

AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ASPETTI NEUROENDOCRINI DELLA SENESCENZA

Il processo d'invecchiamento è caratterizzato da numerose modificazioni che interessano il sistema endocrino, sia nella sua caratterizzazione anatomica che in quella più strettamente funzionale. Nell'organismo umano si definiscono due livelli d'organizzazione: uno intracellulare controllato geneticamente, in base al quale la durata di vita della

cellula è codificata sin dalla nascita, ed uno di interazione diretta "cell to cell" definito dall'integrazione attiva tra sistema endocrino ed immunitario. Proprio la rottura dell'omeostasi di questo secondo livello potrebbe rivestire un ruolo essenziale nei fenomeni regressivi che caratterizzano la senescenza. Una moderna e unitaria visione dei meccanismi dell'invecchiamento contempla il con temporaneo coinvolgimento di entrambi i livelli organizzativi(1).

Con il passare degli anni i neuroni di comando delle regioni corticali ed ipotalamiche (1° livello) vanno incontro ad un progressivo deterioramento con conseguente alterazione dei processi secretivi ormonali e dei meccanismi di integrazione correlati (2° livello). Numerosi cambiamenti endocrini regressivi, legati all'età, trovano ampia e definita collocazione in quest'ambito(2). Il declino, ad esempio, della secrezione estrogenica femminile contribuisce all'aggravamento dei processi di aterosclerosi, ai deficit anabolici muscolari ed ossei e al deterioramento delle funzioni cognitive superiori, ivi compreso l'importante aspetto dell'affettività(3). Ugualmente nell'uomo, la ridotta produzione di testosterone si correla con un'accentuazione dei processi catabolici scheletrici e muscolari e con l'alterazione della produzione di alcuni neurotrasmettitori cerebrali. Inoltre il deficit secretivo di deidroepiandrosterone (DHEA), da parte della reticolare del surrene, si caratterizza in entrambi i sessi per una perdita delle sue capacità antiaterogeniche, di stimolazione delle difese immunitarie e di modulazione neurotrasmettitoriale cerebrale.

In ultimo il deficit progressivo della secrezione di GH, presente già dall'età adulta, gioca un ruolo importante nella modificazione della composizione corporea, caratterizzata in età avanzata da una della massa grassa. Peraltro alcuni aspetti endocrinometabolici peculiari dell'anziano, aventi caratteristiche di compenso, possono essere considerati favorevolmente, ad esempio la ridotta attività del sistema ipotalamo-ipofisi-tiroide che rappresenta una risposta di adattamento alle minori richieste metaboliche dell'organismo. Anche la caduta estrogenica può essere utile, nella donna, per la prevenzione della patologia neoplastica endometriale, mentre nell'uomo il calo dei livelli di testosterone, può avere influenza positiva nel ridurre l'insorgenza delle displasie prostatiche e per la funzione antiaterogena. In quest'ottica la diminuita produzione di GH rappresenterebbe un elemento di equilibrio nei confronti di altri fattori prevalenti che conducono con l'età ad una maggiore incidenza di diabete, osteoartropatie e ipertensione arteriosa. Il turbinoso progredire delle conoscenze in questo campo e la presenza di aspetti non definiti ed a volte contrastanti fra loro, impongono la necessità di puntualizzare alcuni nuovi elementi di certezza e/o di dubbio, con particolare riguardo alla cosiddetta "somatopausa", al ruolo del DHEA nell'invecchiamento ed alla funzione tiroidea in età avanzata.

Il concetto che il processo d'invecchiamento sia caratterizzato da un deficit di GH ha portato ad ipotizzare l'esistenza di una "somatopausa", in analogia con i ben noti fenomeni di menopausa nella donna e di andropausa nell'uomo. Peraltro non è possibile affermare se si tratti di un fenomeno universale e se la sua frequenza sia uguale in entrambi i sessi. Si può dire con certezza che NEL PROCESSO essa si verifica gradualmente con una progressiva riduzione dei livelli di GH fino alla decima decade di vita, momento in cui tutti i soggetti hanno valori decisamente inferiori rispetto a quelli dell'adulto. La sua eziologia è complessa e multifattoriale chiamando in causa principalmente una disfunzione ipotalamica e/o sovraipotalamica, che coinvolge i neuroni produttori dei neuroormoni preposti al controllo della funzione somatotropa, cui probabilmente non è estraneo un deficit funzionale di alcuni

sistemi neurotrasmettitoriali cerebrali(4). Un ruolo rilevante è svolto anche dalla diminuita funzione gonadica, dall'aumento dell'adiposità e dalla sedentarietà che caratterizzano l'età avanzata.

I sintomi della somatopausa sono relativamente aspecifici, rappresentati in generale da una diminuita sensazione di benessere, con mancanza di concentrazione, astenia, ridotto tono dell'umore. I benefici teorici legati ad una somministrazione di GH, sulla base dei dati sperimentali, sono sostanzialmente i seguenti(5): > aumento della massa magra, notoriamente ridotta con l'età, anche se non è ben chiaro se questo sia il risultato di un aumento della massa muscolare, delle proteine viscerali o dell'acqua corporea totale;

> incremento della sintesi proteica muscolare che sembra realizzarsi prevalentemente nel sesso femminile;

> aumento della forza muscolare e della tolleranza allo sforzo;

> incremento degli indici di formazione e riassorbimento dell'osso, senza sostanziali modificazioni della densità minerale dell'osso stesso;

> ipotetico miglioramento della qualità di vita, comunque difficilmente quantizzabile.

Allo stato attuale delle conoscenze non vi sono elementi per ritenere utile la somministrazione di GH nel paziente anziano. Tuttavia, qualora ciò fosse dimostrato, il trattamento più appropriato del deficit somatotropo è rappresentato dall'utilizzo non di GH esogeno, ma piuttosto di sostanze capaci di riattivare la funzione ipotalamo-ipofisaria (exa-eptapeptidi di origine sintetica, denominati GH-releasing peptides).

L'alimentazione deve favorire l'utilizzo di frutta e verdure che costituiscono un mix insostituibile di sostanze antiossidanti e vitamine. La frutta deve essere assunta, preferibilmente, fuori pasto. Le verdure sono importanti per il loro contenuto in fibra, minerali e vitamine, per esempio vitamina A, C e sali minerali si trovano in grande quantità nei pomodori, se mangiati crudi. Il pesce, in particolare il pesce azzurro: sardine, alici, sgombro, tonno, ma anche la trota e il salmone, sono ricchi in acidi grassi omega-3 tra i quali il DHA ha una funzione fondamentale per le cellule nervose. È consigliabile, inoltre, bere un'adeguata quantità d'acqua durante la giornata. L'attività motoria deve essere moderata e costante, evitando sport che comportino scatti brevi e intensi, come calcio, tennis, sollevamento pesi. Per una persona con tempo libero limitato, potrebbe essere ideale percorrere a piedi di buon passo una distanza giornaliera di 5 chilometri.

Il DHEA è uno steroide avente 19 atomi di carbonio, derivato dal colesterolo, che può essere esterificato e coniugato con acido solforico ed acidi grassi. Nelle ghiandole che producono gli ormoni androgeni ed estrogeni, la formazione di DHEA è un intermedio frequente della loro sintesi, rappresentandone quindi un precursore. Gli enzimi che permettono queste trasformazioni, sono individuabili a livello del fegato e di numerosi altri tessuti. Ci si può pertanto attendere che la somministrazione di DHEA sia in grado di incrementare la produzione di ormoni sessuali, in analogia con quanto avviene fisiologicamente. Nell'uomo si assiste ad una progressiva diminuzione, con l'età, della secrezione di DHEA da parte delle ghiandole surrenali, sia nel sesso maschile che femminile. Molti fenomeni regressivi tipici dell'invecchiamento possono essere ricondotti a tale situazione che spesso si accompagna ad una corrispondente lieve ipercreazione di cortisolo(6). Il grande interesse verificatosi negli ultimi anni intorno al DHEA, è dovuto alla scoperta della sua presenza a livello del cervello, presenza del tutto indipendente dalla funzione surrenalica e gonadica perché riscontrabile anche dopo ablazione ghiandola. La sua funzione a livello cerebrale sembra essere di tipo neurotrofico e pertanto in grado di influenzare il decadimento delle funzioni cerebrali(7). Dati sperimentali ad esempio, dimostrano un effetto antagonista su alcuni recettori del sistema a cui potrebbe essere correlato l'effetto di sedazione, con maggiore facilità all'addormentamento, ed un'azione modulatrice sulle funzioni cognitive, con incremento della memoria a lungo termine. Nonostante i numerosi studi in corso non è possibile ancora definire se un riequilibrio dei livelli di DHEA sia in grado di influenzare la durata della vita(8). E' comunque emersa una interessante correlazione tra la concentrazione di DHEA e una maggiore sensazione di benessere. La somministrazione di DHEA per via orale promuove, a livello del fegato, la formazione di DHEAs che circola rapidamente nel sangue. Il DHEA al dosaggio di 50 mg/die è sicuramente in grado di incrementare la funzione dell'asse riproduttivo, aumentare il tono dell'umore, influenzare favorevolmente i processi mnesici e d'apprendimento, conciliare il sonno, elevare la sensazione soggettiva di una migliore qualità di vita(9). Al momento, peraltro, la sua assunzione deve avvenire in casi selezionati, sotto stretto controllo medico.(9).

Il processo d'invecchiamento è caratterizzato da una normale fun-VI È UNA NORMALE zione tiroidea. La presunta riduzione del metabolismo basale non è stata confermata dagli studi più recenti, il dato è stato rapportato DEI PARAMETRI alla massa magra che si riduce fisiologicamente con l'età. Si definiscono peraltro alcune modificazioni dei parametri di funzione tiroidea:

> riduzione della captazione del radioiodio

- > riduzione della produzione di T4
- > riduzione della produzione di T3
- > riduzione della degradazione di T4
- > stabilità della T4 sierica
- > riduzione della T3 sierica
- > riduzione del rapporto T3/T4 nel siero
- > aumento della rT3 sierica
- > aumento o stabilità del TSH basale
- > riduzione del picco notturno del TSH
- > riduzione o stabilità della risposta del TSH allo stimolo con TRH.

Tutte le patologie tiroidee possono essere riscontrate nell'anziano, con particolare frequenza per l'ipotiroidismo autoimmune. L'ipertiroidismo, quando presente, è caratterizzato principalmente da sintomi cardiovascolari. Il trattamento delle malattie tiroidee va NELL'ANZIANO attuato con particolare attenzione per il maggior rischio di complicanze. Il carcinoma differenziato della tiroide ha un comportamento francamente più aggressivo che nell'adulto. Numerose malattie non tiroidee e l'uso di alcuni farmaci sono in grado di influenzare i parametri funzionali della tiroide, rendendo più difficile la diagnosi di distiroidismo che deve essere basata sulla contemporanea determinazione di FT4 e TSH(10).

Numerosi sono ancora i quesiti senza risposta sui rapporti tra sistema nervoso, apparato endocrino ed invecchiamento. In particolare manca ancora una definizione di "range di normalità" per alcune secrezioni ormonali ed una completa definizione dei soggetti da considerare carenti, non essendovi certezza sul rapporto rischio/beneficio per ciascun trattamento sostitutivo. Ulteriori ricerche tese a chiarire i meccanismi di funzione del cervello, il ruolo dei neurotrasmettitori e dei neurosteroidi, potranno contribuire alla comprensione del processo d'invecchiamento e permettere di delineare nuove prospettive terapeutiche.

Fonti:

- 1 Weinert BT. et al. "Invited review: Theories of aging". *J Appl Physiol.* 2003 Oct; 95 (4): 1706-16
- 2 Morley JE. "Hormones and the aging process". *J Am Geriatr Soc.* 2003 Jul; 51 (7 Suppl): S 333-7
- 3 Elminger MW et al. "Endocrine alterations in the aging male". *Clin Chem Lab Med.* 2003 Jul; 41 (7): 934-41
- 4 Ariznavarreta C. et al. "Growth hormone and aging". *Homo.* 2003; 54 (2): 132-41
- 5 Hull Kl. et al. "Growth hormone therapy and Quality of Life: possibilities, pitfalls and mechanisms". *J Endocrinol.* 2003 Dec; 179 (3): 311-33
- 6 Legrain. S, et al. "Pharmacology and therapeutic effects of dehydroepiandrosterone in older subjects". *Drugs Aging.* 2003; 20 (13): 949-67
- 7 Yanase T. "Physiological significance of replacement therapy of dehydroepiandrosterone". *Intern Med.* 2004 Feb; 43 (2): 156-8
- 8 Racchi M, et al. "Dehydroepiandrosterone (DHEA) and the aging brain: flipping a coin in the "fountain of youth". *CNS Drug Rev.* 2003 Spring; 9 (1): 21-40
- 9 Dhatariya KK, et al. "Dehydroepiandrosterone: is there a role for replacement ?" *Mayo Clin Proc.* 2003 Oct; 78 (10): 1257-73
- 10 Mohandas R et al. "Managing thyroid dysfunction in the elderly. Answers to seven common question." *Postgrad Med.* 2003 May; 113 (5): 54-6, 65-8, 100