



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatria

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO
REVIEW

Modificazioni neuroendocrine ed invecchiamento

Neuroendocrine changes and aging

E. FERRARI, L. CRAVELLO, S. CHYTIRIS, F. FALVO, S.B. SOLERTE, M. FIORAVANTI,
F. MAGRI

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Cattedra di Geriatria, Università di Pavia

The neuroendocrine changes occurring with aging, although rarely clinically evident, may, however, play a role in the occurrence and/or in the progression of metabolic, functional and cognitive alterations. The main neuroendocrine changes with a potential pathogenetic role are: 1) melatonin secretion, the principal hormone secreted by the pineal gland, with some possible anti-aging properties, whose secretion shows an evident age-related decline, particularly during night-time; 2) the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, which undergoes to changes exposing the central nervous system to a neurotoxic steroidal milieu; and 3) the thyroid function, which, due to its importance in homeostasis, has been deeply studied obtaining conflicting results.

In this review it will be discussed the role played by these neuroendocrine changes on physiological and pathological aging, on the basis of the literature data and of our personal findings.

Key words: Aging • Senile dementia • Centenarians • Melatonin • Hypothalamic-pituitary-adrenal axis • Thyroid hormones

Introduzione

Il controllo omeostatico delle funzioni vitali e la capacità di adattamento a condizioni più o meno sfavorevoli dell'ambiente esterno ed interno sono alla base dell'ottimale funzionamento di un organismo giovane-adulto. Poiché queste funzioni sono regolate in parte da meccanismi geneticamente controllati e in parte da influenze ambientali, il loro declino con il progredire dell'età è caratterizzato da cospicue differenze interindividuali, cosicché alcuni soggetti invecchiano più rapidamente ed altri rimangono giovani più a lungo.

Il processo di invecchiamento interessa anche i due principali sistemi integratori dell'organismo, e cioè il sistema nervoso e l'apparato endocrino: è noto, infatti, che molti assi neuroendocrini riducono progressivamente la propria attività in funzione dell'età, con un processo che inizia generalmente durante l'età adulta. Esempi eclatanti di tali modificazioni sono la brusca interruzione della produzione di estrogeni e progesterone che avviene nella donna con la menopausa, e il declino continuo della secrezione surrenalica di *Dihydro-Epiandrosterone* (DHEA) e del suo solfato (DHEAS), ben evidente in entrambi i sessi. Altre modificazioni neuroendocrine, pur non raggiungendo l'evidenza clinica, sono comunque potenzialmente in grado di influenzare parametri metabolici e aspetti funzionali e cognitivi,

■ Corrispondenza: Prof. Ettore Ferrari, via Emilia 12, 27100 Pavia - Tel. +39 0382 381234/233 - Fax +39 0382 465447 - E-mail: ferrari@unipv.it

condizionando quindi la qualità di vita e in ultima analisi la longevità, o quanto meno riducendo la capacità dell'organismo di adattarsi alle variazioni ambientali.

In effetti, l'invecchiamento del sistema neuroendocrino ha ripercussioni molteplici nell'economia dell'organismo: a livello periferico lo squilibrio tra fattori anabolici e catabolici favorisce l'insorgenza di osteoporosi e di atrofia muscolare, nonché la tendenza alla centralizzazione dell'adipe, fattori tutti potenzialmente responsabili di disabilità, patologie cardiovascolari e diabete mellito; a livello del sistema nervoso centrale (SNC) modificazioni anche clinicamente non evidenti dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene o della funzione tiroidea possono favorire l'insorgenza e la progressione di alterazioni cognitive ed affettive.

La valutazione delle funzioni endocrine nell'età senile non è comunque sempre agevole sia per la mancanza di alterazioni assolutamente caratteristiche della senilità e per la notevole variabilità individuale, sia per la discrepanza fra il riscontro di modificazioni morfo-funzionali dell'apparato endocrino e la persistenza anche nelle età più avanzate della vita di segnali ormonali in genere sufficienti per i bisogni dell'organismo.

In effetti, la riduzione dei tassi di secrezione ormonale che si verifica nel corso dell'invecchiamento viene in gran parte compensata dalle contemporanee modificazioni del volume di distribuzione, dell'emivita biologica, del trasporto ematico e del metabolismo ormonale, nonché dei rapporti fra ormoni e recettori specifici.

Attualmente si ritiene che le modificazioni dell'equilibrio endocrino rilevabili nell'età senile debbano essere ricondotte essenzialmente a variazioni dei rapporti fra segnali nervosi e segnali endocrini, piuttosto che a primitive alterazioni delle strutture endocrine. È noto infatti che il sistema nervoso e l'apparato endocrino interagiscono strettamente fra di loro, dato che la maggior parte delle secrezioni ormonali è influenzata direttamente o indirettamente dal SNC e che d'altra parte gli ormoni possono di agire sullo stesso sistema.

In questa review saranno discusse alcune tra le principali modificazioni del sistema neuroendocrino che, in base ai dati della letteratura e alla nostra personale esperienza, possono avere un ruolo patogenetico nell'insorgenza o nella progressione dell'invecchiamento fisiologico, con successo, e patologico.

Melatonina

Le concentrazioni ematiche di melatonina derivano quasi esclusivamente dalla secrezione da parte della pineale, una piccola ghiandola situata dietro il corpo calloso, nella parte posteriore del terzo ventricolo.

La secrezione di melatonina presenta un ben evidente ritmo circadiano, caratterizzato da una prevalente produzione notturna, strettamente correlata al periodo di oscurità ed indipendente dal ritmo sonno-veglia¹. Sebbene l'oscurità stimoli e la luce inibisca la secrezione di melatonina, il ritmo circadiano della melatonina ha comunque un'origine endogena. In effetti, il nucleo soprachiasmatico ipotalamico (SCN), cui si riconosce anche nell'uomo la funzione di orologio biologico, riceve impulsi luminosi dalla retina attraverso il fascio retino-ipotalamico, e modula la secrezione di melatonina^{2,3}.

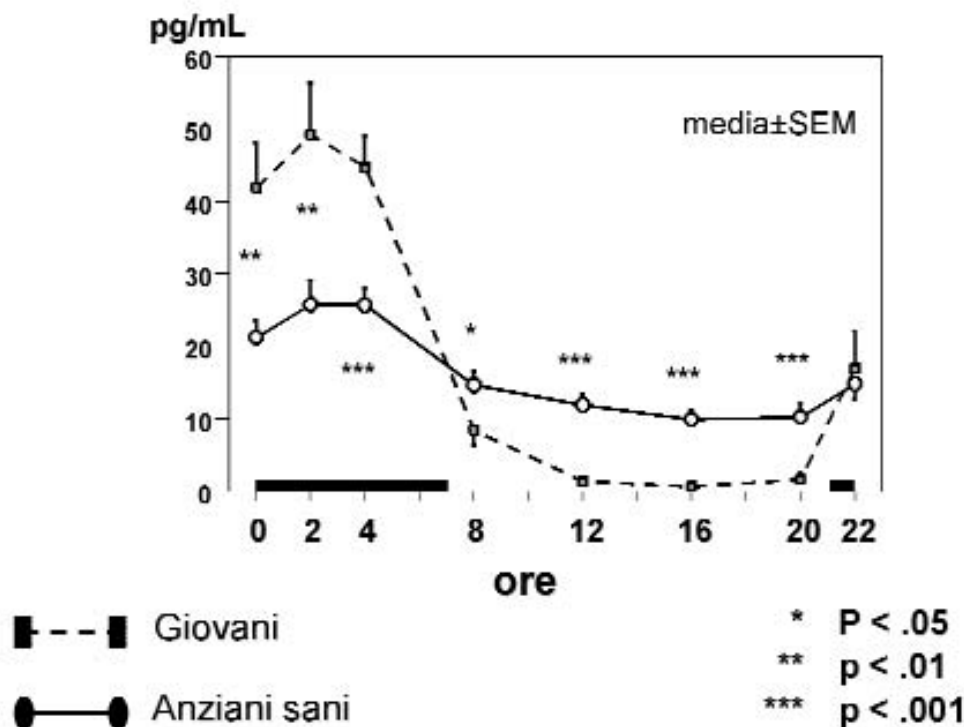
La pineale può quindi essere considerata come un trasduttore neuro-endocrino, capace di trasformare il segnale fotico in un segnale ormonale, cioè la produzione di melatonina.

Il passaggio dall'età adulta alla senescenza è caratterizzato da un evidente declino della secrezione di melatonina, particolarmente marcato nelle ore notturne^{4,9} (Fig. 1) che si traduce, nel vecchio, in una diminuzione pari al 40-50% delle concentrazioni plasmatiche dell'ormone, rispetto al giovane⁸. Tale dato non trova conferma solo in alcuni lavori, verosimilmente in rapporto a differenti condizioni sperimentali^{10,11}.

Sebbene alcuni Autori considerino l'invecchiamento come una conseguenza della ridotta secrezione di melatonina¹² soprattutto sulla scorta di dati sperimentali nell'animale^{13,14}, sembra più corretto definire l'invecchiamento stesso come una condizione di deficit relativo di melatonina. È noto che vengono attribuite alla melatonina numerose proprietà definibili come "anti-invecchiamento"; in particolare la melatonina influenza positivamente la durata e la qualità del sonno e la velocità di addormentamento, effetti in parte mediati dalla riduzione della temperatura corporea^{15,16}, inoltre agisce direttamente e indirettamente come scavenger dei radicali liberi^{17,24} e sembra limitare sia la risposta corticotropinica allo stress che la crescita spontanea o indotta delle neoplasie^{8,25}.

Accanto ad una generale riduzione età-correlata della secrezione di melatonina, l'ampiezza del segnale melatoninico mostra tuttavia una cospicua variabilità interindividuale, essendo, con ogni probabilità, geneticamente determinata²⁶.

Fig. 1. Ritmo circadiano della melatonina plasmatica.



Come suggerito da molti gruppi^{27,28}, la diminuzione dell'ampiezza del segnale melatoninico e della durata del picco notturno sarebbero responsabili di una desincronizzazione temporale interna, che a sua volta si traduce in una ridotta capacità di adattamento dell'organismo alle modificazioni dell'ambiente interno ed esterno, situazione quest'ultima capace di deteriorare lo stato di salute e la qualità di vita.

Parallelamente alla riduzione dei livelli ematici di melatonina, anche l'escrezione urinaria di 6-idrossimelatonina solfato (aMT6s), il principale metabolita urinario dell'ormone, presenta una diminuzione età-correlata di entità superiore al 30% rispetto ai livelli dei soggetti giovani²⁹.

Sono tuttavia molto scarsi i dati relativi alla secrezione di melatonina nei soggetti ultralongevi, una categoria in crescente aumento, e da molti considerata un buon esempio di invecchiamento con successo.

La nostra esperienza concerne la valutazione dell'organizzazione circadiana della secrezione di melatonina in soggetti anziani clinicamente sani (n = 33, età 66-94 anni) e in soggetti di età paragonabile (n = 38, età 68-91 anni) affetti da demenza senile a patogenesi degenerativa o vascolare. Lo studio

di tipo cronobiologico, che è stato approvato dal Comitato Etico del Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica dell'Università di Pavia, prevedeva, dopo opportuna sincronizzazione al regime di vita ospedaliero, con particolare attenzione al periodo di sonno notturno a luci spente, prelievi ematici ogni 4 ore durante il giorno e ogni 2 ore durante la notte. I dati così ottenuti sono stati confrontati con quelli relativi a 13 soggetti giovani clinicamente sani (età 23-39 anni)³⁰.

In accordo con i dati della letteratura, i soggetti anziani, con e senza deficit cognitivo, presentavano una selettiva riduzione sia del picco notturno di melatonina, sia dell'indice melatoninico, espressione della secrezione totale dell'ormone lungo l'arco delle 24 ore. L'entità di tale declino secretorio risultava significativamente correlata non solo con l'età, ma anche con l'entità del deficit cognitivo valutato mediante *Mini-Mental-State-Examination* (MMSE), suggerendo che l'attività secretoria della pineale possa rivestire un ruolo non solo nel processo di invecchiamento, ma anche nelle modificazioni età-correlate delle *performances* cognitive. D'altro canto è noto che la demenza senile si associa spesso a modificazioni di alcune funzioni periodiche, quali il ciclo sonno-veglia o la temperatura corporea^{31,32}, an-

ch'esse dipendenti dall'attività del nucleo soprachiasmatico ipotalamico, e d'altra parte l'asportazione dei due nuclei soprachiasmatici è seguita dalla scomparsa del ritmo circadiano della melatonina.

In effetti sono stati descritti in letteratura bassi livelli liquorali di melatonina in soggetti anziani ed in particolare in pazienti dementi con malattia di Alzheimer con genotipo Apo E ϵ 4/4, ben noto fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione della demenza di Alzheimer.

In 20 soggetti centenari residenti al proprio domicilio o in RSA (età = 100-107 anni) abbiamo valutato la secrezione di melatonina attraverso la misura della escrezione urinaria di aMT6s, in due campioni di urine, ottenuti durante il periodo notturno (dalle 20:00 alle 08:00) e durante il giorno (dalle 08:00 alle 20:00), rispettivamente. Anche in questo caso i dati sono stati confrontati con quelli di controlli giovani (n = 17, età 22-35 aa) ed anziani (n = 22, età 71-93 aa).

Anche nei soggetti centenari la secrezione giornaliera di melatonina diminuiva in funzione dell'età; tuttavia, mentre nei centenari e nei giovani di controllo la percentuale di aMT6s escreta durante la notte era significativamente superiore alla quota diurna, nel gruppo di anziani di controllo le due quote non differivano fra loro in misura significativa (Fig. 2).

Se si tiene conto del ruolo di sincronizzatore endogeno svolto dal ritmo circadiano della melatonina nei confronti di diversi ritmi biologici, la persistenza di una certa ritmicità del segnale melatoninico nei centenari può essere considerata come un marker di longevità e può essere rilevante nei processi di invecchiamento con successo.

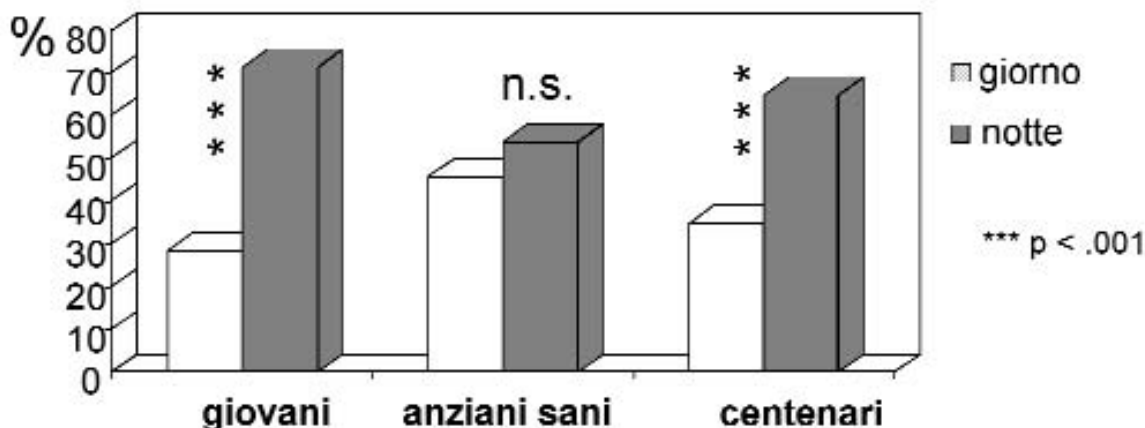
Nonostante le evidenze sperimentali circa i possibili effetti "anti-invecchiamento" della melatonina, i dati relativi alla somministrazione della stessa sono alquanto contrastanti. Accanto ai buoni risultati come agente ipnotico e nella terapia della *jet lag syndrome*, gli effetti dell'impiego di dosi farmacologiche di melatonina a scopo immunomodulatorio, nella terapia antineoplastica e nell'invecchiamento rimangono ancora molto controversi e tali da non giustificarne il diffuso utilizzo.

Tuttavia, alcuni dati clinici e sperimentali suggeriscono che la somministrazione di melatonina possa essere utile nel ridurre l'entità della perdita neuronale e nel trattamento dei disturbi del sonno e del fenomeno di *sundowning* in pazienti affetti da demenza di Alzheimer^{26 32}, ma sono necessari ulteriori trials clinici per stabilirne l'effettivo ruolo terapeutico.

Asse ipotalamo-ipofisi-surrene

L'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) dipende fondamentalmente dall'integrazione di numerosi fattori nervosi, neuroendocrini ed immunologici, e dall'integrità dei sistemi di feedback. Schematicamente, il CRH ipotalamico stimola il rilascio da parte dell'ipofisi anteriore di ACTH, che a sua volta innesca la secrezione di glucocorticoidi (cortisolo o corticosterone, a seconda della specie) e di androgeni, da parte della corticale surrenale. Livelli progressivamente maggiori di glucocorticoidi sopprimono l'espressione ipotalamica di CRH, attraverso un feedback negativo che si realizza a livello di specifici recettori situati nell'ipotalamo,

Fig. 2. Escrezione urinaria di aMT6s durante il giorno e la notte (% delle 24 ore).



nell'ippocampo e nella stessa ipofisi. L'attività di questo feedback, fondamentale per modulare l'ampiezza e la durata dell'attivazione dell'asse HPA in risposta allo stress, è possibile grazie alla presenza nel sistema nervoso centrale di recettori specifici per cortisolo o corticosterone, distinti in recettori per i mineralcorticoidi (MR), ad alta affinità ed espressi soprattutto nell'ippocampo, e recettori per i glucocorticoidi (GC), con affinità per gli stessi 10 volte inferiore rispetto ai precedenti, particolarmente abbondanti nell'ipotalamo, nell'ipofisi e nella corteccia frontale.

L'attività dell'asse HPA si modifica fisiologicamente nel corso della vita: in effetti la secrezione di cortisolo rimane relativamente costante con il passare degli anni³³ con tendenza anzi all'aumento dei livelli ematici soprattutto durante le ore serali e notturne^{6 34 35}, mentre al contrario il pattern secretorio del DHEA e del DHEAS mostra un chiaro declino età-correlato.

Questa modificazione età-dipendente della secrezione corticosurrenalica, pur non raggiungendo generalmente l'evidenza clinica, espone tuttavia l'anziano agli effetti catabolici a livello periferico e neurotossico nel SNC di concentrazioni anche solo relativamente aumentate di cortisolo, non controbilanciate da adeguati livelli di DHEAS.

La valutazione dell'attività dell'asse HPA nel soggetto anziano riveste quindi un particolare interesse, in condizioni sia fisiologiche che patologiche. In base alla nostra esperienza, le modificazioni qualitative e quantitative del pattern secretorio dell'asse HPA risultano meglio apprezzabili in base alle oscillazioni dei livelli ematici nell'arco delle 24 ore, rispetto al dosaggio su un unico campione; per tale motivo, abbiamo valutato contemporaneamente la secrezione circadiana di cortisolo e DHEAS mediante al dosaggio degli stessi in campioni di sangue raccolti ogni 4 ore durante il giorno e ogni 2 ore durante la notte. L'analisi statistica, mediante il population mean cosinor secondo Halberg³⁶ ha consentito di validare la significatività delle fluttuazioni circadiane, e di quantificarne i parametri quali il mesor, l'ampiezza e l'acrofase. Abbiamo applicato questo metodo ad ampie casistiche comprendenti soggetti anziani sani, pazienti con demenza senile a patogenesi degenerativa e vascolare e controlli giovani.

Rispetto ai giovani di controllo, gli anziani sani e soprattutto i pazienti dementi presentavano valori di cortisolo significativamente più elevati durante le ore serali e notturne, cioè nel periodo di massima sensibilità dell'asse agli inputs stimolatori ed inibitori. Al contrario, la secrezione di DHEAS di-

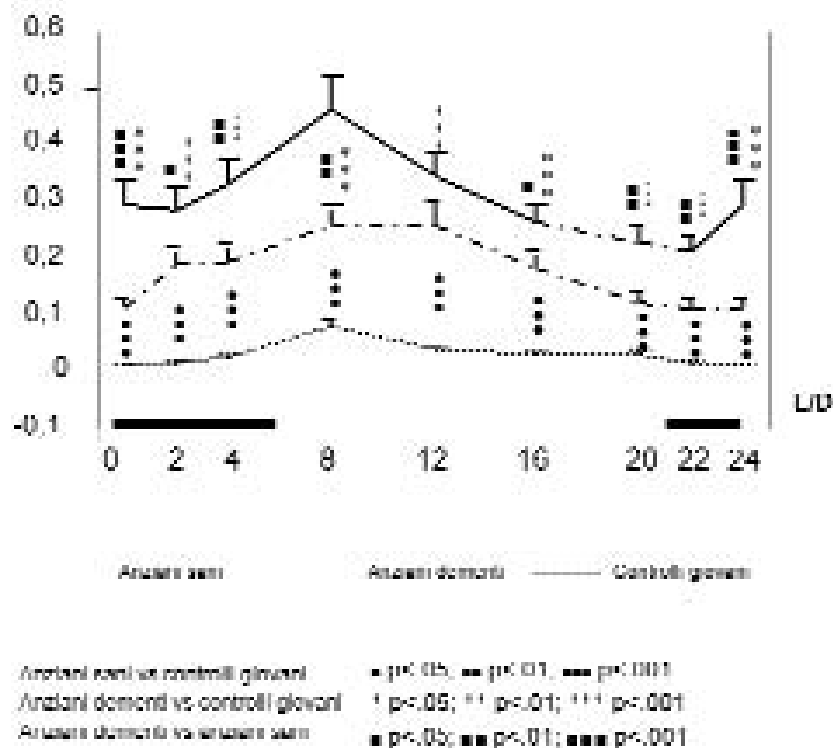
minuiva significativamente in funzione dell'età e risultava ancora più compromessa in presenza di demenza senile³⁷.

D'altra parte la sensibilità dell'asse HPA al feedback steroideo (valutata mediante la somministrazione di desametasone, DXM, 1 mg alle 23:00) era nettamente ridotta negli anziani ed ancor più nei dementi, rispetto ai giovani di controllo. Considerando come *non responders* i soggetti con cortisolemia superiore a 5 µg/dl la mattina successiva alla somministrazione di DXM, la prevalenza di *non responders* era infatti del 30% nell'invecchiamento fisiologico e del 50% in quello patologico, valori peraltro molto simili a quanto riportato in letteratura³⁸. La risposta incretorica cortisolica alla stimolazione con ACTH non sembra modificarsi nell'invecchiamento fisiologico^{6 38}, tuttavia quando agli effetti dell'invecchiamento si associano quelli legati a patologie età-correlate quali la demenza, sia la durata che l'ampiezza della risposta del cortisolo risultano significativamente aumentate³⁹. Questi risultati si accordano con i dati sperimentali descritti nell'animale vecchio o portatore di lesioni sperimentali dell'ippocampo⁴⁰. È quindi possibile ipotizzare che l'età e/o le modificazioni del sistema limbico-ippocampale correlate a situazioni patologiche siano alla base delle modificazioni dell'attività dell'asse HPA osservate nell'invecchiamento.

Come conseguenza della dissociazione biosintetica surrenalica propria dell'età senile, caratterizzata dalla presenza in condizioni basali di livelli sierici di cortisolo tendenzialmente elevati nelle ore serali e da un chiaro declino dei livelli di DHEAS lungo tutto l'arco delle 24 ore, il rapporto molare tra cortisolo e DHEAS, indice del *milieu* steroideo a livello del SNC, risultava significativamente più alto nei soggetti anziani, ed ancor più nei dementi, rispetto ai controlli giovani³⁹ (Fig. 3). Il valore di questo rapporto era inoltre significativamente correlato sia all'età che al deterioramento età-correlato delle *performances* cognitive (valutate mediante MMSE).

Questo pattern secretorio è osservabile quasi esclusivamente nell'anziano e può quindi essere considerato un utile indicatore di modificazioni dell'ambiente steroideo cerebrale potenzialmente rilevanti nel corso dell'invecchiamento fisiologico e soprattutto patologico. In effetti, in considerazione del potenziale neurotossico del cortisolo, che favorisce la degenerazione e la morte neuronale in particolare a livello ippocampale, e del ruolo protettivo del DHEAS sulla sopravvivenza neuronale e gliale⁴⁰, appare evidente come il progressivo incremento del rapporto cortisolo/DHEAS possa svolgere un ruolo importante nella patogenesi delle malattie neuro-

Fig. 3. Rapporto molare cortisolo/DHEAS.



degenerative dell'anziano. Tali modificazioni ormonali hanno un correlato nelle variazioni morfometriche cerebrali. In effetti, valutando il volume ipocampale mediante risonanza magnetica cerebrale, è stato possibile osservare che il declino età-correlato dello stesso volume era significativamente correlato sia con le modificazioni della secrezione serale e notturna del cortisolo, sia con la riduzione dei livelli di DHEAS lungo l'arco delle 24 ore³⁷.

Per quanto riguarda il gruppo di soggetti centenari (n = 58), nei quali è stato eseguito un unico prelievo ematico al mattino tra le 08:00 e le 09:00, i livelli mattutini di cortisolo erano simili a quelli dei controlli anziani e giovani, mentre la concentrazione sierica di DHEAS si riduceva ulteriormente rispetto al gruppo degli anziani di controllo. Tuttavia, nei centenari non si registrava un ulteriore aumento dei valori del rapporto molare cortisolo/DHEAS, suggerendo una relativa interruzione dell'attività neurotossica surrenalica oltre la soglia dei 100 anni.

Nella patogenesi della demenza senile e della malattia di Alzheimer in particolare, sono state anche suggerite complesse interazioni tra fattori neuroendocrini ed immunologici che, agendo in siner-

gia, potenzierebbero il processo amiloidogenetico e neurodegenerativo.

Secondo la nostra esperienza, il deficit cognitivo è caratterizzato da una iperproduzione di $TNF\alpha$ da parte delle cellule *Natural Killer* (NK), correlata alla ridotta sensibilità al feedback steroideo, e dal mancato effetto soppressivo dei glucocorticoidi sul rilascio di $TNF\alpha$ e di $IFN\gamma$ dalle cellule NK^{41,42}, che nel loro insieme suggeriscono che modificazioni immunoneuroendocrine possano svolgere un ruolo patogenetico nella comparsa e progressione dei processi neurotossici/apoptotici dei neuroni colinergici ippocampali e frontotemporali.

Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide

Ogni tappa della biosintesi e della liberazione degli ormoni tiroidei è regolata dalla secrezione di tireotropina (TSH) da parte dell'ipofisi anteriore, a sua volta sottoposta all'azione stimolatoria del *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH), l'ormone ipotalamico di rilascio della tireotropina. La secrezione di TSH è frenata da incrementi anche molto piccoli dei livelli circolanti di ormoni tiroidei e incre-

mentata da riduzioni anche lievi della concentrazione di T3 e di T4, cosicché la fisiologica produzione di ormoni tiroidei varia entro limiti piuttosto ristretti. Nell'organizzazione fisiologica dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, si riconosce al TRH il ruolo di stabilire il *set point* della regolazione da parte degli ormoni tiroidei sulla secrezione di TSH. La T4 viene poi convertita in T3 a livello di diversi tessuti, ad opera di specifiche monodeiodasi. È noto che gli ormoni tiroidei sono potenti modulatori della termogenesi adattativa, influenzando numerosi aspetti del metabolismo energetico e inoltre svolgono un ruolo di primaria importanza nello sviluppo fisico e mentale, non solo in utero o durante l'infanzia, ma anche nell'adulto. I recettori nucleari per la T3 sono infatti ampiamente rappresentati nel sistema nervoso centrale, ed in particolare nei neuroni, con maggiori concentrazioni nell'amigdala e nell'ippocampo, dove più della metà della T3 presente deriva dalla deiodazione locale della T4 per azione della desiodasi di tipo II.

Anche nell'anziano la funzione tiroidea è stata oggetto di numerosi studi, motivati sia dall'importanza degli ormoni tiroidei per l'omeostasi dell'organismo⁴³, sia dalle similitudini esistenti tra i segni e sintomi dell'ipotiroidismo e le caratteristiche cliniche dell'invecchiamento⁴⁴. I risultati di questi studi, tuttavia, sono piuttosto discordanti sia per i dati concernenti le modificazioni morfologiche della tiroide sia per i livelli ematici ed il metabolismo degli ormoni tiroidei⁴⁵⁻⁵⁰. Ad esempio, secondo alcuni lavori non vi sarebbe alcuna modificazione età-correlata della secrezione di TSH⁵¹⁻⁵², mentre altri Autori riportano un leggero aumento delle concentrazioni sieriche di tireotropina negli anziani⁵³⁻⁵⁴; anche la risposta tireotropinica ipofisaria alla stimolazione con TRH è riferita sia normale⁵⁵, che aumentata⁵⁶ o ridotta e con perdita della ritmicità circadiana⁵⁷.

Queste discrepanze tra i dati della letteratura possono essere riferibili in parte all'età dei soggetti valutati, spesso limitata alla settima o ottava decade, e in parte al fatto che nel soggetto anziano molte alterazioni dello stato di salute e dell'assetto nutrizionale possono agire come fattori di confusione. La nostra esperienza concerne lo studio della funzione tiroidea, della positività autoanticorpale (autoanticorpi anti-tireoglobulina ed anti-tireoperossidasi) e dello stato nutrizionale in soggetti anziani sani (n = 24, età 71-93 anni), in 24 donne centenarie (età 100-106 anni) e in 20 giovani di controllo (22-33 anni)⁵⁸.

Per quanto riguarda la funzione tiroidea, nei soggetti anziani e nei centenari non sono state rison-

trate anomalie né subcliniche né conclamate, diversamente da quanto riportato in letteratura (prevalenza di ipotiroidismo subclinico o conclamato pari a 7-14% negli USA e 0,9-6% in Italia e prevalenza di ipertiroidismo compresa tra 0,5 e 2,3%)⁵⁹⁻⁶¹.

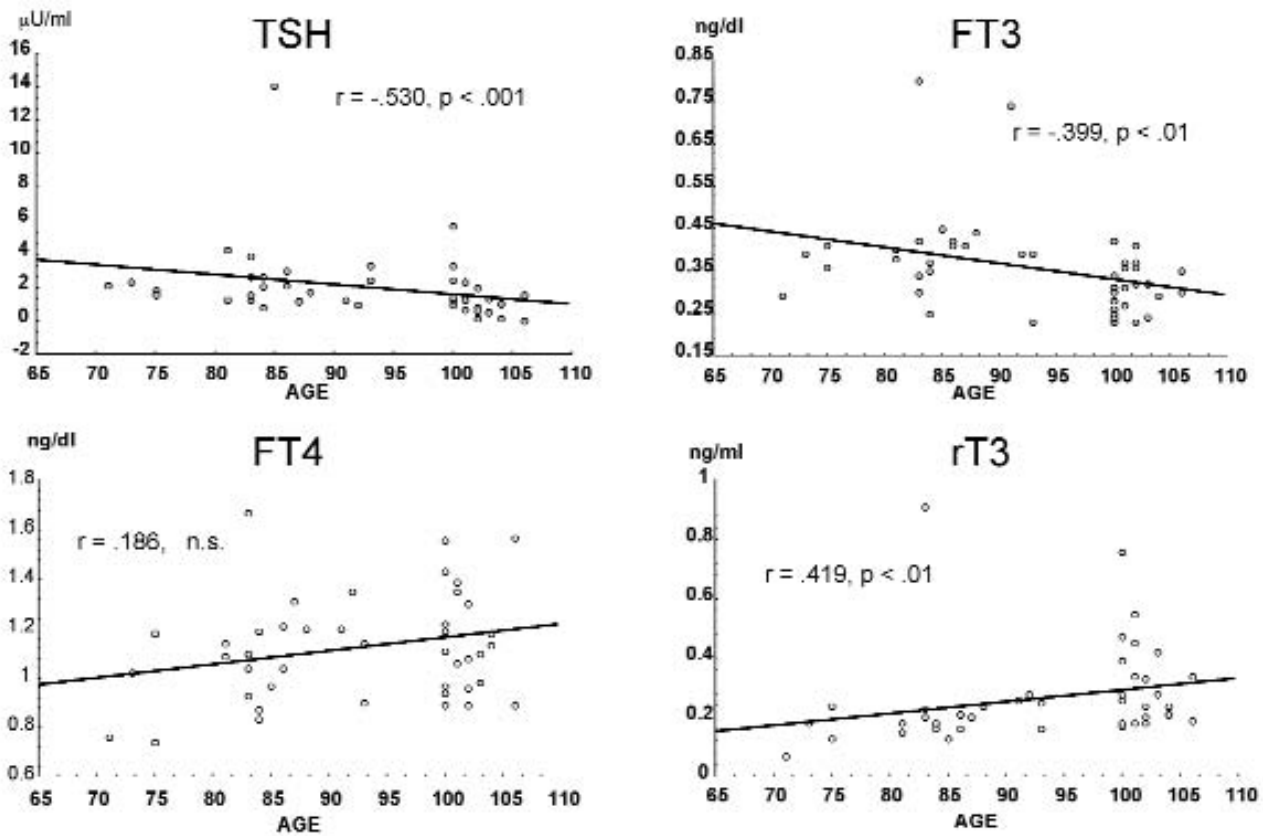
Negli anziani ospedalizzati, è stata spesso riferita un'elevata prevalenza di positività per gli autoanticorpi anti-tiroide, in rapporto sia all'età che a patologie non tiroidee⁶², e revisioni riguardanti centinaia di anziani documentano un aumento della positività autoanticorpale in funzione dell'età⁶³⁻⁶⁴. Nella nostra analisi, riguardante solo 48 donne, metà delle quali centenarie, la prevalenza della positività anticorpale sembra invece diminuire nell'invecchiamento, forse a causa della limitazione numerica del campione o in rapporto alla selezione della casistica costituita da soggetti sani, come confermato dalla valutazione biochimica oltre che clinica. I criteri di selezione sono quindi molto importanti, e la bassa positività autoanticorpale riscontrata nel nostro studio bene si accorda con recenti dati che supportano l'ipotesi che l'autoimmunità possa dipendere sia da fattori genetici che dallo stato di salute⁶⁵⁻⁶⁷.

Solo con l'inclusione nello studio di soggetti centenari è stato possibile osservare una modesta ma significativa riduzione età-dipendente della concentrazione sierica di TSH, riferibile ad una maggiore sensibilità delle cellule tireotrope nei confronti del feedback negativo degli ormoni tiroidei o ad alterazioni neuroendocrine complesse dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide⁶⁸ (Fig. 4). Ovviamente anche la presenza di gozzo potrebbe nel tempo influenzare i livelli di TSH; tale eventualità è stata esclusa soltanto mediante esame clinico, non ritenendo etico un controllo scintigrafico in soggetti centenari apparentemente sani.

Non sono state osservate modificazioni significative dei livelli di FT3 e FT4 nei centenari e nei controlli giovani ed anziani; tuttavia il rapporto tra FT3 e FT4, considerato un indice di attività 5' deiodinica, diminuiva significativamente negli anziani e ancor più nei centenari, rispetto ai giovani. Tale ridotta attività enzimatica potrebbe essere età-correlata o dipendere da numerosi fattori, quali patologie non tiroidee, ridotto effetto stimolatorio del TSH o aumento di citochine infiammatorie con effetto modulatore negativo⁶⁸⁻⁷⁵.

La riduzione dell'attività 5' deiodinica era confermata dall'aumento, sempre correlato all'età, dei livelli di rT3, che nei soggetti anziani sani correlava con la distribuzione dell'adipe e con i valori del metabolismo basale, ma non con i parametri bioumorali di malnutrizione.

Fig. 4. Correlazioni lineari tra età e funzione tiroidea.



L'invecchiamento fisiologico non sembra quindi associarsi a modificazioni significative della funzione tiroidea. Tuttavia, la presenza di patologie tiroidee, tanto frequente in età geriatrica, impone

un'attenta valutazione del paziente per la possibile presenza di disturbi neurocognitivi, comportamentali e dell'affettività.

Le modificazioni del sistema neuroendocrino nel corso dell'invecchiamento, sebbene raramente raggiungano l'evidenza clinica, possono tuttavia svolgere un ruolo nell'insorgenza e/o nella progressione di alterazioni metaboliche, funzionali o cognitive. Le principali modificazioni neuroendocrine con possibile ruolo patogenetico riguardano: 1) la secrezione di melatonina, ormone prodotto dalla pineale a cui si attribuiscono alcune funzioni anti-invecchiamento e la cui secrezione presenta una riduzione età-correlata ben evidente essenzialmente durante il periodo notturno; 2) l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che va incontro a modificazioni che espongono il sistema nervoso centrale ad un ambiente

steroido di tipo neurotossico; 3) la funzione tiroidea che, data la sua importanza per l'omeostasi dell'organismo, è stata oggetto di numerosi studi, con risultati spesso contrastanti.

In questa *review* è discusso il ruolo svolto nel processo di invecchiamento fisiologico e patologico da parte di tali funzioni neuroendocrine, sulla scorta dei dati della letteratura e della nostra personale esperienza.

Parole chiave: Invecchiamento • Demenza senile • Centenari • Melatonina • Asse ipotalamo-ipofisi-surrene • Ormoni tiroidei

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Arendt J. *Melatonin*. Clin Endocrinol 1988;29:205-29.
- ² Nishino H, Koizumi K, McBrooks C. *The role of supra-chiasmatic nuclei of the hypothalamus in the production of circadian rhythms*. Brain Res 1976;112:45-59.
- ³ Rusak B, Zucker I. *Neural regulation of circadian rhythms*. Physiol Rev 1979;59:449-526.
- ⁴ Touitou Y, Reinberg A, Bogdan A, Auzeby A, Beck H, Touitou C. *Age-related changes in both circadian and seasonal rhythms of rectal temperature with special reference to senile dementia of Alzheimer type*. Gerontology 1986;32:110-8.
- ⁵ Cagnacci A, Soldani R, Yen SS. *Hypothermic effect of melatonin and nocturnal core body temperature decline are reduced in aged women*. J Appl Physiol 1995;78:314-7.
- ⁶ Ferrari E, Magri F, Dori D, Migliorati G, Nescis T, Molla G, et al. *Neuroendocrine correlates of the aging brain in humans*. Neuroendocrinology 1995;61:464-70.
- ⁷ Magri F, Locatelli M, Balza G, Molla G, Cuzzoni G, Fioravanti M, et al. *Changes in endocrine circadian rhythms as a marker of physiological and pathological brain aging*. Chronobiol Int 1997;14:385-96.
- ⁸ Touitou Y. *Human aging and melatonin. Clinical relevance*. Exp Gerontol 2001;36:1083-100.
- ⁹ Ferrari E, Mirani M, Barili L, Falvo F, Solerte SB, Crivello L, et al. *Cognitive and affective disorders in the elderly: a neuroendocrine study*. Arch Gerontol Geriatr 2004;9(Suppl):171-82.
- ¹⁰ Webley GE, Leidenberger F. *The circadian pattern of melatonin and its positive relationship with progesterone in women*. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:323-8.
- ¹¹ Cowen PJ, Bevan JS, Gosden B, Elliott SA. *Treatment with beta-adrenoceptor blockers reduces plasma melatonin concentration*. Br J Clin Pharmacol 1985;19:258-60.
- ¹² Rozenzweig R, Grad BR, Ochoa J. *The role of melatonin and serotonin in aging*. Med Hypotheses 1987;23:337-52.
- ¹³ Dilman VM, Anisomov VN, Ostroumova M, Khavinson VK, Morozov VG. *Increase in the lifespan of rats following polypeptide pineal extract*. Exp Pathol 1979;17:539-45.
- ¹⁴ Pierpaoli W, Regelson W. *Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice*. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:787-91.
- ¹⁵ Tzischinsky O, Lavie P. *Melatonin possesses time-dependent hypnotic effects*. Sleep 1994;17:638-45.
- ¹⁶ Dawson D, Encel N. *Melatonin and sleep in humans*. J Pineal Res 1993;15:1-12.
- ¹⁷ Tan DX, Chen LD, Poeggeler B, Manchester LC, Reiter J. *Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger*. Endocr J 1993;1:57-60.
- ¹⁸ Tan DX, Poeggeler B, Reiter RJ, Chen LD, Chen S, Manchester LC, et al. *The pineal hormone melatonin inhibits DNA-adduct formation induced by the chemical carcinogen safrole in vivo*. Cancer Lett 1993;70:65-71.
- ¹⁹ Pablos MI, Agapito MT, Gutierrez R, Recio JM, Reiter RJ, Barlow-Walden L, et al. *Melatonin stimulates the activity of the detoxifying enzyme glutathione peroxidase in several tissues of chicks*. J Pineal Res 1995;19:111-5.
- ²⁰ Okatani Y, Wakatsuki A, Shinohara K, Kaneda C, Fukaya T. *Melatonin stimulates glutathione peroxidase activity in human chorion*. J Pineal Res 2001;30:199-205.
- ²¹ Pablos MI, Reiter RJ, Ortiz GG, Guerrero JM, Agapito MT, Chuang JI, et al. *Rhythms of glutathione peroxidase and glutathione reductase in brain of chick and their inhibition by light*. Neurochem Int 1998;32:69-75.
- ²² Albarran MT, Lopez-Burrillo S, Pablos MI, Reiter RJ, Agapito MT. *Endogenous rhythms of melatonin, total antioxidant status and superoxide dismutase activity in several tissues of chick and their inhibition by light*. J Pineal Res 2001;30:227-33.
- ²³ Carampin P, Rosan S, Dalzoppo D, Zagotto G, Zatta P. *Some biochemical properties of melatonin and the characterization of a relevant metabolite arising from its interaction with H₂O₂*. J Pineal Res 2003;34:134-42.
- ²⁴ Bennot S, Goberna R, Reiter RJ, Garcia-Maurino S, Osuna C, Guerrero JM. *Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum*. J Pineal Res 1999;27:59-64.
- ²⁵ Milin J, Djakovic-Svajcer K, Demajo M. *Rat pineal gland suppresses the injection stress-reactive ACTH outflow*. Horm Metab Res 1993;25:149-51.
- ²⁶ Armstrong SM, Redman JR. *Melatonin: a chronobiotic with anti-aging properties?* Med Hypotheses 1991;34:300-9.
- ²⁷ Pappolla MA, Chyan YJ, Poeggeler B, Frangione B, Wilson G, Ghiso J, et al. *An assessment of the antioxidant and the anti-amyloidogenic properties of melatonin: implications for Alzheimer's disease*. J Neural Transm 2000;107:203-31.
- ²⁸ Kloeden PE, Rössler R, Rössler OE. *Does a centralized clock for ageing exist?* Gerontology 1990;36:314-22.
- ²⁹ Kennaway DJ, Lushington K, Dawson D, Lack L, Van den Heuvel C, Rogers N. *Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and aging: new results and a critical review of the literature*. J Pineal Res 2000;27:210-20.
- ³⁰ Magri F, Sarra S, Cinchetti V, Guazzoni V, Fioravanti M, Cravello L, et al. *Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians*. J Pineal Res 2004;36:256-61.
- ³¹ Murialdo G, Costelli P, Fonzi S, Parodi C, Torre F, Cenacchi T, et al. *Circadian secretion of melatonin and thyrotropin in hospitalized aged patients*. Aging 1993;5:39-46.
- ³² Hoogendijk WJ, van Someren EJ, Mirmiran M, Hofman MA, Lucassen PJ, Zhou JN, et al. *Circadian rhythm-related behavioral disturbances and structural hypothalamic changes in Alzheimer's disease*. Int Psychogeriatr 1996;8(Suppl 3):245-52.
- ³³ Jensen HB, Blichert-Toft M. *Serum corticotrophin, plasma cortisol and urinary secretion of 17-ketogenetic steroids in the elderly (age group: 66-94 years)*. Acta Endocrinol 1971;66:25-9.
- ³⁴ Ferrari E, Magri F, Locatelli M, Balza G, Nescis T, Battezzore C, et al. *Chrono-neuroendocrine markers of the aging brain*. Aging Clin Exp Res 1996;8:320-7.
- ³⁵ Vermeulen A, Deslypene JP, Schelthout W, Verdonck L, Rubens R. *Adrenocortical function in old age: response to acute adrenocorticotropin stimulation*. J Clin Endocrinol Metab 1982;54:187-91.
- ³⁶ Halberg F. *Chronobiology*. Annu Rev Physiol 1969;31:675-725.

- 37 Magri F, Terenzi F, Ricciardi T, Fioravanti M, Solerte SB, Stabile M, et al. *Association between changes in adrenal secretion and cerebral morphometric correlates in normal aging*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:90-9.
- 38 Rasmuson S, Nasman B, Eriksson S, Carlstrom K, Olsson T. *Adrenal responsivity in normal aging and mild to moderate Alzheimer's disease*. *Biol Psychiatry* 1998;43:401-7.
- 39 Ferrari E, Arcaini A, Gornati R, Pelanconi L, Cravello L, Fioravanti M, et al. *Pineal and pituitary-adrenocortical function in physiological aging and in senile dementia*. *Exp Gerontol* 2000;35:1239-50.
- 40 Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. *Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging*. *J Neurosci* 1985;5:1221-6.
- 41 Solerte SB, Fioravanti M, Pascale E, Ferrari E, Govoni S, Battaini F. *Increased natural killer cell cytotoxicity in Alzheimer's disease may involve protein Kinase C dysregulation*. *Neurobiol Aging* 1998;19:191-9.
- 42 Ferrari E, Fioravanti M, Magri F, Solerte SB. *Variability of interactions between neuroendocrine and immunological functions in physiological aging and dementia of the Alzheimer's type*. *Ann NY Acad Sci* 2000;917:582-94.
- 43 Müller MJ. *Thyroid and ageing*. *Eur J Endocrinol* 1994;130:242-3.
- 44 Robuschi G, Safran M, Braverman LE, Gnudi A, Roti E. *Hypothyroidism in the elderly*. *Endocr Rev* 1987;8:142-53.
- 45 Morley JE. *The aging endocrine system. Evaluation and treatment of age-related disorders*. *Postgrad Med* 1983;73:107-20.
- 46 Felicetta JV. *Thyroid changes with aging: significance and management*. *Geriatrics* 1987;42: 86-92.
- 47 Hintze G, Windeler J, Baumert J, Stein H, Kobberling J. *Thyroid volume and goitre prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationships to laboratory indices*. *Acta Endocrinol* 1991;124:12-8.
- 48 Kunikate JM, Pekary AE, Hershman JM. *Aging and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis*. In: Morley JE, Korenman SG, eds. *Endocrinology and metabolism in the elderly*. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications 1992, pp. 92-110.
- 49 Gregerman RI, Gaffney GW, Shock NW. *Thyroxine turnover in euthyroid man with special reference to changes with age*. *J Clin Invest* 1962;41:2065-74.
- 50 Nishikawa M, Inada M, Naito K, Ishii H, Tanaka K, Mashio Y, et al. *Age related changes of serum 3,3'-diiodothyronine, 3'-5'-diiodothyronine and 3-5'-diiodothyronine concentrations in man*. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:517-52.
- 51 Snyder PJ, Utiger RD. *Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man*. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:380-5.
- 52 Felicetta JV. *The thyroid and aging*. In: Sowers JR, Felicetta JV, eds. *The endocrinology of aging*. New York, NY: Raven Press 1988, pp. 15-39.
- 53 Erfurth EM, Norden NE, Hedner P, Nilsson A, Ek L. *Normal reference interval for thyrotropin response to thyroliberin: dependence on age, sex, free thyronine index and basal concentration of thyrotropin*. *Clin Chem* 1984;30:196-9.
- 54 Harman SM, Wehmann RE, Blackman MR. *Pituitary-thyroid hormone economy in healthy aging men: basal indices of thyroid function and thyrotropin responses to constant infusions of thyrotropin releasing hormone*. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:320-6.
- 55 Herrmann J, Rusche HJ, Kroll HJ, Hilger P, Kruskemper HL. *Free triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) serum levels in old age*. *Horm Metab Res* 1974;6:239-40.
- 56 Ohara H, Kobayashi M, Shiraishi M, Wada T. *Thyroid function of the aged as viewed from the pituitary-thyroid system*. *Endocrinol Jpn* 1974;21:377-86.
- 57 Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, Das S, Batabyal SK. *Hypothalamic-pituitary-thyroid axis status of humans during development of ageing process*. *Clin Chim Acta* 1999;288:137-45.
- 58 Magri F, Muzzoni B, Crivello L, Fioravanti M, Busconi L, Camozzi D, et al. *Thyroid function in physiological aging and in centenarians: possible relationships with some nutritional markers*. *Metabolism* 2002;51:105-9.
- 59 Meyer B, Gionet M, Abeau C. *Iodine intake probably affects the incidence of hypothyroidism and Hashimoto's thyroiditis in elderly women*. *J Nucl Med* 1986;27:909A.
- 60 Bagchi N, Brown TB, Parish RF. *Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in a urban US community*. *Arch Intern Med* 1990;150:785-7.
- 61 Mokshagundam S, Barzel US. *Thyroid disease in the elderly*. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1361-8.
- 62 Szabolcs I, Wolfdieter B, Horster FA. *Thyroid autoantibodies in hospitalized chronic geriatric patients: prevalence, effects of age, nonthyroidal clinical state, and thyroid function*. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:670-3.
- 63 Tomer Y, Shonfeld Y. *Ageing and autoantibodies*. *Autoimmunity* 1988;1:141-9.
- 64 Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G, Caturegli P, Monti D, Cossarizza A, et al. *Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians*. *Lancet* 1992;339:1506-8.
- 65 Mariotti S, Barbesino G, Chiovato L, Marino M, Pinchera A, Zuliani G, et al. *Circulating thyroid autoantibodies in a sample of Italian octo-nagenarians: relationship to age, sex, disability, and lipid profile*. *Aging* 1999;11:362-6.
- 66 Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P, Fagnoni F, et al. *Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians*. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1130-4.
- 67 Ligthart GJ, Corberand JX, Geertzen HC, Meinders AE, Knook DL, Hijmans W. *Necessity of the assessment of health status in human immunogerontological studies: evaluation of the SENIUR Protocol*. *Mech Ageing Dev* 1990;55:89-105.
- 68 Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. *The aging thyroid*. *Endocr Rev* 1995;16:686-715.
- 69 Bermudez F, Surks MI, Oppeheimer JH. *High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease*. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:27-39.
- 70 Olsen T, Laurberg P, Weeke J. *Low serum triiodothyronine and high serum reverse triiodothyronine in old age: an effect of disease not age*. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1111-6.
- 71 Kabadi UM. *Thyroid disorders and the elderly*. *Compr Ther* 1989;15:53-65.

- ⁷² Greenspan SL, Sparrow D, Rowe JW. *Dopaminergic regulation of gonadotropin and thyrotropin hormone secretion is altered with age*. *Horm Res* 1991;36:41-6.
- ⁷³ Fagiolo U, Cossarizza A, Santacaterina S, Ortolani C, Monti D, Paganelli R, et al. *Increased cytokine production by peripheral blood mononuclear cells from healthy elderly people*. *Ann N Y Acad Sci* 1992;663:490-3.
- ⁷⁴ Pekary AE, Berg L, Santini F, Chopra I, Hershman JM. *Cytokines modulate type I iodothyronine deiodinase mRNA levels and enzyme activity in FRTL-5 rat thyroid cells*. *Mol Cell Endocrinol* 1994;101:R31-5.
- ⁷⁵ Tang KT, Braverman LE, De Vito WJ. *Tumor necrosis factor- α and interferon- γ modulate gene expression of type I 5'-deiodinase, thyroid peroxidase and thyroglobulin in FRTL-5 rat thyroid cells*. *Endocrinology* 1995;136:881-8.