συνδυαστικά με οιστρογόνα στις γυναίκες και με τεστοστερόνη στους άντρες (Blackman, Sorkin, Münzer, Bellantoni, Busby-Whitehead, Stevens & Harman, 2002). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στις γυναίκες η χορήγηση GH (με ή χωρίς οιστρογόνα) προκάλεσε αύξηση της άλιπης μάζας σώματος. Το ίδιο συνέβη και στους άντρες, ενώ ο συνδυασμός GH και τεστοστερόνης λειτούργησε αθροιστικά. Ακόμη, παρατηρήθηκε μείωση της λιπώδους μάζας στους άντρες, με τη χορήγηση μόνο GH ή μόνο τεστοστερόνης, ενώ με τον συνδυασμό τους η μείωση ήταν πιο μεγάλη. Στις γυναίκες, παρατηρήθηκε μείωση της λιπώδους μάζας με τη χορήγηση GH, ενώ η χορήγηση οιστρογόνων δεν επέφερε κάποια αλλαγή. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της μυϊκής δύναμης των γυναικών, ενώ στους άντρες μόνο μικρή αύξηση, με τον συνδυασμό GH και τεστοστερόνης. Δεν υπήρχαν ενδείξεις ότι η χορήγηση μαζί και στεροειδών του φύλου άλλαξε τη συχνότητα ή τη σοβαρότητα των παρενεργειών που σχετίζονται με την GH (Blackman et al., 2002).

Μια βρετανική μελέτη του 2006, τυχαιοποίησε υγιείς ηλικιωμένους άνδρες σε θεραπεία 6 μηνών με GH, έμπλαστρο τεστοστερόνης (Te) ή συνδυασμό GH και τεστοστερόνης (GHTe) και συνέκρινε τα αποτελέσματα με εικονικό φάρμακο (Giannoulis, Sonksen, Umpleby, Breen, Pentecost, Whyte & Martin, 2006). Στις ομάδες που δόθηκε θεραπεία με GH, η άλιπη μάζα σώματος αυξήθηκε σε παρόμοιο βαθμό, ενώ στη θεραπεία με τεστοστερόνη η παράμετρος αυτή δεν μεταβλήθηκε. Μείωση της μάζας λίπους παρατηρήθηκε μόνο στην ομάδα όπου συνδυάστηκε GH και τεστοστερόνη. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων σε 5 από τα 6 μέτρα μυϊκής δύναμης εκτός από τη δύναμη της κάμψης του γόνατος που βρέθηκε ότι ήταν αυξημένη

στην ομάδα GHTe. Ακόμη, σημειώθηκε βελτίωση της ποιότητας ζωής και στις δύο ομάδες που δόθηκε θεραπεία GH (Giannoulis et al., 2006).

Μια άλλη μελέτη (Sattler, Castaneda-Sceppa, Binder, Schroeder, Wang, Bhasin & Azen, 2009), τυχαιοποίησε άνδρες ηλικίας άνω των 65 ετών που είχαν επίπεδα IGF-I στο κατώτερο τεταρτοκύκλιο του εύρους αναφοράς και οι οποίοι, έλαβαν θεραπεία με τεστοστερόνη σε τρεις ομάδες ημερήσιων δόσεων GH είτε 0, είτε 5 ή 10 mcg/kg. Μετά από 16 εβδομάδες, οι ερευνητές μπόρεσαν να επιδείξουν σημαντικές συνδυαστικές επιδράσεις της θεραπείας με GH, όταν προστέθηκε τεστοστερόνη, σε όλες τις παραμέτρους που μελετήθηκαν, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της συνολικής λιπώδους μάζας και του κορμού, καθώς και της αύξησης της άλιπης μάζας σώματος και της μέγιστης εθελοντικής μυϊκής δύναμης και της αερόβιας αντοχής. Παρατηρήθηκε ακόμη, ότι η συστολική αρτηριακή πίεση αυξήθηκε ελαφρώς, όμως αυτό δε φαίνεται ότι σχετίστηκε με τη θεραπεία GH (Sattler et al., 2009).

3.1.4 Αυξητική ορμόνη και άσκηση

Έχει αποδειχθεί ότι με την τακτική άσκηση αυξάνεται η μυϊκή δύναμη, η άλιπη μάζα σώματος και η αερόβια ικανότητα σε άτομα τρίτης ηλικίας (Pate, Pratt, Blair, Haskell, Macera, Bouchard & Wilmore, 1995).

Γενικά, με την έντονη άσκηση προκαλείται απότομη διέγερση της έκκρισης GH, μια φυσιολογική απόκριση. Η απόκριση της αυξητικής ορμόνης στην άσκηση μειώνεται με τη γήρανση (Kraemer, Häkkinen, Newton, Nindl, Volek, McCormick & Evans, 1999). Το στοιχείο αυτό οδήγησε σε υποθέσεις αναφορικά με τη μεσολάβηση των επιδράσεων της άσκησης στην GH και τον IGF-I. Αν και η άσκηση διεγείρει μια οξεία αύξηση στην έκκριση αυξητικής ορμόνης, η επακόλουθη ολονύκτια έκκριση αυξητικής ορμόνης αναστέλλεται (Nindl, Hymer, Deaver, & Kraemer, 2001). Σε ενήλικες

μεγαλύτερης ηλικίας, ακόμη και η εντατική άσκηση δεν ανεβάζει το επίπεδο IGF-I στον ορό (Vitiello, Wilkinson, Merriam, Moe, Prinz, Ralph & Schwartz, 1997). Συνεπώς, φαίνεται ότι οι επιδράσεις της άσκησης στη μυϊκή μάζα είναι διαφορετικές από εκείνες της GH.

Μελέτες που αξιολογούν τα αποτελέσματα της προσθήκης GH σε σχήματα προοδευτικής προπόνησης με αντίσταση σε ηλικιωμένους ενήλικες, έχουν βρει ελάχιστα έως καθόλου πρόσθετα οφέλη από τη θεραπεία με GH σε μετρήσεις μυϊκής δύναμης ή άλλα μέτρα μυϊκής σύνθεσης, αλλά διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με GH οδήγησε σε μεγαλύτερες μειώσεις στη μάζα λίπους από την προπόνηση με αντίσταση μόνο (Ashpole et al., 2015; Hennessey, Chromiak, DellaVentura, Reinert, Puhl, Kiel & MacLean, 2001).

3.1.5 Παρενέργειες της θεραπείας με GH

Οι παρενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές με θεραπεία με GH σε φυσιολογική γήρανση, θα πρέπει να εκτιμώνται διαφορετικά από εκείνες που παρατηρούνται σε θεραπείες για την ανεπάρκεια GH ενηλίκων. Χρειάζεται να λαμβάνεται υπόψη ότι κάποιες από τις ορμονικές αλλαγές που συμβαίνουν με τη γήρανση είναι πιθανό να αποτελούν προσαρμοστικές αποκρίσεις. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι που μπορεί να υπάρχουν από την αύξηση της GH πάνω από το κατάλληλο φυσιολογικό εύρος για την ηλικία, χρειάζεται να διερευνηθούν περαιτέρω.

Η πιο πιθανή και ανησυχητική ανεπιθύμητη ενέργεια, ειδικά για τα άτομα τρίτης ηλικίας, είναι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου. Παρόλο που δεν έχει οριστικά αποδειχθεί ότι εάν χορηγηθεί αυξητική ορμόνη στο σύνδρομο AGHD μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος κακοήθειας, ωστόσο σε αρκετές περιπτώσεις έχει σημειωθεί ανάπτυξη καρκίνου μετά από θεραπεία με GH (Kargi & Merriam, 2013). Παρόλα αυτά,

η υποκατάσταση με GH δεν σχετίζεται με την εκ νέου ανάπτυξη του όγκου σε ασθενείς με AGHD με όγκους της υπόφυσης (Arnold, Arnold, Marland, Karavitaki & Wass, 2009).

Οι ηλικιωμένοι έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην υποκατάσταση με αυξητική ορμόνη και στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας. Κύρια αιτία των οξείων παρενεργειών είναι οι ορμονικές επιδράσεις της υπερβολικής υποκατάστασης, που είναι δυνατόν όμως να αποφευχθούν εάν αλλάξει η δόση. Ιδιαίτερα οι γυναίκες και τα μεγαλύτερα ή βαρύτερα άτομα είναι πιο ευάλωτα στην ανάπτυξη επιπλοκών (Molitch et al., 2011).

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με την υποκατάσταση της αυξητικής ορμόνης είναι η κατακράτηση υγρών, η αρθραλγία, το περιφερικό οίδημα κ.α. Συχνά παρατηρείται αύξηση των επιπέδων γλυκόζης με την έναρξη της χορήγησης της αυξητικής ορμόνης. Όμως, με τη βελτίωση της σύστασης του σώματος και τη μειωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη, τα επίπεδα αυτά μπορούν να επανέλθουν στο φυσιολογικό.

Άλλες παρενέργειες που έχουν αναφερθεί, αλλά όχι τόσο συχνά όσο οι παραπάνω, είναι η κεφαλαλγία, οι εμβοές κ.α. (Molitch et al., 2011). Επίσης, στους ηλικιωμένους είναι συχνός ο υποθυρεοειδισμός. Η αυξητική ορμόνη μπορεί να προκαλέσει επιτάχυνση της κάθαρσης της θυροξίνης και της μετατροπής της σε τριωδοθυρονίνη. Ως εκ τούτου, μπορούν να προκληθούν διάφορες επιδράσεις σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς που βρίσκονται σε υποκατάσταση των θυρεοειδικών ορμονών.

3.2 Ορμόνη απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης (GHRH) και Εκκριταγωγή της αυξητικής ορμόνης (GHS)

Η GHRH και η GHS διεγείρουν την έκκριση της GH. Δεδομένου ότι οι περισσότερες AGHD προκαλούνται από αλλοιώσεις της υπόφυσης και αυτοί οι ασθενείς, σε αντίθεση με τους υγιείς ηλικιωμένους, δεν ανταποκρίνονται στο GHRH ή στο GHS, υπάρχουν λίγες μελέτες θεραπείας με αυτούς τους παράγοντες.

Θεωρητικά, η θεραπεία με GHRH ή GHS θα πρέπει να οδηγήσει σε πιο φυσιολογική υποκατάσταση της GH, οδηγώντας σε παλμική παρά παρατεταμένη αύξηση της GH και διατηρώντας την ικανότητα για αναστολή της GH με αρνητική ανάδραση αυξάνοντας τον IGF-I. Οι επιδράσεις GHRH και GHS επηρεάζονται από τους ίδιους παράγοντες που ρυθμίζουν την ενδογενή έκκριση GHRH, όπως η αρνητική ανάδραση από τη σωματοστατίνη. Αυτή η κανονική ρύθμιση αρνητικής ανάδρασης αναμένεται να οδηγήσει στη ρύθμιση έναντι της υπερδοσολογίας (Merriam, Schwartz & Vitiello, 2003).

Οι παρενέργειες της θεραπείας με GHRH μοιάζουν με αυτές της θεραπείας με GH, με τη διαφορά ότι είναι ηπιότερες και όχι τόσο συχνές.

3.2.1 Ορμόνη απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης (GHRH)

Υπάρχουν αρκετές δημοσιευμένες δοκιμές θεραπείας GHRH σε φυσιολογική γήρανση (Veldhuis, Patrie, Frick, Weltman & Weltman, 2005; Merriam, Kletke, Barsness, Buchner, Hirth, Moe & Vitiello, 2000).

Οι ημερήσιες ενέσεις GHRH μπορούν να διεγείρουν αυξήσεις της GH και του IGF-I τουλάχιστον στο κατώτερο τμήμα του φυσιολογικού εύρους των νεαρών ενηλίκων (Veldhuis et al., 2005). Σε μια μελέτη 6μηνης θεραπείας με καθημερινές υποδόριες ενέσεις GHRH(1–29)NH₂ πριν από τον ύπνο, μόνη της ή σε συνδυασμό με επίσημη

προετοιμασία, σημειώθηκε αύξηση των επιπέδων IGF-I κατά 35%. Τα άτομα που συμμετείχαν, αύξησαν την άλιπη σωματική μάζα και μείωσαν το σωματικό (κυρίως το σπλαχνικό) λίπος (Arnold et al., 2006). Όμως, με τις ενέσεις GHRH δεν βελτιώθηκε η μυϊκή τους δύναμη ή η αερόβια φυσική τους κατάσταση. Στην ουσία, αυτό που επιβεβαιώθηκε με τη μελέτη αυτή είναι ότι η άσκηση γενικά ωφελεί, αλλά δεν επιδρά στα επίπεδα IGF-I. Συνεπώς, η λειτουργία της GH/GHRH και της άσκησης βασίζονται σε διαφορετικούς μηχανισμούς.

Τα άτομα που έλαβαν GHRH δεν έδειξαν επίσης καμία αλλαγή στις βαθμολογίες σε ένα ολοκληρωμένο τεστ φυσικής λειτουργικής απόδοσης των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής, αλλά υπήρξε σημαντική μείωση στη σωματική λειτουργία στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (Veldhuis et al., 2005).

Ακόμη, σε αυτή τη δοκιμή με GHRH μελετήθηκε η γνωστική λειτουργία και ο ύπνος. Φάνηκε ότι δεν ήταν δυνατή η βελτίωση μετά από χορήγηση του GHRH και ότι, παρόλο που αυξήθηκε η παλμική GH και το IGF-I, ο βαθύς ύπνος δεν επηρεάστηκε. Όμως, η θεραπεία με GHRH έχει σχετιστεί με βελτιώσεις σε πτυχές της «ρευστής» νοημοσύνης (Veldhuis et al., 2005).

Μια μελέτη του 2006, σχετικά με τις επιδράσεις της 6μηνης καθημερινής θεραπείας με οξική σερμορελίνη, ένα ανάλογο GHRH, στη γνωστική λειτουργία 89 ηλικιωμένων ενηλίκων, βρήκε σημαντική βελτίωση σε πολλές γνωστικές αξιολογήσεις, ιδιαίτερα σε αυτές που αφορούν την επίλυση προβλημάτων, την ταχύτητα ψυχοκινητικής επεξεργασίας και τη μνήμη εργασίας, αλλά καμία αλλαγή στα τεστ που αντικατοπτρίζουν την κρυσταλλωμένη νοημοσύνη (Vitiello, Moe, Merriam, Mazzoni, Buchner & Schwartz, 2006). Τα υψηλότερα επίπεδα GH συσχετίστηκαν με υψηλότερες βαθμολογίες IQ απόδοσης της κλίμακας νοημοσύνης ενηλίκων Wechsler και οι μεγαλύτερες αυξήσεις στο IGF-1 σχετίστηκαν με υψηλότερες βαθμολογίες τεστ

λεκτικής ευχέρειας, ενώ το φύλο, η κατάσταση των οιστρογόνων και η αρχική γνωστική λειτουργία δεν αλληλεπιδρούσαν με την επίδραση GHRH στη γνωστική λειτουργία (Vitiello et al., 2006).

Μια πιλοτική μελέτη του 2013 σε 30 ηλικιωμένους ενήλικες στους οποίους χορηγήθηκε ένα σταθεροποιημένο ανάλογο GHRH (tesamorelin) έναντι εικονικού φαρμάκου, χρησιμοποίησε φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού για να εξετάσει τις επιδράσεις των ανασταλτικών και διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (Merriam, Buchner, Prinz, Schwartz & Vitiello, 1997). Μετά από 20 εβδομάδες, τα επίπεδα GABA (Γάμμα-Αμινοβουτυρικό οξύ) αυξήθηκαν σε όλες τις περιοχές του εγκεφάλου, τα επίπεδα N-acetylaspartylglutamate αυξήθηκαν στον ραχιαίο μετωπιαίο φλοιό και τα επίπεδα μυο-ινοσιτόλης (συνδέεται με τη νόσο του Alzheimer) μειώθηκαν στην οπίσθια περιφέρεια, με παρόμοια αποτελέσματα σε ενήλικες με ήπια γνωστική εξασθένηση αλλά και εκείνων με φυσιολογική γνωστική λειτουργία. Οι αλλαγές που σχετίζονται με τη θεραπεία στον IGF-1 ορού συσχετίστηκαν θετικά με τις αλλαγές στο GABA και αρνητικά με τη μυο-ινοσιτόλη. Υπήρξε ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας στη γνωστική λειτουργία ($p = 0,03$), αλλά δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των αλλαγών που σχετίζονται με τη θεραπεία στα νευροχημικά και γνωστικά αποτελέσματα (Merriam et al., 1997).

Μια μελέτη παρακολούθησης 152 ηλικιωμένων ασθενών σε tesamorelin έναντι εικονικού φαρμάκου, περιελάμβανε εκείνους που βρισκόντουσαν σε πρώιμο στάδιο νόσου Alzheimer και ανέλυσε την εκτελεστική λειτουργία, την επεισοδιακή μνήμη, τη διάθεση, τον ύπνο, την ευαισθησία στην ινσουλίνη, την ανοχή στη γλυκόζη, τη σύσταση σώματος και τα επίπεδα IGF-1 (Baker, Barsness, Borson, Merriam, Friedman, Craft & Vitiello, 2012). Το GHRH είχε ευνοϊκή επίδραση στη γνωστική λειτουργία ($P = 0,002$) και στις δύο ομάδες. Οι αυξήσεις στον IGF-I που σχετίζονται με τη θεραπεία

συσχετίστηκαν με υψηλότερες βαθμολογίες σύνθετης αλλαγής στην εκτελεστική λειτουργία ($p = 0,03$). Η οπτική μνήμη, η διάθεση, ο ύπνος, η αιμοσφαιρίνη A1c και οι αποκρίσεις γλυκόζης και ινσουλίνης 2 ωρών στην OGTT, δεν επηρεάστηκαν σε κανέναν από τους δύο πληθυσμούς, αν και η θεραπεία με GHRH συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος νηστείας σε ενήλικες με ήπια γνωστική εξασθένηση. Και στους δύο πληθυσμούς παρατηρήθηκε αύξηση της άλιπης μυϊκής μάζας κατά 3,7% ($p < 0,001$) και μείωση του σωματικού λίπους κατά 7,4% ($p < 0,001$), με τη θεραπεία με GHRH (Baker et al., 2012). Όμως, λόγω της απουσίας δεδομένων σε σχέση με τη λειτουργική κατάσταση, τα αποτελέσματα αυτά δε μπορούν να εκτιμηθούν κλινικά.

Σε μια μη ελεγχόμενη 3μηνη δοκιμή του GHRH(1-44) αμιδίου σε 10 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καταδείχθηκαν αυξήσεις τόσο στα επίπεδα GH όσο και στα επίπεδα IGF-1, καθώς και μειωμένο σπλαχνικό λίπος (Veldhuis et al., 2005). Αυτή η μελέτη ανέφερε επίσης βελτιώσεις από την αρχική τιμή σε επιλεγμένες μετρήσεις λειτουργικής απόδοσης, συμπεριλαμβανομένου του χρονομετρημένου περπατήματος και της αναρρίχησης σκαλοπατιών.

Έτσι, όπως συμβαίνει και με την GH, οι μελέτες για τη θεραπεία υγιών ηλικιωμένων με χορήγηση GHRH έχουν καταλήξει σε συναίνεση σχετικά με τις ορμονικές επιδράσεις και τη σύσταση του σώματος αλλά δεν ισχύει το ίδιο για τις λειτουργικές επιδράσεις.

3.2.2 Μιμητικά γκρελίνης και εκκριταγωγά αυξητικής ορμόνης (GHS)

Η γκρελίνη, ένα οκτανοϋλιωμένο πεπτίδιο 28 αμινοξέων, παράγεται στο στομάχι και αυξάνεται πριν από τα γεύματα και κατά τη διάρκεια της ολονύκτιας νηστείας. Η δράση της γκρελίνης γίνεται στην υπόφυση και σε επίπεδα υποθαλάμου, μέσα από

διαφορετικούς μηχανισμούς από την GHRH. Έτσι, τα αποτελέσματα της γκρελίνης διαφέρουν από εκείνα της GHRH ή της GH. μέσα από ανεξάρτητους και εξαρτημένους από την αυξητική ορμόνη μηχανισμούς, αυξάνεται το σωματικό βάρος των ατόμων (Guillory, Splenser & Garcia, 2013).

Η γκρελίνη επιδρά στην έκκριση αυξητικής ορμόνης, κάτι που σε κάποιον βαθμό εξαρτάται από την παρουσία της GHRH. Η μείωση της έκκρισης GHRH με την πάροδο του χρόνου, μπορεί να αμβλύνει τις επιδράσεις της γκρελίνης. Παρά την διαφοροποίηση των επιδράσεων των δύο αυτών GHS, αυτοί επιδρούν συνεργικά στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης και έτσι, ο συνδυασμός των δύο αυτών ουσιών μπορεί να έχει καλύτερα αποτελέσματα. Ωστόσο, η γκρελίνη είναι πιο ισχυρή από την GHRH στο να προκαλεί έκκριση GH (Broglia et al., 2003). Επίσης, η απόκριση της GH στο GHS μπορεί να ενισχυθεί και από άλλες ουσίες, καταστέλλοντας την έκκριση σωματοστατίνης και ενισχύοντας ενδεχομένως την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Merriam et al., 1997).

Έρευνες έχουν δείξει ότι το GHS επιδρά βραχυπρόθεσμα στην έκκριση GH. Όμως, λίγες έρευνες έχουν εστιάσει στις χρόνιες επιδράσεις στη φυσιολογική γήρανση. Μια μελέτη έδειξε ότι οι χρόνιες επαναλαμβανόμενες ενέσεις ή οι υποδόριες εγχύσεις πεπτιδίου-2 που απελευθερώνει GH (GHRP-2), θα μπορούσαν να διεγείρουν και να διατηρήσουν αυξήσεις στην επεισοδιακή έκκριση GH και να αυξήσουν τα επίπεδα IGF-I (Bowers, Granda, Mohan, Kuipers, Baylink & Veldhuis, 2004).

Τα αποτελέσματα μιας διπλής τυφλής, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο, τροποποιημένης διασταυρούμενης κλινικής δοκιμής του Merck με χορήγηση από του στόματος ενεργού μιμητικού γρελίνης MK-677 σε υγιείς ηλικιωμένους ενήλικες υψηλής λειτουργικότητας δημοσιεύθηκαν το 2008 (Nass, Pezzoli, Oliveri, Patrie, Harrell Clasey & Thorner, 2008). Η καθημερινή χορήγηση του MK-677 αύξησε

σημαντικά τα επίπεδα αυξητικής ορμόνης και IGF-I σε αυτά των υγιών νεαρών ενηλίκων χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μέση μάζα σώματος χωρίς λίπος μειώθηκε στην ομάδα εικονικού φαρμάκου αλλά αυξήθηκε στην ομάδα MK-677. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο κοιλιακό σπλαχνικό λίπος ή στο συνολικό λίπος. Το σωματικό βάρος αυξήθηκε κατά 0,8 kg στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και κατά 2,7 kg στην ομάδα MK-677 ($P = 0,003$). Το επίπεδο γλυκόζης αίματος νηστείας αυξήθηκε κατά μέσο όρο 0,3 mmol/L (5 mg/dL) στην ομάδα MK-677 ($P = 0,015$) και η ευαισθησία στην ινσουλίνη μειώθηκε.

Οι συχνότερες παρενέργειες ήταν ότι αυξήθηκε η όρεξη, όπως και ένα ήπιο οίδημα στα κάτω άκρα, που όμως υποχώρησαν λίγο αργότερα. Τα επίπεδα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) μειώθηκαν στην ομάδα MK-677 σε σχέση με τις βασικές τιμές (αλλαγή, -0,14 mmol/L) (-5,4 mg/dL) $P = 0,026$). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στα επίπεδα ολικής ή υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL. Αλλαγές στην οστική πυκνότητα δείχνοντας αυξημένη οστική ανακατασκευή εμφανίστηκαν σε λήπτες MK-677. Η αυξημένη μάζα χωρίς λιπαρά δεν είχε ως αποτέλεσμα αλλαγές στη μυϊκή δύναμη ή τη λειτουργική απόδοση (Nass et al., 2008). Μια πολυκεντρική δοκιμή του ερευνητικού, με από του στόματος λήψη, GHS της Pfizer, της καπρομορελίνης, σε προ-ασθενείς ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες στρατολόγησε πάνω από 300 άτομα και αρχικά σχεδιάστηκε ως παρέμβαση δύο ετών (White, Petrie, Landschulz, MacLean, Taylor, Lyles & Capromorelin Study Group, 2009). Η απόλυτη άλιπη μάζα σώματος αυξήθηκε σημαντικά, αλλά λόγω της διεγερτικής της όρεξης και της λιπογονικής/αντιλιπολυτικής δράσης των μιμητικών της γκρελίνης, τα άτομα κέρδισαν επίσης βάρος (περίπου 1,5 kg) και αυτό εξασθένησε την επίδραση στο ποσοστό άλιπης μάζας σώματος (White et al., 2009).

Η μελέτη αυτή, είναι μέχρι στιγμής η πιο μεγάλη κλινική δοκιμή της χρόνιας θεραπείας GHS στη γήρανση. Τα αποτελέσματά της ήταν οι αναμενόμενες αυξήσεις στα επίπεδα IGF-I και της συνολικής άλιπης μάζας σώματος, ενώ υπήρχαν και ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τη σωματική λειτουργική απόδοση (White et al., 2009). Λόγω της μικρής διάρκειας της δοκιμής, δεν είναι δυνατή η αξιολόγηση των επιδράσεων σε κλινικά καταληκτικά σημεία (π.χ. πτώσεις). Σε γενικές γραμμές, οι παρενέργειες ήταν ήπιες. Σε αυτές, συμπεριλαμβάνονται και οι αυξήσεις του σακχάρου στο αίμα νηστείας. Είναι ενδιαφέρον ότι υπήρξε μια αυτο-αναφερθείσα επιδείνωση της ποιότητας του ύπνου, αν και δεν πραγματοποιήθηκε επίσημη δοκιμή ύπνου (White et al., 2009). Στη συγκεκριμένη δοκιμή δεν εξετάστηκε ο γνωστικός τομέας. Υπάρχει επίσης ασάφεια για τις αιτίες που τα λειτουργικά αποτελέσματα διαφέρουν στις δύο αυτές δοκιμές, όμως θεωρείται ότι μπορεί να αποτελούν αντανάκλαση των διαφορών των πληθυσμών που συμμετείχαν στη θεραπεία.

Το νέο GHS, anamorelin (αναμορελίνη), βρίσκεται επί του παρόντος υπό κλινική ανάπτυξη για την καρκινική ανορεξία και το σύνδρομο καχεξίας, ένα σύνδρομο που εκδηλώνεται ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης II, 3 ημέρες θεραπείας αύξησαν το σωματικό βάρος και την όρεξη σε αυτούς τους ασθενείς σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Garcia, Friend & Allen, 2013). Πάνω από 3 μήνες θεραπείας, η αναμορελίνη αύξησε το σωματικό βάρος, την άλιπη μάζα σώματος, τη δύναμη λαβής στο χέρι και την ποιότητα ζωής. Η αναμορελίνη αύξησε επίσης τον IGF-1 και την πρωτεΐνη δέσμευσης IGF (IGFBP)-3. Ήταν καλά ανεκτό, αλλά προκάλεσε μια μικρή αύξηση στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης (Garcia, Boccia, Graham, Yan, Duus, Allen, & Friend, 2015).

Ωστόσο, δύο μεγάλες, διεθνείς, τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III σε ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και CACS (ROMANA 1 και 2), δεν έδειξαν βελτιώσεις στη δύναμη της λαβής με αναμορελίνη, παρά την αύξηση του σωματικού βάρους, της λιπώδους μάζας αλλά και της όρεξης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Temel, Abernethy, Currow, Friend, Duus, Yan & Fearon, 2016). Αν και αυτές οι μελέτες δεν περιορίζονταν σε ηλικιωμένους, η μέση ηλικία του πληθυσμού ήταν άνω των 60 ετών σε όλες τις δοκιμές.

3.3 Επιδράσεις της θεραπείας με αυξητική ορμόνη (GH) σε ηλικιωμένους

3.3.1 Θεραπεία με GH κατά της γήρανσης

Δεδομένων των λιποδιαλυτικών και αναβολικών δραστηριοτήτων της, η χορήγηση GH μειώνει το λίπος και αυξάνει την άλιπη μάζα σώματος, συμπεριλαμβανομένης της μάζας των σκελετικών μυών. Μια αναφορά τέτοιων αλλαγών στη σύσταση του σώματος σε ηλικιωμένους άνδρες με χαμηλά επίπεδα IGF-I στο πλάσμα, σε απόκριση σε ενέσεις GH, προσέδρασε τεράστια προσοχή και ευρύ ενδιαφέρον για την ανασυνδυασμένη ανθρώπινη GH ως παράγοντα «αντιγήρανσης» (Rudman et al., 1990).

Συνήθως η γήρανση σχετίζεται με αύξηση της παχυσαρκίας και σταδιακή μείωση της μυϊκής μάζας. Έτσι, οι επιδράσεις της GH στη σύσταση του σώματος έχουν ερμηνευτεί ως αναστροφή σημαντικών συμπτωμάτων γήρανσης. Αυξήσεις στην οστική πυκνότητα σε ορισμένες από τις εξεταζόμενες θέσεις του σκελετού και αυξημένο πάχος δέρματος σε ηλικιωμένους άνδρες που έλαβαν GH, σε συνδυασμό με τα στοιχεία για πολυάριθμα οφέλη της θεραπείας υποκατάστασης με GH σε νεότερα άτομα με

ανεπάρκεια GH (Rosenfalck, Maghsoudi, Fisker, Jørgensen, Christiansen, Hilsted & Madsbad, 2000), βοήθησαν στην αύξηση και διατήρηση του ενδιαφέροντος για τη θεραπεία με GH ως παρέμβαση κατά της γήρανσης.

Άλλες παρενέργειες της θεραπείας με GH έχουν επισημανθεί από διάφορες μελέτες, όπως οίδημα ή/και πόνος των αρθρώσεων, σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα κ.α. (Blackman et al., 2002; Liu et al., 2007). Επίσης, μελέτες έδειξαν ότι η επαγόμενη από την GH αύξηση της μυϊκής μάζας δεν συνοδεύεται από αυξημένη δύναμη (Taaffe et al., 1996).

Εκφράστηκαν επίσης ανησυχίες ότι οι καλά τεκμηριωμένες αντι-ινσουλιναμικές επιδράσεις της GH και ο αντίκτυπος της GH και IGF-1 στην εξέλιξη και, πιθανώς επίσης, στη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασμάτων θα οδηγούσαν σε αυξημένο κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου, διαβήτη και καρκίνου σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με GH (Swerdlow, Cooke, Beckers, Borgström, Butler, Carel & Zandwijken, 2017). Η αξιοσημείωτη μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου και διαβήτη σε άτομα με γενετική αντοχή στην GH, υποστηρίζει την εγκυρότητα αυτών των ανησυχιών.

Μια σημαντική επιπλοκή στην κριτική αξιολόγηση της πιθανής χρησιμότητας της GH ως θεραπεία «αντιγήρανσης», είναι ότι οι υποστηρικτές της συνήθως συγκρίνουν (και συχνά εξισώνουν) τα οφέλη της έγχυσης GH σε υγιή ηλικιωμένα άτομα, στα οποία τα επίπεδα GH εμφανίζουν φυσιολογική, σχετιζόμενη με την ηλικία, μείωση, με τα αποτελέσματα που λαμβάνονται σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με GHD ενηλίκων, δηλαδή μια παθολογική και συχνά απότομη μείωση της έκκρισης της GH με αποτέλεσμα τα επίπεδα να είναι ακατάλληλα χαμηλά για την ηλικία (Blackman et al., 2002; Liu et al., 2007).

Αντίθετα, η θεραπεία με GH μπορεί να είναι πολύ ωφέλιμη σε νεότερα άτομα με GHD που προκύπτει από τραυματική εγκεφαλική βλάβη, θεραπεία όγκων της υπόφυσης ή

άλλες αιτίες (Rosenfalck et al., 2000). Τα οφέλη περιλαμβάνουν μειωμένη παχυσαρκία, αυξημένη μυϊκή μάζα και βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης, τη γενική ευεξία και ορισμένες πτυχές της γνωστικής λειτουργίας.

Η τρέχουσα συναίνεση των ιατρικών επαγγελματιών οργανώσεων και των κυβερνητικών ρυθμιστικών φορέων είναι ότι, ενώ η GHD ενηλίκων είναι έγκυρη ένδειξη για θεραπεία υποκατάστασης με GH, η τρίτη ηλικία χωρίς διαγνώσιμη παθολογία του σωματοτροπικού άξονα δεν είναι (Sattler, 2013). Έτσι, μέχρι να διεξαχθούν περαιτέρω μεγάλες, καλά σχεδιασμένες μελέτες, η συνταγογράφηση GH σε ενδοκρινολογικά φυσιολογικούς μεσήλικες ή ηλικιωμένους με σκοπό την καθυστέρηση ή την αναστροφή της γήρανσης θεωρείται γενικά μάταιη (Perls, Reisman & Olshansky, 2005).

Ένας τομέας που δεν έχει μελετηθεί αρκετά, αναφορικά με την χρήση της αυξητικής ορμόνης κατά της γήρανσης, είναι η πιθανή χρησιμότητα της GH στη θεραπεία της σαρκοπενίας, ενός από τα βασικά συστατικά της αδυναμίας που σχετίζεται με την ηλικία. Ακόμα ένας τομέας που δεν έχει μελετηθεί επαρκώς είναι τα οφέλη που μπορούν να προκύψουν από παρεμβάσεις οι οποίες έχουν στόχο να αυξήσουν την απελευθέρωση ενδογενούς GH (Bartke, 2019).

3.3.2 Θεραπεία με ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη

Η συστηματική ανασκόπηση των Kokshoorn, Biermasz, Roelfsema, Smit, Pereira και Romijn (2011), εξέτασε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη αυξητική ορμόνη (rhGH) σε ηλικιωμένα άτομα με GHD, ερευνώντας μελέτες που ασχολήθηκαν με το θέμα αυτό. Τα ευρήματα των μελετών συνοψίζονται ακολούθως.

- **Επιδράσεις της rhGH σε καρδιαγγειακές και μεταβολικές παραμέτρους**

Οι μελέτες των De Marinis και των συνεργατών (2002) και Franco και συνεργατών (2006), αξιολόγησαν τις επιδράσεις της rhGH στα προφίλ λιπιδίων του πλάσματος. Τα αποτελέσματα των μελετών τους έδειξαν ότι η θεραπεία με rhGH μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) κατά 4-8% και κατά 11-16%, αντίστοιχα. Σε μία άλλη μελέτη (Elgzyri, Castenfors, Hägg, Backman, Thorén & Bramnert, 2004), η rhGH αύξησε την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) μόνο κατά 17%, ενώ τα επίπεδα τριγλυκεριδίων έμειναν ανεπηρέαστα.

Εξετάζοντας τις επιδράσεις της rhGH στο σωματικό βάρος, το ύψος, τον ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος) και τις αναλογίες βάρους/ύψους, οι De Marinis., Mancini, Bernabei, Giampietro, Gentilella και Bianchi (2002) και οι Götherström, Elbornsson, Stibrant-Sunnerhagen, Bengtsson, Johannsson και Svensson (2010), βρήκαν ότι η rhGH δεν επηρέασε τον ΔΜΣ. Βρέθηκε επίσης σημαντική μείωση στην περίμετρο της μέσης (3cm) και στις αναλογίες βάρους/ύψους (Franco, Johannsson, Bengtsson & Svensson, 2006).

Αναφορικά με τις επιδράσεις της θεραπείας με rhGH στην αρτηριακή πίεση, δε βρέθηκαν σαφείς σταθερές επιδράσεις, καθώς η θεραπεία δεν επηρέασε αλλά μόνο μείωσε παροδικά τη συστολική ή τη διαστολική αρτηριακή πίεση (Elgzyri et al., 2004; Franco et al., 2006).

Τέλος, ο Elgzyri και συνεργάτες (2004), χρησιμοποίησαν ένα τεστ άσκησης για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας. Βρέθηκε ότι η θεραπεία με rhGH προκάλεσε μια παροδική αύξηση του καρδιακού ρυθμού σε ηρεμία και σε άσκηση. Γενικά οι καρδιακές δομικές και λειτουργικές παράμετροι δεν επηρεάστηκαν από τη θεραπεία.

- **Επιδράσεις της rhGH στις παραμέτρους των οστών**

Τρεις μελέτες αξιολόγησαν τα αποτελέσματα της θεραπείας με rhGH στον μεταβολισμό των οστών (Fernholm et al., 2000, White, et al., 2005 και Franco et al., 2006).

Η θεραπεία με rhGH δεν επηρέασε την πυκνότητα της οστικής μάζας (BMD). Διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με rhGH αύξησε τα επίπεδα οστεοκαλσίνης και ασβεστίου χωρίς καμία αλλαγή στα επίπεδα PTH (Franco et al., 2006).

Κατά τους White et al, παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία με rhGH μείωσε τα επίπεδα PTH και cAMP στα ούρα, που σχετίζονται με υψηλότερους προσαρμοσμένους δείκτες ανανέωσης του ασβεστίου και των οστών γενικά, υποδεικνύοντας υψηλότερη ευαισθησία του οργάνου-στόχου στην PTH (White et al., 2005).

Τέλος, βρέθηκε ότι η θεραπεία με rhGH προκάλεσε υψηλότερους δείκτες για τον σχηματισμό οστού (ειδική για τα οστά αλκαλική φωσφατάση, οστεοκαλσίνη και καρβοξυτελικό πεπτίδιο προκολλαγόνου I στον ορό) (Fernholm et al., 2000).

Ως προς τη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων όμως δεν έχουν καταγραφεί αποτελέσματα της θεραπείας με rhGH

- **Επιδράσεις της rhGH στην ποιότητα ζωής και τη γνωστική λειτουργία**

Τα αποτελέσματα της θεραπείας με rhGH σε σχέση με την ποιότητα ζωής, αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο AGHDA (ADULT GROWTH HORMONE DEFICIENCY ASSESSMENT) και βρέθηκε ότι η θεραπεία προκάλεσε σημαντικές βελτιώσεις στις βαθμολογίες AGHDA σε όλες τις μελέτες (Koltowska-Häggström, Mattsson & Shalet, 2009; Feldt-Rasmussen, Wilton & Jonsson, 2004; Monson & Jönsson, 2003).

Η γνωστική λειτουργία αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικό πακέτο ψυχομετρικών τεστ (Neurobehavioral Examination-System 2), όμως μετά από ένα έτος θεραπείας με rhGH η γνωστική λειτουργία δεν βελτιώθηκε.

- **Επιδράσεις της rhGH στη μυϊκή δύναμη**

Η μελέτη του Götherström και των συνεργατών (2010), αξιολόγησε τα αποτελέσματα πενταετούς και δεκαετούς θεραπείας με rhGH στη μυϊκή δύναμη. Η θεραπεία με rhGH προκάλεσε μια παροδική βελτίωση μόνο στη δύναμη του καμπτήρα του γονάτου. Ωστόσο, η θεραπεία με rhGH προστατεύει από το μεγαλύτερο μέρος της φυσιολογικής μείωσης της μυϊκής απόδοσης και της νευρομυϊκής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία (Götherström et al., 2010).

- **Δυσμενείς επιδράσεις**

Στη μελέτη των Feldt-Rasmussen et al. (2003), ο αριθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιος για νεότερους και μεγαλύτερους ασθενείς με GHD. Όμως, οι επιδράσεις της θεραπείας στα νεότερα άτομα ήταν πιο δυσμενείς, κάτι που πιθανώς οφείλεται στην κατακράτηση υγρών, ενώ σε μεγαλύτερους ασθενείς (>65 ετών), οι περισσότερες παρενέργειες αφορούσαν αγγειοεγκεφαλικά συμβάντα, νεοπλάσματα και τον μεταβολισμό της γλυκόζης.

Οι Fernholm et al., (2000), ανέφεραν την εμφάνιση παρενεργειών (μυϊκά άλγη, οίδημα ή δυσκαμψία των αρθρώσεων) στο 25% των ασθενών, εξαιτίας μάλλον της κατακράτησης υγρών. Ωστόσο, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχώρησαν από μόνες τους ή μετά από μικρή μείωση της δόσης.

3.3.3 Θεραπεία με GH και μακροζωία

Τα στοιχεία για το ρόλο της σηματοδότησης της GH στον έλεγχο της γήρανσης του ανθρώπου, είναι σε μεγάλο βαθμό έμμεσα και συχνά θεωρούνται αμφιλεγόμενα (Bartke, 2019). Σύμφωνα με τον Samaras (2007), υπάρχουν πολλά παραδείγματα αρνητικής συσχέτισης της μακροζωίας με το ύψος, ένα χαρακτηριστικό που εξαρτάται από την GH. Έχουν αναφερθεί επίσης, περιπτώσεις από υψηλότερα άτομα που ζουν περισσότερο (Perkins, Subramanian, Davey Smith & Özaltin, 2016).

Αναφορές αξιοσημείωτα παρατεταμένης μακροζωίας σε μικροσκοπικά ποντίκια που δεν είχαν GH ή GHR, αύξησαν το ενδιαφέρον για τη γήρανση των ανθρώπων με τα ίδια γενετικά ελαττώματα ή με νανισμό διαφορετικής αιτιολογίας, αλλά λίγες σαφείς απαντήσεις προέκυψαν από αυτές τις μελέτες (He, Morris, Grove, Petrovitch, Ross, Masaki & Willcox, 2014). Παρόλο που ορισμένα άτομα με μεμονωμένη GHD, ως αποτέλεσμα μεταλλάξεων που επηρεάζουν την ορμόνη απελευθέρωσης της GH, με γενετικό υποποφυσισμό (συμπεριλαμβανομένης της GHD) που οφείλεται σε μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας Prop1 ή με αντίσταση GH (σύνδρομο Laron) έφτασαν σε πολύ μεγάλη ηλικία, η μέση μακροζωία δεν φάνηκε να μεταβάλλεται από αυτές τις μεταλλάξεις (Aguilar-Oliveira, Souza, Oliveira, Campos, Oliveira-Neto & Salvatori, 2017).

Σε μια μελέτη, η απομονωμένη GHD συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένη μακροζωία (Besson, Salemi, Gallati, Jenal, Horn, Mullis & Mullis, 2003). Η μειωμένη μακροζωία χαρακτηρίζει επίσης ασθενείς με παθολογικά αυξημένα επίπεδα GH στο σύνδρομο της ακρομεγαλίας (Orme, McNally, Cartwright, Belchetz, & United Kingdom Acromegaly Study Group, 1998). Το σπάνιο σύνδρομο γιγαντισμού με υπερβολική έκκριση GH που ξεκινά πριν από την ωρίμανση, φαίνεται να σχετίζεται με πολύ υψηλό κίνδυνο πρόωμης θνησιμότητας, αν και τα στοιχεία αποτελούνται κυρίως από περιπτωσιολογικές μελέτες

(Ramírez-Rentería, Hernández-Ramírez, Portocarrero-Ortiz, Vargas, Melgar, Espinosa & Mercado, 2016). Ο αυξημένος κίνδυνος διαβήτη, καρδιαγγειακής νόσου και καρκίνου που σχετίζεται με την ακρομεγαλία μοιάζει με τις επιπτώσεις της χρονολογικής ηλικίας στη συχνότητα εμφάνισης αυτών των ασθενειών και, επομένως, θα μπορούσε ίσως να ερμηνευθεί ως ένδειξη επιταχυνόμενης γήρανσης.

Νέα στοιχεία έχουν προκύψει από πρόσφατες μελέτες, αναφορικά με τον ρόλο της αυξητικής ορμόνης στη γήρανση. Η μελέτη μιας μεγάλης ομάδας Αμερικανών ανδρών Ιαπωνικής καταγωγής επιβεβαίωσε προηγούμενες αναφορές αρνητικής συσχέτισης ύψους και μακροζωίας και έδειξε ότι αυτή η συσχέτιση ήταν πιο έντονη την όγδοη και την ένατη δεκαετία της ζωής (He et al., 2014). Είναι σημαντικό ότι αυτή η μελέτη έδειξε επίσης, ότι το ύψος σχετίζεται αρνητικά με το αλληλόμορφο μακροζωίας FOXO3 και σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στο αίμα, τα οποία και τα δύο, έχουν συσχετιστεί μηχανιστικά με τη διαδικασία γήρανσης στον άνθρωπο και σε άλλα είδη.

Λεπτομερής ανάλυση του παλμικού προτύπου της GH, που σχετίζεται με δείγματα ορού που συλλέγονται κάθε 10 λεπτά για 24 ώρες, αποκάλυψε ότι οι απόγονοι μακρόβιων οικογενειών, που έχουν και οι ίδιοι γενετική προδιάθεση για αυξημένη μακροζωία, εκκρίνουν λιγότερη GH από τους συζύγους ή τους συντρόφους τους (Spoel, 2019).

Σε μια διαφορετική ομάδα μακρόβιων ανθρώπων, οι Milman et al. (2014) έδειξαν αρνητική συσχέτιση των επιπέδων του IGF-1 και της επιβίωσης σε μη ηλικιωμένες γυναίκες. Οι Ben-Avraham et al. (2017) ανέφεραν πρόσφατα αυξημένη μακροζωία ανδρών ομόζυγων για μετάλλαξη του υποδοχέα της GH. Τα μειωμένα επίπεδα του IGF-1 στον ορό σε αυτά τα άτομα ήταν συνεπή με μειωμένη σηματοδότηση GH, αλλά, απροσδόκητα, ήταν ψηλότερα από τους άνδρες χωρίς αυτή τη μετάλλαξη.

Οι Tanisawa et al. (2018), προσέγγισαν τη σχέση μεταξύ ανάπτυξης και μακροζωίας συγκρίνοντας τη συχνότητα των αλληλόμορφων που αυξάνουν το ύψος σε μεγάλες ομάδες αιωνόβιων και ατόμων ελέγχου. Αυτή η ενδιαφέρουσα προσέγγιση αφαιρεί ορισμένους σημαντικούς παράγοντες σύγχυσης, όπως η διατροφή και οι παιδικές ασθένειες, που μπορούν να επηρεάσουν το ύψος των ενηλίκων. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των αλληλόμορφων που αυξάνουν το ύψος και της ακραίας μακροζωίας στις Γιαπωνέζες (Tanisawa, Hirose, Arai, Shimokata, Yamada, Kawai & Tanaka, 2018).

Υπάρχουν επίσης σημαντικές ενδείξεις ότι μεταλλάξεις που διαταράσσουν τη σηματοδότηση της GH στους ανθρώπους προσφέρουν σημαντική προστασία από διάφορες ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία. Τις αρχικές αναφορές για τον μειωμένο κίνδυνο καρκίνου σε άτομα με σύνδρομο Laron (γενετική αντίσταση GH) (Laron, 2008), ακολούθησε η απόδειξη ότι τα μέλη μιας μεγάλης κοόρτης νάνων Laron στον Ισημερινό είναι σχεδόν πλήρως προστατευμένα από τον καρκίνο και τον διαβήτη (Guevara-Aguirre et al., 2011).

Πιο πρόσφατα, αυτά τα άτομα αποδείχθηκε επίσης ότι είχαν αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης και αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, παρά το μεγαλύτερο ποσοστό σωματικού λίπους, τη βελτιωμένη γνωστική απόδοση και τα δομικά χαρακτηριστικά του ιππόκαμπου του εγκεφάλου και άλλων περιοχών του εγκεφάλου που μοιάζουν με νεότερους ανεπηρέαστους συγγενείς (Nashiro, Guevara-Aguirre, Braskie, Hafzalla, Velasco, Balasubramanian & Longo, 2017).

Οι Aguiar-Oliveira et al. (2017), ανέφεραν ότι τα άτομα με εξακριβωμένη GHD στη Βραζιλία προστατεύονται αξιοσημείωτα από την αθηροσκλήρωση παρά τα δυσμενή λιπιδαιμικά προφίλ ορού και τη συχνή παχυσαρκία και ότι τείνουν να «γερνούν καλά», όσον αφορά τη φυσική τους κατάσταση.

Η εξήγηση των αποκλίσεων ανάμεσα στα ευρήματα διαφορετικών ομάδων ατόμων με γενετικά ελαττώματα στη σηματοδότηση της GH, δεν είναι εύκολη. Επειδή αυτά τα γενετικά σύνδρομα είναι σπάνια, δε μπορούν να στρατολογηθούν μεγάλες κοορτές, που είναι απαραίτητες για να αναλυθούν κριτικά τα ποσοστά θνησιμότητας, διάμεσης και μέγιστης μακροζωίας. Ο αντίκτυπος των διαφορών γονιδιώματος, τρόπου ζωής και ιατρικής περίθαλψης μεταξύ των εθνικά διαφορετικών και γεωγραφικά απομακρυσμένων πληθυσμών που εξετάστηκαν σε αυτές τις μελέτες θα μπορούσε να προκαλέσει ερωτήματα, αλλά οι εξηγήσεις που βασίζονται σε αυτές τις διαφορές θα βασίζονται, σε αυτό το σημείο, μόνο σε εικασίες (Bartke, 2019).

Επίσης, δεν έχει αποσαφηνιστεί για ποιο λόγο η προστασία από τον καρκίνο, το διαβήτη και την αθηροσκλήρωση στα προσβεβλημένα άτομα δεν σχετίζεται με σαφή αύξηση του προσδόκιμου ζωής (Guevara-Aguirre et al., 2011). Μια σχετικά υψηλή συχνότητα αλκοολισμού και θανάτων από ατυχήματα μεταξύ των ατόμων που είναι ανθεκτικά στην GH, μπορεί να παρέχει τουλάχιστον μερική εξήγηση. Επίσης, υπονοείται ότι το σύνδρομο αυτό μπορεί να αλληλεπιδρά με άλλους παράγοντες, περιβαλλοντικούς, κοινωνικούς, συμπεριφορικούς (Guevara-Aguirre et al., 2011).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι πληροφορίες και τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι στιγμής, αναφορικά με τον ρόλο της αυξητικής ορμόνης στον έλεγχο της γήρανσης του ανθρώπου, διακρίνονται από ασάφεια και περιορισμένο εύρος. Παρόλα αυτά, πιθανότατα, μελλοντικές μελέτες θα παρέχουν ευρήματα που θα συμβάλλουν στην αλλαγή της κατάστασης αυτής.

Οι δράσεις της GH και ο έλεγχος της σωματικής ανάπτυξης έχουν ήδη συσχετιστεί με τη γήρανση και τη μακροζωία σε άλλα θηλαστικά (π.χ. τρωκτικών και σαρκοφάγων). Η GH έχει βασικό ρόλο στον έλεγχο της βιοσύνθεσης του IGF-1 και ασκεί σημαντικές άμεσες και έμμεσες δράσεις στην έκκριση ινσουλίνης και στην ανταπόκριση των ιστών-στόχων στις δράσεις της ινσουλίνης. Ένας σημαντικός ρόλος του IGF-1, της ινσουλίνης και των ομόλογων μορίων στον έλεγχο της μακροζωίας έχει τεκμηριωθεί οριστικά σε οργανισμούς που κυμαίνονται από σκουλήκια και έντομα έως θηλαστικά, και σχετικοί μηχανισμοί επηρεάζουν τη γήρανση της μονοκύτταρης ζύμης. Με βάση αυτές τις πληροφορίες, είναι δύσκολο να φανταστεί κανείς πώς η γήρανση στα πρωτεύοντα ή στους ανθρώπους θα μπορούσε να αποδειχθεί απαλλαγμένη από την επίδραση της σωματοτροπικής σηματοδότησης.

Η αξιοποίηση της υπάρχουσας γνώσης και των έως σήμερα αποκτημένων πληροφοριών, μπορεί να συμβάλλει σημαντικά σε νέες πιθανές παρεμβάσεις κατά της γήρανσης. Η φυσιολογική δράση των ποσοτήτων της GH, που φυσιολογικά εκκρίνεται από την υπόφυση, είναι κρίσιμης σημασίας για την ανάπτυξη και την ωρίμανση και ενισχύει το αναπαραγωγικό δυναμικό, αλλά μπορεί επίσης να περιορίσει το προσδόκιμο ζωής (Bartke, 2019).

Η διαπίστωση των ευεργετικών επιδράσεων του περιορισμού των θερμίδων στη μακροζωία πολλών ειδών και σε σημαντικούς παράγοντες πρόβλεψης του

προσδόκιμου ζωής στους ανθρώπους (Heilbronn, De Jonge, Frisard, DeLany, Larson-Meyer, Rood & Pennington CALERIE Team, 2006), οδηγεί στην πρόταση ότι η λεπτή, μακροπρόθεσμη μείωση της απελευθέρωσης και/ή της δραστηριότητας της GH μπορεί να έχει τη δυνατότητα να επιβραδύνει τη γήρανση, να προστατεύει από ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία και να αυξάνει τη διάρκεια ζωής. Όμως, λόγω των συμπτωμάτων της συγγενούς ή επίκτητης ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης, φαίνεται ότι δε είναι δυνατός ο έλεγχος της καταστολής των δράσεών της στην ενίσχυση της μακροζωίας του ανθρώπου.

Όπως προαναφέρθηκε, τα επίπεδα GH μειώνονται κατά τη γήρανση. Αυτή η φυσιολογική αλλαγή του ενδοκρινικού συστήματος, ίσως συμβάλλει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων επιπτώσεων της γήρανσης τόσο στη σύνθεση του σώματος όσο και σε λειτουργικές αλλαγές, που επηρεάζουν την ευρύτερη ποιότητα ζωής. Παράλληλα, η μείωση των επιπέδων αυξητικής ορμόνης με τη γήρανση, μπορεί να προστατεύσει από την εμφάνιση καρκίνου και άλλων παθήσεων, σχετιζόμενων με την ηλικία. Συμπερασματικά, θεωρείται σχεδόν σίγουρο ότι η θεραπεία υποκατάστασης αυξητικής ορμόνης παρέχει σημαντικά οφέλη, αλλά και παρενέργειες και κινδύνους (Bartke, 2019).

Πιθανολογείται ότι οι μελλοντικές έρευνες θα αναδείξουν τα οφέλη της θεραπείας με χαμηλή δόση αυξητικής ορμόνης σε άτομα με αδυναμία και/ή σαρκοπενία και θα προσδιορίσουν τις αντενδείξεις στη θεραπεία με GH, (π.χ. σε περιπτώσεις γενετικής προδιάθεσης για καρκίνο ή οικογενειακού ιστορικού).

Οι Suh, Atzmon, Cho, Hwang, Liu, Leahy & Cohen (2008), περιέγραψαν μεταλλάξεις του ανθρώπινου υποδοχέα IGF-1 που μειώνουν τις κυτταρικές αποκρίσεις στον IGF-1 και ανέφεραν ότι στις γυναίκες, η αντίσταση στον IGF-1 σχετίζεται με μικρότερο ανάστημα και παρατεταμένη μακροζωία. Αυτά τα σημαντικά ευρήματα παρέχουν τα

ισχυρότερα διαθέσιμα στοιχεία μέχρι σήμερα ότι η μειωμένη σωματοτροπική σηματοδότηση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο προσδόκιμο ζωής στον άνθρωπο (Bartke, 2019).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η γήρανση δεν θεωρείται ασθένεια. Ωστόσο, με το πέρασμα του χρόνου προκαλούνται φυσιολογικά αλλαγές στη σωματική σύσταση και λειτουργικότητα των ατόμων. Το γεγονός ότι η σύσταση του σώματος αλλοιώνεται και η λειτουργική ικανότητα εκπίπτει, έχει ως συνέπεια την αδυναμία του ατόμου και τον περιορισμό της ανεξαρτησίας του. Οι συνέπειες αυτές, θα μπορούσαν ίσως να επιβραδυνθούν μέσω παρεμβάσεων, με στόχο τη διασφάλιση όσο είναι δυνατόν της ανεξάρτητης διαβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Οι αλλοιώσεις στη σωματική σύσταση και η έκπτωση των σωματικών και ψυχολογικών λειτουργιών, που προκύπτουν προοδευτικά με τη γήρανση, σχετίζονται με τη μείωση της έκκρισης GH και επίσης, μοιάζουν με τις αλλαγές που παρατηρούνται σε ενήλικα άτομα με ανεπάρκεια GH. Αυτές οι αλλαγές περιλαμβάνουν μειώσεις της άλιπης μάζας σώματος και της μυϊκής δύναμης και αύξηση του σωματικού λίπους, ιδιαίτερα του σπλαχνικού. Ακόμη, με την ηλικία επιδεινώνεται σταδιακά η γνωστική λειτουργία και η μνήμη του ανθρώπου. Ο βαθύς ύπνος μειώνεται επίσης σημαντικά με την ηλικία, μαζί με μείωση της νυχτερινής έκκρισης αυξητικής ορμόνης και οι διαταραχές ύπνου γίνονται σημαντικό κλινικό πρόβλημα στην τρίτη ηλικία (Rosen, 2000).

Δεν είναι ακόμα γνωστό εάν το γεγονός ότι οι τροφικές ορμόνες (GH, στεροειδή του φύλου) που μειώνονται με τη γήρανση, αποτελεί ένα αντιπροσωπευτικό χαρακτηριστικό μιας προσαρμοστικής ή παθολογικής διαδικασίας. Η γήρανση μπορεί να αντιπροσωπεύει μια ηπιότερη μορφή GHD ενηλίκων, και δεδομένου ότι η υποκατάσταση της GH στην περίπτωση AGHD έχει γνωρίσει επιτυχία, μπορεί να είναι λογικό να υποστηριχθεί ότι η υποκατάσταση ή η διέγερση της GH από GHRH ή GHS

μπορεί να είναι ευεργετική στη γήρανση. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην αυξητική ορμόνη και συνεπώς, μεγαλύτερη ευαισθησία στις παρενέργειες της υποκατάστασης.

Μέχρι στιγμής, δεν είναι ξεκάθαρα τα συμπεράσματα αναφορικά με τις λειτουργικές επιδράσεις των θεραπειών στη φυσιολογική γήρανση, που στόχο έχουν να αυξήσουν τα επίπεδα αυξητικής ορμόνης. Προκειμένου να προσδιοριστούν οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των συμπληρωμάτων GH και GHS, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων ερευνών. Μέχρι αυτό να συμβεί, δεν είναι δυνατός ο σαφής προσδιορισμός των πλεονεκτημάτων της θεραπείας. Οι μελέτες που θα υλοποιηθούν μελλοντικά, θα πρέπει να είναι μακροχρόνιες και να εστιάσουν και σε κλινικά τελικά σημεία (π.χ. πτώσεις, κατάγματα, ποιότητα ζωής κ.α.), ούτως ώστε να καθοριστεί ο ρόλος της θεραπείας GH και GHS στην φυσιολογική γήρανση (Sonksen, 2013).

Με την παρούσα εργασία, διερευνήθηκε η υπάρχουσα γνώση αναφορικά με τον ρόλο της αυξητικής ορμόνης στη μείωση των αλλαγών (μειωμένη μυϊκή δύναμη, κακή ποιότητα ύπνου, εξασθένιση γνωστικής ικανότητας) που συντελούνται κατά την τρίτη ηλικία, επισημαίνοντας τα σημεία εκείνα που χρήζουν περαιτέρω έρευνας, ώστε η θεραπεία με GH να αποφέρει τα προσδοκώμενα αποτελέσματα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aguiar-Oliveira, M. H., Souza, A. H. O., Oliveira, C. R. P., Campos, V. C., Oliveira-Neto, L. A., & Salvatori, R. (2017). The multiple facets of GHRH/GH/IGF-I axis: lessons from lifetime, untreated, isolated GH deficiency due to a GHRH receptor gene mutation. *Eur J Endocrinol*, 177(2), R85-97.
- Allard, J. B., & Duan, C. (2018). IGF-binding proteins: why do they exist and why are there so many?. *Frontiers in endocrinology*, 9, 117.
- Anawalt, B. D., & Merriam, G. R. (2001). Neuroendocrine aging in men: andropause and somatopause. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 30(3), 647-669.
- Arnold, J. R., Arnold, D. F., Marland, A., Karavitaki, N., & Wass, J. A. H. (2009). GH replacement in patients with non-functioning pituitary adenoma (NFA) treated solely by surgery is not associated with increased risk of tumour recurrence. *Clinical endocrinology*, 70(3), 435-438.
- Ashpole, N. M., Sanders, J. E., Hodges, E. L., Yan, H., & Sonntag, W. E. (2015). Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain. *Experimental gerontology*, 68, 76-81.
- Baker, L. D., Barsness, S. M., Borson, S., Merriam, G. R., Friedman, S. D., Craft, S., & Vitiello, M. V. (2012). Effects of growth hormone–releasing hormone on cognitive function in adults with mild cognitive impairment and healthy older adults: results of a controlled trial. *Archives of neurology*, 69(11), 1420-1429.
- Bartke, A. (2019). Growth hormone and aging: updated review. *The World Journal of Men's Health*, 37(1), 19-30.

- Ben-Avraham, D., Govindaraju, D. R., Budagov, T., Fradin, D., Durda, P., Liu, B., ... & Atzmon, G. (2017). The GH receptor exon 3 deletion is a marker of male-specific exceptional longevity associated with increased GH sensitivity and taller stature. *Science advances*, 3(6), e1602025.
- Bergan, H. E., Kittilson, J. D., & Sheridan, M. A. (2015). Nutritional state modulates growth hormone-stimulated lipolysis. *General and comparative endocrinology*, 217, 1-9.
- Besson, A., Salemi, S., Gallati, S., Jenal, A., Horn, R., Mullis, P. S., & Mullis, P. E. (2003). Reduced longevity in untreated patients with isolated growth hormone deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(8), 3664-3667.
- Blackman, M. R., Sorkin, J. D., Münzer, T., Bellantoni, M. F., Busby-Whitehead, J., Stevens, T. E., ... & Harman, S. M. (2002). Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *Jama*, 288(18), 2282-2292.
- Borst, S. E. (2004). Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age and ageing*, 33(6), 548-555.
- Bowers, C. Y., Granda, R., Mohan, S., Kuipers, J., Baylink, D., & Veldhuis, J. D. (2004). Sustained elevation of pulsatile growth hormone (GH) secretion and insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-3 (IGFBP-3), and IGFBP-5 concentrations during 30-day continuous subcutaneous infusion of GH-releasing peptide-2 in older men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(5), 2290-2300.
- Broglio, F., Benso, A., Castiglioni, C., Gottero, C., Prodam, F., Destefanis, S., ... & Ghigo, E. (2003). The endocrine response to ghrelin as a function of gender in

- humans in young and elderly subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(4), 1537-1542.
- Casells, S., & Wisniewski, K. E. (1993). Growth hormone treatment in down's syndrome. *Pediatrics*, 124(1), 158.
- Chapman, I. M., Hartman, M. L., Pezzoli, S. S., Harrell Jr, F. E., Hintz, R. L., Alberti, K. G. M. M., & Thorner, M. O. (1997). Effect of aging on the sensitivity of growth hormone secretion to insulin-like growth factor-I negative feedback. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(9), 2996-3004.
- Chen, E. Y., Liao, Y. C., Smith, D. H., Barrera-Saldaña, H. A., Gelinas, R. E., & Seeburg, P. H. (1989). The human growth hormone locus: nucleotide sequence, biology, and evolution. *Genomics*, 4(4), 479-497.
- Chen, J. A., Splenser, A., Guillory, B., Luo, J., Mendiratta, M., Belinova, B., ... & Garcia, J. M. (2015). Ghrelin prevents tumour-and cisplatin-induced muscle wasting: characterization of multiple mechanisms involved. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 6(2), 132-143.
- Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., & Lombardi, G. (2004). Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine reviews*, 25(1), 102-152.
- Corpas, E., Harman, S. M., & Blackman, M. R. (1993). Human growth hormone and human aging. *Endocrine reviews*, 14(1), 20-39.
- Cummings, D. E., & Merriam, G. R. (2003). Growth hormone therapy in adults. *Annual Review of Medicine*, 54(1), 513-533.
- Cushing, H. (1912). *The pituitary body and its disorders: clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri*. JB Lippincott.

- De Marinis, L., Mancini, A., Bernabei, R., Giampietro, A., Gentilella, R., & Bianchi, A. (2002). GH deficiency syndrome in elderly patients. *Journal of endocrinological investigation (Testo stampato)*, 25(10), 40-41.
- Dehkhoda, F., Lee, C. M., Medina, J., & Brooks, A. J. (2018). The growth hormone receptor: mechanism of receptor activation, cell signaling, and physiological aspects. *Frontiers in endocrinology*, 9, 35.
- Di Francesco, V., Fantin, F., Residori, L., Bissoli, L., Micciolo, R., Zivelonghi, A., ... & Zamboni, M. (2008). Effect of age on the dynamics of acylated ghrelin in fasting conditions and in response to a meal. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(7), 1369-1370.
- Elgzyri, T., Castenfors, J., Hägg, E., Backman, C., Thorén, M., & Bramnert, M. (2004). The effects of GH replacement therapy on cardiac morphology and function, exercise capacity and serum lipids in elderly patients with GH deficiency. *Clinical Endocrinology*, 61(1), 113-122.
- Feldt-Rasmussen, U., Wilton, P., & Jonsson, P. (2004). Aspects of growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults. *Growth Hormone & IGF Research*, 14, 51-58.
- Fernholm, R., Bramnert, M., Hägg, E., Hilding, A., Baylink, D. J., Mohan, S., & Thorén, M. (2000). Growth hormone replacement therapy improves body composition and increases bone metabolism in elderly patients with pituitary disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(11), 4104-4112.
- Franco, C., Johannsson, G., Bengtsson, B. A., & Svensson, J. (2006). Baseline characteristics and effects of growth hormone therapy over two years in younger

- and elderly adults with adult onset GH deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(11), 4408-4414.
- Garcia, J. M., Friend, J., & Allen, S. (2013). Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. *Supportive Care in Cancer*, 21(1), 129-137.
- Garcia, J. M., Boccia, R. V., Graham, C. D., Yan, Y., Duus, E. M., Allen, S., & Friend, J. (2015). Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials. *The lancet oncology*, 16(1), 108-116.
- Garcia, J. M., Biller, B. M., Korbonits, M., Popovic, V., Luger, A., Strasburger, C. J., ... & Yuen, K. C. (2018). Macimorelin as a diagnostic test for adult GH deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(8), 3083-3093.
- Ghigo, E., Arvat, E., Giordano, R., Broglio, F., Gianotti, L., Maccario, M., ... & Camanni, F. (2001). Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. *Endocrine*, 14(1), 87-93.
- Giannoulis, M. G., Sonksen, P. H., Umpleby, M., Breen, L., Pentecost, C., Whyte, M., ... & Martin, F. C. (2006). The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(2), 477-484.
- Gicquel, C., & Le Bouc, Y. (2006). Hormonal regulation of fetal growth. *Hormone Research in Paediatrics*, 65(Suppl. 3), 28-33.
- Götherström, G., Elbornsson, M., Stibrant-Sunnerhagen, K., Bengtsson, B. Å., Johannsson, G., & Svensson, J. (2010). Muscle strength in elderly adults with

- GH deficiency after 10 years of GH replacement. *European Journal of Endocrinology*, 163(2), 207.
- Guevara-Aguirre, J., Balasubramanian, P., Guevara-Aguirre, M., Wei, M., Madia, F., Cheng, C. W., ... & Longo, V. D. (2011). Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Science translational medicine*, 3(70), 70ra13-70ra13.
- Guevara-Aguirre, J., Procel, P., Guevara, C., Guevara-Aguirre, M., Rosado, V., & Teran, E. (2016). Despite higher body fat content, Ecuadorian subjects with Laron syndrome have less insulin resistance and lower incidence of diabetes than their relatives. *Growth Hormone & IGF Research*, 28, 76-78.
- Guillory, B., Splenser, A., & Garcia, J. (2013). The role of ghrelin in anorexia–cachexia syndromes. *Vitamins & Hormones*, 92, 61-106.
- Hartman, M. L., Veldhuis, J. D., & Thorner, M. O. (1993). Normal control of growth hormone secretion. *Hormone Research in Paediatrics*, 40(1-3), 37-47.
- He, Q., Morris, B. J., Grove, J. S., Petrovitch, H., Ross, W., Masaki, K. H., ... & Willcox, B. J. (2014). Shorter men live longer: association of height with longevity and FOXO3 genotype in American men of Japanese ancestry. *PLoS One*, 9(5), e94385.
- Heilbronn, L. K., De Jonge, L., Frisard, M. I., DeLany, J. P., Larson-Meyer, D. E., Rood, J., ... & Pennington CALERIE Team, F. T. (2006). Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *Jama*, 295(13), 1539-1548.
- Hennessey, J. V., Chromiak, J. A., DellaVentura, S., Reinert, S. E., Puhl, J., Kiel, D. P., ... & MacLean, D. B. (2001). Growth hormone administration and exercise

- effects on muscle fiber type and diameter in moderately frail older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(7), 852-858.
- Hersch, E. C., & Merriam, G. R. (2008). Growth hormone (GH)–releasing hormone and GH secretagogues in normal aging: Fountain of Youth or Pool of Tantalus?. *Clinical interventions in aging*, 3(1), 121.
- Ho, K. Y., Evans, W. S., Blizzard, R. M., Veldhuis, J. D., Merriam, G. R., Samojlik, E., ... & Thorner, M. O. (1987). Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 64(1), 51-58.
- Husbands, S., Ong, K. K., Gilbert, J., Wass, J. A., & Dunger, D. B. (2001). Increased insulin sensitivity in young, growth hormone deficient children. *Clinical endocrinology*, 55(1), 87-92.
- Jørgensen, J. O. L., Flyvbjerg, A., Lauritzen, T., Alberti, K. G. M. M., Ørskov, H., & Christiansen, J. S. (1988). Dose-response studies with biosynthetic human growth hormone (GH) in GH-deficient patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67(1), 36-40.
- Juul, A., Bang, P., Hertel, N. T., Main, K., Dalgaard, P., Jørgensen, K., ... & Skakkebaek, N. E. (1994). Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 78(3), 744-752.
- Kadakia, R., & Josefson, J. (2016). The relationship of insulin-like growth factor 2 to fetal growth and adiposity. *Hormone research in paediatrics*, 85(2), 75-82.

- Kaplan, S. A., & Cohen, P. (2007). The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 92(12), 4529-4535.
- Kargi, A. Y., & Merriam, G. R. (2012). Testing for growth hormone deficiency in adults: doing without growth hormone-releasing hormone. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 19(4), 300-305.
- Kargi, A. Y., & Merriam, G. R. (2013). Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(6), 335-345.
- Khatib, N., Gaidhane, S., Gaidhane, A. M., Khatib, M., Simkhada, P., Gode, D., & Zahiruddin, Q. S. (2014). Ghrelin: ghrelin as a regulatory Peptide in growth hormone secretion. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(8), MC13.
- Kokshoorn, N. E., Biermasz, N. R., Roelfsema, F., Smit, J. W., Pereira, A. M., & Romijn, J. A. (2011). GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*, 164(5), 657-665.
- Koltowska-Häggström, M., Mattsson, A. F., & Shalet, S. M. (2009). Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmacoeconomic evaluations. *European Journal of Endocrinology*, 161(suppl_1), S51-S64.
- Kraemer, W. J., Häkkinen, K., Newton, R. U., Nindl, B. C., Volek, J. S., McCormick, M., ... & Evans, W. J. (1999). Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. *Journal of applied physiology*, 87(3), 982-992.
- Laron, Z. (2008). The GH-IGF1 axis and longevity. The paradigm of IGF1 deficiency. *Hormones*, 7(1), 24-27.

- Laron, Z., & Kauli, R. (2016). Fifty seven years of follow-up of the Israeli cohort of Laron Syndrome patients—From discovery to treatment. *Growth Hormone & IGF Research*, 28, 53-56.
- Leung, K. C., Doyle, N., Ballesteros, M., Waters, M. J., & Ho, K. K. (2000). Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(12), 4712-4720.
- Liu, H., Bravata, D. M., Olkin, I., Nayak, S., Roberts, B., Garber, A. M., & Hoffman, A. R. (2007). Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Annals of internal medicine*, 146(2), 104-115.
- Maheshwari, H, Sharma, L, Baumann, G. (1996). Decline of plasma growth hormone binding protein in old age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(3), 995-997.
- Manara, R., Maffei, P., Citton, V., Rizzati, S., Bommarito, G., Ermani, M., ... & Martini, C. (2011). Increased rate of intracranial saccular aneurysms in acromegaly: an MR angiography study and review of the literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(5), 1292-1300.
- Mazziotti, G., & Giustina, A. (2013). Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(5), 265-276.
- Meikle, A. W. (2003). *Endocrine replacement therapy in clinical practice*. New York: Springer Science+ Business Media.
- Meinhardt, U. J., & Ho, K. K. (2006). Modulation of growth hormone action by sex steroids. *Clinical endocrinology*, 65(4), 413-422.
- Melmed, S. (2019). Pathogenesis and diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *New England Journal of Medicine*, 380(26), 2551-2562.

- Merriam, G. R., Buchner, D. M., Prinz, P. N., Schwartz, R. S., & Vitiello, M. V. (1997). Potential applications of GH secretagogues in the evaluation and treatment of the age-related decline in growth hormone secretion. *Endocrine*, 7(1), 49-52.
- Merriam, G. R., Kletke, M., Barsness, S., Buchner, D., Hirth, V., Moe, K. E., ... & Vitiello, M. V. (2000). Growth hormone-releasing hormone in normal aging: An Update. *Today's Therapeutic Trends*, 18(4), 335-354.
- Merriam, G. R., Schwartz, R. S., & Vitiello, M. V. (2003). Growth hormone-releasing hormone and growth hormone secretagogues in normal aging. *Endocrine*, 22(1), 41-48.
- Merriam, G. R., & Wyatt, F. G. (2006). Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults: current perspectives. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 13(4), 362-368.
- Milman, S., Atzmon, G., Huffman, D. M., Wan, J., Crandall, J. P., Cohen, P., & Barzilai, N. (2014). Low insulin-like growth factor-1 level predicts survival in humans with exceptional longevity. *Aging cell*, 13(4), 769-771.
- Molitch, M. E., Clemmons, D. R., Malozowski, S., Merriam, G. R., & Vance, M. L. (2011). Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(6), 1587-1609.
- Møller, J., Jørgensen, J. O., Lauersen, T., Frystyk, J., Næraa, R. W., Ørskov, H., & Christiansen, J. S. (1993). Growth hormone dose regimens in adult GH deficiency: effects on biochemical growth markers and metabolic parameters. *Clinical endocrinology*, 39(4), 403-408.
- Møller, N., & Jørgensen, J. O. L. (2009). Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocrine reviews*, 30(2), 152-177.

- Monson, J. P., & Jönsson, P. (2003). Aspects of growth hormone (GH) replacement in elderly patients with GH deficiency: data from KIMS. *Hormone Research in Paediatrics*, 60(Suppl. 1), 112-120.
- Nashiro, K., Guevara-Aguirre, J., Braskie, M. N., Hafzalla, G. W., Velasco, R., Balasubramanian, P., ... & Longo, V. D. (2017). Brain structure and function associated with younger adults in growth hormone receptor-deficient humans. *Journal of Neuroscience*, 37(7), 1696-1707.
- Nass, R., Pezzoli, S. S., Oliveri, M. C., Patrie, J. T., Harrell Jr, F. E., Clasey, J. L., ... & Thorner, M. O. (2008). Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 149(9), 601-611.
- Nilsson, O., Marino, R., De Luca, F., Phillip, M., & Baron, J. (2005). Endocrine regulation of the growth plate. *Hormone research in paediatrics*, 64(4), 157-165.
- Nindl, B. C., Hymer, W. C., Deaver, D. R., & Kraemer, W. J. (2001). Growth hormone pulsatility profile characteristics following acute heavy resistance exercise. *Journal of Applied Physiology*, 91(1), 163-172.
- Orme, S. M., McNally, R. J., Cartwright, R. A., Belchetz, P. E., & United Kingdom Acromegaly Study Group. (1998). Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(8), 2730-2734.
- Papadakis, M. A., Grady, D., Black, D., Tierney, M. J., Gooding, G. A., Schambelan, M., & Grunfeld, C. (1996). Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Annals of internal medicine*, 124(8), 708-716.

- Pate, R. R., Pratt, M., Blair, S. N., Haskell, W. L., Macera, C. A., Bouchard, C., ... & Wilmore, J. H. (1995). Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama*, 273(5), 402-407.
- Pavlov, E.P., Harman, M.S., Merriam, G. R., Gelato, M. C., & Blackman, M. R. (1986). Responses of growth hormone (GH) and somatomedin-C to GH-releasing hormone in healthy aging men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 62(3), 595-600.
- Perkins, J. M., Subramanian, S. V., Davey Smith, G., & Özaltin, E. (2016). Adult height, nutrition, and population health. *Nutrition reviews*, 74(3), 149-165.
- Perls, T. T., Reisman, N. R., & Olshansky, S. J. (2005). Provision or distribution of growth hormone for “antiaging”: clinical and legal issues. *Jama*, 294(16), 2086-2090.
- Ramírez-Rentería, C., Hernández-Ramírez, L. C., Portocarrero-Ortiz, L., Vargas, G., Melgar, V., Espinosa, E., ... & Mercado, M. (2016). AIP mutations in young patients with acromegaly and the Tampico Giant: the Mexican experience. *Endocrine*, 53(2), 402-411.
- Ranke, M. B., & Wit, J. M. (2018). Growth hormone—past, present and future. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 285-300.
- Reed, M. L., Merriam, G. R., & Kargi, A. Y. (2013). Adult growth hormone deficiency—benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Frontiers in endocrinology*, 4, 64.
- Renahan, A. G., Zwahlen, M., Minder, C., T O'Dwyer, S., Shalet, S. M., & Egger, M. (2004). Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer

- risk: systematic review and meta-regression analysis. *The Lancet*, 363(9418), 1346-1353.
- Rosen, C. J. (2000). Growth hormone and aging. *Endocrine*, 12(2), 197-201.
- Rosenfalck, A. M., Maghsoudi, S., Fisker, S., Jørgensen, J. O. L., Christiansen, J. S., Hilsted, J., ... & Madsbad, S. (2000). The effect of 30 months of low-dose replacement therapy with recombinant human growth hormone (rhGH) on insulin and C-peptide kinetics, insulin secretion, insulin sensitivity, glucose effectiveness, and body composition in GH-deficient adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(11), 4173-4181.
- Rudman, D., Feller, A. G., Nagraj, H. S., Gergans, G. A., Lalitha, P. Y., Goldberg, A. F., ... & Mattson, D. E. (1990). Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *New England Journal of Medicine*, 323(1), 1-6.
- Rudman, D., Feller, A. G., Cohn, L., Shetty, K. R., Rudman, I. W., & Draper, M. W. (1991). Effects of human growth hormone on body composition in elderly men. *Hormone Research in Paediatrics*, 36(Suppl. 1), 73-81.
- Russell-Aulet, M., Jaffe, C. A., DeMott-Friberg, R., & Barkan, A. L. (1999). In vivo semiquantification of hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GHRH) output in humans: evidence for relative GHRH deficiency in aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(10), 3490-3497.
- Salmon, W. D., & Daughaday, W. H. (1990). A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 116(3), 408-419.
- Samaras, T. T. (2007). *Human body size and the laws of scaling: physiological, performance, growth, longevity and ecological ramifications*. Nova Publishers.

- Sattler, F. R., Castaneda-Sceppa, C., Binder, E. F., Schroeder, E. T., Wang, Y., Bhasin, S., ... & Azen, S. P. (2009). Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(6), 1991-2001.
- Sattler, F. R. (2013). Growth hormone in the aging male. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 27(4), 541-555.
- Shevah, O., & Laron, Z. (2007). Patients with congenital deficiency of IGF-I seem protected from the development of malignancies: a preliminary report. *Growth Hormone & IGF Research*, 17(1), 54-57.
- Sonksen, P. (2013). Idiopathic growth hormone deficiency in adults, Ben Johnson and the somatopause. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(6), 2270-2273.
- Sonntag, W. E., Ramsey, M., & Carter, C. S. (2005). Growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and their influence on cognitive aging. *Ageing research reviews*, 4(2), 195-212.
- Spoel, E. (2019). *The endocrinology of familial longevity: time series analyses of different hormonal axes and their interrelationships* (Doctoral dissertation, Leiden University).
- Steiger, A. (2003). Sleep and endocrinology. *Journal of internal medicine*, 254(1), 13-22.
- Suh, Y., Atzmon, G., Cho, M. O., Hwang, D., Liu, B., Leahy, D. J., ... & Cohen, P. (2008). Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(9), 3438-3442.

- Sun, Y., Wang, P., Zheng, H., & Smith, R. G. (2004). Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(13), 4679-4684.
- Swerdlow, A. J., Cooke, R., Beckers, D., Borgström, B., Butler, G., Carel, J. C., ... & Zandwijken, G. R. (2017). Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: the SAGhE European cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(5), 1661-1672.
- Taaffe, D. R., Jin, I. H., Vu, T. H., Hoffman, A. R., & Marcus, R. (1996). Lack of effect of recombinant human growth hormone (GH) on muscle morphology and GH-insulin-like growth factor expression in resistance-trained elderly men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(1), 421-425.
- Tanisawa, K., Hirose, N., Arai, Y., Shimokata, H., Yamada, Y., Kawai, H., ... & Tanaka, M. (2018). Inverse association between height-increasing alleles and extreme longevity in Japanese women. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(5), 588-595.
- Temel, J. S., Abernethy, A. P., Currow, D. C., Friend, J., Duus, E. M., Yan, Y., & Fearon, K. C. (2016). Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *The Lancet Oncology*, 17(4), 519-531.
- Tidblad, A. (2022). The history, physiology and treatment safety of growth hormone. *Acta Paediatrica*, 111(2), 215-224.
- Veldhuis, J. D., & Bowers, C. Y. (2003). Human GH pulsatility: an ensemble property regulated by age and gender. *Journal of endocrinological investigation*, 26(9), 799-813.

- Veldhuis, J. D., Patrie, J. M., Frick, K., Weltman, J. Y., & Weltman, A. L. (2005). Administration of recombinant human GHRH-1, 44-amide for 3 months reduces abdominal visceral fat mass and increases physical performance measures in postmenopausal women. *European journal of endocrinology*, 153(5), 669-677.
- Vitiello, M. V., Wilkinson, C. W., Merriam, G. R., Moe, K. E., Prinz, P. N., Ralph, D. D., ... & Schwartz, R. S. (1997). Successful 6-month endurance training does not alter insulin-like growth factor-I in healthy older men and women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 52(3), M149-M154.
- Vitiello, M. V., Moe, K. E., Merriam, G. R., Mazzoni, G., Buchner, D. H., & Schwartz, R. S. (2006). Growth hormone releasing hormone improves the cognition of healthy older adults. *Neurobiology of aging*, 27(2), 318-323.
- Vitiello, M. V., Schwartz, R. S., Moe, K. E., Mazzoni, G., & Merriam, G. R. (2022). Treating age-related changes in somatotrophic hormones, sleep, and cognition. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 3.
- White, H. D., Ahmad, A. M., Durham, B. H., Patwala, A., Whittingham, P., Fraser, W. D., & Vora, J. P. (2005). Growth hormone replacement is important for the restoration of parathyroid hormone sensitivity and improvement in bone metabolism in older adult growth hormone-deficient patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(6), 3371-3380.
- White, H. K., Petrie, C. D., Landschulz, W., MacLean, D., Taylor, A., Lyles, K., ... & Capromorelin Study Group. (2009). Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(4), 1198-1206.