

Endokrinologische Aspekte zu Sarkopenie und Frailty-Syndrom

Eine Bestandsaufnahme

CORNELIUS BOLLHEIMER^{1,2} UND ROLAND BÜTTNER²



Cornelius
Bollheimer



Roland Büttner

Einige Hormonsysteme – allen voran die Wachstumshormon- und die Geschlechtshormonachse – sowie das Nebennierenrindenhormon Dehydroepiandrosteron nehmen mit dem Alter in ihrer Funktion ab. Dieses Defizit wurde in kausalen Zusammenhang mit dem Abbau von Muskelmasse/-kraft (Sarkopenie) und mit dem Entstehen von Gebrechlichkeit (Frailty) gebracht. Die verschiedenen Ansätze der diesbezüglich untersuchten Hormon(ersatz)therapie ergeben jedoch bis anhin kein unstrittiges Therapie- und/oder Präventivkonzept für Sarkopenie beziehungsweise Frailty. Neue Erkenntnisse aus der Zellbiologie weisen zudem auf eine zentrale gerontologisch-geriatrische Bedeutung von Insulin und Insulin-like Growth-Factor 1 (IGF 1) hin. Diese Hormone sind am quergestreiften Muskel nicht nur für die Glukoseaufnahme und -verwertung zuständig, sondern tragen über ein verzweigtes intrazelluläres Signalsystem – den sogenannten PI3K/Akt-Pfad – zur Aufrechterhaltung der Muskelmasse bei. Eine Hemmung des PI3K/Akt-Pfades kennzeichnet die sogenannte Insulin- (und IGF-1-)Resistenz und findet sich beim Typ-2-Diabetes mellitus und metabolischen Syndrom. Im Alter kann dies zu einem vermehrten Abbau von Muskelmasse im Sinne einer Sarkopenie führen und zur Entstehung von Frailty beitragen.

Ein im Alter über die Norm hinausgehender Verlust an Muskelmasse und Muskelkraft wird als Sarkopenie bezeichnet. Sarkopenie gilt dabei als ein wesentlicher Risikofaktor für das Entstehen des multifaktoriellen Frailty-Syndroms – zumindest entsprechend seiner biomedizinischen Definition³ (1–3).

Seit Ende der Achtzigerjahre wird Frailty in Zusammenhang mit der altersbedingten Funktionsabnahme diverser anaboler Hormone – allen voran der Wachstums-, Geschlechts- und bestimmter Nebennierenrindenhormone – gebracht (6). Die Kausalbeziehung wird dabei vor allem

mittelbar über das Bindeglied der Sarkopenie gesehen (7). Folgerichtig wurde in zahlreichen klinischen Studien der Effekt diverser Hormonersatztherapien (v.a. Testosteron, Wachstumshormon, DHEAS) auf Muskelmasse und -kraft untersucht (8). Neben den genannten klinischen Studien wird die Bedeutung endokriner Faktoren für die Entstehung von Sarkopenie seit etwa zehn Jahren intensiv auf zellbiologischer und molekularer Ebene erforscht. Hier befasst sich die Arbeitshypothese je-

doch nicht mehr so sehr mit dem zugrunde liegenden absoluten Hormondefizit. Vielmehr steht die intrazelluläre Signalübertragung des Hormonstimulus am Zielorgan im Vordergrund, die möglicherweise durch das Alter selbst oder durch altersassoziierte Komorbiditäten gehemmt ist (relatives Hormondefizit infolge sog. «Zielorganresistenz»). Ins Zentrum der geriatrischen Grundlagenforschung rückt dabei mehr und mehr die Signalübertragung von Insulin und dem Insulin-like Growth-Factor 1

¹Medizinische Klinik 2 – Schwerpunkt Geriatrie (Direktor: Prof. Dr. med. C.C. Sieber) Klinikum Nürnberg

²Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I (Direktor: Prof. Dr. med. J. Schölmerich) Universitätsklinikum Regensburg

³Nach wie vor bestehen definitorische Kontroversen zum Begriff der Frailty, weswegen auch der Begriff durch die deutsche Übersetzung «Gebrechlichkeit» eher unzureichend wiedergegeben wird. Entsprechend der von Fried und Kollegen propagierten biomedizinisch-phänotypischen Definition (4) ist Frailty durch [I] einen subjektiv empfundenen Erschöpfungszustand, [II] einen ungewollten Gewichtsverlust, [III] eine Abnahme der Muskelkraft, [IV] eine Verlangsamung der Gehgeschwindigkeit sowie [V] eine Abnahme körperlicher Aktivität und des damit verbundenen Kalorienverbrauchs gekennzeichnet. Per definitionem müssen für die Diagnose Frailty drei dieser fünf Kriterien vorliegen. In Ergänzung zu dieser rein biomedizinischen Definition gibt es aber auch Schulen, die für Frailty die mehrdimensionale Wertung auch psychosozialer, kognitiver, affektiver und funktioneller Defizite fordern (5). Im vorliegenden Artikel wird Frailty jedoch gemäss der erstgenannten, rein biomedizinischen Definition angewandt.

(IGF-1) am Skelettmuskel, wobei sich hier Überschneidungen mit der Diabetesforschung ergeben (9, 10).

Der vorliegende Artikel gibt einen kurzen Überblick über den aktuellen Wissensstand zur möglichen Beteiligung des Endokriniums bei der Entstehung von Frailty und Sarkopenie. Im ersten Abschnitt (Kapitel 1) werden Erkenntnisse aus der klinischen Forschung dargestellt und gewertet. Der zweite Abschnitt (Kapitel 2) beschreibt Ergebnisse aus der Grundlagenforschung zur möglichen Rolle von Insulin und IGF-1 bei der Entstehung von Sarkopenie mit den sich daraus ergebenden klinischen Konsequenzen.

Sarkopenie und mehr noch Frailty sind Entitäten, deren Genese sowohl polygen (d.h. Entstehung der Erkrankung durch das Zusammentreffen mehrerer im Ergebnis synergistisch wirkender Pathomechanismen) als auch heterogen (d.h. Entstehung der Erkrankung durch verschiedene Kombinationen synergistisch wirkender Pathomechanismen) ist. Die hier vorgestellten wissenschaftlichen Untersuchungen können deshalb lediglich der Klärung von Einzelaspekten (z.B. im Hinblick auf ein zukünftiges multimodales Präventions- bzw. Therapiekonzept) dienen. Ein integratives, ätiologisch begründetes Krankheitsmodell zu Sarkopenie oder Frailty liefern sie nicht.

1. Sarkopenie und Frailty in der klinisch-endokrinologischen Forschung

Die Funktion vieler – jedoch nicht aller – Hormonsysteme nimmt mit dem Alter ab. Bei ihren Untersuchungen konzentrierte sich die klinische Forschung im Zusammenhang mit Alter, altersbedingtem Muskelabbau und Frailty fast ausschliesslich auf solche Hormonsysteme,

- deren Einfluss auf den Proteinstoffwechsel bereits bekannt ist (anabole Hormone);
- deren altersbedingtes Defizit sich in einem absoluten, durch einfache labormedizinische Messungen diagnostizierbaren Mangel widerspiegelt;
- für deren Defizit Hormonersatztherapien verfügbar sind, die bereits anderweitig etabliert wurden.

Auf folgende drei Hormon(system)e treffen diese Voraussetzungen in besonderem Masse zu, weswegen ihnen auch der Grossteil der bisherigen klinisch-endokrinologischen Forschung gewidmet wurde (6):

- Die gonadotrope (männliche) Achse mit ihrem Zielhormon Testosteron.
- Die adrenokortikotrope Achse mit dem Zona-Reticularis-Hormon Dehydroepiandrosteron(sulfat) (DHEA[S]).
- Die somatotrope Achse mit [I] ihrem hypophysären Hormon Somatotropin (Growth Hormone/GH), [II] dem nachgeordneten Insulin-like Growth-Factor 1 (IGF-1) sowie [III] dem im Nebenschluss geschalteten GH-stimulierenden Hormon Ghrelin (11) aus dem Magen.

Der Wissensstand der klinischen Studien ist somit selektiv und kann keinen Anspruch auf ein endokrinologisches Gesamtverständnis im Hinblick auf Entstehung, Prävention oder Therapie von Sarkopenie beziehungsweise Frailty erheben.

1.1 Testosteron

Beim Mann lässt die Funktion der gonadotropen Achse mit zunehmendem Alter nach. Der Testosteronspiegel im Blut nimmt graduell ab (12, 13). Ein morgendlicher Gesamttestosteronspiegel von weniger als 10 bis 12 nmol/l (300–350 ng/dl) wird gemeinhin mit einem Hypogonadismus gleichgesetzt (14, 15), wodurch etwa die Hälfte aller über 80-jährigen Männer als testosterondefizitär erachtet werden müsste (16). In der Andrologie wird diesem Testosterondefizit im höheren Lebensalter seit Jahren ein Krankheitswert beigemessen, entsprechend wird es mit dem Begriff des Late-onset-Hypogonadismus (LOH) beschrieben (14, 15). Es ergeben sich dabei gewisse Überschneidungen mit dem geriatrischen Syndrom der Frailty. So ist das klinische Bild des Late-onset-Hypogonadismus nicht nur geprägt durch Libidoverlust, verminderte Erektionsfähigkeit sowie Veränderungen der Körperbehaarung, sondern auch durch:

- Stimmungsstörungen
- kognitive Einschränkungen
- Schlafstörungen

- Abnahme der fettfreien Körpermasse (sog. lean body mass)
- Zunahme der Fettmasse
- Abnahme der Knochendichte.

Von den andrologischen, urologischen und endokrinologischen Fachgesellschaften wird beim LOH – in Abhängigkeit vom klinischen Bild und unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen – eine Testosteronsubstitution ab einem Testosteronspiegel von weniger als 8 nmol/l (250 ng/dl) empfohlen (14, 15).

Das eigentlich physiologische Absinken des Testosteronspiegels mit zunehmendem Alter wurde in Analogie zur Menopause auch als Andropause bezeichnet. Im Gegensatz zur uniform verlaufenden Menopause mit ihrer innerhalb einer kurzen Zeitspanne definitiv erlöschenden ovariellen Östradiolproduktion stellt die Andropause eine graduelle Langzeitentwicklung dar, deren Ausmass interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann (17). Bei der Andropause kann deshalb unter dem Begriff des Late-onset-Hypogonadismus auch ein pathologischer Krankheitsprozess vorliegen (18, 19).

In der einzigen Studie, die den Testosteronspiegel bei alternden Männern in Zusammenhang mit Frailty untersuchte, konnte keine klare Korrelation nachgewiesen werden (20). Die zahlreichen Interventionsstudien zur Testosteronsubstitution im Alter wurden dagegen vor allem im Kontext des LOH und der damit verbundenen Klinik durchgeführt. Die dabei gefundenen Ergebnisse hinsichtlich einer eventuellen Verbesserung von Sexualfunktion, Stimmungsstörungen und kognitiver Leistung sowie hinsichtlich der Vermeidung Osteoporose-bedingter Frakturen sind allerdings insgesamt nicht überzeugend (14).

In den meisten Testosteron-Interventionsstudien wurden auch noch Veränderungen der Muskelmasse und Muskelkraft untersucht – Parameter, die gerade im Hinblick auf die Prävention von Sarkopenie und Frailty von besonderer Bedeutung sind. Hierzu wurden folgende Surrogatparameter herangezogen:

- Körperzusammensetzung mit Unterteilung der Gesamtkörpermasse in Fettmasse und fettfreie Masse (lean body mass)

- Muskelkraft der oberen Extremität (Handkraft)

- Muskelkraft der unteren Extremität.

Aufgrund des Studienkollektivs verfolgten die meisten Interventionsstudien jedoch einen sekundärpräventiven Ansatz, da sonst gesunde ältere Männer (60+) mit einem lediglich niedrigen (auch nach den Leitlinien der Fachgesellschaften jedoch nicht substituionswürdigen) Testosteronwert (durchschnittlich 10–12 nmol/l) für drei bis zwölf Monate Testosteron erhielten. In einer aktuellen Übersichtsarbeit, die die etwa zehn hierzu vorliegenden doppelblinden, plazebokontrollierten Studien synoptisch zusammenfasst, konnte zwar mehrheitlich eine testosteronbedingte Zunahme der lean body mass (um 1–4 kg) beobachtet werden, zu einer wesentlichen Verbesserung der Muskelkraft kam es jedoch nicht (21).

Bis anhin existiert nur eine randomisierte doppelblinde, plazebokontrollierte Studie, die im weitesten Sinne den Effekt einer Testosteronsupplementation bei (anzunehmender) Frailty überprüfte. Die nur 15 Probanden dieser Studie rekrutierten sich aus 65- bis 90-jährigen Männern einer geriatrischen Rehabilitationseinheit. Nach zweimonatiger Testosteronsupplementation fand sich dabei eine signifikante Zunahme der groben Handkraft (22). Allerdings kann die Studie aufgrund methodischer Schwächen (geringe Teilnehmerzahl, keine explizite Untersuchung auf Frailty, kein Ausgangstestosteron, keine Messung der Körperzusammensetzung, zu kurze Behandlungszeit) nur als Pilotstudie gelten (22).

In Anbetracht der klinischen Forschungsergebnisse erscheint die Bedeutung des im Alter interindividuell unterschiedlich ausgeprägten Testosterondefizits für die Entwicklung von Sarkopenie beziehungsweise Frailty eher sekundär. Einschränkend muss dabei jedoch betont werden, dass dieses ernüchternde Fazit auf Untersuchungen an gesunden älteren Probanden mit dem Einsatz von Testosteron unter dem Gesichtspunkt der Prävention beruht. Untersuchungen zum therapeutischen Einsatz von Testosteron bei bereits eingetretener Sarkopenie beziehungsweise Frailty fehlen nahezu vollständig,

sodass im klinischen Alltag ein Heilver such mit Testosteron – vor allem auch im Hinblick auf die gerade im Alter zu beachtenden Kontraindikationen (Prostatahyperplasie, Prostatakarzinom, Schlaf-Apnoe-Syndrom etc.) und die potenziellen Nebenwirkungen (Erhöhung der Blutviskosität, Depression) – eher zurückhaltend gesehen werden muss.

1.2 Nebennierenrindenhormone – Dehydroepiandrosteron(sulfat)

Die Nebennierenrinde setzt sich aus drei Schichten – den sogenannten Zonen – zusammen, in denen die Hormone Aldosteron (Zona glomerulosa), Kortisol (Zona fasciculata) und Dehydroepiandrosteron beziehungsweise seine sulfatierte Form Dehydroepiandrosteronsulfat (Zona reticularis) gebildet werden. Jedes dieser Hormone weist ein unterschiedliches Wirkspektrum auf, sodass auch im Hinblick auf das Altern beziehungsweise Sarkopenie und Frailty eine gesonderte Betrachtung dieser Zonen und ihrer Hormone notwendig ist. Allerdings gilt:

- Nur Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) nehmen im Alter deutlich ab und rechtfertigen damit im weitesten Sinne den Begriff der Adrenopause (23).
- Kortisol zeigt dagegen im Alter tendenziell eher einen Anstieg in der täglichen Kumulativausschüttung. Dieser «Hyperkortisolismus» im Alter wurde in korrelativen Zusammenhang mit der Abnahme der Knochendichte (24), der Zunahme der Körperfettmasse (25) sowie abnehmender Gedächtnisleistung (26) und Schlafstörungen (27) gebracht.
- Für Aldosteron, das zentrale lebenswichtige Hormon des Natrium-Elektrolyt-Haushalts, konnte bisher keine Korrelation mit Sarkopenie oder Frailty gezeigt werden.

Für die klassische Endokrinologie stellt DHEA[S], das mehrheitlich in der Zona reticularis, aber auch in den Hoden und im Gehirn gebildet wird, noch immer ein Rätsel dar: Einerseits ist DHEA[S] sowohl bei der geschlechtsreifen Frau als auch beim erwachsenen Mann das am häufigsten vorkommende Steroidhormon und über-

steigt mit seiner Plasmakonzentration das 10-Fache der Kortisolkonzentration, das 100- bis 500-Fache der Testosteronkonzentration und sogar das 1000- bis 5000-Fache der Östradiolkonzentration (7, 28). Andererseits sind die funktionelle Bedeutung und auch die Wirkweise von DHEA[S] noch ungeklärt. Es wird angenommen, dass DHEA[S] mittelbar, das heisst erst nach seiner Umwandlung in Testosteron beziehungsweise Östradiol, im entsprechenden Zielorgan seine Wirkung entfaltet (sog. intrakrine Wirkung) (29).

Die kontinuierliche Abnahme mit zunehmendem Lebensalter auf etwa 20 Prozent der im jungen Erwachsenenalter erreichten Maximalwerte hat DHEA[S] im Umkehrschluss seit Mitte der Neunzigerjahre zum «Anti-Aging-Hormon par excellence» werden lassen (30). Dabei lässt sich DHEA[S] kaum in einen engen kausalen Zusammenhang mit Frailty oder Sarkopenie bringen. Dies wird allein schon daraus ersichtlich, dass die mit dem Alter einhergehende Abnahme des DHEA[S] mit Erreichen des 60. Lebensjahrs bereits weitgehend den Tiefpunkt erreicht hat, sodass danach kaum noch mit einem weiteren Abfall zu rechnen ist (23). Aussagekräftige Beobachtungsstudien zu DHEA[S] und Frailty existieren nur für Frauen (31, 32). Die grössere der beiden Studien (32) weist dabei allenfalls tendenziell – nicht jedoch statistisch signifikant – einen Zusammenhang zwischen niedrigem DHEA[S] und Frailty auf.

Wie beim Testosteron sind die Interventionsstudien, die zur DHEA[S]-Hormontherapie durchgeführt wurden, nicht auf Frailty und Sarkopenie ausgelegt und in dieser Hinsicht allenfalls von präventivem Interesse. Die am häufigsten untersuchten Parameter in den Interventionsstudien gelten «weicheren» Anti-Aging-Kriterien, wie der Steigerung des Wohlbefindens, der sexuellen Zufriedenheit oder der Knochendichte. Hier scheinen eventuell die Frauen von einer DHEA[S]-Supplementation zu profitieren (33, 34), doch zeigt die aktuelle Studienlage, insbesondere auch hinsichtlich der Männer, insgesamt ein recht verworrenes Bild und lässt keine eindeutige Aussagen

zu (6, 29, 35). Noch ernüchternder sind die Ergebnisse bei den für Sarkopenie und Frailty möglicherweise wichtigeren Parametern der Muskelmasse und Muskelkraft: Weder für Männer noch für Frauen liess sich durch eine DHEA[S]-Supplementation eine reelle Verbesserung verzeichnen (35, 36).

1.3 Wachstumshormon

Das Wachstumshormon (synonym: Growth Hormone [GH], Somatotropin) wird normalerweise vom Hypophysenvorderlappen über den Tag hinweg pulsatil mit etwa zehn Pulsamplituden pro 24 Stunden ausgeschüttet (37). Die Höhe der einzelnen Pulsamplituden nimmt bereits nach der Pubertät ab, womit sich auch die kumulative 24-Stunden-Sekretion von Wachstumshormon reduziert. Mit einer Abnahme um etwa 15 Prozent pro Lebensjahrzehnt ist die Ausschüttung des Wachstumshormons im höheren Lebensalter um mehr als die Hälfte geringer als bei jungen Erwachsenen (37–39).

Aufgrund der Pulsatilität von Wachstumshormon lässt sich die Funktion der somatotropen Achse durch punktuelle Bestimmungen des Wachstumshormonspiegels nicht überprüfen. Hierfür besser geeignet ist der nachgeordnete Insulin-like Growth-Factor 1 (IGF-1) (40), da die Serumspiegel dieses Hormons, das die meisten – jedoch nicht alle (!) – peripheren Effekte des Wachstumshormons vermittelt (39), über den Tag hinweg einen weitgehend konstanten Verlauf aufweisen. Parallel zu den altersabhängigen Veränderungen von Wachstumshormon nimmt auch der IGF-1-Spiegel im Laufe des Lebens ab (7, 37).

Welche Mechanismen zur Somatopause, das heisst zur altersassoziierten Abnahme von Wachstumshormon und IGF-1 führen, ist nach wie vor unklar. Am ehesten dürfte die Funktionsabnahme durch das übergeordnete hypothalamisch ausgeschüttete, inhibitorisch wirkende Hormon Somatostatin bedingt sein, das mit zunehmendem Alter die nachgeschaltete hypophysäre Sekretion von Wachstumshormon und damit auch mittelbar die Freisetzung von IGF-1 in verstärktem Masse hemmt (41, 42). Dagegen sind die

Wachstumshormon-stimulierenden Hormone – wie das hypothalamische Growth-Hormone-Releasing-Hormon (GHRH) und das vor allem bei metabolischen Mangelzuständen vermehrt im Magen gebildete Hormon Ghrelin – für den Alterungsprozess der somatotropen Achse eher sekundär, wobei zumindest eine altersabhängige Abnahme der korrespondierenden hypophysären Rezeptoren diskutiert wird (43, 44).

In der Tat existieren für IGF-1 und damit auch allgemein für die Funktion der somatotropen Achse mehrere Beobachtungsstudien, die eine enge Korrelation zwischen Wachstumshormonmangel und Frailty nahelegen (31, 32, 45–47). Insgesamt erscheint damit der Zusammenhang zwischen IGF-1 und Frailty zumindest enger als zwischen Testosteron beziehungsweise DHEA[S] und Frailty (s. Kapitel 1.1 und 1.2).

Was die Interventionsstudien anbelangt, so wurde – ähnlich wie bei Testosteron und DHEA[S] – auch Wachstumshormon im Sinne eines präventivmedizinischen Ansatzes gegen Alterung und nicht im Hinblick auf die spezifische Behandlung von Sarkopenie beziehungsweise Frailty untersucht. Die Pionierstudie hierzu von Rudman und Kollegen verbreitete Anfang der Neunzigerjahre einen weit über wissenschaftlich-medizinische Kreise hinausgehenden Enthusiasmus, da sie nahelegte, dass Alter ursächlich mit der Somatopause verbunden sein und dementsprechend erfolgreich mit Wachstumshormon angegangen werden könnte (48). Wissenschaftlicherseits zog die Rudman-Arbeit eine unüberschaubare Anzahl von Folgestudien nach sich (41). Eine im Jahre 2007 publizierte systematische Übersichtsarbeit, die hierzu die 18 passendsten Interventionsstudien aus der Literatur herausfilterte und synoptisch auswertete, ist jedoch ernüchternd: Die Substitution von Wachstumshormon im Alter geht allenfalls mit gering positiven Effekten auf die Körperzusammensetzung (durchschnittlich 2,1 kg Abnahme des Körperfetts mit genauso viel Zunahme der fettfreien Masse) einher (49). Alle anderen (biomedizinischen, funktionellen, kognitiven) Parameter, in-

klusive der für die Sarkopenie so relevanten Muskelkraft, werden dagegen nicht positiv beeinflusst (49, 50). Vor diesem Hintergrund erscheinen auch die positiven Ergebnisse einer einzigen Interventionsstudie, die wegen ihres Patientenkollektivs (Schenkelhalsfraktur) im weitesten Sinne mit Frailty in Zusammenhang gebracht werden kann, wenig überzeugend (51).

Neben der Gabe von rekombinantem Wachstumshormon im Alter wurde in diversen Studien auch der Einsatz übergeordneter Wachstumshormon-stimulierender Faktoren, wie der von rekombinant hergestelltem Growth-Hormone-Releasing-Hormon (GHRH) oder von synthetischen Wachstumshormonstimulatoren (GHS), untersucht. Auch diese Therapien scheinen in ihren Ergebnissen denjenigen der Wachstumshormon-Studien zu entsprechen – zeigen also allenfalls eine geringe Verbesserung der Körperzusammensetzung mit Abnahme der Körperfettmasse und korrespondierender Zunahme der fett-freien Masse (41, 50).

Insgesamt kann also auf der Basis der klinischen Studien zur Somatopause die Frage nach der Ursache für Sarkopenie beziehungsweise Frailty nicht beantwortet werden.

1.4 Enttäuschende Interventionsstudien – was nun?

Die den Interventionsstudien der letzten 20 Jahre zugrunde liegende Sichtweise des Defizits eines einzelnen Hormons als Ursache von Alterungsprozessen war erfolglos, zumindest was die «grossen drei Anti-Aging-Hormone» Testosteron, DHEA[S] und Wachstumshormon anbelangt. Insgesamt scheinen aus diesen enttäuschenden Erfahrungen jedoch zwei positive Entwicklungen erwachsen zu sein:

- Zum einen tritt die klinisch-endokrinologische Altersforschung mehr und mehr aus dem Dunstkreis der Anti-Aging-Medizin und nähert sich geriatrischen Problemen. So gelangt nicht mehr der sonst gesunde ältere Proband, sondern zunehmend häufiger der geriatrische Patient mit definiertem Frailty-Syndrom in den Mittelpunkt

therapeutischer und tertiärpräventiver Bestrebungen.

- Zum anderen werden nun endlich die richtigen Konsequenzen aus Beobachtungsstudien gezogen, in denen sich zeigte, dass Frailty weniger mit dem Ausmass des Defizits eines einzigen Hormons als vielmehr mit dem Zusammenreffen mehrerer solcher Defizite korreliert (31, 32, 46, 52–54). Dieses Konzept der Synkrinologie (55) wird wohl die kommenden geriatrisch-endokrinologischen Interventionsstudien bestimmen (56). Ob diese Strategie erfolgreich ist oder ob nicht auch die klinische Forschung die wachsenden Erkenntnisse über altersabhängige Veränderungen bei der Verarbeitung des Hormonsignals am Zielorgan selbst (Kapitel 2) berücksichtigen muss, werden die zukünftigen Untersuchungen zeigen.

2. Sarkopenie und Frailty in der grundlagenorientierten endokrinologischen Forschung

Das aktuelle Interesse der Altersmedizin und Altersforschung am Insulin-like Growth-Factor-1 (IGF-1) gründet weniger auf dem klinischen Konzept der Somatopause (Kapitel 1.3) als vielmehr auf Erkenntnissen der Grundlagenforschung, die erstaunlicherweise über den Umweg der experimentellen Diabetologie gewonnen wurden (57). In den Neunzigerjahren führte die Erforschung der Wirkweise von Insulin am quergestreiften Skelettmuskel zur Entdeckung einer über mehrere Proteine vermittelten Signalkaskade, die nach einem dort vorkommenden zentralen Protein PI3K/Akt-Pfad genannt wurde (58). Folgeuntersuchungen ergaben, dass dieser PI3K/Akt-Pfad nicht nur im Skelettmuskel, sondern als weit verzweigter Signalweg nahezu ubiquitär im menschlichen und tierischen Organismus vorkommt und dabei verschiedenste Endeffekte vermitteln kann (59). Seine besondere, auch gerontologisch-geriatrische Relevanz erhielt der PI3K/Akt-Pfad durch folgende drei Zusatzbeobachtungen:

- Der PI3K/Akt-Pfad leitet nicht nur das Hormonsignal von Insulin, sondern auch von IGF-1 weiter.

- Eine gehemmte Signalübertragung im PI3K/Akt-Pfad kann zu einer Abnahme der Muskelmasse führen (60),
- Ein übermässig aktivierter PI3K/Akt-Pfad hingegen hat negative Auswirkungen auf das Langzeitüberleben (61).

Im Hinblick auf die letzteren beiden Punkte – Muskelaufbau und Langzeitüberleben – richtet sich das wissenschaftliche Interesse zurzeit ganz besonders auf die Molekülfamilie der sogenannten FoxO-Proteine (Forkhead box subgroup O) (62). FoxO-Proteine sind über den PI3K/Akt-Pfad negativ gesteuerte Transkriptionsfaktoren, die durch bestimmte Struktureigenschaften – die sogenannte forkhead box – an regulatorische Sequenzen der DNA im Zellkern binden und damit eine verstärkte oder verminderte Expression bestimmter Gene bewirken (63).

Im Skelettmuskel kommt es normalerweise nach einem Insulin- oder IGF-1-Stimulus zu einer Aktivierung des PI3K/Akt-Pfades. Dies führt insbesondere im Falle von IGF-1 zur Inaktivierung des im PI3K/Akt-Pfad weiter abwärts gelegenen Moleküls FoxO3, wodurch ein übermässiger Proteinabbau im Muskel verhindert wird. Zudem werden mit der Aktivierung des weit verzweigten PI3K/Akt-Pfades via FoxO3-unabhängiger Signalseitenäste die Proteinbiosynthese und damit der Muskelaufbau gefördert (60).

Diese neu entdeckten physiologischen Mechanismen legen im Umkehrschluss folgende pathophysiologische Konsequenzen nahe: Ist der Signalfluss im PI3K/Akt-Pfad gehemmt («Resistenz»), kommt es im Skelettmuskel zu einer unzureichenden Inaktivierung von FoxO3 und infolgedessen zu einem vermehrten Muskelabbau. Diese Situation könnte in besonderem Masse für den Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und/oder das metabolische Syndrom⁴ zutreffen, da für diese Entitäten eine Resistenz in den ers-

ten Schritten des PI3K/Akt-Pfades («Insulinresistenz») beschrieben ist (66). In der Tat prädisponieren der in der Regel mit Adipositas einhergehende T2DM sowie das metabolische Syndrom für das Auftreten von Sarkopenie im Alter (67, 68). Dieses Krankheitsbild der sarkopenen Adipositas (sarcopenic obesity) kann im klinischen Alltag leicht verkannt werden, da durch den phänotypischen Aspekt der Adipositas das Vorliegen einer Sarkopenie verschleiert wird.

Durch diese Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung lassen sich vielleicht auch die enttäuschenden klinischen Resultate (Kapitel 1.3) einer reinen Wachstumshormon-Substitution im Alter erklären. Im Falle der Resistenz innerhalb des PI3K/Akt-Pfades – hervorgerufen durch Adipositas beziehungsweise ein metabolisches Syndrom oder T2DM – ist der im Alter bestehende IGF-1-Mangel (Kapitel 1.3.) derart eklatant, dass ein effektiver Signalfluss über die Stationen IGF-1 → muskulärer IGF-1-Rezeptor → PI3K/Akt-Pfad → FoxO3-Inhibition gänzlich zum Erliegen kommt und einer Sarkopenie Vor-schub geleistet wird.

Dieser grundlagenwissenschaftlich-endokrinologische Beitrag zur Entstehung von Sarkopenie unter IGF-1-Resistenz kann sogar noch um einige aus der klinischen Forschung unklar gebliebene Punkte erweitert werden:

- So besteht in der experimentellen Diabetologie derzeit ein grosses wissenschaftliches Interesse an dem Wachstumshormon-steigernden und zugleich die pankreatische Insulinsekretion hemmenden Hormon Ghrelin, das bei Adipositas regelhaft vermindert vorgefunden wird (11, 43, 44, 69, 70). Theoretisch könnte also diese Hypoghrelinämie das Ungleichgewicht zwischen Wachstumshormon-/IGF-1-Mangel und Hyperinsulinämie verstärken, womit die dominant durch IGF-1

⁴Das metabolische Syndrom ist klinisch als Zusammentreffen von mindestens zwei kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertriglyzeridämie ≥ 150 mg/dl, HDL-Cholesterin < 50 mg/dl bei Frauen bzw. < 40 mg/dl bei Männern, Hypertonie $\geq 130/80$ mmHg und/oder gestörte Nüchtern-glukose ≥ 100 mg/dl im venösen Plasma) definiert bei gleichzeitigem Vorhandensein einer zentralen Adipositas (Taillenumfang ≥ 80 cm bei Frauen bzw. ≥ 94 cm bei Männern) (64). Die vermehrte Freisetzung von insulinresistenzfördernden, proinflammatorischen und blutdruck-erhöhenden Fettzellhormonen (Adipozytokinen) und Fettsäuren gilt dabei als übergeordneter pathogenetischer Ausgangspunkt (65).

vermittelten Seitenäste des PI3K/Akt-Pfades zur Aufrechterhaltung der Muskelmasse in besonderem Masse benachteiligt wären.

- Auch das Verständnis von Andropause in ihrer Interdependenz zur Somatopause könnte durch die zunehmenden molekularen Erkenntnisse erweitert werden. So deutet eine ganz aktuelle Untersuchung darauf hin, dass auch Testosteron seine anabole Wirkung am Skelettmuskel nur dann optimal entfalten kann, wenn durch Vermittlung von Wachstumshormon genügend Androgenrezeptoren exprimiert worden sind (71).

Der Grat zwischen physiologischen und pathologischen Prozessen ist jedoch schmal, sodass auch eine übermäßige IGF-1-Vermittlung im Ergebnis für den Gesamtorganismus eher schädlich als nützlich zu sein scheint. Darauf weisen die vergleichenden Untersuchungen zum PI3K/Akt-Pfad an Würmern (*Caenorhabditis elegans*), Fliegen (*Drosophila melanogaster*) und Nagern hin (9, 61–63). Wie oben dargelegt, bewirkt eine Überstimulation des PI3K/Akt-Pfades durch Insulin, IGF-1 oder Insulin-ähnliche Peptide im Skelettmuskel eine Inhibition der FoxO-Proteine und so einen geringeren Proteinabbau. Das Resultat ist eine positive Gesamtbilanz beim Proteinstoffwechsel und möglicherweise die Vorbeugung einer Sarkopenie. Wird jedoch die Perspektive vom Skelettmuskel weg auf die Ebene des Gesamtorganismus gerichtet, erscheint eine dauerhafte Inhibition der regulatorischen FoxO-Proteine mit einem unter anderem verminderten Proteinabbau beziehungsweise einem trägen Proteinumsatz nicht nützlich, sondern gefährlich, da das Absterben anomaler oder geschädigter Zellen verzögert wird (63). Dies legen auch Untersuchungen an *Caenorhabditis elegans* nahe, bei dem eine Dämpfung des PI3K/Akt-Pfades mit einer Verlängerung des Lebens einhergeht (61). Die im Gesamtergebnis also eventuell eher schädliche Wirkung einer Überstimulation des PI3K/Akt-Pfades mag eine Warnung vor überzogenen Erwartungen an eine IGF-1-zentrierte Therapie im Alter sein.

3. Zusammenfassung

Eine aktuelle Bestandsaufnahme über endokrinologische Aspekte von Sarkopenie und Frailty ergibt, dass die endokrinologische Forschung in der Altersmedizin bisher eher im präventiven Kontext des Anti-Agings und nur vereinzelt in geriatrisch-therapeutischer Intention erfolgte. Die Anfänge scheinen geprägt von der Vorstellung eines absoluten Hormondefizits als monogene und damit einfache Ursache für Altern. Unter dieser Prämisse beschränkte man sich auf die einfache zu messenden Störungen der (männlichen) gonadotropen Achse, auf Störungen des Nebennierenrindenhormons DHEA[S] sowie auf die somatotrope Achse.

Da nach ungefähr 20 Jahren endlich Einsicht besteht, dass eine singuläre Hormon(ersatz?)therapie zur Verhütung von Alterungsprozessen wenig Erfolg versprechend ist, werden wohl in den nächsten Jahren Interventionsstudien mit Kombinationstherapien im Vordergrund stehen. Trotz einer dabei zunehmend zu beobachtenden Hinwendung zu geriatrischen Aspekten wie dem Frailty-Konzept darf bezweifelt werden, dass durch klinische Forschungsansätze, die ausschließlich auf das absolute Hormondefizit fokussieren, die Therapiemöglichkeiten für Sarkopenie und Frailty tatsächlich vorangebracht werden. Vielmehr sollten in zukünftige therapeutische Überlegungen die molekularen Erkenntnisse zur Wirkung des Hormons am Zielort stärker miteinbezogen werden.

Allerdings könnten sich endokrine Interventionen auch als Pandora-Büchse erweisen, wie jüngste Erfahrungen aus anderen Bereichen zeigen (z.B. die sog. Hormonersatztherapie der postmenopausalen Frau, die möglicherweise erhöhte Krebsgefahr bestimmter Analog-Insuline, Sportdoping etc.).

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Cornelius Bollheimer
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Regensburg
D-93042 Regensburg
E-Mail: cornelius.bollheimer@klinik.uni-regensburg.de

Anmerkung: Cornelius Bollheimer wird gefördert durch das Forschungskolleg Geriatrie der Robert-Bosch-Stiftung.

Literatur:

(Wegen des weiten Themenfeldes ist die Anzahl der zitierten Primärliteratur begrenzt, stattdessen sind zusammenfassende, möglichst instruktive Übersichtsarbeiten aufgelistet. In den Augen der Autoren besonders lesenswerte Artikel sind mit (I) markiert.)

1. (I) Bauer JM, Sieber CC: Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Experimental Gerontology* 2008; 43: 674–678.
2. Morley JE: Diabetes, sarcopenia, and frailty. *Clinics in Geriatric Medicine* 2008; 24: 455–469.
3. Lally F, Cromme P: Understanding Frailty. *Postgraduate Medical Journal* 2007; 83: 16–20.
4. (I) Fried LP, Tangen CM, Walstan J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *Journal of Gerontology – Series A – Biological Sciences and Medical Sciences* 2001; 56: 146–156.
5. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karanunananthan S, Wolfson C: Frailty: An Emerging Research and Clinical Paradigm – Issues and Controversies. *Journal of Gerontology* 2007; 7: 731–737.
6. Leow MKS, Loh KC: Controversial endocrine interventions for the aged. *Singapore Medical Journal* 2006; 47: 569–579.
7. Lamberts SWJ, van den Beld AW, van der Lely A-J: The Endocrinology of Aging. *Science* 1997; 278: 419–424.
8. (I) Nass R, Johannsson G, Christiansen JS, Kopchick JJ, Thorner MO: The aging population – Is there a role for endocrine interventions. *Growth Hormone and IGF Research* 2009; 19: 89–100.
9. (I) Russel SJ, Kahn CR: Endocrine regulation of ageing. *Nature Reviews – Molecular and Cell Biology* 2007; 8: 681–691.
10. (I) Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS: Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology* 2008; 9: 213–228.
11. van der Lely A-J, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E: Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 426–457.
12. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Study of Aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 2380–2390.
13. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB: Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 589–598.
14. Bhasin S, Glenn R, Cunningham GR, Francis J, Hayes FJ, Alvin M, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM: Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 1995–2010.
15. Seftel AD, Miner MM, Kloner RA, Althoff SE: Office Evaluation of Male Sexual Dysfunction: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Urologic Clinics of North America* 2007; 34: 463–482.
16. (I) Kaufman JM, Vermeulen A: The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and thera-

- peutic implications. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 833–876.
17. Baumgartner RN, Stauber PM, McHugh D, Koehler KM, Garry PJ: Cross sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. *Journal of Gerontology* 1995; 50: 307–316.
18. Shames D, Gassman A, Handelsman H: Commentary: Guideline for male testosterone therapy: a regulatory perspective. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 414–415.
19. Stanworth RD, Jones TH: Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice. *Clinical Interventions in Aging* 2008; 3: 25–44.
20. Mohr BA, Bhasin S, Kupelian V, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB: Testosterone, sex hormone binding globulin, and frailty in older men. *Journal of the American Geriatric Society* 2007; 55: 548–555.
21. (I) Srinivas-Shankar U, Wu FCV: Frailty and Muscle Function: Role of Testosterone? *Frontiers in Hormone Research* 2009; 37: 133–149.
22. Bakshi V, Ellito M, Gentili A, Godschalk M, Mulligan T: Testosterone improves rehabilitation outcomes in ill older men. *Journal of the American Geriatric Society* 2000; 48: 550–553.
23. Labrie F, Bélanger A, Cusan L, Gomez J-L, Candas B: Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 2396–2402.
24. Grendale GA, Unger JB, Rowe JW, Seeman TE: The relation between cortisol excretion and fractures in healthy older people: results from the MacArthur studies. *Journal of the American Geriatric Society* 1999; 47: 799–803.
25. Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM, Loriaux DL, Samuels MH: Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol binding globulin, and plasma free levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 281–287.
26. Seeman TE, McEwen BS, Singer BH, Rowe JW: Increase in urinary cortisol excretion and memory declines. *MacArthur studies of successful aging. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 2458–2465.
27. Van CE, Leproult R, Kupfer DJ: Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81: 2468–2473.
28. Labrie F, Bélanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J, Cusan L, Gomez J-L, Candas B: DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: Its role in aging. *Steroids* 1998; 63: 322–328.
29. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH: Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in Neuroendocrinology* 2009; 30: 65–91.
30. Baulieu EE: Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81: 3147–3157.
31. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, Blair M, Walston JD: Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate, and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clinical and Experimental Research* 2004; 16: 153–157.
32. Cappola AR, Xue Q-L, Fried LP: Multiple Hormonal Deficiencies in Anabolic Hormones Are Found in Frail Older Women: The Women's Health and Aging Studies. *Journal of Gerontology* 2009; 64A: 243–248.
33. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy MP, Lattour F, Leaud MC, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, de Lacharrière O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle JC, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Girerd X, Forette F: Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfates and aging: contribution of the DHEA-g Study to a sociobiomedical issue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000; 97: 4279–4284.
34. Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL, Allen S, Krause G: Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 84: 1527–1533.
35. Heutling D, Lehnert H: Hormontherapie und Anti-Aging. *Internist* 2008; 49: 570–580.
36. (I) Stewart PM: Aging and fountain-of-youth hormones. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355:1724–1726.
37. Corpas E, Harmann SM, Blackman MR: Human growth hormone and human aging. *Endocrine Reviews* 1993; 14: 20–39.
38. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD: Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 73: 1081–1088.
39. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Bowers CY: Joint mechanisms of impaired growth-hormone pulse renewal in aging men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 9: 4177–4183.
40. Clemmons DR: Clinical utility of measurements of insulin-like growth factor 1. *Nature Clinical Practice – Endocrinology and Metabolism* 2006; 2: 436–446.
41. (I) Hersch EC, Merriam GR: Growth hormone (GH)-releasing hormone and GH secretagogues in normal aging: Fountain of Youth or Pool of Tantalus? *Clinical Interventions in Aging* 2008; 3: 121–129.
42. (I) Fanciulli G, Delitala A, Delitala G: Growth hormone, menopause and ageing: no definite evidence for 'rejuvenation' with growth hormone. *Human Reproduction Update* 2009; 15: 341–358.
43. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K: Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Journal of Pharmacological Sciences* 2006; 100: 398–410.
44. Broglio F, Prodam F, Riganti F, Muccioli G, Ghigo E: Ghrelin: from somatotrope secretion to new perspectives in the regulation of peripheral metabolic functions. *Frontiers of Hormone Research* 2006; 35: 102–114.
45. Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, Guralnik JM, Volpato S, Fried LP: Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 2019–2025.
46. Puts MT, Visser M, Twisk JWR, Deeg DJH, Lips P: Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2005; 63: 403–411.
47. Leng SX, Hung W, Cappola AR, Yu Q, Xue QL, Fried LP: White blood cell counts, insulin-like growth factor-1 levels, and frailty in community-dwelling older women. *The Journals of Gerontology. Series A – Biological Sciences and Medical Sciences* 2009; 64: 499–502.
48. (I) Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, Schlenker RA, Cohn L, Rudman IW, Mattson DE: Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *The New England Journal of Medicine* 1990; 323: 1–6.
49. (I) Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Garber AM, Hoffman AR: Systematic Review: The Safety and Efficacy of Growth Hormone in Healthy Elderly. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146: 104–115.
50. Giordano R, Bonelli L, Marinazzo E, Ghigo E, Arvat E: Growth hormone treatment in human ageing: benefits and risks. *Hormones* 2008; 7: 133–139.
51. Weissberger AJ, Anastasiadis AD, Sturgess I, Martin FC, Smith MA, Sönksen PH: Recombinant human growth hormone treatment in elderly patients undergoing elective total hip replacement. *Clinical Endocrinology* 2003; 58: 99–107.
52. Morley JE, Kaiser F, Raum WJ, Perry HM 3rd, Flood JF, Jensen J, Silver AJ, Roberts E: Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; 94: 7537–7542.
53. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Ling SM, Metter EJ, Artoni A, Carassale L, Cazzato A, Ceresini G, Guralnik JM, Basaria S, Valenti G, Ferrucci L: Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Archives of Internal Medicine* 2007; 167: 2249–2254.
54. Fried LP, Xue QL, Cappola AR, Ferrucci L, Chaves P, Varadhan R, Guralnik JM, Leng SX, Semba RD, Walston JD, Blaum CS, Bandeen-Roche K: Nonlinear Multisystem Physiological Dysregulation Associated With Frailty in Older Women: Implications for Etiology and Treatment. *Journal of Gerontology – Series A – Biological Sciences and Medical Sciences Sci Med Sci* 2009; 64: Epub ahead of print.
55. Valenti G: Frailty as a dysruption of steroid «synchrony» in elderly man. *Acta Biomedica* 2007; 78: S222–S224.
56. Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF, Schroeder ET, Wang Y, Bhasin S, Kawakubo M, Stewart Y, Yarasheski KE, Ullor J, Colletti P, Roubenoff R, Azen SP: Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 1991–2001.
57. (I) Shavlakadze T, Grounds M: Of bears, frogs, meat, mice and men: complexity of factors affecting skeletal muscle mass and fat. *BioEssays* 2006; 28: 994–1009.
58. Virkamäki A, Ueki K, Kahn CR: Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation* 1999; 103: 931–943.
59. Hirsch E, Costa C, Ciralo C: Phosphoinositide 3-kinases as a common platform for multi-hormone signaling. *Journal of Endocrinology* 2007; 194: 243–256.
60. (I) Sandri M: Signaling in Muscle Atrophy and Hypertrophy. *Physiology* 2008; 23: 160–170.
61. (I) Mukhopadhyay A, Oh SW, Tissenbaum HA: Warming pathways to and from DAF-16/FOXO. *Experimental Gerontology* 2006; 41: 928–934.
62. Maiese K, Chong ZZ, Shang YC: OutFOXing disease and disability: the therapeutic potential of targeting FoxoO proteins. *Trends in Molecular Medicine* 2008; 14: 219–227.
63. (I) Carter ME, Brunet A: FOXO transcription factors. *Current Biology* 2007; 17: 113–114.
64. International Diabetes Federation (IDF): The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005; www.idf.org.
65. Ioannidis I: The road from obesity to type 2 diabetes. *Angiology* 2008; 59: S39–S43.
66. Farese RV, Sajan MP, Standaert ML: Insulin-Sensitive Protein Kinases (Atypical Protein Kinase C and Protein Kinase B/Akt): Actions and Defects in Obesity and Type II Diabetes. *Experimental Biology and Medicine* 2005; 230: 593–605.
67. (I) Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V: Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases* 2008; 18: 388–395.

68. Dominguez LJ, Barbagallo M: The cardiometabolic syndrome and sarcopenic obesity in older persons. *The Journal of Cardiometabolic Syndrome* 2007; 2: 183–189.
69. Dezaki K, Sone H, Yada T: Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis. *Pharmacology and Therapeutics* 2008; 118: 239–249.
70. (I) van der Lely AJ: Ghrelin and New Metabolic Frontiers. *Hormone Research* 2009; 71: S129–S133.
71. Klover, Chen W, Zhu B-M, Hennighausen L: Skeletal muscle growth and fiber composition in mice are regulated through the transcription factors STAT5a/b: linking growth hormone to the androgen receptor. *The FASEB Journal* 2009; 23: Epub ahead of print.