

Szanowni Państwo

Uprzejmie informujemy i przypominamy, że wszystkie materiały naukowe to jest slajdy wyświetlane na ekranie jak i te które Państwo otrzymali w formie „skryptów” są własnością autorów.

Zostały nam udostępnione jedynie na nasze szkolenia i do Państwa prywatnego wykorzystania, natomiast dalsze ich udostępnianie i/lub powielanie tak w całości jak i w jakiegokolwiek części czy prowadzenie w oparciu o nie szkoleń jest objęte odpowiedzialnością karną.

Pragnąc uniknąć w przyszłości niejednoznacznych sytuacji prosimy o przestrzeganie powyższych ustaleń.

*

**

MAGAN - Podróże, Kongresy i Konferencje sp. z o.o.
ul. Krowoderska 59/6, 31-141Kraków

NADMORSKA SZKOŁA MENOPAUZY I ANTI-AGING

**5 – 6 PAŹDZIERNIKA 2018 R.
GDYNIA
HOTEL NADMORSKI UL. EJSMONDA 2**



ZJAZD ORGANIZOWANY PRZEZ

**POLSKIE TOWARZYSTWO MENOPAUZY I ANDROPAUZY
POLSKIE TOWARZYSTWO MEDYCYNY PREWENCYJNEJ I PRZECIWSTARZENIOWEJ
STOWARZYSZENIE LEKARZY MEDYCYNY PREWENCYJNEJ I PRZECIWSTARZENIOWEJ
POLSKIE TOWARZYSTWO GINEKOLOGII ESTETYCZNEJ I REKONSTRUKCYJNEJ
NARODOWĄ FUNDACJĘ ENDOKRYNOLOGII IM. W. HARTWIGA**

Uczestnicy otrzymują certyfikat z 14 punktami edukacyjnymi.

PROGRAM

5 PAŹDZIERNIKA 2018 - PIĄTEK

- 9.00** **Otwarcie Zjazdu**
- 9.15 - 10.00** **Wykład wprowadzający** – Prof. S. Zgliczyński
Starzenie się i związana z tym menopauza i zależny od wieku hipogonadyzm
- 10.15 - 12.15** **Sesja I – Leczenie menopauzy**
- 10.15 - 10.40 Standardy stosowania hormonalnego leczenia menopauzy – Prof. T. Paszkowski
- 10.40 - 11.05 Badanie USG po menopauzie – Prof. R. Dębski
- 11.05 - 11.30 Hiperandrogenemia u kobiet po menopauzie – przyczyny, leczenie – Prof. W. Zgliczyński
- 11.30 - 11.55 Progesteron i allopregnanolon w nowym świetle – Dr M. Bińkowska
- 11.55 - 12.15 Dyskusja
- 12.15 - 12.45 Przerwa na kawę
- 12.45 - 14.40** **Sesja II – Aktywność seksualna po 50-tce**
- 12.45 - 13.10 Seks po 50-tce a zdrowie – Prof. Z. Lew-Starowicz
- 13.10 - 13.35 Praktyczne zasady stosowania testosteronu u mężczyzn po 50-tce – Doc. M. Rabijewski
- 13.35 - 14.00 Czy androgeny poprawiają jakość życia u kobiet po menopauzie? – Dr E. Drozd-Styk
- 14.00 - 14.25 Antykoncepcja w okresie premenopauzy – Prof. T. Paszkowski
- 14.25 - 14.40 Dyskusja
- 14.40 - 15.30 Lunch

- 15.30 - 17.25** **Sesja III – Terapie lokalne w okresie okołomenopauzalnym**
- 15.30 - 15.55 Terapia lokalna w okresie okołomenopauzalnym
– Dr M. Bińkowska
- 15.55 - 16.20 Nieoperacyjne metody leczenia nietrzymania moczu
– Prof. A. Jakimiuk
- 16.20 - 16.45 Laser w ginekologii estetycznej i rekonstrukcyjnej – State of Art. 2018 – Prof. T. Paszkowski
- 16.45 - 17.10 Krwawienia okresu okołomenopauzalnego i pomenopauzalnego – Prof. R. Dębski
- 17.10 - 17.25 Dyskusja
- 17.25 - 18.00 Przerwa na kawę
- 18.00 - 19.30** **Sesja IV – Czy istnieją hormony młodości?**
- 18.00 - 18.25 DHEAS –hormonem młodości? – Doc. L. Papierska
- 18.25 - 18.50 Hormon wzrostu – czy można bezpiecznie stosować w medycynie przeciwstarzeniowej? – Dr J. Kozakowski
- 18.50 - 19.15 Witamina D3 jako wszechstronny hormon o działaniu przeciwstarzeniowym i przeciwnowotworowym – Doc. L. Papierska
- 19.15 - 19.30 Dyskusja
- 20.00 Kolacja z wykładowcami
dla osób zainteresowanych, informacja przy zgłoszeniu

6 PAŹDZIERNIKA 2018 – SOBOTA

- 9.00 - 11.20** **Sesja V – Otyłość i insulinooporność po menopauzie**
- 9.00 - 9.25 Metformina a przeciwdziałanie nowotworom
– Dr J. Kozakowski
- 9.25 - 9.50 Wpływ estrogenów na metabolizm – Dr M. Sendrakowska
- 9.50 - 10.15 Nietolerancje pokarmowe w otyłości – Dr M. Drobczyńska

- 10.15 - 10.40 Otyłość po 50-tce – Dr J. Kozakowski
- 10.40 - 11.05 Powikłania zatorowo-zakrzepowe leczenia hormonalnego menopauzy – Prof. D. Rachoń
- 11.05 - 11.20 Dyskusja
- 11.20 - 12.00 Przerwa na kawę
- 12.00 - 14.40 Sesja VI – Medycyna przeciwstarzeniowa**
- 12.00 - 12.25 Depresja okołomenopauzalna – Dr M. Bińkowska
- 12.25 - 12.50 Suplementy przeciwstarzeniowe w świetle potencjalnych interakcji z lekami – Dr P. Paśko
- 12.50 - 13.35 Nietolerancje pokarmowe w nawracających infekcjach, alergiach, chorobach autoimmunologicznych – Mgr D. Jankowska
- 13.35 - 14.00 Zaburzenia snu w okresie okołomenopauzalnym – Dr M. Bińkowska
- 14.00 - 14. 25 Czy rzeczywiście możemy spowolnić proces starzenia? – Dr M. Sendrakowska
- 14.25 - 14.40 Dyskusja
- 14.40 Zakończenie Zjazdu

SPONSORZY

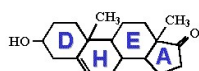
Berlin-Chemie / Menarini Polska sp. z o.o.
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM sp. z o.o.
Mylan Healthcare sp. z o.o.

BIURO ORGANIZACYJNE

MAGAN - PODRÓŻE, KONGRESY I KONFERENCJE

31-141 Kraków ul. Krowoderska 59/6
tel./fax 12 632 43 88, tel. 692 277 506
e-mail: konferencje@magan.pl, www.magan.pl

DHEA - hormonem młodości?



Lucyna Bednarek-Papierska
Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. Wojciech Zgliczyński

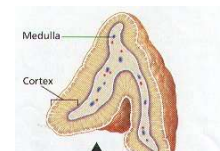
05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Co to jest DHEA?

(Dehydroepiandrosteron)

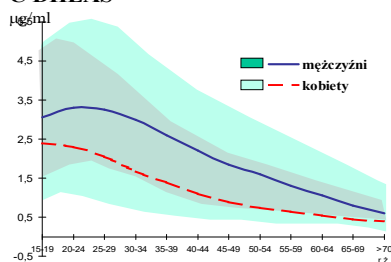
- ▶ Jest to hormon **kory nadnerczy**
- ▶ Dobowa produkcja: **20 - 35 mg**
- ▶ Wysokie stężenia DHEA **rano - u naczelnych**



Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

05.10.2018

C DHEAS



Po 30 (40) rż u obu płci następuje stopniowe obniżanie się produkcji DHEA w nadnerczach

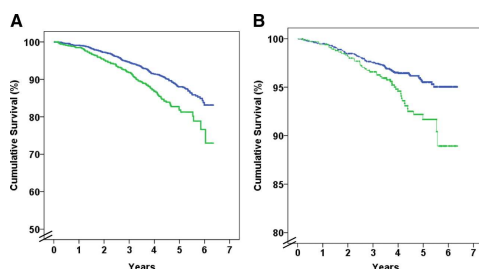
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia 05.10.2018

Poza tym stwierdzono, że szczególnie niskie stężenia DHEA(S) występują u ludzi z przewlekłymi chorobami:

- ▶ Choroby t. łącznej, osteoporoza - kobiety
- ▶ Miażdżycy, zaburzenia erekcji - mężczyźni
- ▶ Cukrzyca t II, depresja, demencja, choroba Alzheimera - obie płci
- ▶ Zespół przewlekłego zmęczenia, zaburzenia libido

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia 05.10.2018

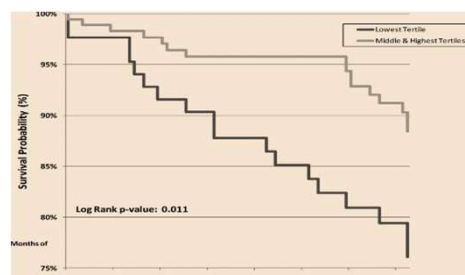
Stężenie DHEAS prognozuje długość życia mężczyzn



Ohlsson, C. et al. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4406-4414

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia 05.10.2018

Stężenie DHEAS prognozuje długość życia kobiet



Shufelt, C. et al. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4985-4992

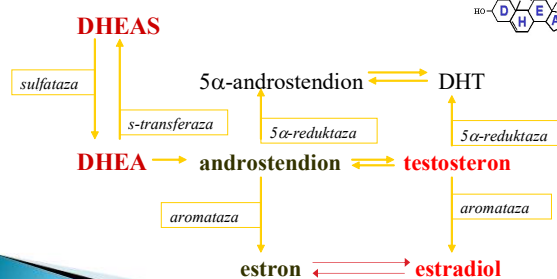
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia 05.10.2018

Dlaczego DHEA działa ?

- ▶ Jest to **hormon** – działa na receptory własne i „cudze” (np. estrogenowe)
- ▶ **neurohormon** (neurosteroid) – działa na receptory **w mózgu** – układ GABA-ergiczny,
- ▶ i **prohormon** – powstają z niego w tkankach **estrogeny, testosteron** a następnie ich metabolity

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia 05.10.2018

Labrie: DHEA należy traktować głównie jako **prohormon** – substrat dla tkankowej syntezy hormonów płciowych (*intrakrynologia*) Menopause, Vol. 26, No. 2, 2018



Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia 05.10.2018

Tkankowe przemiany DHEA

- ▶ **PROSTATA:**
50% androgenów pochodzi z DHEA
- ▶ **ŚRÓBŁONEK:**
głównie estrogeny ⇒ NO
- ▶ **SUTEK:**
zależnie od aktywności aromatazy

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia 05.10.2018

Efekty androgenne DHEA:

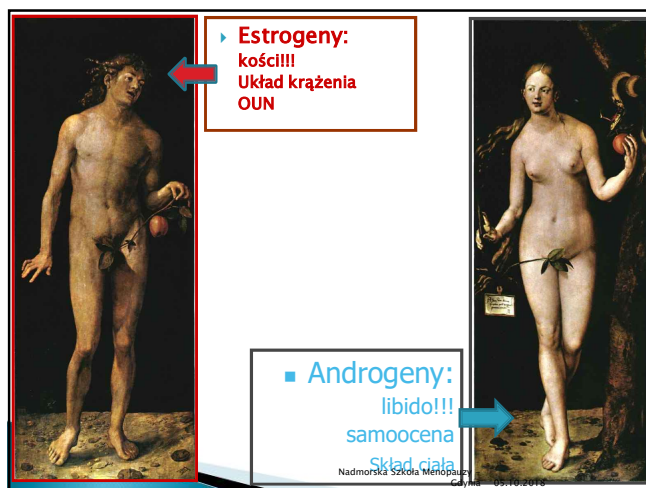
- ▶ Pobudzenie kościotworzenia
- ▶ Zwiększenie masy mięśni
- ▶ Stymulacja gruczołów łojowych skóry
- ▶ Działanie **hamujące wzrost komórek gruczołowych w sutkach**
- ▶ Pobudzenie libido

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia 05.10.2018

Efekty estrogenne DHEA

- ▶ **Śluzówka pochwy:** dojrzewanie
Bez wpływu na endometrium !!!
- ▶ Zmniejszenie insulinooporności
- ▶ Efekt antyresorpcyjny w kości
- ▶ 1 raport: hamuje „uderzenia”
- ▶ Śródbłonek naczyń krwionośnych

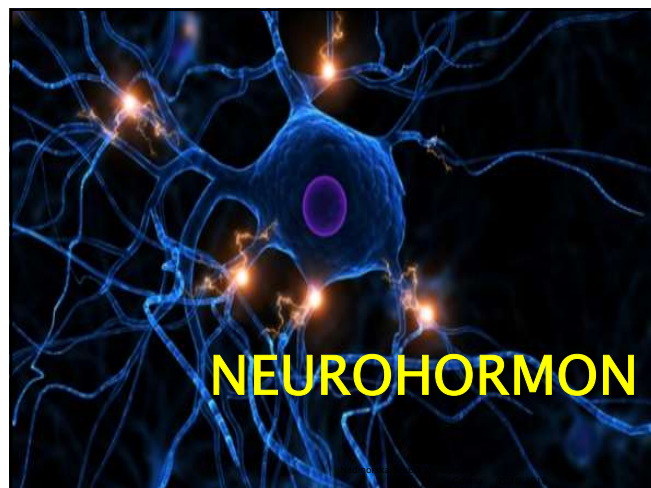
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia 05.10.2018



Balieu: Nie tylko prohormon, na przykład neurosteroid

- ▶ Receptor **estrogenowy** – Bruder 1997
- ▶ OUN – **GABA-RC** – Balieu 1996
- ▶ OUN – **N-metyl-Aspartam-Rc** – Robel 1996
- ▶ Działanie **blonowe** – EDLF – Vasdec 1985
- ▶ „**własny**” receptor – jądra osteoblastów – Meilke 1992

Nadmorska Szkoła Menopauzy – Gdynia 05.10.2018



05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy – Gdynia

Depresja chorobą XXI wieku?

Dane WHO:
10%

POLSKA: około 20%

Pacjenci z przewlekłymi zespołami bólowymi: 35%

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy – Gdynia

DHEA jako neurosteroid:

- ▶ Działanie **przeciwdepresyjne**
poprzez podnoszenie stężenia serotoniny w mózgu
anty GABA
- ▶ **Podnosi nastrój**, przeciwlękowo
„endogenna benzodiazepina”
- ▶ Wpływ na zapamiętywanie (*Hipokamp*)
- ▶ Wydłuża REM?

Nadmorska Szkoła Menopauzy – Gdynia 05.10.2018

706 CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 2018, 17, 706-711

REVIEW ARTICLE

Dehydroepiandrosterone (DHEA) for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis

Clayton Peixoto^{1,2*}, Antonio Jose Grande³, Mariana Bonotto Mallmann⁴, Antonio Egidio Nardi¹, Adriana Cardoso^{1,2} and André Barciela Veras^{4,5}

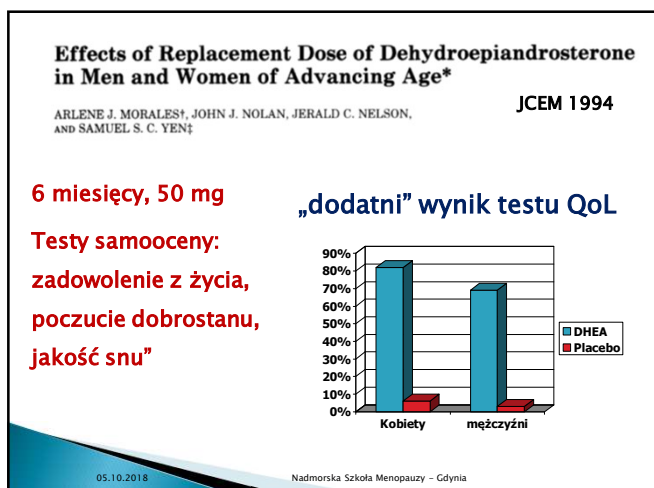
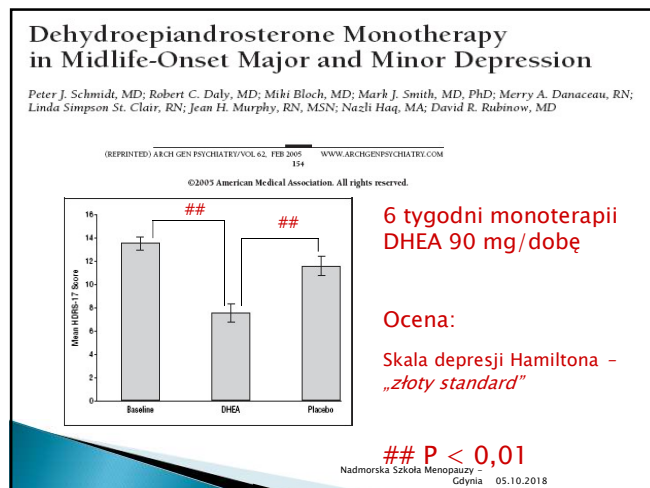
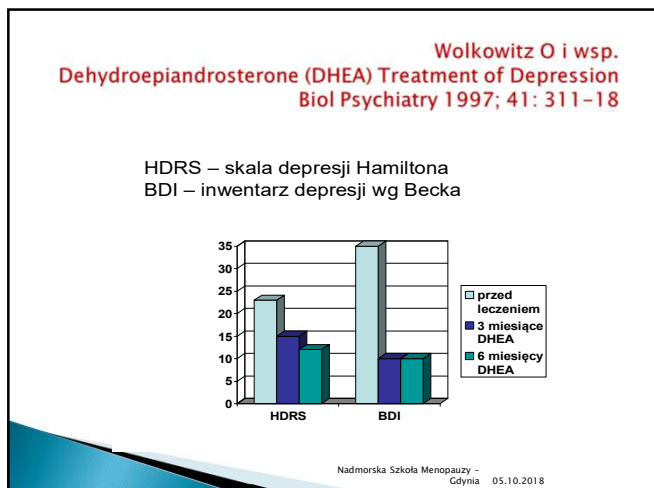
Study or Subgroup	Experimental		Control		Mean Difference		Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD Total	Mean	SD Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI	
Schmidt 2005	10.5	5.6063 92	12.5	5.1124 92	54.8%	-2.00 [-3.55, -0.45]	
Wolkwitz 1999	16.85	3.594 22	19.35	1.9476 22	45.2%	-2.50 [-4.21, -0.79]	
Total (95% CI)		114		114	100.0%	-2.23 [-3.37, -1.08]	

Heterogeneity: Chi² = 0.18, df = 1 (P = 0.67); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.80 (P = 0.0001)

Favours [experimental] Favours [control]

Fig. (3). Dehydroepiandrosterone VS placebo.

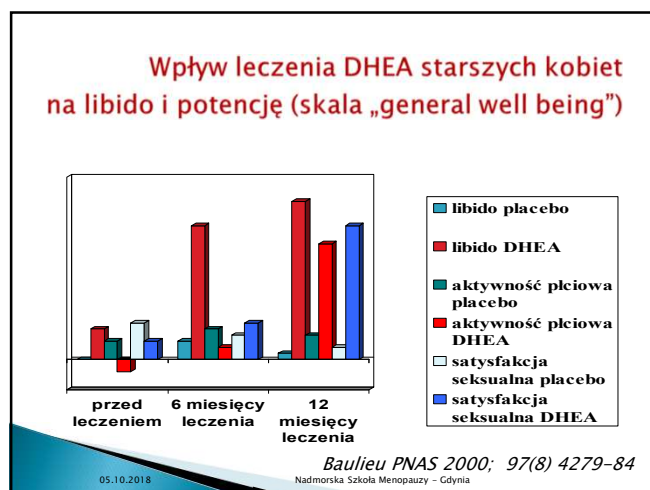
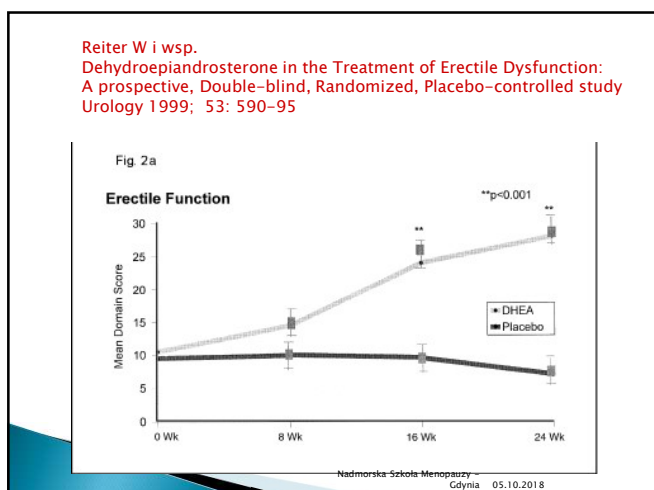
Nadmorska Szkoła Menopauzy – Gdynia 05.10.2018

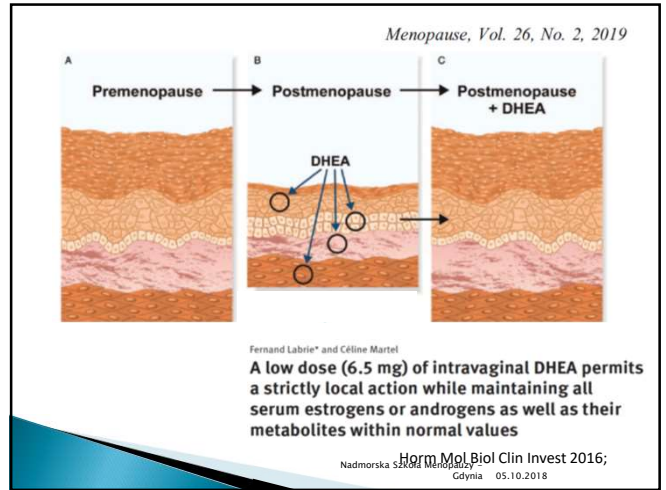
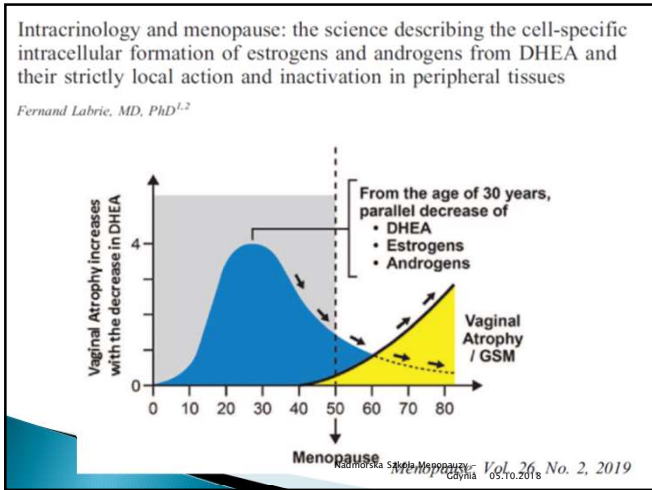


Ryzyko zaburzeń potencji wzrasta gdy:

- ▶ ↑ RR, choroby serca
- ▶ cukrzyca,
- ▶ Leki (β -blokery)
- ▶ ↑ indeks depresji
- ▶ ↓ DHEA, ↓ HDL

Feldman i wsp. Urology 2004
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia 05.10.2018





DHEA w dermatologii

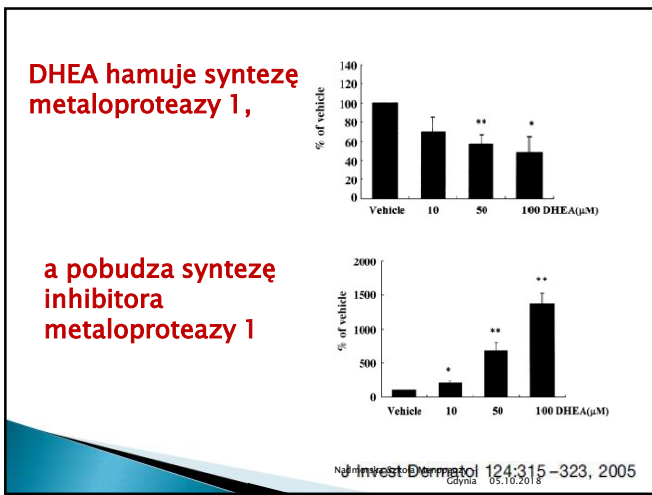
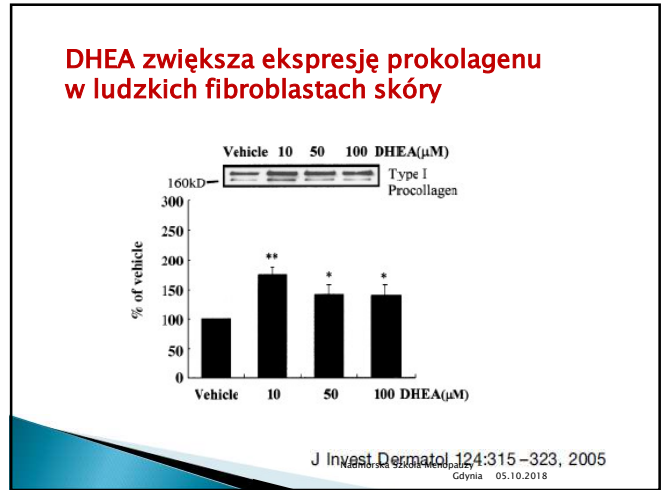
Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin

Mi Hee Shin,¹ Gi-eun Rhie,¹ Chi-Hyun Park, Kyu Han Kim, Kwang Hyun Cho, Hee Chul Eun, and Jin Ho Chung
J Invest Dermatol 124:315–323, 2005

Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study.
 Nouveau S, Bastien P, Baldo F, de Lacharriere O.
Maturitas. 2008 Feb 20;59(2):174-81.

Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women
 E. Calvo, V. Luu-The, J. Morissette, C. Martel, C. Labrie, B. Bernard, F. Bernerd, C. Deloche, V. Chaussade, J. Leclaire, F. Labrie
The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 112, 4-5, 186–193, 2008.

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia 05.10.2018



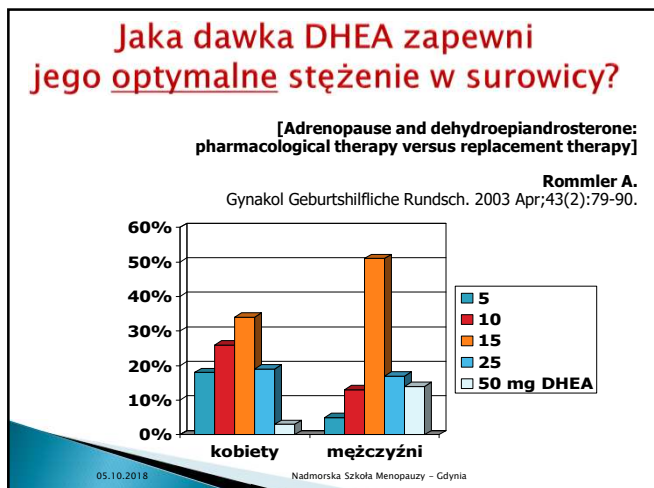
Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue

Etienne-Emile Baullieu^{1,2}, Guy Thomas³, Sylvie Legrain⁴, Najiba Lahlou⁵, Marc Roger⁶, Brigitte Debuire¹, Veronique Fauconnau⁷, Laurence Girard⁸, Marie-Françoise Hervy⁹, Florence Latouf¹⁰, Marie-Cécile Leaud¹¹, Amina Mokrame¹², Hélène Pitti-Ferrandi¹³, Christophe Trivalle¹⁴, Olivier de Lacharrière¹⁵, Stéphanie Nouveau¹⁶, Brigitte Rakoto-Arison¹⁷, Jean-Claude Souberbielle¹⁸, Jocelyne Raison¹⁹, Yves Le Bouc²⁰, Agathe Raynaud²¹, Xavier Girerd²², and Françoise Forette²³

280 kobiet i mężczyzn 60 – 80 rż, 50 mg DHEA doustnie, 1 rok

Parameter	Women <70	Women >70	P-value
Sebum production, no. spots	24.7 (10.9–65.4)	52.4 (26–105)	0.007
Skin hydration (forearm)	80 (71.5–85.7)	85.7 (76.5–102.6)	0.44
Skin pigmentation (b ² face)	15.9 (14.4–17.2)	15.1 (14.1–16)	0.85
Sebum production, no. spots	8.7 (1.8–47.2)	52.4 (26–105)	0.0001
Skin hydration (forearm)	78.3 (69.7–89.9)	85.7 (76.5–102.6)	0.07
Skin pigmentation (b ² face)	16.9 (15.3–17.7)	15.1 (14.1–16)	0.003

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia 05.10.2018



Jakie są bezwzględne przeciwwskazania do DHEA?

	♀	♂
Estrogenowo-progestagenowa HTZ	Rak sutka	-----
HTZ testosteronem	-----	Rak prostaty, rak sutka
Leczenie DHEA	Rak sutka	Rak prostaty, rak sutka

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia 05.10.2018

- ### Czy wolno łączyć z HTZ ?
- ▶ Pierwszy zarejestrowany w Polsce DHEA to Gynodian Depot = **Estradiol + DHEA**
 - ▶ Dodatek **androgenów do HTZ** korzystny dla kobiet z utratą libido („androgenne” progestageny)
 - ▶ W HTZ Tibolon = Livial sam w sobie ma silne działanie androgenne
- Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia 05.10.2018



HORMON WZROSTU – CZY MOŻNA BEZPIECZNIE STOSOWAĆ W MEDYCYNIE PRZECIWARZENIOWEJ ?



05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

JAROSŁAW KOZAKOWSKI
KLINIKA ENDOKRYNOLOGII CMKP
KIEROWNIK KLINIKI: PROF. W. ZGLICZYŃSKI

STARZENIE

Zmiany w układzie wydzielania wewnętrznego: zwykle długotrwałe, łatwo rozpoznawalne, dobrze udokumentowane, jednak...
...interpretacja ich znaczenia biologicznego??

Zmiana wydzielania

- 17-β estradiolu
- DHEA-S
- testosteronu
- hormonu wzrostu...



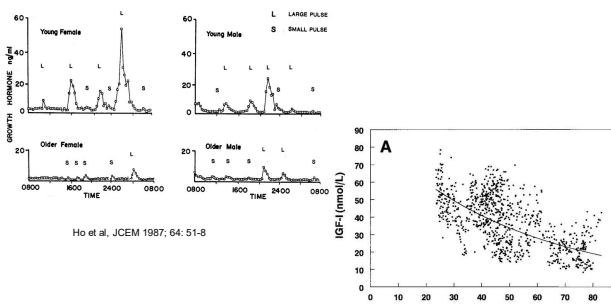
objaw starzenia ?

jeden z mechanizmów?

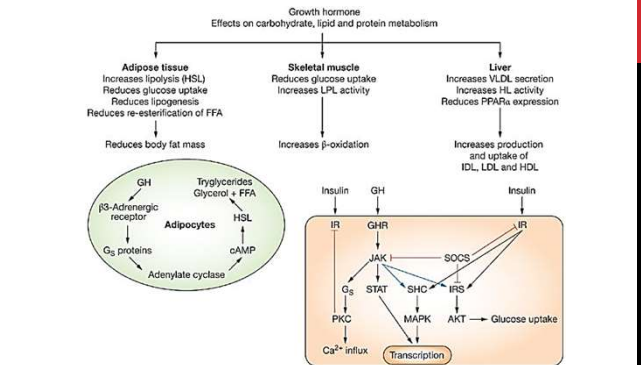
zmiana adaptacyjna, zapobiegająca rozwojowi chorób występujących w tym okresie życia ?

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

WYDZIELANIE GH I IGF-1: ZALEŻNOŚĆ OD WIEKU



05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



LeRoith D, Yang S. Mechanisms of Disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. Nature Clin Pract Endocrinology Metab 2007; 3: 302-10
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

GH W ANTI-AGING – DALSZY OBSERWACJE

- objawy niepożądane: bóle stawów, obrzęki, zespół cieśni nadgarstka
- wzrost masy mięśni, ale czy wzrost siły ?
- działanie przeciwinulinowe
- zwiększone ryzyko onkologiczne

HGH For Anti-Aging! Anti-Aging Breakthrough?

Don't even think about Pesky Needles or Going under the Knife! Click Here First!

Click Here to Get Your First Full 1 Month Supply Absolutely Free!



Stunning Success Stories!

Look and Feel 20 Years Younger (without Needles or Plastic Surgery!)

„rejuvenation!”

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

GH W ANTI-AGING – PIERWSZE PRACE

JAROSŁAW KOZAKOWSKI
Korzystny wpływ hormonu wzrostu u starszych mężczyzn

Pol Arch Med Wewn. 1998 Oct;100(4):306-12

[The effect of growth hormone replacement therapy on markers of bone formation and bone mineral density in elderly men].

[Article in Polish]

Kozakowski J, Papisarska L, Krassowski J, Zglizczyński S
Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielski w Warszawie

Abstract
OBJECTIVE: Decline in growth hormone (GH) secretion and serum levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) during ageing may be a causal factor in the development of osteopenia. The purpose of this study was to test the effects of GH-replacement therapy on bone metabolism and mineral density in healthy men over 40 years old.

MATERIAL: 18 healthy men aged 60.2 ± 2.4 (avg ± SEM) with mean body weight 78.6 ± 4.6 kg and body mass index (BMI) 28.5 ± 1.4 kg/m². Diagnosis of growth hormone deficiency was based on serum IGF-1 levels below 200 micrograms/L (138.1 ± 9.2), abolished GH nocturnal surge and diminished glucagon-stimulated GH secretion compared to reference group of young men (19.2 ± 1.8 to 30.6 ± 4.7 micrograms/L/hour; p < 0.02 and 10.8 ± 1.0 to 44.1 ± 15.3 micrograms/L/hour; p < 0.02 respectively). Nine healthy men aged 27.5 ± 1.3 were recruited as a control subjects. Their body weight was 76.3 ± 2.2 kg and BMI 21.3 ± 0.6 kg/m².

METHODS: The subjects received human, recombinant GH (rGH) daily subcutaneously during 12 months in dose individually adjusted to maintain optimal (280-350 micrograms/L) serum IGF-1 level. Initial dose was 0.125 IU/kg b.w/week. Before and after 6 and 12 months of therapy clinical and laboratory exams, including serum GH, IGF-1, calcium, phosphate, osteocalcin, glucose, insulin levels and alkaline phosphatase (AP) activity were obtained. Lumbar spine and femoral neck bone mineral density (BMD) were measured by dual-energy X-ray absorptiometry.

RESULTS: rGH administration for 12 months led to a significant increase in mean serum IGF-1 levels, from 138.1 ± 9.2 to 279.4 ± 29.3 micrograms/L (p < 0.001). Mean serum osteocalcin concentration rose from 19.4 ± 1.7 to 34.4 ± 4.7 micrograms/L (p < 0.004), and serum AP activity changed nearly significantly, from 78.0 ± 4.8 to 88.1 ± 7.2 U/L. Lumbar spine and femur neck BMD increased significantly after 12 months, from 1.092 ± 0.05 to

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Cel leczenia uzupełniającego hormonem wzrostu: wyrównanie zaburzeń metabolicznych, czynnościowych i psychologicznych w tym:

- uzyskanie optymalnej masy mięśni i kości
- normalizacja czynników ryzyka chorób układu krążenia
- utrzymanie prawidłowego stężenia IGF-1
- optymalna funkcjonalność fizyczna i psychiczna

Wskazania do leczenia: wszystkie osoby z udokumentowanym całkowitym niedoborem GH powinny być leczone, z uwzględnieniem nowych rekomendacji dotyczących dawkowania, skuteczności, bezpieczeństwa oraz szczególnego nadzoru dotyczącego osób młodych (wiek przejściowy) i starszych.

Zmniejszenie wydzielania GH w związku ze starzeniem nie uzasadnia leczenia GH.

Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol 2007; 157: 695-700

EDITORIAL
www.nature.com/clinicalpractice/endmet

Supplemental growth hormone in healthy adults: the endocrinologist's responsibility

Shlomo Melmed

In the US, growth hormone (GH) administration has been approved by the FDA for adults with proven acquired pituitary deficiencies, including those arising from hypothalamic-pituitary masses, surgery, irradiation or infiltrative processes. Adults with childhood-onset GH deficiency also benefit from FDA-approved GH replacement. GH is also approved for treating AIDS-related muscle wasting in adults. In patients who fulfil the biochemical and clinical criteria for adult GH deficiency, physiologic replacement improves quality of life, enhances lean body mass, improves cardiovascular function and could strengthen bone (Cummings DE and Merriam GR. *Ann Rev Med* 2003, 54: 513-533). Prospective efficacy and safety surveillance studies are currently underway.

It is highly likely that a large proportion of GH taken by adults is in fact both clinically and legally inappropriate

Whether physiologic lower GH levels are in fact permissive for a longer lifespan, protect cardiac function and lower cancer incidence requires rigorous controlled study. Thus anti-aging indications for GH are presently considered inappropriate, unsafe, illegal and not based upon evidence for a positive sustained impact on muscle function (Langa KHW et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 513-523; Berggren A et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 91: 3268-3273).

It has been estimated that 100,000 individuals in the US obtain GH without a prescription every year. In addition ~160,000 new and refill GH prescriptions for adults are completed by retail and mail service pharmacies (Perls TH et al. *JAMA* 2005, 294: 2086-2090), but it is difficult

Melmed S. Supplemental growth hormone in healthy adults: the endocrinologist's responsibility. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 119

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

ALE...CZY HORMON WZROSTU NIE PRZYSPIESZA STARZENIA??

Badania na zwierzętach

Myszy z IGHD i z opornością na GH – dłuższe życie: czy to możliwe?!

Jednak - wyniki powtarzalne, niezależne od diety, wpływ genetycznych, innych

Przewyższają uzyskane za pomocą interwencji genetycznych, farmakologicznych czy dietetycznych!

Ponadto: zastosowanie antagonisty GHR – poprawa funkcji poznawczych (pamięć, uczenie się)

Myszy transgeniczne z nadmiarem GH – gorszy przebieg funkcji życiowych

Zaburzenia przenoszenia sygnału z GHR – także wydłużenie życia

Niskie stężenie IGF-1 – wydłużenie czasu życia

Podobny efekt: farmakologiczne zahamowanie mTOR (kinaza regulowana przez GH i IGF-1, duże znaczenie w translacji RNA, syntezie białek, procesach wzrostowych komórek)

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Efekt - pro-aging podwyższonego stężenia GH

- u zwierząt z obecnością mutacji
- poddanych zmianom genetycznym (knock-out)
- transgenicznych
- poddawanych interwencjom farmakologicznym

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

POTENCJALNE MECHANIZMY

Mechanisms related to somatic growth

- Reduced hepatic IGF-1 expression and circulating IGF-1 levels
- Reduced mTORC1 signaling and mRNA translation; increased autophagy
- Reduced growth rate and adult body size

Mechanisms related to glucose homeostasis and lipid metabolism

- Hypoinsulinemia combined with enhanced insulin sensitivity
- Increased utilization of fatty acids; reduced hepatic and serum levels of lipids
- Reduced hepatic lipogenesis

Mechanisms related to cell senescence and low-grade chronic inflammation

- Reduced levels of pro-inflammatory cytokines: IL-1β, IL-6, TNF-α
- Increased levels of adiponectin
- Inhibition of NLRP3 inflammasome
- Reduced burden of senescent cells

Mechanisms related to stress resistance and repair

- Improved antioxidant defenses and reduced reactive oxygen species production
- Altered glutathione metabolism
- Increased cellular and whole animal resistance to toxins and a variety of stresses
- Improved maintenance of stem cell populations

Mechanisms related to energy metabolism

- Increased brown adipose tissue mass and activity; white adipose tissue 'browning'; increased thermogenesis
- Increased utilization of lipids vs. carbohydrates as energy source
- Increased oxygen consumption per unit of total or lean body mass

Miscellaneous mechanism

- Hypogonadotropism and delayed puberty
- Increased hepatic hydrogen sulfide (H₂S) production
- Suppression of age-related epigenetic changes
- Altered microRNA profiles

05.10.2018
Barck A. Growth Hormone and Aging. *World J Mens Health* 2018; 36: e17
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

POTENCJALNE MECHANIZMY

05.10.2018
Barck A. Growth Hormone and Aging. *World J Mens Health* 2018; 36: e17
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

HORMON WZROSTU A STARZENIE

Badania u ludzi

Pierwsze obserwacje: ujemna zależność między wzrostem a czasem życia

Następne: identyfikacja polimorfizmów genów GH, IGF-1, IGF-R, szlaków przenoszenia sygnału.

Z drugiej strony:

akromegalia – skrócenie czasu życia

rzadkie przypadki gigantyzmu (nadmierne wydzielanie GH przed pokwitaniem) – bardzo duże ryzyko wczesnego zgonu (choć dane głównie z opisów przypadków i doniesień medialnych).

Wzrost częstości cukrzycy, chorób układu krążenia i nowotworów w akromegalii przypomina zmiany obserwowane wraz z wiekiem, i może być traktowany jako ekwiwalent objawów przyspieszonego starzenia.

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Badania z ostatnich lat

Mężczyźni amerykańscy pochodzenia japońskiego – potwierdzenie negatywnego wpływu wzrostu (zależnego od nadmiaru GH) na długość życia (szczeg. zaznaczony w 8 i 9 dekadzie życia)

Rodziny osób długożyjących: u potomków mniejsze dobowe wydzielanie GH (badanie co 10 min), dużo większa kontrola hormonalna

Kobiety 90-letnie: niskie stężenie IGF-1

Mężczyźni homozygoty pod wzgl mutacji GHR: niższe stężenie IGF-1, dłuższe życie

Kobiety japońskie: ujemna zależność między obecnością alleli odpowiadających za wyższy wzrost a długością życia (po uwzględnieniu sposobu żywienia, chorób

okresu dziecięcego)

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Ale,

Kobiety Brazylijskie z mutacją w zakresie GHRH-R: długość życia krótsza

Osoby z IGHD (homozygoty w zakresie mutacji w genie GH1): długość życia krótsza

Aktywność GH/IGF-1 a choroby

Pierwsze obserwacje: zespół Larona – mniejsze ryzyko raka

duża grupa osób z zespołem Larona w Ekwadorze – niemal całkowity brak zachorowań na cukrzycę i nowotwory, wyższe stężenie adiponektyny i większa wrażliwość na insulinę (mimo zwiększonej masy tłuszczu), lepszy przebieg procesów poznawczych, struktura hipokampa i innych regionów mózgu podobna jak u młodszych krewnych bez oporności na GH

Osoby z IGHD w Brazylii: brak rozwoju miażdżycy, mimo często obecnych zmian lipidowych i otyłości; badani „starzeli się zdrowo”, dożywali długiego wieku

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

LECZENIE HORMONEM WZROSTU W OKRESIE STARZENIA

GH, IGF-1, GHRH, GHS

monoterapie

połączenia

z hormonami płciowymi

z aktywnością fizyczną



05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Hormon wzrostu

Rudman i wsp: zdrowi mężczyźni > 60 rż, 6 mies – wzrost LBM o 8,8%; spadek FM o 14,4%; wzrost BMD (LS) o 1,6%

Papadakis i wsp: zdrowi mężczyźni, 70-85 l, 6 mies – wzrost LBM o 4%, spadek FM o 13%, bez wpływu na siłę mięśni

Taaffe i wsp: poprawa siły mięśni i wydolności fiz pod wpływem treningu fizycznego, brak dodatkowego wpływu GH

Leczenie krótkotrwale – niemożliwa ocena wpływu na „twardsze” punkty końcowe, ważne w kontekście starzenia: upadki, złamania, stan funkcjonalny, zachorowalność i umieralność z powodu CVD

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

„SMATOPAUZA” - METAANALIZA

31 artykułów
18 badań
220 badanych
107 osobo-lat

wiek > 50 lat (śr. 69)
BMI < 35 kg/m2 (śr. 28)
GH > 2 tyg (śr. 27)

Wyniki:
FM: -2,1 kg (-2,8 - -1,35)
FFM: 2,1 kg (1,3 - 2,9; p<0,001)
TC: -0,29 mmol/l (-11,21 mg/dl; p=0,006)
Inne frakcje lipidowe, BMD: b.z.
Działania niepożądane: obrzęk tk miękkich, bóle stawów, zapalenie kanału nadgarstka, ginekomastia, nietolerancja glukozy

Wnioski: Piśmiennictwo dotyczące zastosowania GH w somatopauzie, obejmujące badania kontrolowane i randomizowane jest ubogie i wskazuje na korzystny wpływ leczenia na skład ciała, jednak przy wielu działaniach niepożądanych. Na podstawie dotychczas uzyskanych wyników nie można rekomendować GH jako terapii przeciwstarzeniowej.

Liu H, Bravata DM, Oiklin I et al. Systematic review: the safety and efficacy of GH in the healthy elderly. Ann Intern Med. 2007; 146(2): 104-115

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Hormon wzrostu + hormony płciowe

Blackman i wsp: zdrowi mężczyźni i kobiety, > 65 rż, GH w monoterapii lub z E2/P (K) i T (M) – wzrost LMB u kobiet (z E2/P i bez) i u M (z T, efekt addytywny), spadek FM u M (większy w połączeniu z T), i u K. Tylko u M wzrost siły mięśni (GH+T)

Sattler i wsp: mężczyźni leczeni testosteronem, > 65 rż, niski IGF-1 – po 16 tyg wzrost LBM, spadek FM, poprawa siły mięśni, czasu treningu aerobowego. Wzrost RR, niezwiązany z GH

Hormon wzrostu + aktywność fizyczna

Lange i wsp: mężczyźni i kobiety, 12 tyg: GH + trening – wzrost LBM o 2,2 kg w porównaniu z samym treningiem, bez różnic w zakresie FM (aktywność fizyczna – spadek insulinooporności, będącej wynikiem podawania GH)

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

GHRH i GHS (Growth Hormone Secretagogues)

Merriam i wsp: GHRH(1-29)NH2 (z ćwiczeniami lub bez), 6 mies – wzrost IGF-1 o 35%, wzrost LBM, spadek FM (szczeg. wisceralny), bez wpływu na siłę mięśni, wydolność fiz. Bez wpływu na sen.

Nass i wsp: zdrowe osoby starsze, MK-677 przez rok – wzrost sęż. GH i IGF-1 do wartości ludzi młodych, bez objawów niepożądanych. LBM – spadek w grupie placebo, wzrost wśród leczonych, bez różnic w zakresie FM. U leczonych – wzrost łaknienia, masy ciała o 2,7 kg, glukozy na czczo, insulinooporności, spadek LDL-C (o 5,4 mg/dL), bez wpływu na inne frakcje. Bez wpływu na siłę mięśni.

White i wsp (wieloośrodkowe badanie Pfizer): capromorelina, 12 mies (planowane na 24 mies), starsi mężczyźni i kobiety. Badanie zatrzymane po 6-12 mies, z uwagi na brak wzrostu % LBM (cel badania). Wystąpiło zwiększenie LBM (kg), jako efekt wzrostu łaknienia. Po 6-12 mies stwierdzono poprawę w zakresie 2/7 testów wydolności fiz. **Niewielkie** objawy niepożądane.

05.10.2018

PODSUMOWANIE

Starzenie to nie choroba, jednak w wyniku tego procesu dochodzi do wielu zmian w zakresie składu ciała i jego funkcjonowania, których konsekwencją jest stopniowa utrata niezależności.

Nie jest pewne, czy zmiany wydzielania hormonów, w tym hormonu wzrostu w trakcie starzenia stanowią mechanizm adaptacyjny, czy są procesem patologicznym.

Starzenie przypomina „łagodny obraz zespołu niedoboru hormonu wzrostu”, stąd wynikła idea leczenia przywracającego prawidłowe wydzielanie tego hormonu.

Jednak należy pamiętać, że osoby starsze są znacznie bardziej podatne na wystąpienie objawów niepożądanych takiego leczenia. Ponadto, jak dotąd brak jest przekonujących dowodów na jego skuteczność (jak u ludzi młodych).

Obecnie postępowanie takie należy więc uznać za nieuzasadnione, a w Stanach Zjednoczonych jest ono prawnie zakazane.

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



No Drugs...
No Expensive Supplements &...
No Injections.

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

HGH For Anti-Aging!

Anti-Aging Breakthrough?

Don't even think about Pesky Needles or Going under the Knife!
[Click Here First!](#)

Click Here to Get Your First Full 1 Month Supply Absolutely Free!

Stunning Success Stories!



Before

After



Before


After

Look and Feel 20 Years Younger (without Needles or Plastic Surgery!)

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Otherwise known as the **Human Growth Hormone**, HGH is a naturally occurring hormone within the body which is responsible for youth and vitality. Its eventual decline is connected to the decline of the body. After levels have started to decline, **using supplements** you can stimulate the pituitary gland to produce larger reserves of HGH. With **increased HGH levels**, one can experience vitality, smooth skin, decreased fat storage, energy, resilience, protection of the vital organs, an increased immune system, in addition to a plethora of other health benefits. **Some of the benefits of the increased HGH levels are:**



- Better vision
- Improved bone density and immunity
- Increase in sexual desire and performance
- Increased muscle mass and weight loss

HGH Plus contains all-natural anti aging nutrients that will naturally increase HGH production.

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

HGH THAILAND

Human Growth Hormone Therapy the latest Anti- Aging Treatment



- **Build Muscle**
- **Improve Eyesight**
- **Improve Health**
- **Enhance Sexual Performance**
- **Reduce Stress**
- **Anti Ageing**
- **Lose weight**
- **Burn Fat**
- **ETC.**

Contact us today and feel like you're 20 again!

email: inquire@urbanbeautythailand.com
www.urbanbeautythailand.com
 HOTLINE & ONLINE CHAT: +668 637 64826



Book NOW for a **FREE Consultation**

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

SPECIAL FEATURE

Editorial

Idiopathic Growth Hormone Deficiency in Adults, Ben Johnson and the Somatopause

Peter Sonksen, MD FRCP FFSEM
 Emeritus Professor of Endocrinology, St Thomas' Hospital and King's College, London and Visiting Professor Faculty of Medicine, Southampton University, United Kingdom

J Clin Endocrinol Metab, June 2013, 98(6):2270-2273

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Znaczenie GH dla sportowców było znane już w 1982 r, tzn. na 7 lat przed opublikowaniem pierwszych 2 RCT wskazujących na jego anaboliczne działanie.

Ben Johnson, który z powodu dopingu musiał zwrócić po 3 dniach złoty medal olimpijski zdobyty w Seulu stosował stanozol i rhGH. Później ukazywały się publikacje, które w ramach RCT potwierdziły zwiększające wydolność działanie hGH u sportowców.

Podejmowanie działań mających na celu zwiększenie wydolności przez sportowców jest nieuniknione, a ich obserwacje co do skuteczności różnych preparatów są niejednokrotnie bardziej miarodajne (a także tańsze i szybsze) niż randomizowane badania.

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Podobnie było po opublikowaniu przez Rudmana i wsp. w 1990 r pracy, w której wykazano, że podawanie hGH starszym mężczyznom może prowadzić do przeciwdziałania niektórym objawom starzenia.

Od tego czasu dobrze poznano działanie GH w organizmie osoby dorosłej:
 - wpływ na utrzymywanie równowagi między tkanką tłuszczową i beztłuszczową
 - wykorzystanie składników pokarmowych do wzrostu masy mięśni i kości (działanie anaboliczne)
 - mobilizacja tkanki tłuszczowej (działanie lipolityczne)

Podobne działanie mają także steroidy anaboliczne i agoniści receptorów β . Wszystkie te substancje znajdują się na liście substancji zakazanych w sporcie.

Nie powinno dziwić, że osoby starsze, zaczynające doświadczać skutków osłabienia siły mięśni poszukują sposobów przeciwdziałania temu skuteczniejszych niż zdrowa dieta, roczny abonament w siłowni, bieganie dookoła parku czy spacer z pieskiem. Zresztą, intensywna aktywność fizyczna może być w tym wieku szkodliwa, gdyż stymuluje wydzielanie cytokin prozapalnych.

Stąd silna tendencja do stosowania hGH w starzeniu, od lat 90-tych. W USA takie leczenie nigdy nie było zaakceptowane, a w 1993 jest zabronione prawnie. Obecnie przypisywanie GH tzw. „off-label” jest zagrożone karą więzienia i znane są przypadki karania lekarzy (z oskarżenia przez FDA) za to przestępstwo.

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

I am not aware of another democratic country in the world where such harsh penalties are used to discourage medical practitioners from prescribing a drug that they might feel is the appropriate and beneficial treatment for a given patient.

Obecnie, 23 lata po opublikowaniu pracy Rudmana wiemy znacznie więcej.

4 randomizowane badania z ostatnich 10 lat (czas leczenia 14-26 tyg) wskazują, że zdrowi starsi ludzie mogą uzyskać namacalne korzyści z leczenia GH. Korzyści te mogą być jeszcze większe po dołączeniu substytucji hormonów płciowych. Wykazano wzrost masy i siły mięśni, większą aktywność ruchową, większe wykorzystanie tlenu przy niewielkiej liczbie działań niepożądanych.

Ponadto

- 6 tyg rhGH u starszych po złamaniu szyjki kości udowej – powrót do aktywności życiowej sprzed złamania (*van der Lely i wsp, 2000*)
- 14 tyg rhGH u osób przed operacją plastyki stawu biodrowego – wzrost LBM o 1,8 kg, wzrost siły mięśni o 7% (vs spadek o 2,5% dla placebo) = wydłużenie dystansu 4 min spaceru o 26,9 m (vs skrócenie 19,5 dla placebo) (*Weissberger i wsp, 2003*)
- MK 677 przez 24 tyg – poprawa chodzenia po schodach i szybkości chodzenia u osób po złamaniu szyjki kości udowej w porównaniu do placebo (*Adunsky i wsp, 2011*)

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Potrzebne są obserwacje długoterminowe, choć te którymi dysponujemy – z baz danych osób leczonych z powodu GHD wynika, że takie leczenie jest bezpieczne i nie prowadzi do poważnych AE, w tym rozwoju nowotworów.

Rozpoznanie niedoboru GH związanego ze starzeniem jest łatwe w przypadkach ewidentnych (guz okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, operacja itp). Z drugiej strony w wieku 60 – 70 lat wydzielanie GH u osób „zdrowych” jest w istocie często takie jak u osób starszych z uznanym niedoborem GH. Tak więc w istocie problem rozpoznania jest raczej semantyczny niż medyczny.

Nie wszyscy pacjenci uzyskują korzyść z leczenia, ale decyzja kogo leczyć powinna należeć do lekarza, a nie do gremium autorytetów ustalającego odgórne zasady.

Koszty leczenia GH są wciąż wysokie, a zasady refundacji obowiązujące w wielu krajach mogą w istocie stanowić pokusę do zbyt częstego rozpoznawania IAGHD.

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Kto może uzyskać korzyści z leczenia?
Nie ma obecnie jednoznacznych danych, ale odpowiedzi na to pytanie powinien udzielać lekarz domowy lub endokrynolog.
Wg autora – korzyści może uzyskać osoba starsza, która zaczyna odczuwać objawy starzenia („frailty”).

Jest oczywiste, że leczenie musi być legalne, a pacjent uprzedzony, że otrzymuje lek nierejestrowany do tego typu wskazań.
Lekarz przyjmuje tu rolę podobną do trenera sportowego.

Terapia prowadzona powinna być tak, aby stężenie IGF-1 utrzymywało się w górnych granicach normy wieku (lub poniżej średniej dla osób młodych).
Pacjent powinien być uprzedzony o możliwości wystąpienia działań niepożądanych.
Iniekcje należy wykonywać codziennie, ale dopuszczalny jest schemat 3x w tygodniu.

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

U.S. Food & Drug Administration

Import Alert 66-71

(Note: This import alert represents the Agency's current guidance to FDA field personnel regarding the manufacturer(s) and/or product(s) at issue. It does not create or confer any rights for or on any person, and does not operate to bind FDA or the public).

Import Alert # 66-71

Published Date: 12/14/2012

Type: DWPE

Import Alert Name:

"Detention Without Physical Examination of Human Growth Hormone (HGH), Also Known As Somatotropin"

Reason for Alert:

Human Growth Hormone (HGH) is the active ingredient in a number of human prescription drugs approved for marketing in the U.S. under new drug applications (NDAs). FDA-approved HGH can be legally prescribed for a limited number of conditions including:

- * hormonal deficiency that causes short stature in children;
- * long-term treatment of growth failure due to lack of exogenous GH secretion;
- * long-term treatment of short stature associated with Turner syndrome;
- * adult short bowel syndrome;
- * adult deficiency due to rare pituitary tumors or their treatment; and
- * muscle-wasting disease associated with HIV/AIDS.

HGH has important benefits, but also serious, known risks. Among the possible long-term side effects of HGH is an increased risk of cancer, and other dangerous side effects have been reported, including nerve pain and elevated cholesterol and glucose levels. For this reason, HGH is carefully regulated in the U.S.

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Section 303(e)(1) of the FDCA, 21 U.S.C. 333(e)(1), prohibits knowingly distributing, or possessing with the intent to distribute, HGH for any use in humans other than the treatment of a disease or other recognized medical condition, where such use has been authorized by the Secretary of Health and Human Services (HHS) under section 505 of the FDCA (21 U.S.C. 355) and pursuant to the order of a physician. The Secretary of HHS has not authorized, for example, any HGH use for anti-aging, bodybuilding, or athletic enhancement. Thus, distributing, or possessing with the intent to distribute, HGH for these uses or any other unapproved use violates section 303(e)(1) of the FDCA. A violation of section 303(e)(1) carries up to 5 years imprisonment and fines and, if the offense involves an individual under the age of 18 years of age, up to 10 years imprisonment and fines.

HGH products are new drugs and cannot be legally marketed in the U.S. without an approved application. The few HGH products that have been approved for sale by FDA are sold either in liquid form or as lyophilized powders that are labeled for constitution by the health care professionals who dispense them. Accordingly, FDA considers both imported HGH lyophilized powder products and liquid HGH products to be finished dosage form drugs, not APIs. Unless these products are the subject of approved new drug applications, they violate section 505 of the FDCA, 21 U.S.C. 355, and may not be legally imported into the U.S. Some HGH marketers may claim that their HGH drug products are intended for use in pharmaceutical compounding. These drugs should be evaluated on a case-by-case basis considering the factors in FDA Compliance Policy Guide, section 460.200, and the specific prohibitions set forth in section 303(e) of the FDCA, 21 U.S.C. 333(e). The use of HGH in pharmacy compounding is addressed in more detail, below.

Some HGH marketers may claim that their HGH products are dietary supplements. FDA first approved HGH as a new drug in 1940, and HGH was not marketed as a dietary supplement, or as a food, before then. Accordingly, HGH is excluded from the definition of a dietary supplement under section 201(f)(1) of the FDCA (21 U.S.C. 321(f)(3)(A)) because growth hormone was an article approved as a new drug.

under section 505 of the FDCA (21 U.S.C. 355) before its introduction as a dietary supplement.

Guidance:
Districts may detain without physical examination all shipments of HGH finished drug products and all shipments of HGH APIs intended for the manufacture of a drug that is not subject to an approved new drug application (NDA). If field personnel are unsure of whether the HGH product at issue is an API or finished drug product, those personnel should contact CDER ***Office of Compliance Import Exports Compliance Branch*** for further guidance.

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

ZESPÓŁ NIEDOBORU GH U DOROSŁYCH (GHD): DEFINICJA

NIEDOBÓR HORMONU WZROSTU (*Growth Hormone Deficiency*) objawia się:

- pogorszeniem jakości życia, osłabieniem kontaktów społecznych, obniżeniem nastroju, uczuciem stałego zmęczenia, zmniejszeniem energii życiowej, brakiem poczucia zdrowia
- zaburzeniami lipidowymi sprzyjającymi rozwojowi miażdżycy: wzrostem stężenia cholesterolu i frakcji LDL oraz obniżeniem frakcji HDL
- zmniejszeniem masy narządów wewnętrznych, mięśni i kości oraz zastępczym zwiększeniem masy tłuszczu, szczególnie w obrębie brzucha
- zmniejszeniem wydolności fizycznej, spowodowanych niedoborem hormonu wzrostu i IGF-1

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Konferencja Ekspertów, Szczecin 1997

NIEDOBÓR GH EFEKTY LECZENIA



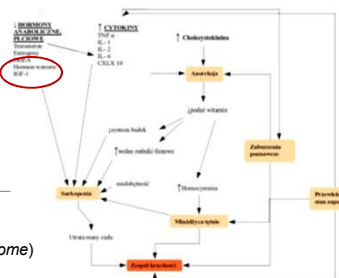
Table 2 Clinical features and benefits of GH replacement therapy in patients with AGHD*

Clinical features of AGHD	Benefits of GH replacement
Abnormal body composition	
Increased fat mass	→ Decreased fat mass
Decreased lean body mass	→ Increased lean body mass
Decreased BMD	→ Increased BMD following an initial < 6 month decrease
Atherosclerosis risk factors	
Dyslipidemia	→ Decreased LDL-C → Increased HDL-C → Unchanged triglycerides
Increased inflammatory markers	
IL-6, CRP	→ Decreased IL-6 and CRP
Carotid IMT	→ Decreased carotid IMT
Development of NAFLD/NASH	→ Improved fatty liver disease
Decreased QoL	→ General improvement in QoL
Increased mortality	→ Unknown effect on mortality

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
*Kobayashi M, et al. Growth Hormone Deficiency. Current Concepts. Neurol Med. Chir (Tokyo) 2014; 54: 599-605

OBJAWY STARZENIA ZALEŻNE OD NIEDOBORU GH

- objawy katabolizmu
- spadek FFM (mięśni, kości)
- wzrost FM (otyłość brzuszna)
- zaburzenia metabolizmu lipidów
- spadek energii życiowej
- pogorszenie jakości życia



„somatopauza”:

- zespół kruchości (frailty syndrome)
- zaniki mięśni
- względna otyłość
- zwiększona częstość złań
- zaburzenia snu

05.10.2018 Soligorski R i wsp. Pathogenesis of Frailty Syndrome. Journal of Health Sciences. 2014;4(9):197-204
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

INNE OBJAWY STARZENIA ZALEŻNE OD NIEDOBORU GH

Pogorszenie przebiegu funkcji poznawczych

- Inteligencja skrytalizowana
- pamięć słowna
- pamięć długotrwała
- Inteligencja płynna
- pamięć bieżąca
- rozwiązywanie aktualnych problemów

GH i IGF-1

- poprawa funkcji poznawczych
- zwiększenie zużycia glukozy w OUN
- zwiększenie przepływu krwi w korze mózgowej
- poprawa w zakresie neurogenezy w hipokampie, zahamowanej w związku ze starzeniem

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Gene Expression Profile of the Aging Process in Rat Liver: Normalizing Effects of Growth Hormone Replacement

Petra Tallet-Egnell, Amílcar Flores-Morales, Nina Ståhlberg, Renae L. Mask, Norman Lee, and Gunnar Norstéid
Department of Molecular Medicine (P.T.-E., A.F.-M., N.S., G.N.) Karolinska Institutet Karolinska Hospital 171 76 Stockholm, Sweden
The Institute for Genomic Research (N.L., R.L.M.) Rockville, Maryland 20850
Molecular Endocrinology 15(2): 308-318
Copyright © 2001 by The Endocrine Society

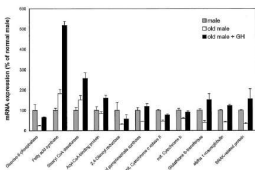
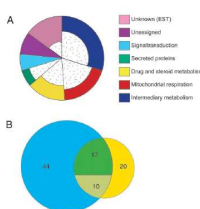


Fig. 4. Overview of Results Obtained from cDNA Microarray Analysis of the Aging Process in Male Rat Liver, in the Absence or Presence of GH Therapy. A, Functional classification of differentially regulated transcripts during aging. The white areas within each pie chart represent the percent of annotated transcripts obtained through GH treatment of old animals. B, Comparison between the total number of gene products affected by aging (GH treatment, in blue), the larger circle (blue, green, and light green) represents the downregulated gene transcripts, with the smaller circle (blue, red, green, and light green) representing the up-regulated transcripts. The light green area represents genes that were up-regulated by GH but not by age. The white area illustrates the number of genes that were up-regulated by GH but not by age. The shaded areas represent age-dependent transcripts normalized to GH and age effects on the GH-treated animals.

Table 7. Baseline and Study Intervention Characteristics*

Study, Year (Reference)	Mean Age (SD), y	Menopausal Status	Postmenopausal Status at Baseline				IGF-1 (Total of Total End of Study, µg/L)				Study Intervention	
			GH	Control	GH	Control	GH	Control	GH	Control		
GH only studies												
Balciunaitis et al., 2002 (23)	70.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (24)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (25)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (26)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (27)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (28)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (29)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (30)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (31)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (32)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (33)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (34)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (35)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (36)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (37)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (38)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (39)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (40)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (41)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (42)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (43)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (44)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (45)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (46)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (47)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (48)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (49)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (50)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (51)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (52)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (53)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (54)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (55)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (56)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (57)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (58)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (59)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (60)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (61)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (62)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (63)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (64)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (65)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (66)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (67)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (68)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (69)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (70)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (71)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (72)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (73)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (74)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (75)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (76)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (77)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (78)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (79)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (80)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (81)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (82)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (83)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (84)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (85)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (86)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (87)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (88)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (89)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (90)	71.0	100	100	100	14.13	14.13	26.03	26.03	105.192	105.192	25	12.9
Chapman et al., 2002 (91)	71.0											

INNE EFEKTY PODAWANIA GH U OSÓB STARSZYCH

funkcje poznawcze – brak wiarygodnych danych
brak poprawy u osób z zespołem Downa

wpływ na sen – pogorszenie, sen przerywany, skrócenie snu głębokiego

wpływ na jakość życia – brak wiarygodnych danych

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Adverse Event	Studies, n	GH-Treated Participants		Non-GH-Treated Participants	
		Mean Proportion (Range), %†	Participants, n	Mean Proportion (Range), %†	Participants, n
Soft tissue edemat	15	50 (23-89)	194	8 (0-25)	194
Carpal tunnel syndromet	16	19 (0-50)	244	1 (0-7)	212
Arthralgia‡	14	21 (0-50)	181	5 (0-25)	186
Gynecomast§	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.

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

INNE PRÓBY LECZENIA GH OSÓB STARSZYCH

Hormon wzrostu i hormony płciowe

GH przez 6 mies, kobiety (GH; GH+E/P) i mężczyźni (GH; GH+T)
wzrost FFM u kobiet bez E/P, u mężczyzn bez T i z T (efekt addytywny)
spadek FM u kobiet bez E/P, u mężczyzn bez T i z T
siła mięśni – niewielki wzrost u mężczyzn z T

Hormon wzrostu i wysiłek fizyczny

regularna aktywność fizyczna u starszych mężczyzn – wzrost FFM, siły mięśni, wydolności aerobowej, a ponadto – wzrost wydzielania GH

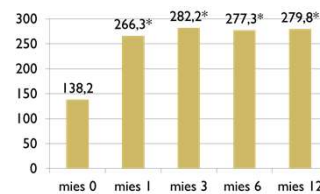
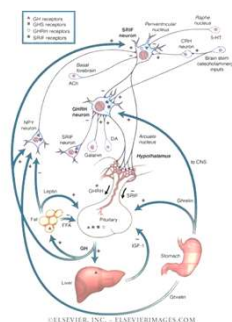
jednak, wysiłek fizyczny u osób starszych - chwilowy wzrost stężenia GH z następnym zhamowaniem jego produkcji w ciągu nocy nie powoduje wzrostu stężenia IGF-1.

korzystny wpływ wysiłku fizycznego w trakcie leczenia hormonem wzrostu – spadek insulinooporności

Blackman MR, et al. JAMA 2002; 288: 2282-92
Sattler FR, et al. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1991-2001
Pale RR, et al. JAMA 1995; 273: 402
Kraemer WJ, et al. J App Physiol 1999; 87: 982
Nindl BC, et al. 2001; 91: 163-72
Vitellio MV, et al. J Gerontol Med. Sci 1997; 52A: 149-54
Lange KH, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55: 77-86

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

GH A IGF-1

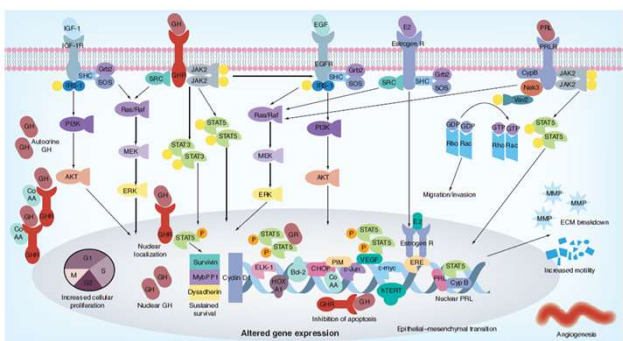


IGF-1 w trakcie leczenia HGH

Kozakowski J i wsp. PAMW, 1998; 100(4): 306-12

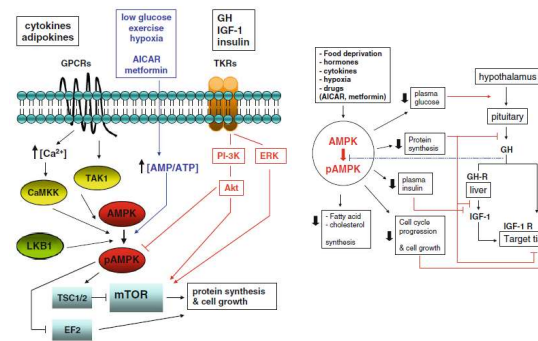
05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

GH I IGF-1 A KARCINOGENEZA



05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
Sobala W, Wypoczynski J, Szepiela AJ. Role of the growth hormone-IGF-1 axis in cancer. Expert Rev Endocrinol Metab 2011; 6 (1): 71-84

GH/IGF-1: WPŁYW NA AMPK



Tulipano G, et al. Points of integration between the intracellular energy sensor AMP-activated protein kinase (AMPK) activity and the IGF-1R/IGF-1 axis function. Endocrine 2012; 42: 292-8

05.10.2018
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

GH A NOWOTWORY – DANE EPIDEMIOLOGICZNE

meta-analiza, pacj z 12 krajów Europy: wyższe stężenie IGF-1 koreluje z ryzykiem raka sutka u kobiet (OR: 1,28). U kobiet z rakiem sutka stwierdzono wyższe stężenie IGF-1 całkowitego i wolnego

(Key TJ, et al. Lancet Oncol 2010; 11 (6): 530-42)

zależność między stężeniem IGF-1 a „gęstymi” zmianami w mammografii

(Byrne C, et al. Cancer Res 2000; 60 (14): 3744-8)

badania GWAS: 11/64 SNP związane z rozwojem raka płuc – oś GH/IGF-1

(Rudd MF, et al. Genome Res 2006; 16(6): 693-701)

w 1000 przypadków raków sutka 1/3 SNP związanych z przesyłaniem sygnału z GH (raczej przez receptor i szlak insulinowy)

(Csanády F, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(10): 2316-25)

przegląd 42 badań: podwyższone stęż IGF-1 związane ze zwiększonym ryzykiem raka prostaty

(Rowlands MA, et al. Int J Cancer 2009; 124(10): 2416-29)

podwyższone stężenie IGF-1: nieco większe ryzyko raka jelita grubego niż w akromegalii (RR: 1,07; 95% CI: 1,01-1,14)

(Rinaldi S, et al. Int J Cancer 2010; 126(7): 1702-15)

(Wolpin BM, et al. J Clin Oncol 2009; 27(2): 176-85)

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

GH A NOWOTWORY – DANE EPIDEMIOLOGICZNE U OSÓB STARSZYCH

prospektywne badanie, 633 mężczyzn rasy kaukaskiej, obserwacja śr 18 l.

wn: wyższe stężenie IGF-1 u starszych mężczyzn jest związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu raka, niezależnie od wieku, BMI, stylu życia, wywiadu nowotworowych

(Major JM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(3): 1054-9)

prospektywna obserwacja w zakresie ryzyka rozwoju raka u 1848 K i M leczonych w dzieciństwie i wczesnej młodości hormonem wzrostu

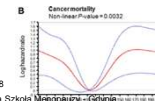
wn: u osób leczonych hormonem wzrostu stwierdzono znamienny wzrost ryzyka zgonu z powodu raka w ogóle (SMR 2,8; 95% CI 1,3-5,1; 10 przypadków), raka jelita grubego (10,8; 1,3-38,3, 2 przypadki) i choroby Hodgkina (11,4; 1,4-41,3, 2 przypadki)

(Swerdlow AJ, et al. Lancet 2002; 360(9329): 273-7)

prospektywne badanie ok 3000 starszych mężczyzn w latach 2001-2009, pod wzgl wpływu stężenia IGF-1 na umieralność

wn: zarówno niskie jak i wysokie stężenia IGF-1 są markerami ryzyka zgonu z powodu nowotworu u starszych mężczyzn

(Svensson J, et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 4623-30)



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

HORMON WZROSTU A DŁUGOŚĆ ŻYCIA - MECHANIZMY

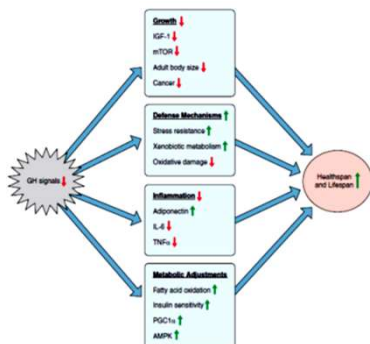


FIGURE 5. Mechanisms believed to be involved in linking GH signaling with healthspan and lifespan. Details and references are in the text and in TABLE 2.

05.10.2018

Barbieri M, et al. Sex steroid signaling and its effects between growth, reproductive development and longevity. Physiol Rev 2013; 93:571-98

HORMON WZROSTU A DŁUGOŚĆ ŻYCIA LUDZI

- mutacja receptora GHRH (populacja brazylijska) – tendencja do krótszego życia wśród kobiet
- mutacja genu GH1 (izolowanych niedobór GH) – krótszy czas życia w populacji szwedzkiej
- wśród dzieci w Ekwadorze z mutacją receptora GH i bardzo niskim stężeniem IGF-1 – częstość nowotworów i cukrzycy znamienne mniejsza
- homozygotyczna mutacja PROP1 (niskorosłość, niedobory GH, TSH, PRL, FSH i LH) w populacji chorwackiej – brak rozwoju cukrzycy, opóźnione siwienie włosów

Brak formalnych badań u ludzi

Aguilar-Oliveira MH, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 714-21
Bresson AS, et al. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3964-7
Guevarra-Aguirre J, et al. Sci Transl Med. 2011; 3: 70 ra13
Junnila RK, et al. Nat Rev Endocrinol 2013; 9: 366-76

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

HORMON WZROSTU A MEDYCINA ANY-AGING



- korzystne efekty metaboliczne

- skład ciała
 - mięśnie
 - kości
 - skóra
- lipidogram

- poprawa jakości życia

- ryzyko onkologiczne

- objawy niepożądane

- skrócenie czasu życia ?

i... problemy prawne!



05.10.2018


Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Witamina D3

jako „wszechstronny hormon”
o działaniu przeciwstarzeniowym i przeciwnowotworowym



Gdynia, 5.10.2018



05.10.2018

Lucyna Papierska
Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Wojciech Zgliczyński

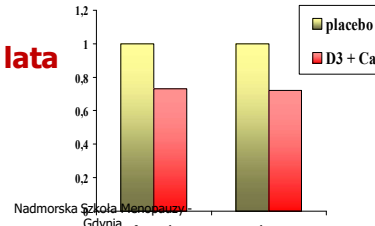
Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Antyżłamaniowe działanie Ca + D3

- Chapuy i wsp. **1994**
- n=3270, 3 lata obserwacji
- **Średni wiek badanych - 84 lata**

1200 mg Ca
+ 800 mg D3

05.10.2018



Site	placebo	D3 + Ca
fem neck	~1.0	~0.75
pozakregowe	~1.0	~0.75

Witamina D3 i wapń a ryzyko złamań

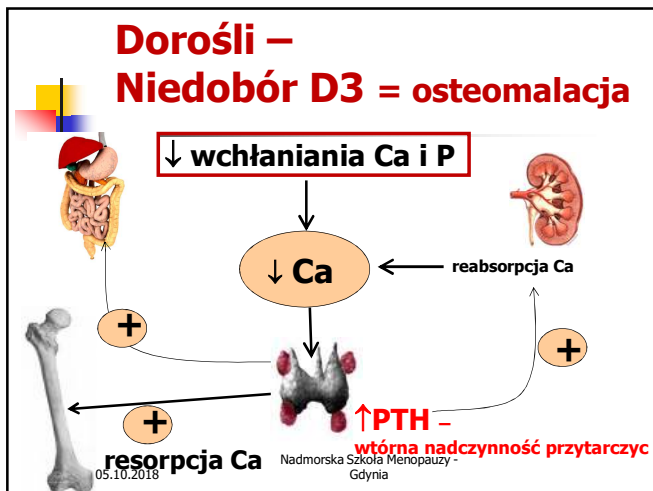
- Monoterapia – bez wpływu
(Lips 1996, Meyer 2002)
- Ca + D₃ – redukcja ryzyka złamań
 - o 26% po 1,5 roku *(Chapuy 1992)*
 - o 54% po 3 latach *(Dawson-Hughes '97)*
 - o 41% po 2 latach *(Chapuy 1992)*
 - o 16% po 3,5 roku *(Larsen 2004)*

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Ca + D3

- ✓ U osób w podeszłym wieku – **efekt antyżłamaniowy**
bo osteoporoza z elementami malacji?
- ✓ **Wyrównanie niedoborów** – niezbędne dla właściwego działania leków antyresorpcyjnych

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



OSTEOPOROZA – nie tylko tkanka kostna

- Równoległa utrata BMD i masy mięśni
- Korelacja D3 – siła mięśni
- Zaburzenia funkcji psychomotorycznych i większe ryzyko upadków gdy ↓ D₃.
- **Substytucja D3 - ↓ ryzyka upadków**

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia

Witamina D₃ a mięśnie

- **W mięśniach szkieletowych – VDR**
- **Stymulacja wychwytu fosforanów** dla ATP
- VDR błonowy – regulacja przepływu Ca²⁺
- ↑ PTH - nasila katabolizm mięśni
- ↑ PTH - ↓ % włókien mięśniowych II, ↓ATP
- ↑ PTH - ↓ wychwytu mitochondrialnego O₂

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia

Siła mięśni i upadki

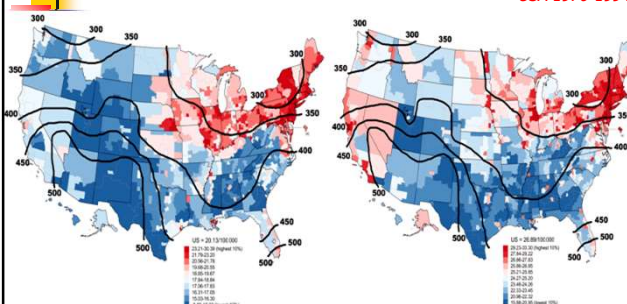
- **Siła i sprawność mięśni obwodowych wzrasta wraz ze stężeniem 25OHD**
- **Suplementacja wit. D ↓ ryzyka upadków o 22%, a w domach opieki do 72%, w porównaniu z Ca (metaanaliza 5 badań)**
- Dawka 400 IU/d jest nieefektywna,
- **dawki 700 – 800 IU/d ↓ upadków o 35%**

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia

Roczna ekspozycja na światło słoneczne (cal/cm²), a śmiertelność z powodu nowotworów

USA 1970-1994

Rak jelita
grubego

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia

Rak piersi

Garland CF, et al. Am J Public Health 2006;96:252-261

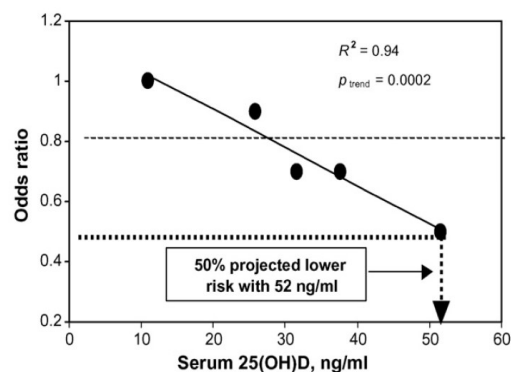
Witamina D3 a nowotwory

- Komórki raka **piersi, jelita grubego, prostaty**, niektóre linie **białaczek**
- **VDR**
- hamowanie angiogenezy
- Nasilenie apoptozy
- Ograniczenie - hiperkalcemia

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia

Stężenie 25OHD w surowicy, a ryzyko raka piersi



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia
Garland CF, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis, J Steroid Biochem Mol Biol. 2007;103:708-11

Rak piersi

- VDR w tkance gruczołowej
- Nurses Health Study:
>500 IU D3/dobę = ↓ryzyka Ca o 28%

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Rak gruczołu krokowego

- Polimorfizm genu dla VDR wiąże się z ryzykiem Ca prostaty
- **Niskie stężenia D₃ – większe ryzyko Ca**

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Rak jelita grubego

- 25OHD₃ hamuje proliferację nabłonka jelita

Ryzyko wystąpienia raka jelita grubego a stężenie witaminy D

Kwartyl	Stężenie 25OHD ₃ (ng/ml)	Ryzyko raka jelita grubego (%)
I kwartyl	~30	~3,00%
II kwartyl	~25	~2,50%
III kwartyl	~20	~2,00%
IV kwartyl	~15	~1,50%

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Cukrzyca typu II

- Stężenia 25OHD wykazują odwrotną korelację z zapadalnością na cukrzycę typu II (OR 0.25)
 - NHANES III (6,228 dorosłych) Scragg et al, 2004
 - Mattila et al. Diabetes Care 2007, Pittas et al. Diabetes Care, 2006)
- Stężenia 25OHD wykazują odwrotną korelację z występowaniem zespołu metabolicznego (OR 0.38)
 - NHANES III (8 421 dorosłych) Ford et al, 2005

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Witamina D: zapobieganie cukrzycy.

Porównanie z Diabetes Prevention Program (DPP)

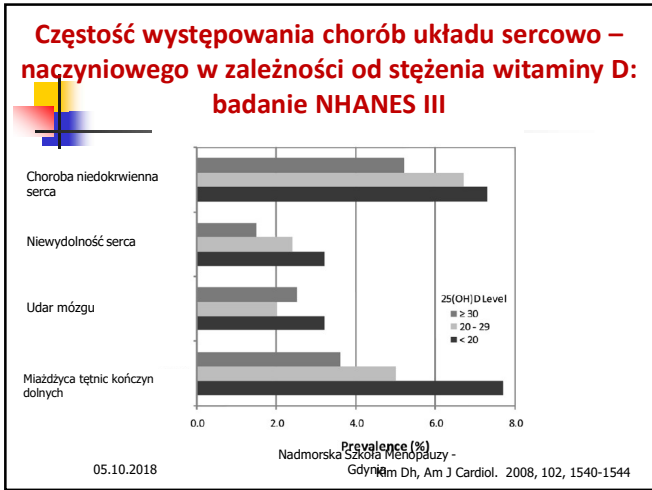
Grupa	Incidence of Diabetes (%)	↓Risk (%)
Vitamin D-Calcium	~40	40%
DPP-Metformin	~31	31%
DPP-Lifestyle	~29	58%

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
The DPP Research Group, NEJM 346:393-403, 2002

Miażdżyca i choroba niedokrwienna mięśnia serca

- Niewydolność serca - ↓ 25OHD₃
- Miażdżyca = choroba zapalna - rola TNF α i IL 6
- D3 hamuje proces zapalny
- *Giovennuci 2008: ↓D3 - ↑ ryzyko zawału*

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



Nadciśnienie tętnicze

- RR wyższe w zimie
- RR zależne od pigmentacji skóry
- Nadciśnienie pierwotne: ujemny bilans wapniowy
↑Ca wewnątrzkomórkowy
- **800 j D3 + Ca 1,2 g/24 h – redukowało RR o 9,3% (Pfeifer 2001)**

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Modulacja procesów autoimmunologicznych

- ↓ ekspozycja na słońce = ↑ ryzyko zachorowania **SM, cukrzyca t1, colitis ulcerosa, rzs**
- **SM:** ryzyko ↓ o 40% przy D3 ↑ o 20 ng/ml

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

ZAKAŻENIA BAKTERYJNE

- zdolność monocytów/makrofagów do zwalczania prątków gruźlicy i innych bakterii
- human **cathelicidin** antimicrobial peptide-18 (hCAP-18)
- **defensin-β** [23].

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia Adams, J. S. et al. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:471-478



DLA KOGO WITAMINA D?

05.10.2018 Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

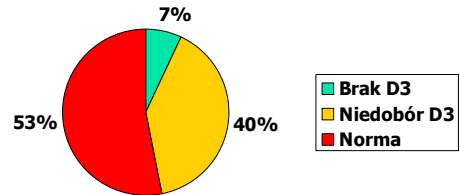
Niedobór witaminy D stwierdzono u:

- 40 do 100% starszych ludzi w USA i Europie
- > 50% kobiet leczonych z powodu osteoporozy (i stosujących preparaty Ca x D)
- 32% zdrowych studentów, rezydentów i lekarzy Boston University Medical Center
- 73% kobiet w ciąży i 80% ich noworodków (70% stosowało w ciąży preparaty multiwitaminowe [400 IU/d], 90% jadło ryby, 93% piło 2-3 szklanki mleka/d)

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

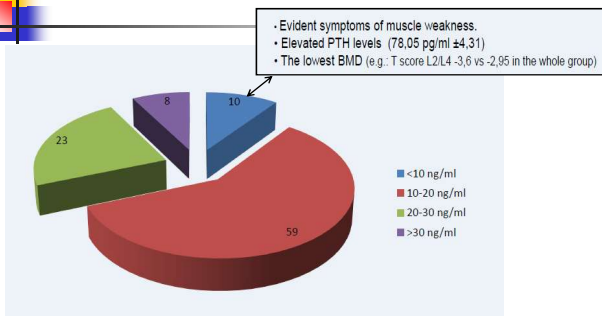
Brot i wsp 2001: Kobiety po menopauzie w Danii:



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Stężenie 25OHD3 u 100 kobiet leczonych > 6 miesięcy z powodu osteoporozy

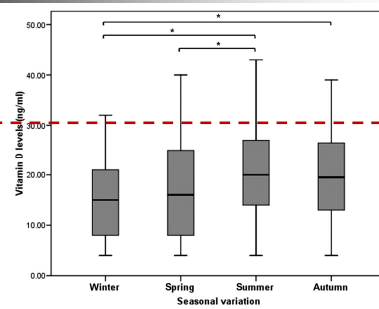


- Evident symptoms of muscle weakness.
- Elevated PTH levels (78.05 pg/ml ±4.31)
- The lowest BMD (e.g. T score L2/L4 -3,6 vs -2,95 in the whole group)

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Paul Welsh: „Vitamin D deficiency is common ... Ann Rheum Dis 2011;70:1165-1167



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia



(1,25OH) D3 = HORMON

- Synteza – skóra – **prohormon**
- Aktywacja – (wątroba, nerki) - **hormon**
- Sprzężenie zwrotne – stężenie Ca / PTH
- Własny receptor

Ekspozycja na słońce i naświetlanie UVB

- ❖ W naszej strefie geograficznej synteza witaminy D w skórze zachodzi **od kwietnia do września**, pomiędzy godziną 10-15, (bez stosowania filtrów ochronnych)
- ❖ Opalanie się do niewielkiego rumienia powoduje syntezę ok. 20 000 jm witaminy D
- ❖ **Od października do marca synteza witaminy D w skórze praktycznie nie zachodzi**

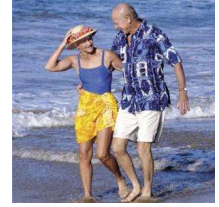


05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Niedobór witaminy D3 u starszych osób:

- Błędy w żywieniu
- Słaba ekspozycja na słońce
- Zmiany **atroficzne skóry**
- **↓aktywność hydroksylazy** nerkowej



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

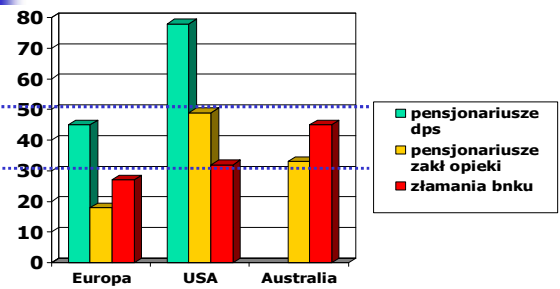
FILTRY!



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

1992: Średnie stężenia 25 OH-D₃



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Otyłość, a niedobór witaminy D

- Po operacjach bariatrycznych obserwuje się gwałtowny, przejściowy wzrost stężenia 25-OHD w surowicy
- **Nadmiar tkanki tłuszczowej absorbuje witaminę D i zmniejsza jej biodostępność**
- *Czy niedobór witaminy D nasila otyłość?*



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Jak określić normy dla D3? Kiedy niedobór?

- „Stare normy” opracowane na podstawie pomiarów dla populacji
 - **W każdej populacji – niedobory**
 - **Wahania sezonowe** – niedobory zimą !

(Danish OP prevention study 1999)
- **Lepsza – arbitralnie ustalona granica w praktyce to stężenia, które nie dają wtórnej nadczynności przytarczyc**

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Proponowana terminologia zaopatrzenia organizmu w witaminę D – na podstawie stężenia 25OHD w surowicy (1 ng = 2,5 nmol)

Niedobór ciężki	0-10 ng/ml	Wtórna nadczynność przytarczyc, upośledzone wchłanianie wapnia, krzywica, osteomalacja, miopatia
Niedobór średni	10-20 ng/ml	podwyższony poziom PTH, obniżone wchłanianie jelitowe wapnia, obniżona gęstość minerału kostnego, subkliniczna miopatia
Niedobór lekki	20-30 ng/ml	niskie zasoby witaminy D w organizmie, (nieznacznie podwyższony PTH?)
POZIOM ZALECANY	30-50 ng/ml	nie obserwuje się zaburzeń związanych z funkcją witaminy D w organizmie
Poziom toksyczny 05.10.2018	> 100 ng/ml	wzmoczone wchłanianie wapnia w jelitach, hiperkalcemia, hiperkalcemia

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

standardy medyczne

Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka deficytów - wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r.

Vitamin D supplementation in healthy population and risk groups of vitamin D deficiency - practice guidelines for Central Europe 2013

Panel Piłdowski*, Elżbieta Karczmarewicz*, Danuta Chlebna-Sokol*, Justyna Czech-Kowalska*, Romuald Dębicki*, Anna Dobrzańska*, Edward Frank*, Piotr Głuszczyk*, Jerzy Konstantynowicz*, Janusz B. Książek*, Krystyna Książkiewicz-Orłowska*, Andrzej Lewicki*, Mirosław Litwin*, Roman S. Lorenc*, Jacek Łukaszewicz*, Ewa Marciniowska-Suchocka*, Andrzej Milewicz*, Waldemar Misiorowski*, Michał Nowicki*, Piotr Rozentritt*, Piotr Socha*, Bogdan Solnica*, Mirosław Szalecki*, Małgorzata Tabaku*, Michał A. Zmliński*

STANDARDY MEDYCZNE/PEDIATRIA # 2013 #1, 10 # 575-576 573

**** „Stanowisko Zespołu Ekspertów w sprawie stosowania wysokich dawek witaminy D w zapobieganiu i leczeniu jej niedoboru”**

W. Misiorowski, J. Misiorowska, R. Dębski, P. Głuszczyk, W. Tuchocka, W. Zych, W. Zych, W. Zych
05.10.2018 Gdynia po Dyplomie 2017, vol. 5

Suplementacja witaminy D – dla zdrowej populacji

		Synteza skórna		Dawki zalecane	
		X-III	IV-IX	X-III	IV-IX
Dorośli	do 65 r.ż.	-	+	800-2000 IU/d	-
	po 65 r.ż.	-	-	800-2000 IU/d	
Dzieci i młodzież 1 – 18 lat		-	+	600-1000 IU/d	-
Noworodki i niemowlęta (0-12 m.)	0-6 m	-	-	400 IU/d – karmione piersią, karmione mlekiem modyfikowanym (łączna dawka)	
	6-12 m	-	-	400-600 IU/d z uwzględnieniem podaży z diety	
Ciąża (od II trymestru) i laktacja		-	+	1500-2000IU/d	-

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Toksyczność ?

- Nie ma jakichkolwiek dowodów na toksyczność witaminy D w zakresie stężenia 25OHD < 125 ng/ml
- Nie wykazano toksyczności dla dawek 10,000 IU/d**
 - Vieth R. Am J Clin Nutr. 1999;69
- Efekt toksyczny - długotrwałe podawanie co najmniej 40,000 IU/d u dzieci lub 100,000 IU/d u dorosłych
 - Berkow. Merck Manual. 1987:928.
- Objawami zatrucia są:
 - Jadłowstręt, nudności, wymioty
 - osłabienie mięśni
 - nadpobudliwość
 - świąd skóry
 - Polidypsja, poliuria, uszkodzenie nerek
 - w stanie przewlekłym: kamica nerkowa, nefrokalcynoza i zwapnienia w tkankach miękkich
 - Holick. Am J Clin Nutr. 2001;73(2):288.

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia

Alternatywne formy profilaktyki?

- Wzbogacona żywność** (USA- nie wykazano przedawkowania ani działań ubocznych nie wykazano działania antyzłamaniowego ani anty Ca)
- Iniekcje co 12 miesięcy** (Wyniki niejednoznaczne. Zmienna biodostępność)
- Jednak preparaty doustne !**
- Doustne: codziennie, co tydzień, co miesiąc**

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
05.10.2018

GRUPA WIEKOWA	PODSTAWOWA DAWKA ZALECANA	MAKSYMALNA DAWKA BEZPIECZNA
Młodzież (od 12. do 18. r.ż.)	600-1000 j.m./24 h lub 7000 j.m. raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie	4000 j.m./24 h
Osoby dorosłe <65. r.ż.	800-2000 j.m./24 h lub 7000 j.m. raz – dwa razy w tygodniu lub 30 000 j.m. raz – dwa razy w miesiącu	4000 j.m./24 h
Seniorzy >65. r.ż.	800-2000 j.m./24 h lub 7000 j.m. raz – dwa razy w tygodniu lub 30 000 j.m. raz – dwa razy w miesiącu	4000 j.m./24 h

Nadmorska Szkoła Menopauzy - Gdynia
05.10.2018

Znaczenie witaminy D₃ w profilaktyce:

- Osteoporoza, upadki, złamania
- Nowotwory
- Cukrzyca typu II
- Choroby układu krążenia
miażdżycy
nadciśnienie tętnicze
- Choroby zapalne i z autoimmunizacji

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia

Kiedy aktywne metabolity? - u chorych :

- **Devisol** = 25OHD3 – choroby **wątroby**
- **Kalcitriol** = 1,25OHD3 – **niedoczynność przytarczyc**, niewydolność **nerek**
- **Alfadiol** = 1OHD3 –
nie występuje w naturze
choroby **nerek**, niedoczynność **przycarczyc**,
uzyskanie szybkiego efektu
- Dwa powyższe – niski T_{1/2}
małe okno terapeutyczne

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia

Niedobór witaminy D - pamiętaj, że:

- **Niedobory witaminy D występują powszechnie**
- Niedobór witaminy D wpływa nie tylko na zdrowie kości; zwiększa też ryzyko chorób nowotworowych i niektórych chorób przewlekłych
- **Stosowanie natywnej witaminy D w zalecanych dawkach jest bezpieczne i nie musi być monitorowane**
- Analogi i aktywne metabolity nie powinny być wykorzystywane w zapobieganiu niedoborom witaminy D.

05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia

Dziękuję za uwagę !



05.10.2018

Nadmorska Szkoła Menopauzy -
Gdynia