

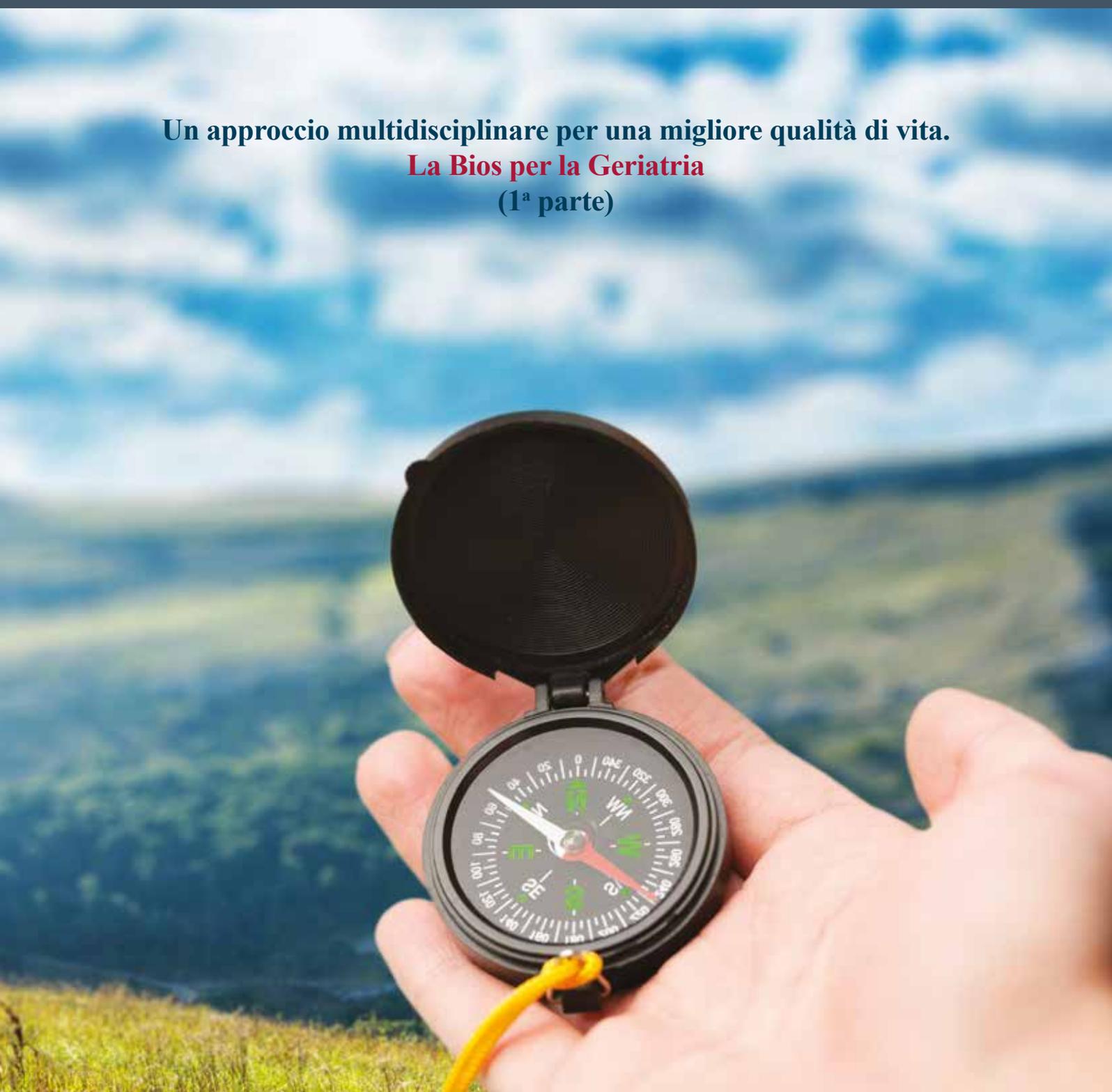
# DIAGNOSTICA



Un approccio multidisciplinare per una migliore qualità di vita.

**La Bios per la Geriatria**

(1ª parte)



STRUTTURE SANITARIE DI VIA D. CHELINI 39

**DIRETTORE SANITARIO: PROF. GILNARDO NOVELLI**

APERTO TUTTO L'ANNO. ANCHE IL MESE DI AGOSTO

PER INFORMAZIONI SU TUTTI I SERVIZI E PRENOTAZIONI: INFO CUP 06 809641

#### ■ DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

Direttore Tecnico

Dott. ssa Cinzia Della Costanza

**ANALISI CLINICHE ESEGUITE CON METODICHE AD ALTA TECNOLOGIA**

- Prelievi domiciliari
- Laboratorio di analisi in emergenza (DEAL) attivo 24h su 24h - 365 giorni l'anno con referti disponibili di norma entro 2 ore dal ricevimento del campione presso la struttura

#### ■ DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Direttore Tecnico

Prof. Vincenzo Di Lella

##### DIAGNOSTICA RADIOLOGICA \*

- Radiologia generale tradizionale e digitale\*
- Ortopanoramica dentale digitale\*
- TC CONE BEAM
- Mammografia Digitale Convenzionale
- Mammografia in 3D (Tomosintesi Mammaria)
- Tc multistrato
- R.M.N. (Risonanza magnetica nucleare)
- Dentascan
- Mineralometria ossea computerizzata (M.O.C.)

##### DIAGNOSTICA ECOGRAFICA

- Ecografia internistica: singoli organi e addome completo
- Diagnostica ecografica cardiologica e vascolare: Ecocardiogramma, Ecocolordoppler
- Ecografia ginecologica: sovrappubica, endovaginale

- Ecografia ostetrico-ginecologica in 3D e 4D di ultima generazione:

- Translucenza nucale o plica nucale
- Ecografia morfologica
- Flussimetria

- Ecografie pediatriche

#### ■ DIAGNOSTICA SPECIALISTICA

- Allergologia
- Andrologia
- Angiologia
- Audiologia
- Cardiologia
- Dermatologia
- Diabetologia e malattie del ricambio
- Diagnostica specialistica pediatrica
- Dietologia
- Ematologia
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Genetica medica - Diagnosi prenatale
- Ginecologia - Ostetricia
- Immunologia clinica
- Medicina dello Sport
- Medicina interna
- Nefrologia
- Neurologia
- Oculistica
- Odontoiatria
- Oncologia medica
- Ortopedia
- Ostetricia - Ginecologia
- Otorinolaringoiatria
- Pneumologia
- Psicologia clinica

- Reumatologia

- Urologia

#### ■ CENTRI E SERVIZI MULTIDISCIPLINARI

- Check-up personalizzati
  - mirati: sui principali fattori di rischio
  - veloci: nell'arco di una sola mattinata
  - Convenzioni con le aziende
- Servizio diagnostica rapida con referti e diagnosi in 24-48 ore
- Centro Antitrombosi: monitoraggio e counseling del paziente in terapia antitrombotica
- Centro per la diagnosi e cura dell'ipertensione
- Centro per lo studio, la diagnosi e la cura del diabete
- Centro per lo studio delle cefalee
- Servizio di Medicina e Biologia della riproduzione: Studio dell'infertilità di coppia, fecondazione assistita di I livello
- Servizio di diagnostica pre e post-natale, Monitoraggio della gravidanza
- Servizio di andrologia e prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse
- Servizio vaccinazioni

“

## INTRODUZIONE

02



## REDAZIONALE

**Sed fugit interea fugit irreparabile tempus.**

03



## Il paziente geriatrico

*Rosalba Benvenuto*

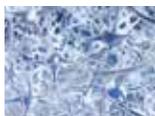
04



## La regia del sistema endocrino per l'equilibrio dell'organismo

*Stefano Gaudino*

09



## Immunità e invecchiamento: una storia di sorveglianza costante

*Giuseppe Luzi*

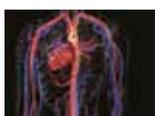
19



## È possibile prevenire l'involuzione senile? Il dramma della demenza

*Alessio Pietrella, Giovanna Masone Iacobucci*

26



## La sera conosce cose che il mattino nemmeno immagina

*Pietro Perelli*

31

### Direttore Responsabile

*Fernando Patrizi*

### Direzione Scientifica

*Giuseppe Luzi*

### Segreteria di Redazione

*Gloria Maimone*

### Coordinamento Editoriale

*Licia Marti*

### Comitato Scientifico

*Armando Calzolari*

*Carla Candia*

*Vincenzo Di Lella*

*Francesco Leone*

*Giuseppe Luzi*

*Gilardo Novelli*

*Giovanni Peruzzi*

*Augusto Vellucci*

*Anneo Violante*

### Hanno collaborato a questo numero:

*Rosalba Benvenuto, Stefano Gaudino,*

*Giuseppe Luzi, Giovanna Masone Iacobucci,*

*Pietro Perelli, Alessio Pietrella.*

La responsabilità delle affermazioni contenute negli articoli è dei singoli autori.

### Direzione, Redazione, Amministrazione

*BIOS S.p.A. Via D. Chelini, 39*

*00197 Roma Tel. 06 80964245*

*info@bios-spa.it*

### Grafica e Impaginazione

*Vinci&Partners srl*

### Impianti e Stampa

*TMB STAMPA srl*

*Viale Alexandre Gustave Eiffel 100*

*Commercity Isola M24*

*00148 Roma*

Edizioni BIOS S.p.A.

Autorizzazione del Tribunale di Roma:

n. 186 del 22/04/1996

In merito ai diritti di riproduzione la BIOS S.p.A. si dichiara disponibile per regolare eventuali spettanze relative alle immagini delle quali non sia stato possibile reperire la fonte.

Pubblicazione in distribuzione gratuita.

Finito di stampare nel mese di Novembre 2018

**BIOS S.p.A.**

Struttura Sanitaria Polispecialistica

Via D. Chelini, 39 - 00197 Roma

Dir. Sanitario: *dott. Francesco Leone*

**CUP 06 80 96 41**

*Un punto di forza per la vostra salute*

Gli utenti che, per chiarimenti o consulenza professionale, desiderano contattare gli autori degli articoli pubblicati sulla rivista Diagnostica Bios, possono telefonare direttamente alla sig.ra Pina Buccigrossi al numero telefonico 06 809641.



## **Invecchiare può essere bello.**

### *Introduzione*

In tempi di crisi, quando cambiano rapidamente i parametri con i quali costruire un progetto di società, il tema dell'invecchiamento della popolazione diventa critico per i profili assistenziali, economici, psicologici.

Per fornire una panoramica il più possibile esauriente la nostra rivista propone due numeri "speciali", il 3 e il 4 del 2018, per analizzare e informare sui problemi specifici della fisiopatologia della persona anziana. I due numeri programmati sono divisi solo per semplici motivi di editing, ma si propongono nella sostanza di fornire un quadro unico e coerente dei vari argomenti selezionati. La "filosofia" di questo approccio è ben riassunta dal ruolo della Geriatria, disciplina non certo nuova, ma sostanzialmente "ristrutturata" per gestire al meglio i problemi dell'anziano "fragile", come analizzato nell'articolo di apertura al primo dei due numeri di Diagnostica dedicati al tema.

In questo numero di Diagnostica verranno trattati il sistema endocrino, la risposta immunitaria nell'invecchiamento, il dramma della demenza senile e il cuore

dell'anziano. Nel prossimo numero gli argomenti riguarderanno la degenerazione maculare dell'occhio, i disturbi dell'udito, il tema fondamentale della nutrizione, con particolare riguardo ad alcune patologie critiche (litiasi biliare e neoplasia del colon) e un articolo "complementare" sull'epatite C occulta.

Si farà anche riferimento al tema della steatosi epatica, tema attuale per una popolazione invecchiata e in gran parte in sovrappeso. Un aspetto riguarderà il cancro della prostata e nella sezione "From bench to bedside" saranno esposti argomenti aggiornati di grande interesse pratico.

Nessuna ambizione o pretesa di essere del tutto esaurienti, ma la buona volontà di comunicare al lettore i problemi della vecchiaia, partendo dalla cultura degli "attori", i medici, che conoscono le implicazioni biologiche, fisiche, psichiche e mentali, di chi vivendo sempre più a lungo sa di diventare fragile nell'affrontare gli ostacoli quotidiani dell'esistenza, e va aiutato nel modo più efficace per se stesso e i suoi cari.

# Sed fugit interea fugit irreparabile tempus.

*Redazionale*

“Il soddisfacimento dei bisogni fisici è di fatto la precondizione indispensabile per una buona esistenza, ma ciò di per sé non è abbastanza. Per essere contenti gli uomini dovrebbero avere anche la possibilità di sviluppare liberamente le proprie facoltà intellettuali e artistiche, nella misura consentita dalle particolari caratteristiche e abilità di ciascuno”.

Queste parole, scritte da Albert Einstein, possono essere ragionevolmente utili per presentare il numero “speciale” di Diagnostica-Bios, dedicato all’invecchiamento, ai tanti over 65... che aumentano sempre di più.

*Ma cosa significa invecchiare? Una classificazione proposta è la seguente:*

1. Young Old = Anziani Giovani  
65 anni < età < 75 anni

2. 2) Middle Old => Anziani Medi  
75 anni < età < 85 anni

3. 3) Old Old => Anziani Anziani  
età > 85 anni.

Quale ruolo ha svolto la Medicina verso l’invecchiamento della popolazione? In generale La Medicina ha avuto la tendenza a descrivere la vecchiaia come conquista. E di questo approccio si può discutere, così come una convenzione è quella di configurare tre possibili tipi di vecchiaia. Quasi tutti tendono a... sentirsi più giovani!

Ma l’inizio del III millennio, ormai non più troppo all’inizio, si scontra con una maggiore attesa di vita e vede un graduale affievolirsi del welfare garantito dagli Stati. Per vari motivi: popolazione più vecchia, aumento della domanda di salute, tecnologie costose,

aumento esponenziale delle spese per l’assistenza, limitazioni delle risorse, medicalizzazione talora estrema della diverse fasi della vita, pressioni psicologiche dei media e ruolo non secondario delle *fake news*, progresso scientifico inteso e atteso come risolutore di ogni problema.

Abbiamo deciso di offrire, nei limiti del possibile, un contributo al grande tema dell’invecchiamento, trattando alcuni degli argomenti fondamentali nella gestione dell’anziano. Essere anziani è nel nostro futuro, lo è per tutti, per i nostri figli e nipoti, comunque già svantaggiati “biologicamente” dai guai economici combinati dagli attuali over 65. E tutti dovranno occuparsi di questo problema. **Un problema enorme.**

Nella presente pubblicazione vari autori, competenti in ambito clinico e della ricerca e direttamente impegnati nel loro lavoro di specialisti, offrono un quadro di aggiornamento sui problemi aperti per una migliore comprensione dell’invecchiamento e dell’assistenza all’anziano. Sulla necessità di ridefinire in qualche modo il rischio connesso agli anni e nello stesso tempo sulla necessità di effettuare una corretta prevenzione se e quando possibile

Quando Winston Churchill divenne primo ministro in Gran Bretagna, in piena II guerra mondiale, aveva 65 anni. La Storia non ha molto badato al suo sovrappeso e a qualche sigaro di troppo. Nel 1959 Charles De Gaulle diventa presidente della repubblica di Francia, a 69 anni. Sandro Pertini è diventato presidente della repubblica italiana a 82 anni. La storia di questi tre uomini, e di molti altri, vuol dire che non bisogna mai arrendersi, e affrontare in prima linea i problemi del proprio tempo. Non è facile e la Medicina può aiutare. Come: favorendo, attraverso il raggiungimento di un migliore equilibrio psico-fisico, l’opportunità di stimolare le proprie facoltà mentali e una valida creatività nella vita quotidiana, anche a vantaggio dei nipoti.

E allora, con Maurice Chevalier, ricordiamoci che *la vecchiaia non è così male se considerate le alternative.*

# G

## GERIATRIA

### IL PAZIENTE GERIATRICO

*Rosalba Benvenuto*

La Geriatria (dal greco *geron*, cioè “vecchio, anziano” e *iatreia*, ossia “cura”) è la branca della medicina interna che ha per oggetto lo studio delle malattie dell’anziano e le loro conseguenze disabilitanti, con l’obiettivo fondamentale di ritardare il declino funzionale e mentale e preservare l’autosufficienza e la migliore qualità di vita possibile.

La Geriatria è nata come disciplina negli anni '40 e '50 del XX secolo, in Inghilterra e negli Stati Uniti. Il chirurgo Marjory Warren è considerato il pioniere di questa materia portando all’attenzione del mondo medico l’inadeguatezza dei trattamenti che gli anziani ricevevano in ospedale, e ponendo l’accento sulla necessità di trattamenti multidisciplinari e specializzati appositamente per questa categoria. La Geriatria si è diffusa, con tempi e modalità diverse, in tutto il mondo, Italia compresa.

Nell’ultimo secolo nei paesi industrializzati si è assistito a una modificazione del trend demografico, con redistribuzione della popolazione nelle fasce d’età, in seguito ai cambiamenti legati soprattutto

alla riduzione delle nascite, ai progressi della Medicina (diminuzione della mortalità, prevenzione e trattamento di malattie croniche) e al miglioramento delle condizioni di vita che hanno permesso un allungamento dell’aspettativa di vita con conseguente invecchiamento della popolazione <sup>[1]</sup>. Ci troviamo di fronte ad una rivoluzione demografica caratterizzata dall’aumento considerevole del numero di soggetti anziani <sup>[2]</sup>.

L’invecchiamento della popolazione è un fenomeno globale che sta accelerando rapidamente. La percentuale della popolazione con un’età uguale o superiore a 65 anni è aumentata dall’8% nel 1950 al 12.5% di oggi. Si stima che nel 2050 le persone di età superiore ai 65 anni saranno circa 2 miliardi (oltre il triplo del 2005 (461 milioni) e rappresenteranno più di un quinto (22%) della popolazione mondiale <sup>[3,4]</sup>. In Italia i soggetti con età > 65 anni rappresentano il 20% della popolazione totale e si stima che raggiungeranno il 33% nel 2050. Nel secolo scorso si è avuto un costante incremento della vita media della popo-



lazione italiana che ha portato nel 2015 la speranza di vita alla nascita a 84,7 anni per le donne ed a 80,1 anni per gli uomini.

Nel prossimo futuro, si stima che ci sarà un ulteriore aumento dell'aspettativa di vita di quasi 6 anni per gli uomini e di poco più di 5 anni per le donne con conseguente aumento dei pazienti con età > 85 anni che passeranno dall'attuale 2,3% della popolazione al 7,8% <sup>[5,6]</sup>.

### **Fragilità dell'anziano**

I progressi medico-scientifici (prevenzione, progresso farmacologico, decremento di morti dovute a malattie acute) se da un lato hanno condotto a un notevole miglioramento delle condizioni esistenziali e ad una più alta aspettativa di vita, dall'altro hanno contribuito all'insorgere di patologie cronico-degenerative legate all'età, che spesso causano disabilità e perdita di autonomia. L'anziano, infatti, per motivi legati all'invecchiamento e alle malattie intercorrenti, diviene più "fragile" e meno capace di rispondere in maniera ottimale agli stimoli esterni <sup>[7]</sup>.

La fragilità è l'espressione più problematica

dell'invecchiamento della popolazione. Questa viene definita come uno stato di ridotta omeostasi e di scarsa resistenza agli stressor che portano ad un aumento della vulnerabilità e del rischio di conseguenze avverse come le malattie, le cadute, le disabilità, la necessità di assistenza a lungo termine e la morte <sup>[7,8]</sup>.

Con l'avanzare dell'età si assiste ad un progressivo declino cumulativo di diversi sistemi fisiologici che riduce la riserva omeostatica (cioè l'attitudine propria degli organismi viventi, a mantenere in stato di equilibrio le proprie caratteristiche al variare delle condizioni esterne), fino a quando gli eventi stressanti (fisici, ambientali, metabolici, psicologici, affettivi, alimentari) relativamente minori provocano sproporzionati cambiamenti nello stato di salute.

Un insulto apparentemente piccolo (ad esempio un nuovo farmaco, un'infezione "minore" o un "minore" intervento), quindi, riesce a determinare un drammatico e sproporzionato sconvolgimento della salute: da indipendente a dipendente; dalla stabilità posturale alla caduta; dalla lucidità al delirio; da mobile ad immobile con possibile instaurarsi della sindrome da allettamento. La fragilità è così una sindrome clinica



che se trattata nel giusto modo può essere anche reversibile, mentre se trascurata può portare alla perdita completa dell'autonomia. Esistono alcuni elementi fisici e psicologici che identificano un anziano come fragile. Secondo L.P. Friend essi sarebbero cinque:

1. la perdita di peso
2. la debolezza
3. la lentezza
4. il basso livello di attività
5. la spossatezza.

## LE PATOLOGIE PIÙ FREQUENTI

### Demenza

Con il termine “demenza” si indica una sindrome, cioè un insieme di sintomi, che comporta l'alterazione progressiva di alcune funzioni: memoria, ragionamento, linguaggio, capacità di orientarsi, di svolgere compiti motori complessi e, inoltre, alterazioni della personalità e del comportamento. Queste alterazioni sono di severità tale da interferire con gli atti quotidiani della vita. È pertanto importante osservare e non sottovalutare le prime manifestazioni cliniche per giungere in modo tempestivo alla diagnosi e ad una

terapia più appropriata.

### Quali sono i dieci principali sintomi premonitori?

1. *Perdita di memoria* che compromette le capacità lavorative. Può succedere ogni tanto di dimenticare un compito o il nome di un collega, ma la dimenticanza frequente o un'inspiegabile confusione mentale può significare che qualcosa non va.
2. *Difficoltà nelle attività quotidiane*. A volte le persone molto impegnate possono dimenticare qualcosa sui fornelli ma il malato di demenza potrebbe preparare un pasto e dimenticare di averlo fatto. Per gli uomini spesso si evidenzia un'incapacità a radersi la barba o a farsi il nodo della cravatta.
3. *Problemi di linguaggio*. A tutti può essere capitato di avere una parola “sulla punta della lingua” ma il paziente con demenza può dimenticare parole semplici o sostituirle con parole improprie. A volte può avere la tendenza ad inventare storie nuove, spesso molto convincenti ma assolutamente di fantasia
4. *Disorientamento nel tempo e nello spazio*. È normale dimenticare un giorno della settimana, o quello che si deve comprare, ma il paziente con

demenza può perdere la strada di casa.

5. *Diminuzione della capacità di giudizio.* Il paziente con problemi di demenza può vestirsi in modo inappropriato, indossando per esempio un accappatoio per andare a fare la spesa o due giacche in una giornata calda.
6. *Difficoltà nel pensiero astratto.* Compilare un assegno può essere difficile per molta gente, ma per il paziente con demenza può essere impossibile.
7. *Cambiamenti dell'umore o del comportamento.* I cambiamenti di umore nel demente sono particolarmente repentini senza alcuna ragione apparente. Passano dal pianto al riso con estrema facilità senza un comprensibile motivo.
8. *Cambiamenti di personalità.* Il paziente demente viene colto da improvvise crisi nervose e da manie persecutorie ed è terrorizzato da tutto e da tutti.
9. *La cosa giusta al posto sbagliato.* Ognuno di noi può riporre male le chiavi o il portafoglio, ma un demente può riporre un orologio nel barattolo dello zucchero o un ferro da stiro nel congelatore, e non ricordarsi come siano finiti là.
10. *Manca di iniziativa.* Il paziente demente perde gradatamente interesse per tutte le sue solite attività.

## Morbo di Parkinson

Si tratta di una malattia degenerativa che si manifesta soprattutto dopo i 60 anni. Il morbo di Parkinson fa parte del gruppo di patologie che provocano disordine nei movimenti. La malattia si manifesta quando, a causa della degenerazione dei neuroni posti nella sostanza nera del cervello, cala la produzione di dopamina che ha la funzione di regolare i movimenti involontari.

I sintomi sono: tremore anche a riposo, rigidità a causa di un aumento del tono dei muscoli, lentezza nei movimenti, disturbo nell'equilibrio con un cambiamento graduale della postura, insonnia, la voce perde tono e diventa sempre più flebile, difficoltà nella deglutizione, produzione eccessiva di saliva.

Negli ultimi anni la ricerca ha sviluppato numerose terapie farmacologiche che hanno certamente migliorato la prognosi della malattia, pertanto diventa sempre più importante intervenire all'insorgere dei primi sintomi.

## Artrosi

L'artrosi è una malattia articolare degenerativa, cronica e progressiva. È la malattia reumatica più diffusa e colpisce entrambi i sessi: in Italia ne soffrono oltre 4 milioni di persone. L'artrosi colpisce la maggior parte delle persone anziane. Le lesioni degenerative osservate a carico delle articolazioni sono molteplici e coinvolgono la cartilagine, l'osso subcondrale e le inserzioni tendinee. Frequentemente il processo degenerativo si complica con fasi di infiammazione delle strutture articolari determinando tumefazioni con versamento intrarticolare. L'artrosi rappresenta la patologia più diffusa nell'anziano che, se non trattata, è causa di ridotta mobilità e limita i pazienti nelle attività basilari della vita quotidiana. È importante comprendere come gli interventi fisioterapici spesso si rivelano più utili delle terapie farmacologiche.

## Osteoporosi

L'osteoporosi, che significa letteralmente porosità dell'osso, è una malattia caratterizzata sia da una riduzione della massa ossea (cioè della quantità) sia da un'alterazione della sua architettura cioè della qualità. Ne risulta una maggiore fragilità dell'osso e lo espone al rischio di fratture.

Le regioni del corpo umano più frequentemente coinvolte sono l'anca, la colonna vertebrale toracica e lombare, il polso e la spalla. Molto spesso questo impoverimento progressivo dell'osso si verifica senza sintomi, così che la malattia, se non ricercata attraverso esami specifici, viene frequentemente diagnosticata in occasione di una frattura, che può derivare da un trauma di lieve entità.

L'incidenza dell'osteoporosi e le fratture correlate aumentano con l'aumentare dell'età fino a colpire una donna su tre ed un uomo su cinque nell'arco della vita. L'osteoporosi può essere prevenuta, diagnosticata (prima che insorgano le complicanze) e trattata per ridurre il rischio di incorrere in una frattura.

## Incontinenza

L'incontinenza urinaria è un disturbo imbarazzante e piuttosto frequente in particolar modo nel sesso femminile. Questo problema peggiora la qualità di vita creando spesso problemi nella gestione degli aspetti relazionali e della vita familiare. Nell'anziano

le cause più frequenti sono le infezioni urinarie, la polifarmacoterapia, l'immobilità e la stipsi.

Quali sono i principali sintomi dell'incontinenza?

1. Urgenza minzionale: cioè uno stimolo intenso ed improvviso ad urinare.
2. Pollachiuria: aumento della frequenza delle minzioni.
3. Stranguria: dolore nella minzione.

### Malnutrizione

Può essere considerata una vera e propria malattia. La dieta degli anziani è spesso povera di verdura e frutta fresca, ricca di insaccati, pochissimo pesce e troppi dolci. Inoltre nella terza età la dieta è monotona per abitudini, difficoltà nel fare la spesa e nel preparare pietanze diverse ed inoltre l'isolamento psico-sociale e la depressione condizionano negativamente le abitudini alimentari. In molti casi la malnutrizione è conseguenza di una masticazione complicata, con alterazioni della deglutizione (disfagia).

### Conclusioni

Come già accennato, il trattamento del paziente anziano deve essere altamente personalizzato, e spesso lo scopo non è quello di tendere alla "guarigione" bensì a migliorare la qualità di vita. La Geriatria ha il compito di perseguire tale scopo, cioè di ritardare il più possibile la progressiva riduzione delle funzioni organiche

e mentali che possono minare l'autosufficienza ed il progressivo peggioramento della qualità di vita.

La popolazione europea con più di 60 anni continua ad aumentare di circa due milioni l'anno. Questa evoluzione mette in pericolo la sostenibilità delle finanze pubbliche, in particolare il finanziamento delle cure sanitarie e delle rendite di vecchiaia, rischiando di indebolire la solidarietà intergenerazionale.

La prospettiva non considera il contributo reale e potenziale che le persone anziane possono offrire alla società in quanto invecchiare attivamente significa invecchiare in buona salute: vuol dire essere più autonomi nel quotidiano e più impegnati nella società.

Come affermato da Papa Francesco: *"La qualità di una società, vorrei dire di una civiltà, si giudica anche da come gli anziani sono trattati e dal posto loro riservato nel vivere comune"*.



### Bibliografia

1. Vacante M., et al: Centenarians and supercentenarians: a black swan. *Emerging social, 1. medical and surgical problems. BMC Surg*, 2012; 12 Suppl 1: S36
2. Newman AB, Murabito JM: The epidemiology of longevity and exceptional survival. *Epidemiol Rev* 2013; 35: 181-97
3. Kinsella K, Phillips D: *Global Aging: The Challenge of Success*. Population Reference Bureau; Washington, DC: 2005. Population Bulletin 60, no.1
4. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013). *World Population Ageing 2013*. ST/ESA/SER.A/348
5. Franceschi C., et al: The extreme longevity: the state of the art in Italy. *Exp Gerontol*, 2008; 43: 45-52
6. Istituto Nazionale di Statistica ISTAT. *Noi Italia 2015*. Available from: <http://noi-italia.istat.it>
7. Bergman H, et al. Developing a working framework for understanding frailty. *Gérontologie et société*. 2004; 109: 15-29
8. Walston J, et al: Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2006; 54: 991-1001

# E

## La regia del sistema endocrino per l'equilibrio dell'organismo

*Stefano Gaudino*

Il funzionamento dell'organismo è in gran parte legato alla sua capacità di adattamento alle condizioni dell'ambiente esterno ed interno. Il declino delle sue funzioni è pertanto caratterizzato da notevoli differenze interindividuali per cui alcuni invecchiano più rapidamente ed altri rimangono giovani più a lungo. Ciò è evidente soprattutto nel processo di invecchiamento dell'apparato endocrino comportando che in età senile non è sempre agevole la valutazione delle funzioni endocrine; interagiscono, infatti, la notevole variabilità individuale, la mancanza di alterazioni assolutamente caratteristiche della senilità, la discrepanza fra il riscontro di modificazioni morfofunzionali dell'apparato endocrino e la persistenza di segnali ormonali sufficienti per le necessità dell'individuo anche nelle età più avanzate.

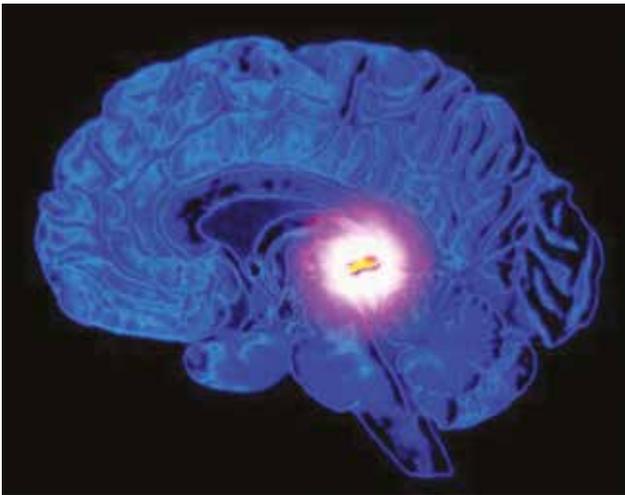
Spesso la riduzione dei valori ormonali viene compensata dalle contemporanee modificazioni del volume di distribuzione, dell'emivita biologica, del trasporto ematico, del metabolismo ormonale ed infine dei rapporti tra ormoni e recettori specifici.

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

In questa review saranno analizzate alcune tra le principali modificazioni del sistema endocrino con l'insorgere della senilità e le patologie più frequenti.

### **EPIFISI**

Situata nella parte posteriore del diencefalo e del III ventricolo è chiamata anche pineale per la sua forma che assomiglia ad una piccola pigna. Nel corso della vita si comporta come una vera e propria centrale adibita alla produzione di enormi quantità di energia, al controllo ed alla regolazione di diversi sistemi che



compongono l'organismo. Con l'avanzare dell'età inizia lentamente ma progressivamente ad atrofizzarsi perdendo molti delle sue attività specifiche.

Produce l'ormone **melatonina** e, in quantità ridotta, serotonina che a sua volta è un suo precursore. La sua produzione è minima nei primi mesi di vita ed aumenta sino a raggiungere il picco in età giovanile; nella maggioranza delle persone inizia a diminuire progressivamente verso i 25 anni; il passaggio dall'età adulta alla senescenza è caratterizzato da un evidente declino della secrezione di melatonina che si traduce nel vecchio in una diminuzione pari quasi al 50% delle concentrazioni plasmatiche dell'ormone rispetto al giovane.

Viene stimolata dal buio e pertanto sintetizzata soprattutto durante le ore notturne con un picco tra le 2 e le 4 del mattino; viene invece inibita dalla luce raggiungendo al mattino i suoi livelli minimi. Tra le diverse proprietà attribuite a questo ormone la maggiore è senza dubbio la sua influenza positiva sulla durata e sulla qualità del sonno nonché la stessa velocità di addormentamento, che sono in parte anche mediati dalla riduzione della temperatura corporea.

La melatonina comunque esplica altre importanti funzioni nel corpo umano definibili come "anti-invecchiamento" quali un effetto stimolatorio sul sistema immunitario aumentando le difese, un aumento dell'apporto energetico elevando la soglia di affaticabilità, la regolazione della temperatura corporea, la limitazione della risposta corticotropinica allo stress ed infine un importante effetto antiossidante; pertanto man mano che la pineale perde la propria funzionalità l'organismo ha sempre meno energia a disposizione e non riesce più a rispondere rapidamente alle sollecitazioni

ambientali, il sistema endocrino comincia a lavorare in maniera irregolare, si manifestano disturbi del sonno, cresce la sensibilità al caldo ed al freddo, la digestione e la funzione urinaria si fanno più laboriose, il sistema immunitario si indebolisce e l'organismo è sempre più esposto ai pericoli esterni. Tutti eventi che, praticamente, prendono il nome di invecchiamento o senescenza. Accanto ad una generale riduzione età-correlata della sua secrezione esiste comunque una cospicua variabilità interindividuale geneticamente determinata che giustificherebbe in parte il motivo per cui alla stessa età alcuni invecchiano più precocemente di altri.

Pertanto con l'avanzare dell'età la diminuzione di ampiezza del segnale melatoninico e della durata del picco notturno sarebbero responsabili di una ridotta capacità di adattamento dell'organismo alle modificazioni dell'ambiente interno ed esterno tali da deteriorare lo stato di salute e la qualità della vita. Sono stati eseguiti diversi studi sui rapporti esistenti tra la melatonina ed il deterioramento cognitivo dell'anziano; essi hanno evidenziato che spesso l'entità del declino ormonale risulta correlata significativamente non solo all'età ma anche all'entità del deficit mentale suggerendo che l'attività secretoria della pineale possa rivestire un ruolo importante non solo nel processo di invecchiamento ma anche nelle modificazioni delle performance cognitive.

Nonostante le evidenze sperimentali circa i possibili effetti anti invecchiamento della melatonina i dati relativi alla somministrazione esogena di questa sostanza sono estremamente contrastanti.

Accanto ai buoni risultati come agente ipnotico, nella terapia della "jet lag syndrome" e comunque sulla qualità del sonno e sulla velocità di addormentamento, 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 un uso convincente.

## GONADI

Le ovaie ed i testicoli sono sotto il diretto controllo dell'ipofisi. Il progredire dell'età influenza notevolmente la loro attività con la riduzione degli estrogeni e del testosterone determinando due processi parafisiologici quali la menopausa nella donna e l'ipogonadismo nel maschio adulto.

## Menopausa



Con questo termine si indica la cessazione definitiva del ciclo mestruale con il passaggio dalla fertilità alla infertilità. Insorge intorno ai 50 anni ma negli ultimi anni si è notata la tendenza ad una sua comparsa in età più avanzata. Fenomeno fisiologico che si instaura in modo lento e graduale ed è determinato dalla cessazione dell'attività ovarica gametogenica ed endocrina. Dopo i 40 anni le concentrazioni di FSH ed LH aumentano in maniera progressiva proporzionalmente alla riduzione dei follicoli ed i livelli di **estrogeni** si riducono; l'aumento soprattutto dell'FSH rappresenta un meccanismo compensatorio finalizzato allo stimolo dei follicoli rimanenti. I sintomi e i segni clinici possono essere distinti a seconda del periodo di insorgenza e quindi possono essere immediati (disturbi vasomotori e alterazioni psicologiche), intermedi (modificazioni del sistema genitourinario e riduzione del desiderio sessuale) e tardivi (osteoporosi e malattie cardiache). (tab. 1)

TAB. 1  
Clinica della menopausa

Disturbi vasomotori	Vampate di calore
Irregolarità mestruali	Oligomenorrea, ipermenorrea, meno-metrorragia, amenorrea
Disturbi psichici	Irritabilità, insonnia, ansia, depressione, ridotta capacità di concentrazione
Modificazioni del sistema genito-urinario	Prurito e bruciore vaginale, dispareunia, disuria, pollachiuria, incontinenza, minzione impellente
Malattie cardiovascolari	Cardiopatia ischemica
Osteoporosi	Aumentato rischio di fratture

Le cosiddette “vampate di calore” costituiscono la più precoce e prevalente sintomatologia della menopausa; la maggior parte delle donne lamenta tali disturbi per circa 1-2 anni anche se non è raro che essi possono persistere sino a 5 anni.

In menopausa si osservano spesso depressione, rapidi cambiamenti di umore, ansia, irritabilità e riduzione della capacità di concentrazione; la patogenesi di tali disturbi è complessa e coinvolge fattori sia biologici sia psicosociali.

La riduzione degli estrogeni comporta la comparsa di modificazioni trofiche del tratto urinario inferiore e del tratto genitale; la vulva presenta una riduzione del tessuto adiposo sottocutaneo, la vagina un aumento del connettivo con riduzione dell'elasticità e un assottigliamento dell'epitelio che comporta spesso la formazioni di ulcere, l'uretra si atrofizza. Tali alterazioni comportano la frequente insorgenza di cistiti, uretriti, disuria, pollachiuria, minzione imperiosa ed incontinenza da stress. L'atrofia vulvo vaginale causa dolore e sanguinamenti nel rapporto sessuale; associato a una riduzione del testosterone comporta una significativa riduzione del desiderio sessuale delle donne in post-menopausa.

Gli estrogeni esplicano un'importante azione protettiva nei confronti delle malattie cardiologiche: con la loro diminuzione il rapporto donna-uomo cambia significativamente e progressivamente passando da un valore di 1:5 ad una incidenza quasi identica dopo i 70 anni. Verosimilmente ciò è dovuto al fatto che in menopausa aumenta l'insorgenza dei fattori di rischio quali la ipertrigliceridemia, la diminuzione del colesterolo HDL, il diabete, l'ipertensione, la dislipidemia e l'aumento di peso.

L'osteoporosi rappresenta la complicanza più importante: è una patologia metabolica del tessuto scheletrico caratterizzata da una diminuzione quantitativa della massa ossea con un aumento del rischio di fratture; nei paesi industrializzati oltre il 54% delle donne presenta valori ridotti di contenuto minerale osseo e quasi il 30% soffre di osteoporosi. Gli estrogeni esplicano un ruolo di estrema importanza per il mantenimento della massa ossea in quanto hanno un'azione stimolante diretta sugli osteoblasti che sono cellule deputate alla neoformazione ossea; una loro riduzione comporta, pertanto, una ridotta attività di queste cellule e di conseguenza un prevalere degli osteoclasti che invece sono cellule che

stimolano il riassorbimento osseo con riduzione della sintesi di PTH e di vitamina D e quindi anche dell'assorbimento intestinale di calcio. Oltre a questa forma postmenopausale esiste anche quella più propriamente "senile" caratterizzata invece da una parziale resistenza renale alla azione del PTH con secondaria ridotta sintesi di vitamina D che comporta un minore assorbimento intestinale di calcio con conseguente aumento del PTH che a sua volta stimola il riassorbimento osseo. (tab. 2)

Anche se la menopausa rappresenta un evento fisiologico, spesso i suelencati effetti secondari sono tali da richiedere un intervento terapeutico; esso è basato sulla somministrazione della cosiddetta TOS (terapia ormonale sostitutiva) con estrogeni con o senza l'aggiunta di progestinici.

Un effetto collaterale a tale trattamento è costituito dall'alterazione della sintesi dei fattori di coagulazione con possibile insorgenza di fenomeni tromboembolici soprattutto in donne affette da insufficienza venosa e/o dislipidemia. Il ruolo degli estrogeni nello sviluppo del carcinoma della mammella è tuttora controverso; è stato dimostrato che non provoca l'insorgenza del tumore ma lo aggrava se esso esiste.

È stato dimostrato che la TOS non bilanciata dalla contemporanea somministrazione di progestinico aumenta il rischio di carcinoma dell'endometrio di circa 7 volte.

### **Ipogonadismo nel maschio**

Sindrome correlata all'invecchiamento maschile e caratterizzata da un punto di vista ormonale dalla diminuzione del testosterone libero circolante. Nella

popolazione dei maschi sessantenni raggiunge quasi il 30% per poi aumentare progressivamente con l'età. Le caratteristiche cliniche sono diverse e si presentano in modo graduale e progressivo con l'andare avanti con gli anni e presentano una intensità diversa tra individuo e individuo: riduzione della libido e disfunzione erettile, diminuzione della massa magra con ipotrofia muscolare, astenia e riduzione della resistenza allo sforzo, aumento del peso corporeo e soprattutto del grasso viscerale, ginecomastia, riduzione dei peli, alterazioni dell'umore e turbe del sonno, secchezza cutanea per la riduzione della secrezione sebacea, anemia.

Con l'età si ha una diminuzione della funzione riproduttiva e del tasso di concepimento imputabili soprattutto al fatto che si riscontrano una significativa riduzione della motilità spermatica e un aumento delle forme anomale; a 50 anni la percentuale di spermatozoi maturi è del 70% mentre a 80 anni si riduce al 50%. Da un punto di vista ormonale è caratterizzata dalla diminuzione del testosterone circolante, legata alla diminuzione delle cellule di Leydig, associato ad aumento della SHBG e, pertanto, ad una diminuzione della quota libera che è quella perifericamente attiva rispetto a quella totale; spesso risultano aumentati i valori degli estrogeni. Si è dimostrata una riduzione della capacità recettoriale periferica all'azione degli androgeni; i livelli di FSH e meno dell'LH aumentano progressivamente oltre i 50 anni raggiungendo spesso i valori propri della donna in menopausa. (tab. 3)

L'opportunità di un trattamento sostitutivo è molto dibattuto in quanto tuttora non esistono evidenze

**TAB. 2**  
Caratteristiche dell'osteoporosi primaria postmenopausale e senile

	Tipo I	Tipo II
Rapporto F:M	6:1	2:1
Età	50-60 anni	65-80 anni
Perdita ossea	Trabecolare	Trabecolare e corticale
Fratture	Polsto, vertebre	Femore, vertebre
Assorbimento di calcio	Ridotto	Ridotto
Funzione paratiroidea	Ridotta	Aumentata
Turnover osseo	Aumentato	Aumentato

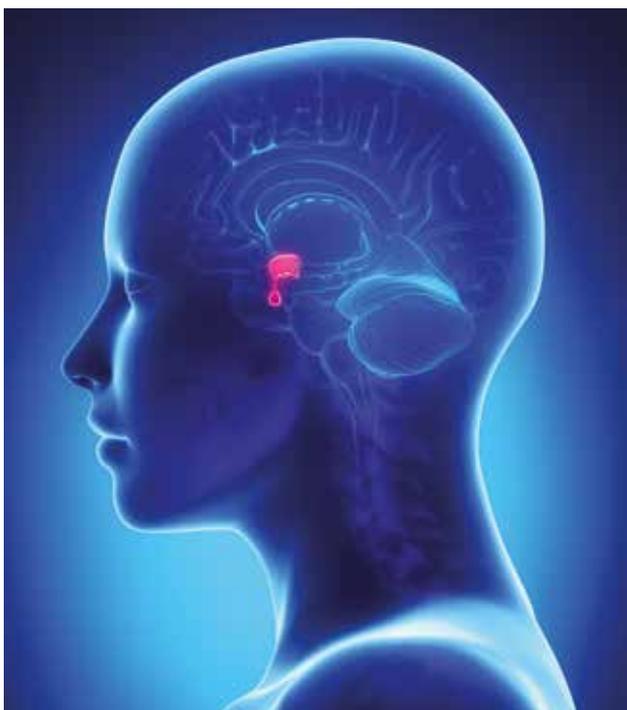
**TAB. 3**  
**Variazioni degli ormoni sessuali nell'anziano**

Femmina	17 $\beta$ Estradiolo	↓
	Estrone	↓
	FSH	↑
	LH	↑
	Androstenedione	↓
Maschio	Testosterone	↓
	Dihidrotestosterone	↓
	FSH	↑
	LH	↑
	SHBG	N o ↑
	17 $\beta$ Estradiolo	N o ↑

↑: Aumento      ↓: Diminuzione      N: Normale

sufficienti a stabilire il rapporto tra rischio e beneficio. I principali effetti si sono osservati sulla composizione corporea con un aumento della massa magra, sulla densità dell'osso e sulla funzione sessuale con miglioramento soprattutto della libido. L'età e la stessa ipertrofia prostatica benigna non costituiscono un'assoluta controindicazione al trattamento sostitutivo del testosterone mentre esso è assolutamente controindicato in presenza di carcinoma prostatico o mammario, policitemia, apnee notturne ed insufficienza cardiaca grave.

## IPOFISI



L'ipofisi è una ghiandola delle dimensioni di un pisello contenuta in una struttura ossea (sella turcica) localizzata alla base del cervello. Controlla la maggior parte delle altre ghiandole endocrine e per questo viene definita "ghiandola maestra".

A sua volta è per lo più controllata dall'ipotalamo. È costituita da un lobo anteriore che rappresenta circa l'80% dell'intera ghiandola e da un lobo posteriore.

### Posteriore

Oltre alla ossitocina, ormone deputato alla contrazione dei dotti galattofori (che trasportano il latte al capezzolo nelle donne che allattano) questa ghiandola produce la **vasopressina o ormone antidiuretico (ADH)** che regola la quantità di acqua eliminata dai reni e quindi è di estrema importanza per il mantenimento dell'equilibrio idrico dell'organismo; costituisce, pertanto, una funzione vitale.

Alterazioni del contenuto corporeo totale di acqua si riflettono, infatti, in alterazioni del volume sia extracellulare che intracellulare determinando quindi un importante danno cellulare.

Nell'anziano si riscontra una inappropriata secrezione di ADH; i valori basali plasmatici sono aumentati di 2-2,5 volte rispetto a quelli riscontrati nel giovane. Tale epifenomeno associato ad altre modificazioni ormonali dell'età senile e a modificazioni proprie della senescenza quali la ridotta percezione della sete e la diminuita funzionalità renale induce spesso l'insorgenza di un quadro di iponatremia.

Le alterazioni della concentrazione plasmatica del sodio sono, infatti, tra gli squilibri elettrolitici di più frequente riscontro nella popolazione anziana manifestandosi clinicamente con crampi muscolari, iporiflessia e soprattutto letargia.

Le patologie proprie di tale porzione della ipofisi quali il diabete insipido e la cosiddetta sindrome da inappropriata secrezione di ADH sono dovute per lo più alla presenza di tumori endosellari e comunque molto raramente compaiono in età senile.

### Anteriore

Nell'anziano si presenta da un punto di vista anatomico significativamente più piccola di quella del giovane a causa dell'aumentata fibrosi, di fenomeni di necrosi focale, di depositi di ferro e di alterazioni va-

scolari. Questa porzione dell'ipofisi è deputata a produrre e rilasciare diversi ormoni: i più importanti sono quello della crescita (GH), la corticotropina (ACTH), la prolattina (PRL), il tireostimolante (TSH) e le gonadotropine (FSH e LH). (tab. 4)

**TAB. 4**  
**Variazioni degli ormoni ipofisari nell'anziano**

ORMONE	VARIAZIONE
GH	
basale	↓
dopo stimolo	↓
PRL	↑
TSH	
basale	N
dopo stimolo	↑
ACTH	
basale	N
dopo stimolo	↑
Gonadotropine	↑

↑: Aumento      ↓: Diminuzione      N: Normale

Il GH è il più importante ormone anabolizzante per la sintesi proteica e catabolizzante per la lipolisi. I livelli plasmatici basali e dopo stimolo tendono ad essere più elevati nelle donne che negli uomini. Durante la durata della vita umana l'attività di questo ormone subisce pronunciate variazioni: la sua secrezione è massima nel periodo peri-puberale per poi decrescere ad un ritmo di circa il 14% per decade.

È stato recentemente dimostrato che la secrezione del GH raggiunge il massimo della sua secrezione durante la fase delta del sonno e pertanto la sua diminuzione è stata in parte rapportata all'alterazione di questa fase. Diversi altri fattori influenzano, comunque, il declino età-correlato dell'attività dell'asse somatotropo; tra questi sicuramente un ruolo importante viene svolto dall'adiposità.

In considerazione del fatto che stimola la sintesi proteica aumentando la captazione degli amminoacidi da parte delle cellule e inibisce il catabolismo proteico stimolando la mobilizzazione di grassi dal tessuto adiposo in modo tale da fornire energia con risparmio di proteine è ben comprensibile come con la sua diminuzione l'invecchiamento sia caratterizzato dalla riduzione della massa magra e da un incremento del grasso corporeo.

L'ACTH esplica la funzione di stimolare la secrezione ormonale da parte del surrene; l'anziano mostra di solito valori basali e da stimolo uguali o leggermente aumentati rispetto a quelli del giovane-adulto ma sarà oggetto di dissertazione più approfondita nel capitolo relativo al surrene (sua ghiandola bersaglio).

La PRL esercita la sua azione principale a carico della ghiandola mammaria sviluppando lo sviluppo della mammella e promuovendo la lattazione; inoltre è dimostrato che agisce sul metabolismo idroelettrolitico favorendo la ritenzione di sodio potassio ed acqua a livello renale e potenziando gli effetti dell'aldosterone e dell'ADH. Diversi studi hanno evidenziato una tendenza ad un moderato aumento dei suoi valori con l'invecchiamento ma verosimilmente essi sono da imputare al fatto che diversi farmaci che si usano in età senile hanno un effetto iperprolattinamico.

L'azione del TSH si esplica a livello tiroideo stimolando la captazione intracellulare dello iodio, la sintesi e la proteolisi della tireoglobulina con la liberazione in circolo degli ormoni tiroidei. Con l'invecchiamento si ha un aumento lieve ma significativo del TSH nel 3% dei maschi e nell'8% nelle femmine. Anche questo ormone sarà oggetto di riflessioni più approfondite nel capitolo relativo alla tiroide

Le gonadotropine (FSH e LH) si legano a specifici recettori di membrana situati sulle gonadi e stimolano la steroidogenesi e la gametogenesi; più specificamente nella donna l'FSH stimola la secrezione degli estrogeni e l'LH induce la ovulazione, la formazione del corpo luteo, e stimola la secrezione di progesterone; nell'uomo invece l'FSH stimola la formazione degli spermatozoi mentre l'LH è determinante nella formazione del testosterone. I livelli di questi ormoni, e soprattutto dell'FSH, aumentano progressivamente sia negli uomini che nelle donne in rapporto all'insorgere dell'ipogonadismo maschile e della menopausa che verranno analizzati in capitoli successivi.

Nell'anziano le patologie inerenti l'ipofisi presentano peculiarità legate alla eziologia, alle difficoltà diagnostiche e al declino fisiologico; la polipatologia e polifarmacoterapia proprie dell'età senile, inoltre, sono spesso condizionanti le scelte terapeutiche.

La frequenza dei quadri clinici differisce significativamente da quanto si osserva nelle altre fasce di età. Gli adenomi rappresentano le più frequenti masse

sellari con prevalenza di quelli non secernenti che invece risultano molto rari; altresì rare sono le neoplasie primitive e le ipofisiti autoimmuni. L'apoplezia ipofisaria risulta invece più frequente del giovane/adulto in quanto esistono vari fattori favorenti quali l'ipertensione arteriosa, il diabete e l'uso di farmaci anticoagulanti spesso utilizzati nell'età senile.

Le manifestazioni cliniche sono date soprattutto dall'effetto massa (problemi oculari) e/o dagli effetti derivanti dal deficit (ipopituitarismo) o dall'aumento ormonale (acromegalia, morbo di Cushing)

L'utilizzo delle terapie mediche sostitutive sono oggetto di approfondimento nei capitoli relativi alle ghiandole periferiche. Per la terapia chirurgica delle formazioni tumorali il fattore età non rappresenta una controindicazione assoluta mentre risulta essenziale la valutazione anestesiológica legato alle frequenti comorbilità: la mortalità e le complicanze del trattamento trans-sfenoidale sono sovrapponibili a quelle dei pazienti più giovani sebbene risultano più frequenti i disordini elettrolitici.

## TIROIDE



Ogni tappa della biosintesi e della liberazione degli ormoni tiroidei è regolata dalla secrezione di tireotropina (TSH) da parte della ipofisi anteriore, a sua volta sottoposta alla azione stimolante dell'ormone ipotalamico TRH. La secrezione di TSH è frenata dagli aumenti dei livelli circolanti di ormoni tiroidei e invece incrementata da riduzioni della concentrazione di T3 e T4; la T4 viene poi convertita in T3 a livello di tessuti periferici.

Anche nell'anziano gli ormoni tiroidei svolgono una importante azione modulatória della termogenesi adattativa influenzando numerosi aspetti del metabolismo energetico e nel contempo rivestono un ruolo di

primaria importanza nello sviluppo fisico e mentale dell'individuo.

La funzione tiroidea nell'anziano è stata oggetto di numerosi studi soprattutto per le similitudini esistenti tra i sintomi delle patologie connesse a tale organo e le caratteristiche proprie dell'invecchiamento. Essi sono molto discordanti e ciò è dovuto soprattutto al fatto che nel soggetto anziano numerose alterazioni dello stato di salute e dell'assetto nutrizionale possono agire come importanti fattori in grado di determinare alterazioni anche significative del quadro ormonale tiroideo. (tab.5)

**TAB. 5**  
Variazioni della funzione tiroidea nell'anziano

ORMONE	VARIAZIONE
T <sub>4</sub> sierica totale	N
T <sub>4</sub> sierica libera	N
Produzione	↓
Conversione in T <sub>3</sub>	↓
T <sub>3</sub> sierica totale	N o ↓
T <sub>3</sub> sierica libera	N o ↓
Produzione	↓
TSH basale	N o ↑
dopo TRH	N o ↓
RAIU <sup>125</sup> I	↓

↑ : Aumento      ↓ : Diminuzione      N : Normale

Dal punto di vista anatomico con l'avanzare dell'età si osserva un aumento della fibrosi, una diminuzione della cellularità e della dimensione dei follicoli ed un aumento della nodularità; ciò nonostante nella maggior parte degli anziani sani la funzione e la capacità di riserva della tiroide permangono nella norma permettendo il mantenimento di una condizione di eutiroidismo. I livelli plasmatici di FT3 e FT4 restano immutati o lievemente diminuiti e ridotta risulta spesso la capacità di conversione del T4 in T3; il TSH basale risulta di solito normale o lievemente aumentato mentre normale o lievemente ridotta è la risposta allo stimolo con TRH; significativa è la riduzione della captazione del radioiodio.

È stata spesso riferita una elevata prevalenza di positività per gli autoanticorpi antitiroidei (tiroiditi autoimmuni).

Poche sono le patologie tiroidee caratteristiche dell'anziano in quanto essendo esse spesso silenti anche per molto tempo, vengono diagnosticate in età senile solo perché in questo periodo gli accertamenti clinici sono più frequenti e per la concomitanza di altre patologie interconnesse.

### **Ipotiroidismo**

Sindrome caratterizzata da una riduzione degli ormoni tiroidei e da una sintomatologia aspecifica con una riduzione delle funzioni di quasi tutti i sistemi.

*Molto più frequente nel sesso femminile.*

La maggior parte degli autori riporta un aumento di tale patologia con l'età. Sono diverse le percentuali di incidenza riportate; esse oscillano da un 4-5% ad un 20% nel sesso femminile.

Nella maggior parte dei casi esso è di tipo primario causato da deficit della ormonogenesi, dalla carenza relativa o assoluta di tessuto tiroideo, dall'assunzione di sostanze antitiroidee. Le cause principali sono pertanto la tiroidite cronica autoimmune e la rimozione chirurgica della tiroide; nell'anziano sono anche molto frequenti quelle forme di ipotiroidismo che insorgono con la somministrazione di farmaci come il litio, gli antitiroidei ma soprattutto quelli a gran contenuto di iodio come l'amiodarone.

La forma alla lunga più frequente è quella subclinica caratterizzata dal fatto che il paziente non ha alcuna sintomatologia specifica nonostante la presenza di un valore del TSH moderatamente aumentato

Gli anziani hanno una sintomatologia significativamente inferiore a quella osservata nella popolazione più giovane. Essa è caratterizzata da astenia, affaticabilità, aumento ponderale, depressione, stipsi, crampi muscolari e parestesie; ma tali sintomi si presentano molto più vaghi e sfumati della popolazione più giovane.

La terapia sostitutiva va iniziata con tempestività e prevede l'uso di tiroxina. Le dosi iniziali debbono essere necessariamente basse in quanto spesso si tratta di pazienti affetti da cardiopatie; verificata la tolleranza cardiologica occorre aumentare la dose gradualmente e molto lentamente (ogni circa due-tre settimane) sino a raggiungere un dosaggio adeguato onde evitare complicanze che sono soprattutto caratterizzate da alterazioni del ritmo cardiaco.

### **Iperitiroidismo**

Disordine patologico caratterizzato da un eccesso di ormoni tiroidei circolanti: anche in questo caso distinguiamo una forma conclamata costituita da un aumento degli ormoni liberi ed un TSH soppresso ed una subclinica, costituita invece da valori di ormoni tiroidei nella norma e un TSH comunque soppresso.

La prevalenza di tale patologia aumenta nei pazienti di oltre 60 anni; la sua frequenza oscilla tra lo 0,5% ed il 2,3%. La causa più frequente è il gozzo multinodulare (circa il 60%) che è caratterizzato dalla presenza di aree nodulari con autonomia funzionale che nella loro evoluzione possono rimanere silenti anche per tutta la vita e comunque ad andamento molto lento.

Meno frequente (circa il 30%) è l'adenoma tossico dovuto alla presenza di un nodulo singolo iperfunzionante. Meno frequente ma non meno importante per le sue implicazioni cardiologiche è, infine, il cosiddetto gozzo tossico diffuso che consiste in una patologia di tipo autoimmune ed è caratterizzata da una diffusa iperfunzione della ghiandola.

Soprattutto nell'anziano sono importanti gli effetti tossici dell'ipertiroidismo conclamato su diversi organi ed apparati. L'apparato cardiovascolare è senza dubbio quello che ne risente maggiormente e soprattutto la morfologia (ipertrofia) e la funzione (disturbi del ritmo) cardiaca, tanto che spesso i pazienti che si ammalano di tale patologia evolvono verso lo scompenso sommandosi a patologie cardiache preesistenti. L'ipertiroidismo frequentemente si associa ad un aumento del turnover osseo e di conseguenza al rischio di insorgenza di osteoporosi; gli ormoni tiroidei esplicherebbero, inoltre, un'azione diretta tossica sugli osteoblasti che sono deputati alla neoformazione dell'osso determinando un prevalere degli osteoclasti che invece esplicano un'azione lesiva; essa va ad aggiungersi al normale fisiologico disaccoppiamento del processo rimodellamento/riassorbimento proprio dell'età senile.

La terapia dell'ipertiroidismo nell'anziano va attentamente modulata in base ai reperti bioumorali, alla presenza o meno di noduli tossici ma soprattutto alla gravità clinica. Nelle forme conclamate e sintomatiche la terapia va messa in atto e iniziata con sollecitudine e sono le stesse che si intraprendono nel giovane/adulto, vale a dire gli antitiroidei di sintesi o il trattamento metabolico o la tiroidectomia a secondo delle patologie

specifiche; va sempre ben tenuto presente che nell'anziano gli eventuali effetti collaterali del trattamento possono risultare molto più gravi sia per età del paziente sia per la presenza di concomitanti morbosità.

Nelle forme subcliniche invece occorre procedere con moderazione; bisogna infatti essere innanzitutto sicuri della diagnosi perché il rilievo di valori bassi o soppressi di TSH non sono sempre e comunque di per sé espressione di ipertiroidismo in quanto vari fattori possono influenzare l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide. L'iter terapeutico da seguire in questa forma è comunque molto dibattuto; alcuni propendono per iniziare in ogni caso un trattamento, anche se blando, per prevenire l'insorgenza di un evento cardiaco improvviso e letale altri invece sono orientati ad attendere l'eventuale progressione verso una forma conclamata.

### **Gozzo**

Per gozzo eumetabolico si intende un aumento di volume della tiroide non dovuto a cause flogistiche né tumorali e clinicamente caratterizzato da eutiroidismo; si definisce diffuso quando l'aumento coinvolge tutta la ghiandola, uninodulare se è presente un solo nodulo, multinodulare se sono presenti due o più noduli. La comparsa del gozzo diffuso è rara nell'anziano mentre sono di frequente riscontro quello nodulare e ancora maggiormente quello multinodulare in quanto tale patologia aumenta significativamente con la età; tale dato però potrebbe anche essere legato all'elevato numero di esami strumentali a carico del collo che si eseguono con l'avanzare dell'età come lo studio dei vasi epiaortici.

I fattori principali alla base dell'insorgenza di tali patologie sono la carenza iodica, le sostanze gozzigene ambientali, le tireopatie autoimmuni e/o farmaci antitiroidei protratti nel tempo: alla carenza ormonale tiroidea segue un incremento del TSH che provoca inizialmente un progressivo aumento di volume della ghiandola e successivamente, con il passare degli anni, qualora l'inadeguata produzione di ormone non venisse corretta, la formazione di noduli. La diagnosi è soprattutto strumentale, costituita dall'esame ecografico che fornisce indicazioni sulle dimensioni della ghiandola e sulla necessità di un approfondimento della natura dei noduli mediante esame citologico con agoaspirato considerando che la gran maggioranza di essi,

nell'anziano, è priva di significato patologico.

La terapia farmacologica risulta indicata solo nei casi in cui sia associato un ipotiroidismo e pertanto un aumento del TSH ormone che stimola la crescita delle cellule tiroidee e quindi un aumento del volume dei noduli; in tutti gli altri casi non vi è indicazione alla terapia soppressiva con LT4 in quanto si è dimostrata poco efficace. La terapia chirurgica va presa in considerazione solo nei casi di un sospetto citologico di malignità e qualora le dimensioni della ghiandola risultano tali da determinare una compressione trecheoesofagea.

### **Carcinoma**

Mentre la patologia nodulare benigna è molto frequente, quella maligna nell'anziano è abbastanza rara rappresentando solo 1,5% di tutti i casi di carcinoma. Sono colpite soprattutto le donne con un rapporto di 3 a 1 ma, anche se i noduli sono più frequenti nelle donne rispetto agli uomini, in questi hanno maggiore possibilità che siano maligni.

Il carcinoma tiroideo è classificato in quattro istotipi principali (papillare, follicolare, midollare e anaplastico); le forme papillare e follicolare, diminuiscono con l'età dopo i 50 anni mentre quelle più rare, come quelle anaplastiche, sono quasi esclusive della popolazione anziana. La clinica è di solito estremamente scarsa nelle forme più differenziate; spesso è singolo, di consistenza lievemente aumentata, mobile con la deglutizione, non dolorabile; pertanto l'insorgenza in un paziente anziano con un precedente gozzo nodulare di una massa dolente nel collo, con espansione rapida, associata a raucedine o disfagia è altamente indicativa di un carcinoma tiroideo anaplastico.

Comunque, in assoluto, il carcinoma tiroideo è più aggressivo nella popolazione senile; le ragioni di questa peculiarità non sono state chiarite ma sicuramente possono incidere i livelli medi di TSH più elevati, nelle donne l'aumento delle gonadotropine che possono esplicare una azione stimolante sui recettori del TSH e le variazioni genetiche proprie della cellula neoplastica dell'anziano.

La terapia è chirurgica e consiste in una tiroidectomia totale; in considerazione delle peculiarità sopra menzionate, qualora le condizioni generali lo permettano, è sempre opportuno associare il trattamento metabolico.

## SURRENE

Organo pari situato sulla superficie del polo superiore di ciascun rene: ciascuna è composta da due distinte aree, la corticale e la midollare. La corticale produce mineralcorticoidi (**aldosterone**) deputati alla regolazione della pressione arteriosa e all'equilibrio elettrolitico, glucocorticoidi (**cortisolo**) che esplicano la loro azione sul metabolismo intermedio e come anti-infiammatori ed immunosoppressori e gli androgeni che esplicano la loro azione soprattutto in età giovanile essendo convertiti in ormoni sessuali maggiormente attivi; la parte midollare produce catecolamine deputate soprattutto ad avere una risposta rapida nelle situazioni di stress aumentando la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa

Nell'anziano il corticosurrene diminuisce di peso, presenta diffusa fibrosi e deposito di pigmenti tali da ridurre il numero di cellule epiteliali. La sua azione dipende fondamentalmente dall'integrità dei sistemi di feedback, vale a dire l'ipotalamo stimola il rilascio da parte dell'ipofisi anteriore di ACTH che a sua volta innesca la secrezione da parte del surrene; il tutto grazie alla presenza nel SNC di recettori specifici.

Ebbene, nel corso della vita, l'ampiezza e la durata di questo asse funzionale viene lentamente ma progressivamente a ridursi diminuendo soprattutto la sua capacità ad adeguarsi allo stress

La secrezione del cortisolo rimane relativamente costante, le sue concentrazioni basali non si modificano in maniera significativa mentre si osserva spesso un aumento dei suoi valori serali e notturni; al contrario la secrezione di DHEAS e DHEA mostra un chiaro declino età-correlato (tab. 6)

In considerazione del potenziale neurotossico del cortisolo che favorisce la degenerazione e la morte neuronale e, invece, del ruolo protettivo del DHEAS sulla sua sopravvivenza neuronale e gliale appare evidente come il progressivo incremento del rapporto cortisolo/DHEAS possa svolgere un ruolo determinante nella patogenesi delle malattie neuronali dell'anziano. Valutando il volume ippocampale mediante RMN è stato possibile osservare che la riduzione del suo volume che si ha con il progredire dell'età è strettamente correlato alle suindicate modificazioni ormonali.

TAB. 6  
Variazioni degli ormoni corticosurrenali nell'anziano

ORMONE	VARIAZIONE
Cortisolemia basale dopo DEX	N ridotta soppressione
Aldosterone	↓
DHEA-S	↓
Adrenalina	N

↑ : Aumento      ↓ : Diminuzione      N : Normale

L'aldosterone diminuisce con l'età e soprattutto diminuisce la capacità della ghiandola alla sua secrezione in risposta alla restrizione di sodio; tale riduzione viene quantificata nel 50-60%. Risulta ridotta, inoltre, anche la risposta alla posizione ortostatica.

Le catecolamine nell'anziano sono di solito immutate o solo lievemente aumentate sia in condizioni basali che nel caso di stress minori rispetto alla popolazione giovane/adulta in posizione sia supina che eretta; l'età avanzata provoca un'aumentata attività del sistema nervoso ma non modifica quella midollare del surrene. Le patologie endocrine del surrene presenti nell'età senile sono di solito patologie già ampiamente diagnosticate, monitorate e sotto terapia in quanto per lo più insorgono in età giovanile. Ciò vale sia per le forme caratterizzate da ridotta secrezione dell'ormone come la malattia di Addison, sia in quelle dove vi è una sovrapproduzione come nella sindrome di Cushing, l'iperaldosteronismo primario ed il feocromocitoma.

È invece più frequente il riscontro del cosiddetto "incidentaloma" vale dire l'individuazione occasionale di una massa surrenalica nel corso di esami ecografici, TAC o RMN; esso risulta in costante aumento, in relazione al sempre maggiore ricorso a tecniche di alta risoluzione, in pazienti anziani affetti da altre concomitanti patologie.

Di solito sono adenomi della corteccia non secretori: sono infatti rare le forme caratterizzate da secrezione ormonale così come quelle causate da carcinomi o metastasi.

# I

## Immunità e invecchiamento: una storia di sorveglianza costante

*Giuseppe Luzi*

La struttura omeostatica del nostro organismo si basa su tre sistemi interagenti: quello nervoso, il complesso delle ghiandole endocrine e la risposta immunitaria. Quando si osservano le singole proprietà dei tre sistemi potremmo perdere di vista l'assetto integrato delle loro funzioni ed è quindi necessario collocarci in una visione di insieme, in grado, per quanto possibile, di descrivere in forma ragionevolmente estesa i caratteri dell'interazione biologica. Esistono, scientificamente documentati, rapporti bidirezionali e multidirezionali, tra sistema immunitario, sistema endocrino e sistema nervoso centrale.

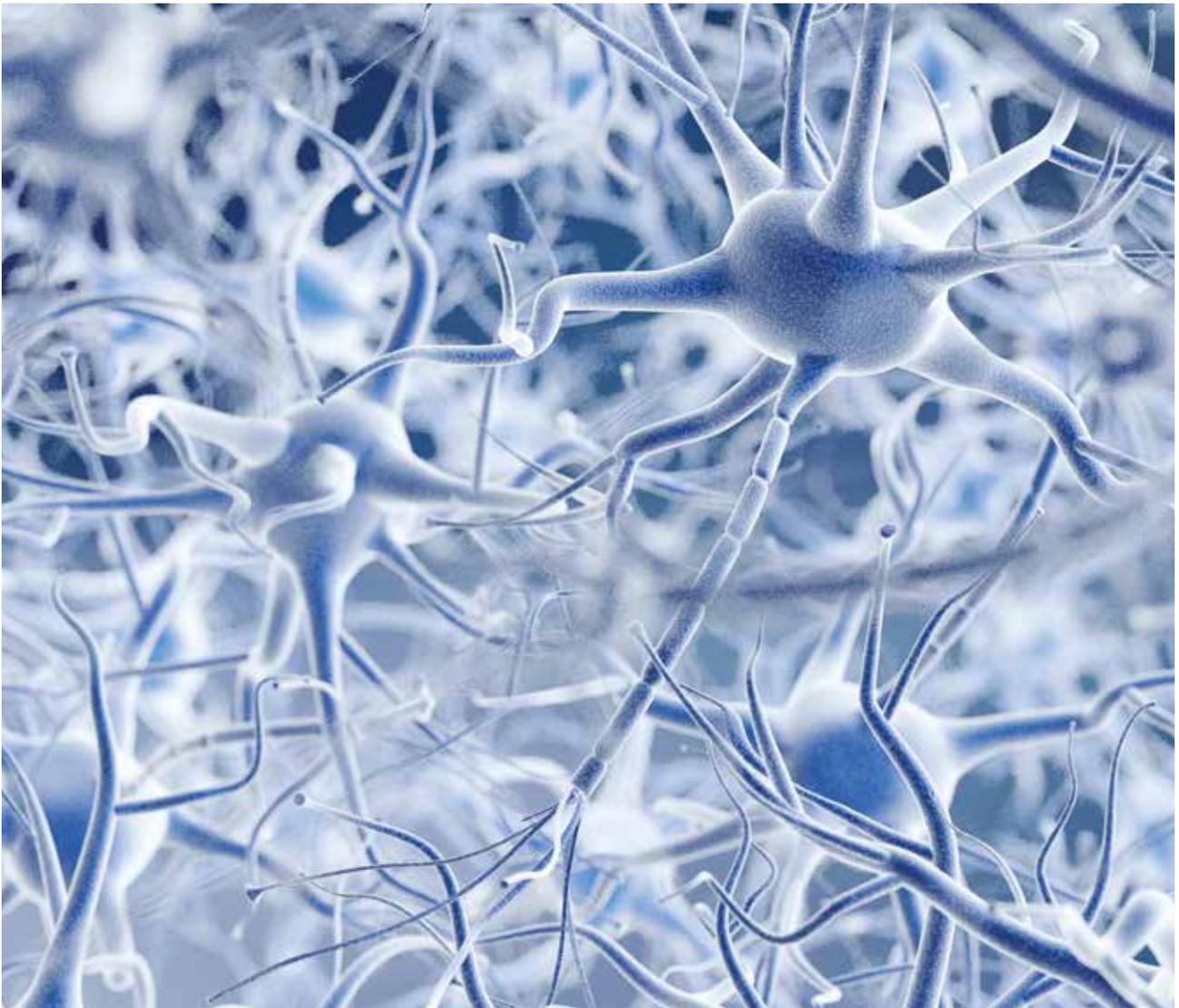
I livelli di integrazione funzionale riguardano sia molecole sia cellule. Per esempio alcuni ormoni (estrogeni, glucocorticoidi) e neuropeptidi possono influenzare la risposta immunitaria, le stesse cellule immunitarie producono sostanze di tipo ormonale, neuropeptidi e relativi recettori di membrana, così come è noto che varie citochine si inseriscono nell'asse ipotalamo-ipofisario-surrenale. Un esempio pratico nell'integrazione funzionale tra i diversi livelli e che aiuta a comprendere il ruolo "strategico" del sistema immunitario è lo stress. Questa parola, spesso abusata nel linguaggio comune,

ha una sua fondamentale valenza nella storia della Biologia e della Medicina.

Venne proposta da Walter Cannon nel 1935 e successivamente inquadrata in una sindrome da Hans Selye, sempre nella prima metà del Novecento, nel 1936. Indica una risposta generale di adattamento con lo scopo di contenere, nell'organismo sollecitato, lo squilibrio derivante da vari fattori perturbanti esogeni (e anche endogeni).

In buona sostanza esistono numerosi stressor (stimoli fisici e psicologici) che causano modificazioni nel nostro cervello (la vera percezione dello stress): il risultato finale permette di distinguere tra eustress e distress, ovvero, tra stress benefico, buono, utile e stress svantaggioso o cattivo. Ciascuno di noi, quotidianamente, si trova di fronte al dilemma: "combattere" o "fuggire".

Questo dilemma mette in azione una risposta del sistema nervoso centrale, si riverbera sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con la liberazione di vari ormoni (glucocorticoidi, epinefrina, norepinefrina) e coinvolge a vari livelli la risposta immunitaria. La funzionalità del sistema immunitario partecipa ed è componente della sindrome di adattamento, attraverso la secrezione di ci-



tochine, una redistribuzione anatomica e un'attivazione delle varie cellule immunocompetenti.

Gli studi sugli effetti dello stress a livello immunitario hanno consentito, in linea generale, di distinguere un tipo di risposta favorevole (quando si manifestano eventi a breve termine, di minuti o ore) da un tipo di risposta critica o svantaggiosa (il persistere di eventi quotidiani che si ripetono a lungo, per giorni o settimane). In questo caso si induce uno stato di immunodepressione. Quindi stress acuto significa immunostimolazione, maggiore capacità reattiva del sistema immunitario, mentre stress cronico (giorni o mesi) significa immunosoppressione. In questo caso, per esempio, si è osservato un passaggio da linfociti Th1 vs cellule Th2, condizione che di solito peggiora lo stato di malattie allergiche e di alcune sindromi autoimmuni. In generale, comunque, sia le malattie infettive sia quelle neoplastiche risento-

no sfavorevolmente dell'immunodepressione correlata a stressor cronici.

*“Science is built of facts the way a house is built of bricks: but an accumulation of facts is no more science than a pile of bricks is a house” (Henri Poincaré).*

La nostra vita è caratterizzata da stressor. E può essere utile, affrontando il tema della risposta immunitaria nell'invecchiamento, partire proprio da questa condizione esistenziale dalla quale non possiamo sfuggire. Ma in un'analisi dell'invecchiamento dobbiamo ricordare quanto sopra citato dal Henri Poincaré: prudenza nel rendere assolute interpretazioni settoriali, svincolate dal quadro contestuale dell'insieme che stiamo analizzando.

La “saggia” Treccani recita che **senescenza** è “Il

lento processo involutivo fisiologico che segue l'età matura. Negli ultimi decenni del 20° sec. si è assistito a un notevole cambiamento della durata della vita umana che, in poco più di un secolo, si è allungata di circa 20-30 anni. Questo fenomeno, che avrà sempre più conseguenze per tutte le società, è il risultato dei progressi della Medicina ma anche delle migliorate condizioni di vita in senso globale.

Ciò ha fatto emergere la questione dell'invecchiamento e della senescenza come uno dei maggiori problemi non solo biomedici ma anche socioculturali del nostro tempo". In pratica con la definizione di senescenza si indica, negli organismi pluricellulari, il processo involutivo caratterizzato da una lenta e progressiva decadenza che segue l'età matura. Con il termine invecchiamento si indica piuttosto il deteriorarsi progressivo, dovuto al tempo, della capacità di un organismo di adattarsi alle modificazioni ambientali nelle quali vive: ne deriva maggiore suscettibilità per stati patologici e maggior rischio di morte.

Le definizioni di cui sopra [invecchiamento, senescenza] trovano una certa quale incertezza anche in lingua inglese: per invecchiamento "**ageing** or **aging** is the process of becoming older. The term refers especially to human beings, many animals, and fungi, whereas for example bacteria, perennial plants and some simple animals are potentially immortal. In the broader sense, ageing can refer to single cells within an organism which have ceased dividing (cellular senescence) or to the population of a species (population ageing). In humans, ageing represents the accumulation of changes in a human being over time, encompassing physical, psychological, and social changes".

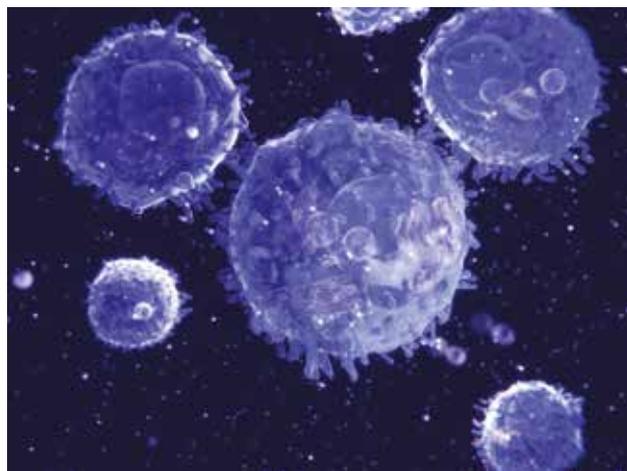
Per senescenza troviamo la definizione "**Senescence** or **biological aging** is the gradual deterioration of functional characteristics. The word senescence can refer either to cellular senescence or to senescence of the whole organism. Organismal senescence involves an increase in death rates and/or a decrease in fecundity with increasing age, at least in the later part of an organism's life cycle. Senescence is the inevitable fate of all multicellular organisms with germ-soma separation, but it can be delayed".

*Superata la fatica delle definizioni e concentrandoci piuttosto sui fatti, anche per evitare ulteriori sottigliezze definitorie, parliamo di quello che succede con il pas-*

*sare degli anni nelle funzioni del sistema immunitario dell'uomo. Qualche nota è però necessaria sul sistema immunitario.*

La prima barriera difensiva dell'organismo nei confronti delle molecole estranee (non-self) ha un carattere aspecifico. Il concetto di aspecificità dipende dalla ridotta discriminazione nei confronti del non-self. Si parla, in prima approssimazione, di immunità innata: in questa semplificazione si collocano le barriere epiteliali e mucose, le secrezioni enzimatiche, le molecole del complemento, alcune citochine e una serie di cellule (dendritiche, monociti/macrofagi, natural killer, fagociti) che svolgono un ruolo importante nel contenimento delle aggressioni e nella conservazione dell'equilibrio omeostatico.

La risposta immunitaria adattativa (specifico) si fonda sull'azione dei linfociti. Si distinguono i linfociti Thelper, i T citotossici e i linfociti B. I linfociti sono in grado, grazie a recettori di membrana, di riconoscere in modo selettivo e specifico le molecole di sostanze estranee all'organismo (gli antigeni).



Per esercitare una vera sorveglianza immunitaria tuttavia il gioco è molto complesso ed entrano in campo componenti cellulari e umorali variamente integrati. I tessuti del nostro corpo presentano in superficie particolari molecole, glicoproteine tipiche di ogni individuo. Esse sono le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità. Si distinguono marcatori MHC di I classe (presenti su tutte le cellule nucleate; responsabili per esempio del fenomeno rigetto dopo un trapianto d'organo) e marcatori MHC di II classe (presenti sui linfociti e sui macrofagi; sulle cellule responsabili della risposta immunitaria specifica).

I linfociti sono le cellule responsabili della risposta specifica. Si differenziano in **linfociti B** (responsabili dell'immunità anticorpale o umorale) e **linfociti T** (responsabili dell'immunità cellulare). Entrambi hanno origine dalla cellula staminale nel midollo osseo, ma mentre quelli di tipo B rimangono nel midollo per la maturazione (cioè l'acquisizione dell'immunocompetenza), quelli di tipo T migrano nel timo (T sta, appunto, per timo-dipendenti).

Oltre alle cellule della risposta innata e acquisita, si trovano nel nostro organismo molecole di varia natura che integrano la risposta stessa in un sistema di azione e controllo. Con il termine di citochine si indicano varie molecole che possono svolgere azione di stimolo o soppressiva. Esse si distinguono dagli anticorpi. Questi sono identificabili in migliaia di molecole diverse, ciascuna delle quali è in grado di legarsi con uno specifico antigene, favorendone l'eliminazione.

I linfociti B attivati si trasformano e assumono la configurazione morfologica delle plasmacellule, che sono l'ultima tappa della risposta funzionale specializzata: gli anticorpi sono selettivamente indirizzati su un unico bersaglio. I linfociti T non producono anticorpi, ma elaborano e secernono citochine. I T helper, in particolare, svolgono un ruolo di coordinamento mentre i T citotossici agiscono, per esempio, su bersagli di cellule patogene (come accade in corso di infezioni virali o per certe cellule neoplastiche).

Nel corso degli studi sulla risposta immunitaria abbiamo compreso come cellule e molecole svolgano un ruolo fondamentale, in parte critico, anche a livello delle mucose e della cute (si usa a tal proposito il termine MALT per Mucosa Associated Lymphoid Tissue e SIS per Skin Immune System).

Una delle proprietà della risposta immunitaria espressa dai linfociti è la memoria. Un'altra caratteristica fondamentale delle cellule linfocitarie consiste nella capacità di discriminare tra non-self e self, tra ciò che è estraneo e ciò che appartiene all'organismo. Un ruolo importante viene svolto da cellule biologicamente adatte allo scopo di presentare ai linfociti una sostanza estranea che è penetrata nell'organismo: le APC (Antigen Presenting Cell). Un tipo di APC è il macrofago. Quando il macrofago fagocita un organismo patogeno, dopo averlo inglobato, alcune delle parti di cui era costituito vengono esposte sulla superficie del macrofago

stesso, legate assieme alle proteine MHC. Il macrofago ha quindi il ruolo di **cellula APC**.

I linfociti T helper "vedono" l'antigene estraneo nel contesto del sistema MHC di classe II. Dopo essersi attivati, producono cloni di cellule della memoria e di altri linfociti T helper attivi; inoltre secernono interleuchine, le quali stimolano il differenziamento e la proliferazione dei linfociti B e dei linfociti T citotossici attivati. I linfociti T citotossici riconoscono l'antigene se legato alle proteine MHC di I classe (presenti in tutte le cellule somatiche); questo evento si verifica quando, ad esempio, una cellula è stata infettata da un virus. Il linfocita T citotossico è un'arma di difesa fondamentale: dopo l'attivazione e la proliferazione di cloni di linfociti T citotossici essi attaccheranno tutte le cellule che presentano le stesse caratteristiche: viene liberata una proteina (perforina) che causa varie lesioni nella membrana plasmatica del bersaglio, ne induce la lisi e quindi la morte.

Un'altra famiglia di cellule, con ruolo soppressore/regolatorio, entra in azione a seconda delle diverse fasi della risposta immunitaria, per modulare il quadro d'insieme. Infatti, se viene perduta la tolleranza per il self, cioè se il sistema immunitario non discrimina più tra ciò che è parte dell'organismo al quale appartiene e quanto gli è estraneo, può aggredire il self con grave danno, anche mortale (autoimmunità).

### **Cosa accade al sistema immunitario quando invecchiamo?**

I dati clinici mostrano un aumento di incidenza delle malattie infettive (polmoniti, sindromi influenzali, meningiti, tubercolosi, infezioni delle vie urinarie), una maggiore frequenza di alcune malattie autoimmuni (per es. l'artrite reumatoide), un marcato aumento delle forme neoplastiche (prostata, polmoni, neoplasie del colon, etc).

La perdita di efficacia nella risposta immunitaria può dipendere da vari fattori, alcuni propri del sistema immunitario stesso, altri correlati alle sollecitazioni ambientali e allo stile di vita. Alcune funzioni dell'immunità innata sono conservate negli anziani sani (p.es. fagocitosi), mentre altre sono diminuite (p.es. citotossicità NK). Lo stress antigenico cronico stimola il sistema immunitario con secrezione di citochine proinfiammatorie (IL2, TNF $\alpha$ ).

Si genera, nel tempo, quello che viene definito *in-*

*flamm-aging*: stato cronico infiammatorio a basso livello. La condizione di inflamm-aging causa la predisposizione all'insorgenza di patologie su base infiammatoria (aterosclerosi, diabete tipo 2, sarcopenia, m. di Alzheimer). Nell'ambito della risposta specifica cellulo-mediata molti studi hanno analizzato il ruolo dei linfociti B. Si è riscontrato un decremento del numero dei linfociti B circolanti nel sangue periferico, e una perdita della diversità (repertorio).

In particolare sembra importante il decremento della capacità responsiva primaria e secondaria con ridotta risposta linfoproliferativa. Anche i linfociti T vanno incontro a varie alterazioni generando un ulteriore declino della risposta cellulo-mediata, con ridotta genesi di nuovi linfociti T e aumento proporzionale dei T memoria e attivati. In parte l'accumulo di linfociti T "senescenti" è correlabile a un difetto dei meccanismi apoptotici. Anche il compartimento della risposta innata risente dell'invecchiamento (macrofagi e granulociti polimorfonucleati).

Tra le alterazioni per le cellule NK si ricordano in particolare un progressivo aumento della loro concentrazione percentuale e una minore efficacia nell'azione citotossica. Oltre all'aumento delle cellule T memoria, sono stati osservati alcuni aspetti sul ruolo della risposta agli antigeni del citomegalovirus, risposta che sembra avere un ruolo critico sul rischio di morte nel corso delle classi di età esaminate. Di altrettanto importante rilievo l'osservazione di un elevato numero di espansioni monoclonali e oligoclonali, sia in ambito B sia in ambito T.

### **I meccanismi in gioco.**

La velocità di invecchiamento è differente da un organo all'altro nello stesso individuo e molto variabile tra un individuo e l'altro. Pertanto la dispersione dei valori dei parametri biologici rispetto alla media è molto più ampia rispetto a quella dei soggetti più giovani. Se è vero che durante l'invecchiamento i meccanismi omeostatici si deteriorano, l'adattabilità agli stress diminuisce, e la suscettibilità alle malattie aumenta, ma questi parametri possono variare di molto nel singolo individuo.

In generale i limiti nella durata della vita sono una conseguenza del turnover cellulare e dei limiti nella capacità di replicazione cellulare. Tali caratteri sono sotto controllo genetico. L'apoptosi e l'involutione del

timo sono esempi di eventi geneticamente programmati a livello cellulare e d'organo, e il declino del sistema immunitario può essere opportunamente inquadrato in un ambito più vasto, come se esistesse (e probabilmente esiste) una sorta di orologio biologico che controlla le varie funzioni dell'organismo. Si può pensare a un accumulo progressivo di danni non riparati con alterazioni (mutazioni) di proteine a livello post-traduzionale.

Un significato critico sembrano senz'altro avere i radicali liberi: radicali liberi dell'ossigeno e dell'azoto sono continuamente prodotti durante il normale metabolismo e sono riscontrati aumentati livelli in corso di infiammazioni, acute e croniche. Le modificazioni età-correlate possono, almeno in buona parte, correlare con reazioni ossidative conseguenti a perdita dell'equilibrio che funzionalmente esiste tra radicali liberi e patrimonio di sostanze antiossidanti. Il danno può emergere da eccessiva produzione e rilascio di radicali liberi e da una minore efficienza dei meccanismi antiossidanti.

Un recente studio demografico condotto dai ricercatori dell'Università di Roma "La Sapienza" in collaborazione con altri gruppi di scienziati dell'ISTAT, Roma Tre, Berkeley e Southern Denmark [Barbi E, Lagona F. et al The plateau of human mortality: Demography of longevity pioneers Science 2018; 360: 1459 – 1461] ha fornito risultati piuttosto stimolanti sull'evoluzione, in alcuni individui, del rischio di morte oltre gli 80 anni. L'indagine ha riguardato un'analisi sui i così detti semi-supercentenari. Si tratta di coloro che non hanno ancora raggiunto i 110 anni di età, ma superano i 105, con l'obiettivo di stimarne con esattezza il rischio di mortalità.

I risultati della ricerca hanno sorprendentemente indicato, per coloro che hanno superato i 105 anni, il raggiungimento di un livello costante del rischio di mortalità. I dati sembrano indicare che la curva di mortalità cresce esponenzialmente fino all'età di 80 anni circa, ma poi decelera fino a raggiungere un plateau, ovvero un andamento costante, dopo i 105 anni. L'indagine ha inoltre messo in luce come non si possa definire un limite alla longevità. Ben si comprende come sia un problema "intrigante", perché mentre alcuni sostengono che la curva del rischio di mortalità continui ad aumentare con l'età, altri affermano che ad un "certo punto" si abbia una sorta di decelerazione, quando sono state raggiunte età molto avanzate. La ricerca sembra aggiungere un

reale contributo alla comprensione dei meccanismi che sono alla base della longevità umana. Scrivono gli autori nell'abstract: *“Theories about biological limits to life span and evolutionary shaping of human longevity depend on facts about mortality at extreme ages, but these facts have remained a matter of debate. Do hazard curves typically level out into high plateaus eventually, as seen in other species, or do exponential increases persist? In this study, we estimated hazard rates from data on all inhabitants of Italy aged 105 and older between 2009 and 2015 (born 1896–1910), a total of 3836 documented cases. We observed level hazard curves, which were essentially constant beyond age 105. Our estimates are free from artifacts of aggregation that limited earlier studies and provide the best evidence to date for the existence of extreme-age mortality plateaus in humans”*.

### **Immunità e invecchiamento.**

Abbiamo già descritto alcuni dei punti essenziali che riguardano la perdita di efficienza della risposta immunitaria nel corso degli anni. Torniamo sull'argomento proprio in considerazione delle età molto avanzate.

È un dato definitivamente acquisito che la risposta immunitaria (il più efficiente meccanismo di difesa del nostro organismo) subisce una progressiva riduzione con l'invecchiamento. Alla nascita è presente, sia nella specie umana che negli animali il timo, situato dietro lo sterno, nel torace. Il timo dopo la pubertà, presenta una rapida involuzione e quando diventiamo adulti si riduce a una piccola massa di tessuto atrofico. Nel tempo si assiste a una perdita graduale della risposta cellulo-mediata (si ricordi che il timo è essenziale per la maturazione dei linfociti T).

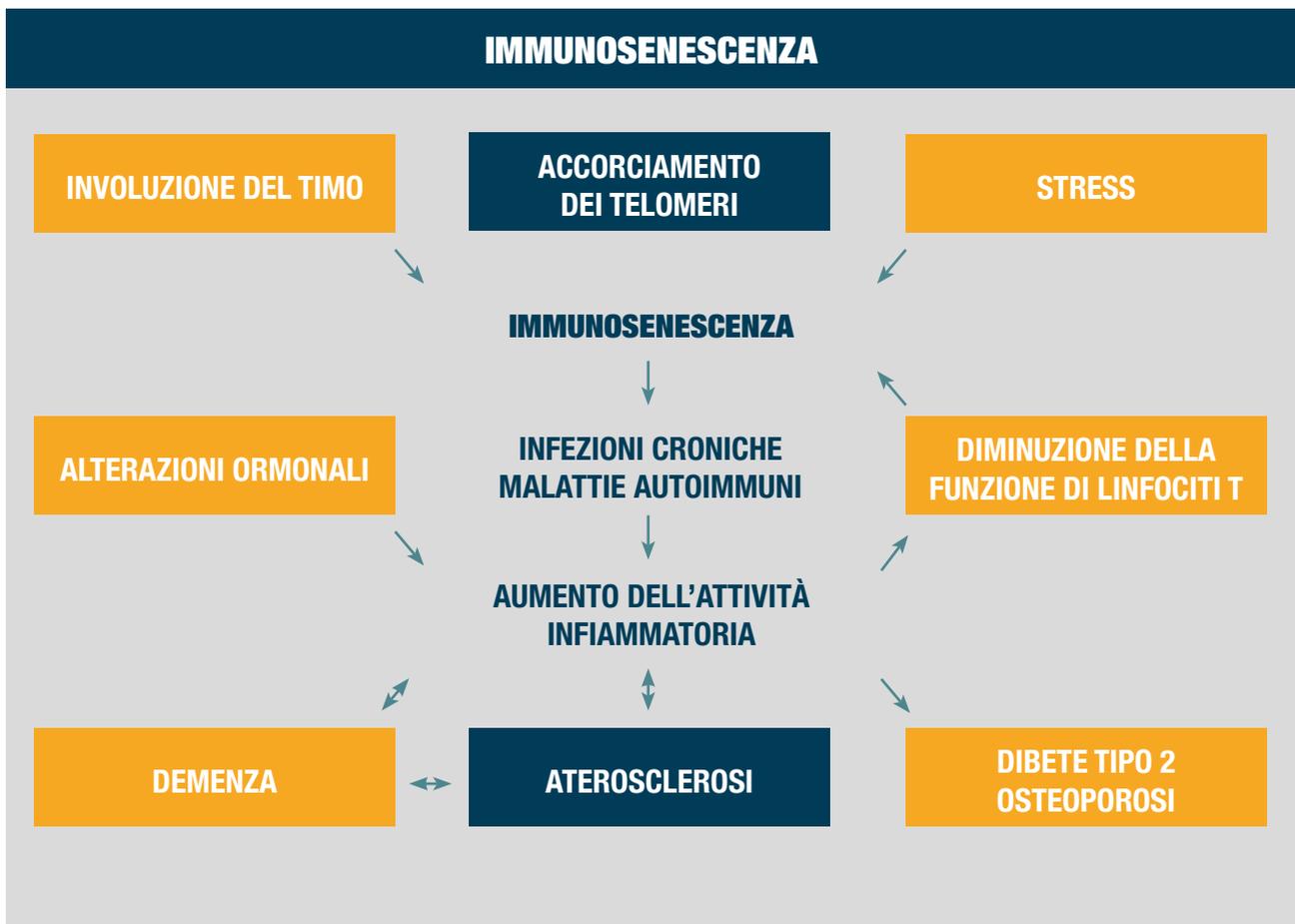
Ma anche altri organi (midollo osseo, linfonodi, milza, sistema linfatico delle mucose e della cute) subiscono invariabilmente fenomeni involutivi. Sembra proprio che la ridotta efficienza della risposta cellulo-mediata costituisca, nell'anziano, uno dei fattori fondamentali sia per il rischio di contrarre malattie infettive sia per una minore capacità di controllarne l'evoluzione. Ma il problema non riguarda soltanto i linfociti T. Infatti è stato dimostrato come le immunoglobuline subiscano modificazioni nella concentrazione ematica e come siano aumentate immunoglobuline di natura auto-anticorpale (dirette cioè verso componenti proprie dell'organismo),

sia organo-specifiche (anti-endotelio, anti-cellule gastriche, anti-muscolo liscio, anti-cellule neuronali, ecc.) sia non organo-specifiche (per esempio anti-DNA). Con gli anni, come abbiamo sopra già accennato, diminuisce anche l'attività di altre cellule, implicate nei meccanismi immunitari, quali i macrofagi e i neutrofilo, e soprattutto le cellule citotossiche e tra queste le NK. Le NK, è noto, svolgono un ruolo importante per controllare la cellula neoplastica.

Ma attenzione: non tutti i dati concordano. Se è vero che la perdita di efficienza di questi sistemi può spiegare, almeno in parte, l'aumento di incidenza di alcuni tumori nell'anziano, è pur vero che esistono gli anziani “sani”, cioè persone nelle quali il deficit immunitario è meno evidente e probabilmente con scarso significato clinico. In sostanza, almeno per alcune neoplasie, le alterazioni della risposta immunitaria osservate potrebbero essere effetto di malattie concomitanti. E allora? La risposta può trovarsi proprio nelle ricerche sui soggetti centenari e ultra centenari che conservano, sotto il profilo immunitario, una valida resistenza sia verso patogeni infettivi sia per il controllo immunitario della crescita neoplastica.

Ne scaturisce, di conseguenza, la possibilità di risalire ad un *primum movens* che inneschi il nostro progressivo “decadimento”. Tra i maggiori studiosi italiani dell'argomento è d'obbligo ricordare Claudio Franceschi, dell'Università di Bologna, che ha dedicato gran parte delle sue ricerche sul tema. Franceschi ha proposto che le proprietà del nostro sistema immunitario, in gran parte geneticamente determinate, vadano incontro ad un esaurimento progressivo a causa di una costante aggressione ambientale (potremmo dire stressor antigenici). Questa aggressione antigenica (virus, batteri, etc.) finisce con indurre una risposta meno efficace nel corso del tempo. In buona sostanza l'invecchiamento è caratterizzato da uno stato di infiammazione cronica lieve che è legato sia alla genetica che alla storia antigenica di ogni individuo. Nel corso del tempo il processo infiammatorio determina quelle alterazioni di organi e degli apparati che aumentano la suscettibilità a diversi fattori di rischio.

Così l'immunosenescenza può essere adeguatamente compresa se pensiamo il sistema immunitario costantemente integrato in un complesso di interazioni, come riportato nello schema.



In questo schema si collocano gli elementi critici che possono determinare le condizioni biologiche favorevoli per l'anziano "sano" e spiegare l'evoluzione verso la patologia della vecchiaia "patologica". Allo stato dell'arte, comunque, una teoria unificatrice manca ancora sebbene il ruolo della risposta immunitaria e del suo deterioramento, unitamente agli stress ossidativi e ad un'accresciuta attività infiammatoria, rappresentino senza dubbio il terreno da indagare.

Non si tratta soltanto di un approccio accademico, ma le ricerche in atto e programmi internazionali sul tema sono iniziative necessarie sia per l'incremento noto della popolazione anziana sia per adottare o identificare strumenti che rendano migliore e degna di essere vissuta con pienezza la terza fase della nostra vita.

Il motto non può essere... prevenire la vecchiaia, ma... gestirla al meglio della qualità possibile.

Gli studi sul problema dell'invecchiamento hanno portato a elaborare vari modelli matematici, anche grazie alle nuove potenzialità di calcolo fornite dai computer. Qualcuno ha anche trovato formule che spiegano l'invecchiamento su singoli parametri, ma il quadro della modellistica è ancora in progress e conduce, nello studio della vecchiaia, al problema primigenio dell'evoluzione della vita sulla terra. Rischiamo qualche vertigine inutile. Tuttavia, per una riflessione, si veda un lavoro di speculazione teorica pubblicato qualche anno fa sulla rivista Hypothesis.

## Ageing as a price of cooperation and complexity

Self-organization of complex systems causes the gradual deterioration of constituent networks

Huba J. M. Kiss<sup>1</sup>, Ágoston Mihalik<sup>1</sup>, Tibor Nánási<sup>1</sup>, Bálint Öry<sup>1</sup>, Zoltán Spiró<sup>1</sup>, Csaba Söti<sup>1</sup> and Peter Csermely<sup>1\*</sup>

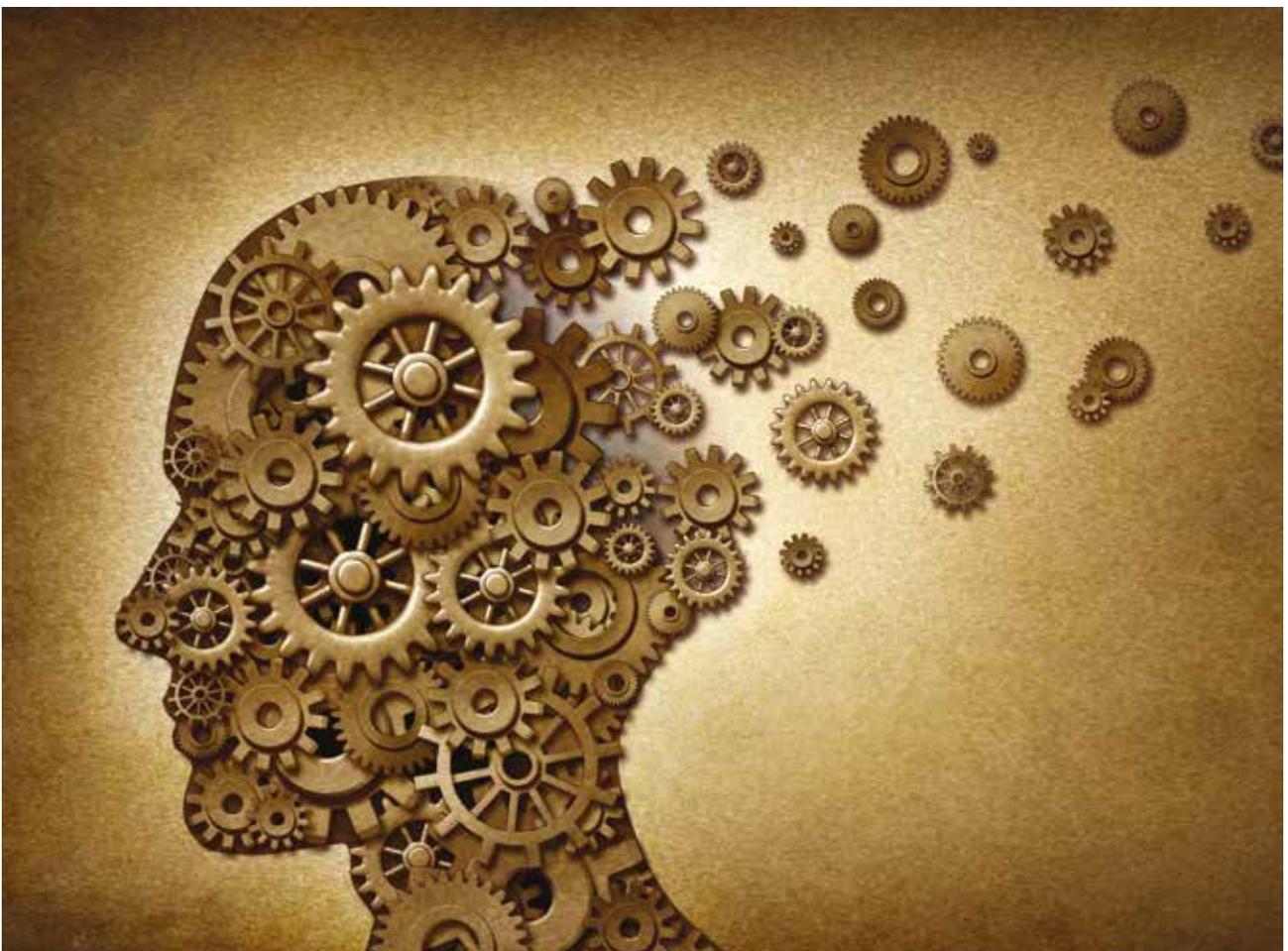
The network concept is increasingly used for the description of complex systems. Here we summarize key aspects of the evolvability and robustness of the hierarchical network-set of macromolecules, cells, organisms, and ecosystems. Listing the costs and benefits of cooperation as a necessary behaviour to build this network hierarchy, we outline the major hypothesis of the paper: the emergence of hierarchical complexity needs cooperation leading to the ageing (i.e. gradual deterioration) of the constituent networks. A stable environment develops cooperation leading to over-optimization, and forming an 'always-old' network, which accumulates damage, and dies in an apoptosis-like process. A rapidly changing environment develops competition forming a 'forever-young' network, which may suffer an occasional over-perturbation exhausting system-resources, and causing death in a necrosis-like process. Giving a number of examples we demonstrate how cooperation evokes the gradual accumulation of damage typical to ageing. Finally, we show how various forms of cooperation and consequent ageing emerge as key elements in all major steps of evolution from the formation of protocells to the establishment of the globalized, modern human society.

# N

NEUROLOGIA

## **È possibile prevenire l'involuzione senile? Il dramma della demenza**

*Alessio Pietrella, Giovanna Masone Iacobucci*



Negli ultimi cinquant'anni l'evoluzione demografica ha modificato l'aspettativa della vita media della popolazione e con il conseguente invecchiamento si è assistito ad un proporzionale aumento delle malattie croniche, tra cui la demenza. Si stima che in Europa il numero dei casi di demenza andrà ad aumentare fino a raggiungere 16.2 milioni nel 2050

Su scala mondiale si registrano quasi 10 milioni di nuovi casi all'anno di malattia di Alzheimer, vale a dire un nuovo caso ogni 3,2 secondi. Nel 2017, ci sono stati 4,9 milioni di nuovi casi di demenza (il 49% del totale) in Asia, 2,5 milioni (25%) in Europa, 1,7 milioni (18%) nelle Americhe, e 0,8 milioni (8%) in Africa.

I costi indotti da questa patologia sono altissimi. Le recenti linee guida europee per la sola malattia di Alzheimer stimano in 21.000 euro/anno il costo per le cure di una persona con demenza. Il costo totale in Europa è intorno ai 141 miliardi di euro per anno, di cui il 56% è rappresentato dalle cure informali.

*Per demenza si intende una sindrome acquisita caratterizzata da un progressivo deterioramento delle funzioni cognitive, che inizialmente di solito inizia con la compromissione della memoria per fatti recenti, ma con il progredire della patologia va ad interessare altre funzioni, quali il linguaggio, la capacità di ragionamento, il problem solving, le funzioni esecutive e prassiche di entità tale da interferire con il re-*

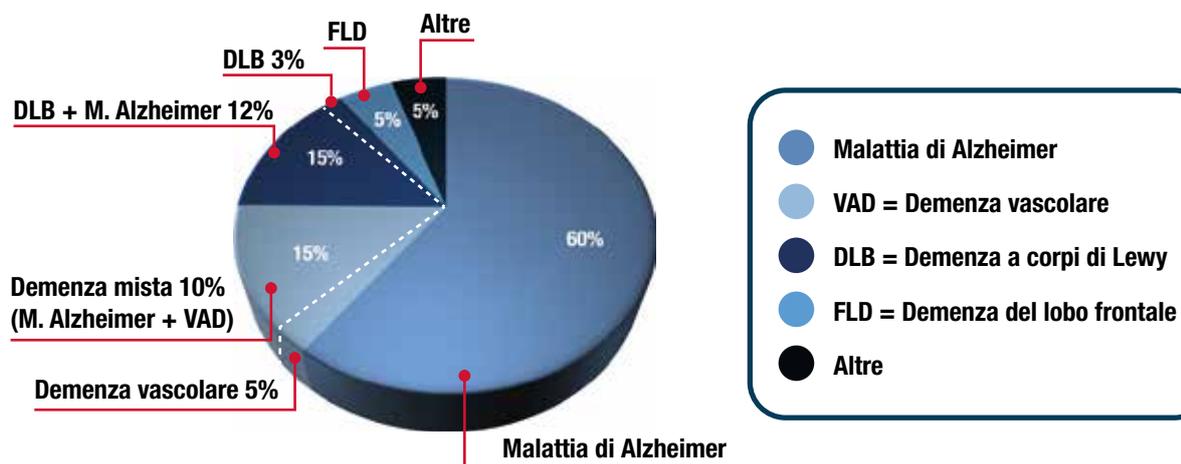
*golare ed abituale svolgimento delle comuni attività quotidiane in ambito sociale e lavorativo.*

Questi deficit sono di entità tale da interferire con il regolare ed abituale svolgimento delle normali attività della vita quotidiana fino a rendere il soggetto, nelle fasi avanzate della malattia, incapace di poter eseguire autonomamente anche le più semplici azioni, quali vestirsi, lavarsi, guidare l'automobile, cucinare, ecc.

La malattia di Alzheimer rappresenta la forma più comune di demenza (50-55 %), la seconda per frequenza è quella vascolare (20-25%), seguite dalle forme miste e dalle forme più rare. È bene sottolineare che fra queste ultime ci sono forme secondarie ad anomalie strutturali del cervello (idrocefalo normoteso, ematoma subdurale), a disturbi endocrino/metabolici (ipotiroidismo, deficit vitamina B12 o folati) o all'esposizione a sostanze tossiche (metalli pesanti) che se diagnosticate precocemente sarebbero suscettibili di trattamento e quindi potenzialmente reversibili.

Purtroppo assistiamo ancora oggi, anche se fortunatamente sempre meno di frequente, ad un atteggiamento di tipo nichilistico terapeutico e di stigma nei confronti del soggetto deteriorato: questo tipo di modalità di porsi di fronte al problema può ostacolare il raggiungimento di una diagnosi precoce.

## Prevalenza delle varie forme di demenza



Mentre porre una corretta diagnosi in tempi brevi è di fondamentale importanza per una serie di ragioni:

- individuare quelle forme curabili e quindi potenzialmente reversibili se trattate precocemente;
- intervenire sui fattori di rischio di progressione modificabili quali: lo stile di vita, i fattori di rischio vascolare, l'obesità, l'isolamento sociale, ecc;
- iniziare precocemente un trattamento mirato;
- stimolare l'utilizzo la cosiddetta riserva cognitiva neuronale;
- prospettare al malato ed ai familiari la possibile evoluzione della patologia in modo di programmare le scelte di vita future;
- consigliare i familiari riguardo le modalità di prevenzione e gestione di eventuali disturbi del comportamento.

Fatte queste premesse è facile capire quanto il compito di individuare i primissimi segni sia a carico del medico di base che grazie alla conoscenza del soggetto e ad una adeguata sensibilizzazione a tale problematica deve indirizzare il paziente allo specialista.

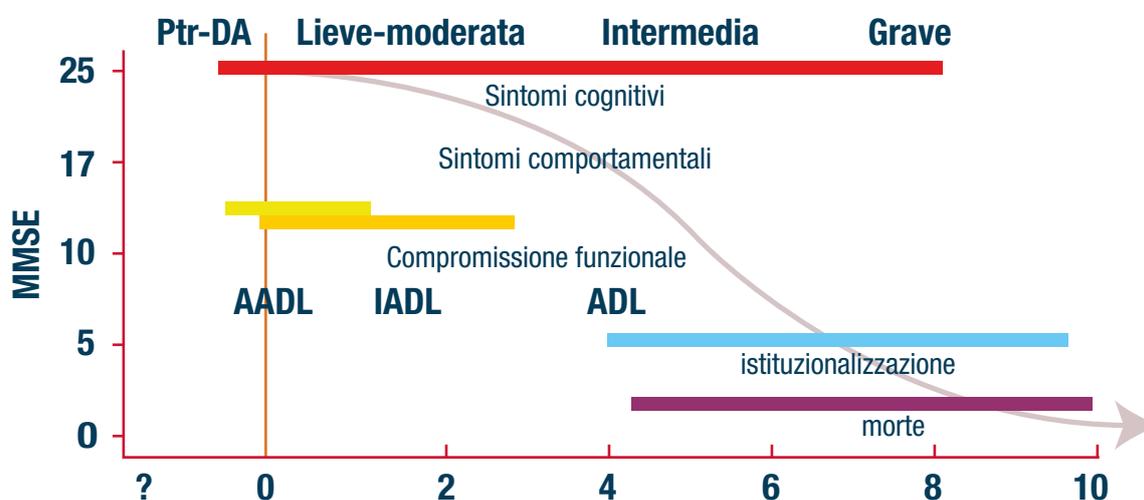
Nel caso della m. di Alzheimer, solitamente il dominio cognitivo ad essere precocemente interessato è la memoria per i fatti recenti: spesso il verificarsi di eventi stressanti, quali un lutto, il pensionamento oppure un periodo di ricovero in ospedale, rivestono un ruolo slatentizzante.

In tal modo una rilevante percentuale di pazienti vengono inizialmente scambiati per depressi e quindi trattati per anni con farmaci antidepressivi ed ansiolitici.

Purtroppo nel corso della malattia accanto ai sintomi neuropsicologici insorgono, nella quasi totalità dei casi, *sintomi di tipo comportamentale*, e fra questi fra i primi l'insonnia con l'inversione del ritmo sonno-veglia; la facile irascibilità che talora sfocia in accessi di etero ed autoaggressività; le allucinazioni che possono indurre sintomi di tipo paranoideo o la *sindrome di capgras* (che consiste nella ferma convinzione da parte del soggetto malato che le persone care siano sostituite da sosia perfetti); l'*acatisia* (ossia il bisogno di muoversi continuamente che può arrivare fino a vere e proprie fughe dal proprio domicilio) o la profonda apatia.

Secondo l'ipotesi amiloidea della genesi della m. di Alzheimer, un'eccessiva produzione di sostanza amiloide (per aumentata sintesi o ridotta clearance), determina un'abnorme fosforilazione della proteina tau, con deposizione di beta amiloide extracellulare e grovigli intracellulari neurofibrillari e conseguente disfunzione citoscheletrica e conseguente morte neuronale e progressiva riduzione della rete sinaptica che si traduce macroscopicamente in atrofia cerebrale, che inizia solitamente in sede temporo mesiale (atrofia ippocampale).

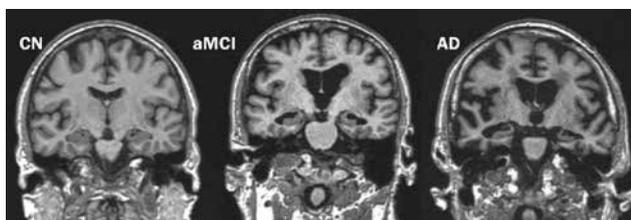
## Storia naturale della DA



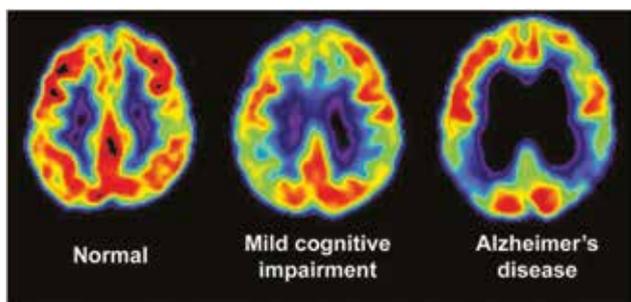
Modificata da Gauthier S. ed. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*. 1996

L'iter diagnostico inizia con una accurata raccolta delle notizie anamnestiche ed un esame obiettivo, entrambi finalizzati alla individuazione delle forme trattabili ed alla diagnosi differenziale con le cosiddette "pseudodemenze" depressive.

Contribuiscono all'esclusione di tali forme le indagini ematochimiche (emocromo, glicemia, funzionalità epato/renale, elettroliti plasmatici, assetto tiroideo). Mentre per escludere alterazioni strutturali dell'encefalo andranno eseguite le neuroimmagini (TC o RMN encefalica); queste ultime contribuiranno anche ad evidenziare la presenza di atrofia ippocampale e corticale e l'eventuale presenza di segni di danno vascolare conseguente alla microangiopatia.



Nel caso ci si trovi di fronte ad una forma di demenza ad insorgenza particolarmente precoce o nei casi, la cui diagnosi sia ancora incerta, è indicato prescrivere indagini più approfondite, ed in particolare: la SPECT (tomografia ad emissione di fotone singolo) e la PET (tomografia ad emissione di positroni), che forniscono informazioni di tipo funzionale riguardanti l'utilizzo del glucosio da parte delle cellule neuronali: la dimostrazione di un ipometabolismo in specifiche sedi corticali è indicativo di ridotta funzionalità delle neurosinapsi.



Nell'iter diagnostico un posto di significativa rilevanza appartiene alla valutazione neuropsicologica, la quale offre un rapporto costi/ benefici nettamente favorevole rispetto alle altre procedure diagnostiche. È finalizzata a :

- confermare la presenza di deterioramento cognitivo;
- quantificarne l'entità;

- fornire una valutazione qualitativa per giungere alla diagnosi del tipo di demenza.

Si effettua mediante la somministrazione di determinate batterie e test che vanno ad esplorare i singoli domini cognitivi.

Si possono affiancare anche strumenti atti a valutare la presenza e l'entità dei **disturbi comportamentali**, in tali casi le informazioni vengono anche ottenute mediante interviste al caregiver.

### Prospettive di terapia

Attualmente non esistono terapie che possano modificare la progressione della malattia di Alzheimer, ma abbiamo a disposizione farmaci che ne possono alleviare i sintomi e temporaneamente rallentarne l'evoluzione: inibitori delle colinesterasi, indicati nella fase lieve/moderata agiscono aumentando la quantità di acetilcolina a disposizione nelle sinapsi migliorando temporaneamente la memoria, l'attenzione, l'apatia.

I loro principali effetti collaterali sono a carico dell'apparato gastrointestinale e possono causare bradicardia. La memantina, indicata nella fase avanzata, agisce regolando l'attività del neurotrasmettitore eccitatorio glutammato, e può migliorare le funzioni mentali e le performance nelle attività della vita quotidiana.



Vi sono evidenze a favore dell'utilizzo combinato di queste classi di farmaci nella fase moderato-severa di malattia. Per quando riguarda l'aspetto del controllo dei disturbi del comportamento, questi:

- rappresentano la causa più frequente di istituzionalizzazione;
- sono la maggiore fonte di stress per i caregivers;
- aumentano i costi dell'assistenza.

Va sottolineato che il primo approccio deve essere sempre quello non farmacologico; e ciò sia in considerazione della frequenza con la quale i farmaci possono determinare effetti collaterali anche potenzialmente molto gravi, sia considerando che nessuno delle migliaia di trial farmacologici effettuati abbia sicuramente dimostrato la superiorità di tale approccio rispetto a quello conservativo. Gli interventi non farmacologici sono di tipo comportamentale ed individualizzati sul singolo paziente; è stata dimostrata l'utilità, ad esempio della musicoterapia e dell'aromaterapia sulla agitazione, come pure di una attività fisica programmata e della pet therapy

Le classi di farmaci utilizzati nel trattamento di tali sintomi sono :

**ansiolitici:** si utilizzano benzodiazepine a breve emivita ed il loro uso va limitato nel tempo e valutato caso per caso, in considerazione del loro effetto negativo sulla memoria, sul tono muscolare con conseguente aumento del pericolo di cadute;

**neurolettici:** per il controllo dei sintomi deliranti e delle allucinazioni e per il loro potente effetto sedativo. Si preferisce utilizzare i cosiddetti atipici per i loro minori effetti "parkinsonizzanti" e periodicamente (ogni 2-3 mesi), va valutata la possibilità della loro sospensione, in quanto i sintomi sono generalmente transitori;

**antidepressivi e stabilizzanti dell'umore:** è preferibile usare gli inibitori del reuptake della serotonina e l'acido valproico.

## ALCUNE NOTE DI SPERANZA

### La prevenzione

*"Ciò che fa bene al cuore, fa bene anche al cervello";*

- mettere sotto controllo i fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete, obesità, dislipidemia);
- abolire il fumo;
- fare regolarmente esercizio fisico aerobico (camminata veloce, corsa, bicicletta, nuoto, ecc);
- seguire una dieta equilibrata di tipo mediterraneo consumando in particolare frutta, verdura, olio di oliva;
- tenere in esercizio la mente (leggere libri, fare cruciverba, sudoku, puzzle, ecc.);
- continuare a mantenere e tessere nuove relazioni sociali.

### Nuove possibili terapie

Alcuni trial farmacologici internazionali ed italiani, in fase di sperimentazione, stanno mostrando evidenze circa la reale efficacia dell'utilizzo di anticorpi monoclonali, e in particolare dell'aducanumab nel ridurre il carico di depositi di beta amiloide nel cervello.

*Dimostrare che a tale riduzione possa poi conseguire un miglioramento dei sintomi cognitivi e se tale farmaco non sia causa di gravi effetti collaterali sarà compito di ulteriori fasi della sperimentazione.*



# C

CARDIOLOGIA

## La sera conosce cose che il mattino nemmeno immagina (proverbio tedesco)

*Pietro Perelli*

### **Premessa**

La popolazione dei paesi industrializzati sta rapidamente invecchiando e l'età media nel prossimo futuro è destinata a crescere. Il fenomeno dell'invecchiamento è universale, coinvolge tutti gli uomini, trascendendo ogni distinzione sociale, etnica, sessuale e culturale. È un processo dinamico, inevitabile ed incessante, risultato multifattoriale della combinazione di fattori genetici, ambientali e di stile di vita.

Questo percorso fisiologico, intimamente legato alla progressione dell'età, è fattore sostanziale nel determinare l'aumentato rischio di sviluppare patologie croniche che pur non essendo di per se esclusiva espressione di senilità, sono strettamente associate all'attrito del tempo. La trasformazione demografica delle società avanzate ha posto all'attenzione della comunità scientifica il concetto di "fragilità": condizione biologica, dinamica, età-dipendente caratterizzata da una minore resistenza allo stress ed indotta dalla lenta riduzione delle riserve funzionali di più sistemi fisiologici.

I progressi della Medicina, la disponibilità di tecnologie innovative e il miglioramento dello stile di

vita hanno inciso positivamente sulle condizioni di salute generali: si vive più a lungo e meglio, ma la popolazione, più anziana e vulnerabile, è più esposta all'incidenza di patologie cardiovascolari che rappresentano la causa principale di mortalità e disabilità.

La complessità del cardiopatico anziano, colpito da frequenti comorbidità di carattere cronico e le attuali possibilità diagnostico-terapeutiche, mettono in risalto il ruolo fondamentale della gestione ambulatoriale del malato imponendo una visione non solo ospedalocentrica nella osservazione seriata del paziente anziano non acuto.

### **Modificazioni del sistema cardiovascolare indotte dall'invecchiamento**

La valutazione del "cuore senile" impone la capacità clinica di discriminare gli inevitabili processi fisiologici età-dipendenti, da quelli patologici legati alla sovrapposizione di malattie croniche.

Il processo fisiologico dell'invecchiamento non necessariamente è sinonimo di malattia. Adottando uno stile di vita sano, correggendo i fattori di rischio, praticando attività sportiva aerobica ed affidandosi



alla prevenzione i mutamenti associati all'invecchiamento possono essere ritardati ed attenuati riducendo il rischio di patologie cardiovascolari.

Purtuttavia alcune modificazioni sono segnatamente inevitabili. Con il passare del tempo il muscolo cardiaco può andare incontro a un rimodellamento strutturale e conservare solo in parte la sua capacità contrattile, diviene più rigido, le sue pareti possono ispessirsi con conseguente riduzione della sua elasticità. La frequenza cardiaca tende a rispondere meno alla stimolazione adrenergica. La funzione barocettoriale, che permette l'adattamento pressorio nei cambi di postura, perde di efficacia e le pareti delle arterie si ispessiscono diventando meno elastiche. Il cuore è meno pronto a reagire allo sforzo.

In sintesi, sul piano funzionale, dobbiamo considerare il "cuore senile" come un adattamento dell'organo a un livello inferiore di performance con una ridotta capacità di fronteggiare con rapida efficacia eventi stressanti.

### **Patologie cardiovascolari nell'anziano**

La cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco cronico, le alterazioni del ritmo cardiaco, la malattie delle valvole cardiache, l'aterosclerosi trovano maggiore incidenza nella popolazione over 65. Oltre il 70% dei settantenni è affetta dall'ipertensione arteriosa.

In questo quadro generale un ruolo fondamentale gioca il medico nell'educare il paziente al controllo assiduo e consapevole dei fattori di rischio, della pressione arteriosa, dell'attività elettrica del cuore, dello stato dei vasi arteriosi e a riconoscere i sintomi d'allarme più comuni: dolore toracico, cefalea prolungata, affanno.

Il miglioramento dello stato di salute è intimamente connesso alla giusta empatia medico-paziente ed alla comprensione di quest'ultimo della diagnosi, dei rimedi da adottare ed alla capacità di riconoscere ed esprimere i propri sintomi. Va detto che questo processo preventivo deve essere intrapreso sin dall'età giovane-matura per preservare la propria condizione e

consegnare al futuro un anziano con la miglior qualità di salute possibile

### **Gestione ambulatoriale del paziente anziano**

La cardiologia ha assistito negli ultimi anni ad un grande sviluppo delle conoscenze cliniche e di fisiopatologia e dispone attualmente di mezzi diagnostici e terapeutici ad elevata tecnologia.

Nella gestione ambulatoriale la valutazione specialistica cardiologica, l'anamnesi e l'approccio olistico hanno valore insostituibile nell'inquadramento clinico del paziente anziano. Infatti, nulla è più eterogeneo di una popolazione senile apparentemente "sana" in cui, le funzioni cardiovascolari, mutando per l'azione dell'invecchiamento, alterano il substrato sul quale si innestano i meccanismi fisiopatologici specifici delle malattie determinandone la soglia e la gravità.

La valutazione clinica e le indagini di primo livello: elettrocardiogramma, radiografia del torace, esami di laboratorio permettono di approcciare in modo corretto sia il paziente già affetto da cardiopatia, sia il paziente in sede di prevenzione primaria consentendo di prescrivere un'adeguata terapia, correggere i fattori di rischio, controllare l'aderenza terapeutica e sorvegliare nel tempo l'andamento clinico. Particolare contributo ad una corretta diagnosi ed alla gestione del paziente anziano, e non solo, hanno fornito le tecniche strumentali diagnostiche ambulatoriali più raffinate:

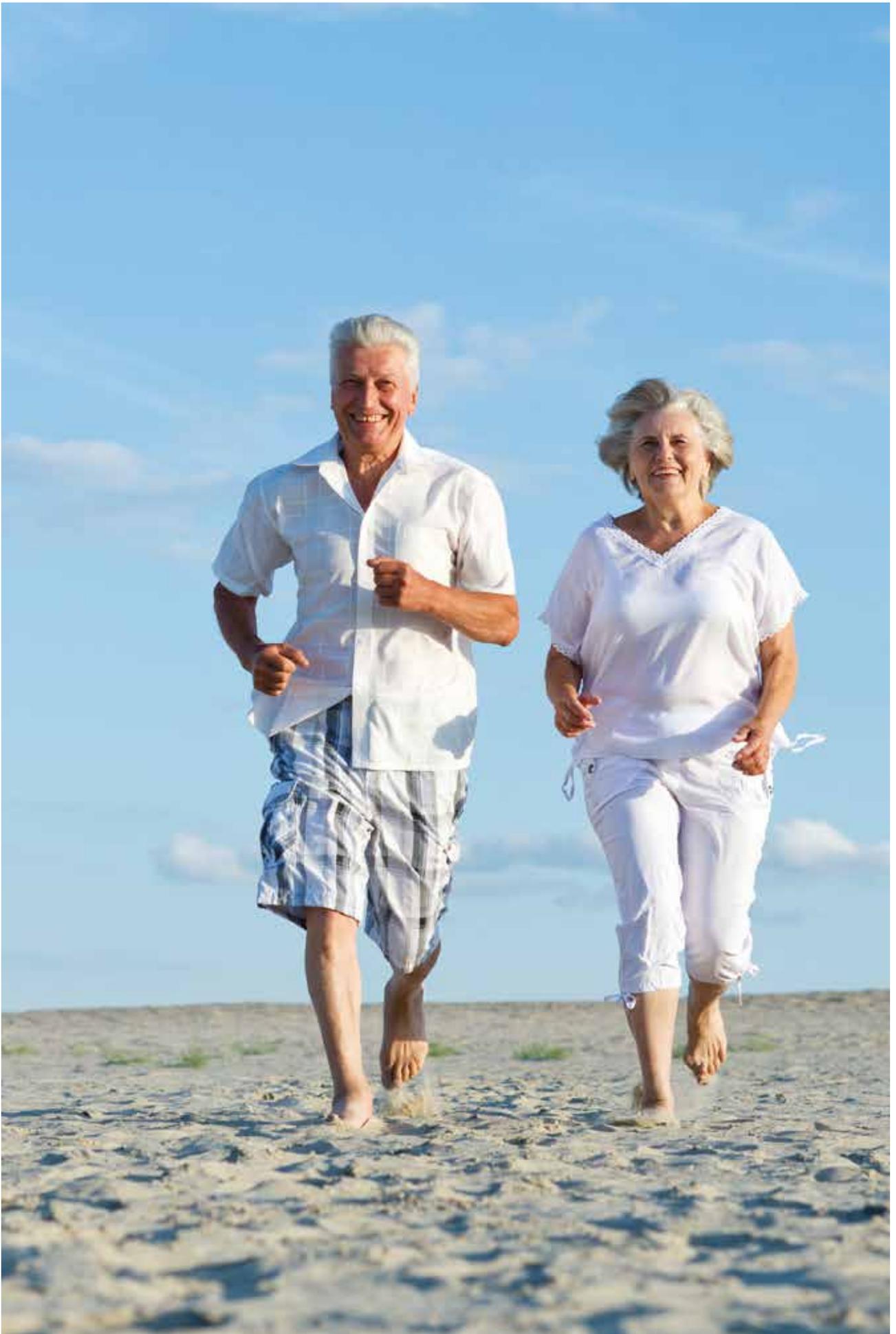
ecocardiografia color Doppler, Holter ECG e monitoraggio pressorio delle 24/h, TAC coronarica, RMN Cuore, test da sforzo, ed il dosaggio in laboratorio di marker biologici: peptide natriuretico di tipo B, asse renina-angiotensina-aldosterone, omocisteinemia e ricerca dei cataboliti urinari delle catecolamine .

### **Conclusioni**

La Medicina ha contribuito in modo determinante ad allungare la durata e la qualità della vita. Nei paesi industrializzati si è assistito ad una "transizione demografica" che ha portato gli over 65 a rappresentare una percentuale importante della popolazione con incremento significativo delle patologie cardiovascolari a più alta incidenza nell'età avanzata.

La sfida della cardiologia nel prossimo domani è garantire che la longevità sia caratterizzata da un accettabile qualità della vita e non da anni di malattia, invalidità e solitudine. La prevenzione, i controlli specialistici periodici, la diagnostica strumentale, l'approccio multidisciplinare, possono prolungare significativamente gli anni di validità fisica ritardando la percezione dolorosa e traumatica del disimpegno dalla vita attiva e della perdita di capacità. Per questo i controlli medici, l'idea di prevenzione e correzione dello stile di vita devono iniziare già nell'età giovane-matura per preservare lo stato di salute e consegnare al futuro un anziano il più integro possibile.







COLLABORAZIONI

## Hanno collaborato a questo numero

***Rosalba Benvenuto***

*Medico chirurgo. Prof. Aggr. Dirigente Medico presso University of Rome "La Sapienza". Specialista in Geriatria.*

***Stefano Gaudino***

*Medico chirurgo. Specialista in Medicina Interna ed Endocrinologia*

***Giuseppe Luzi***

*Medico chirurgo. Prof. Ass. di Med. Interna  
Specialista in Allergologia Imm. Clinica e Malattie Infettive*

***Giovanna Masone Iacobucci***

*Psicologa*

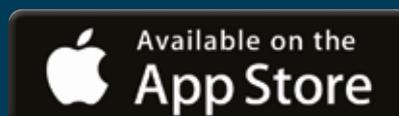
***Pietro Perelli***

*Medico chirurgo. Specialista in Cardiologia*

***Alessio Pietrella***

*Medico chirurgo. Specialista in Neurologia*

# RIMANI SEMPRE AGGIORNATO SCARICA L'APP BIOS!



**BIOS SPA**

VIA DOMENICO CHELINI 39 - 00197 ROMA  
(CUP) 06 809641  
bios-spa.it - pediatrico.roma.it - info@bios-spa.it

- **DIAGNOSTICA DI LABORATORIO**  
ANALISI CLINICHE - PRELIEVI DOMICILIARI
- **DIAGNOSTICA PER IMMAGINI**
- **DIAGNOSTICA SPECIALISTICA E PEDIATRICA**
- **CHECK-UP PERSONALIZZATI**

**BIOS SPA SEDE DI VIA D'ONOFRIO**

VIA E. D'ONOFRIO 9 - 00155 ROMA  
06 40800535 - bios-lcr.it - lcr@gruppobios.net

- **DIAGNOSTICA DI LABORATORIO**  
ANALISI CLINICHE - PRELIEVI DOMICILIARI
- **HACCP, IGIENE AMBIENTALE, INDUSTRIALE E DEL LAVORO**
- **SORVEGLIANZA SANITARIA**
- **CHIMICA CLINICA, TOSSICOLOGIA E MICROBIOLOGIA**

**FISIOBIOS**

VIA FRANCESCO DENZA 27 - 00197 ROMA  
06 8082536 - fisiobios.it - fisiobios@gruppobios.net

- **FISIOTERAPIA**
- **PALESTRA MEDICA**
- **MEDICINA ESTETICA**

**BIOS DUE**

VIA ARCHIMEDE 10/12 - 00197 ROMA  
CUP 06 809641 TEL. DIRETTO 06 8076000  
bios2.it - bios2@gruppobios.net

- **DIAGNOSTICA SPECIALISTICA**
- **DIAGNOSTICA SPECIALISTICA STRUMENTALE**
- **ENDOSCOPIA (DIGESTIVA, UROLOGICA, GINECOLOGICA)**

**BIOS PREMEDICA**

SEDE DI VIA TARANTO 18 - 00182 ROMA  
06 77205951 - premedica-bios.it - premedica@gruppobios.net

- **DIAGNOSTICA DI LABORATORIO**  
ANALISI CLINICHE - PRELIEVI DOMICILIARI

**BIOS PRAXIMEDICA**

VIA MAGNA GRECIA 117 - 00183 ROMA  
06 7008388 - praximedica.it - info@praximedica.it

- **DIAGNOSTICA DI LABORATORIO**  
ANALISI CLINICHE - PRELIEVI DOMICILIARI

**BIOS BRACCIANO**

VIA DEL FORNACCIO 1/3 - 00060 BRACCIANO (RM)  
06 99805073 - bios-bracciano.it - info@bios-bracciano.it

- **DIAGNOSTICA DI LABORATORIO**  
ANALISI CLINICHE - PRELIEVI DOMICILIARI
- **DIAGNOSTICA PER IMMAGINI**
- **DIAGNOSTICA SPECIALISTICA**

**BIOS MONTELIBRETTI**

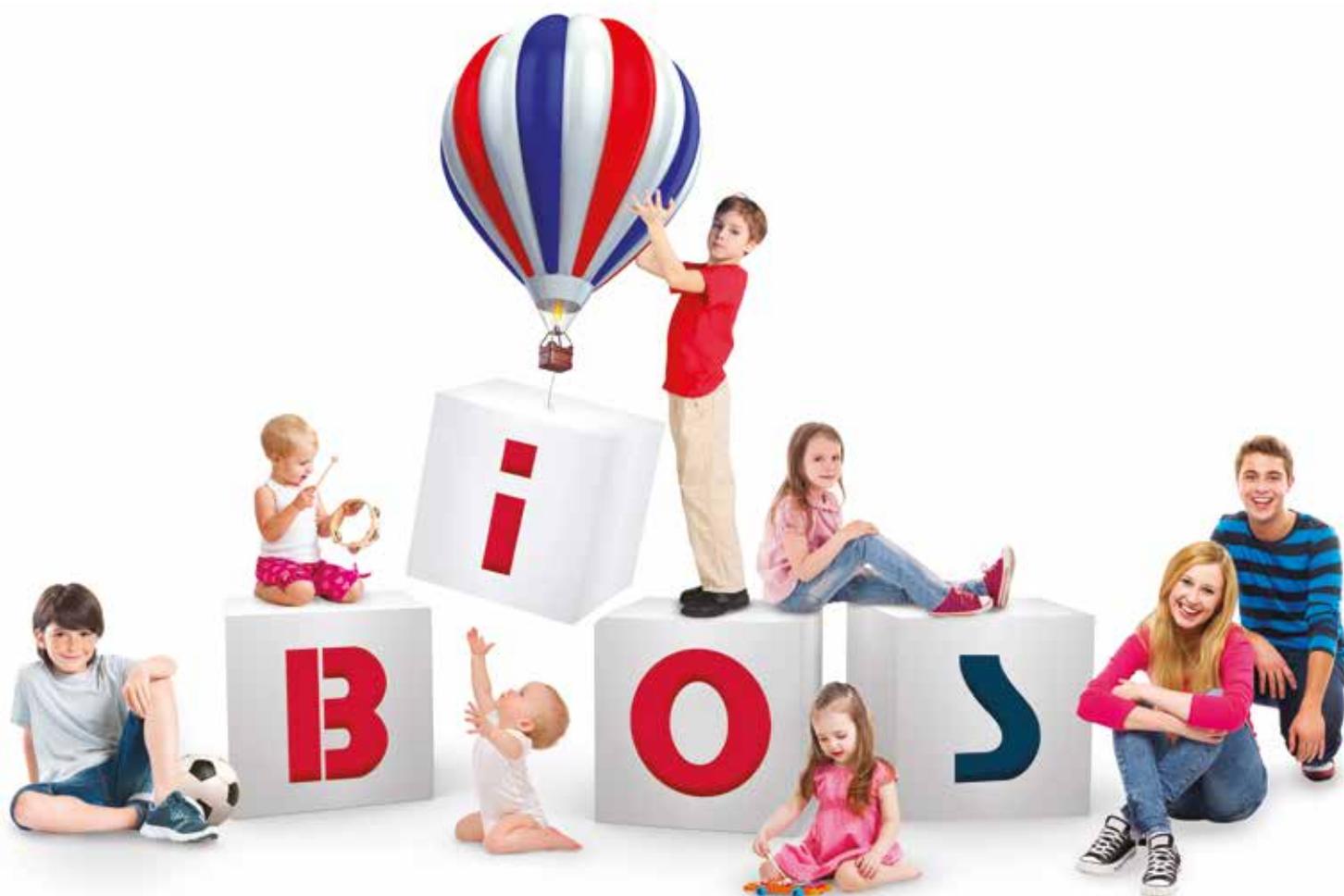
VIA ROMA 215 - 00010 MONTELIBRETTI (RM)  
07 74609345 - bios-salubris.it - salubris@gruppobios.net

- **DIAGNOSTICA DI LABORATORIO**  
ANALISI CLINICHE - PRELIEVI DOMICILIARI

**VI ASCOLTIAMO!**

**LE VOSTRE VALUTAZIONI CI AIUTANO A CRESCERE.**

**BIOSSPACUSTOMERCARE@GRUPPOBIOS.NET**



# UN TEAM DI SPECIALISTI A FIANCO DEL **VOSTRO PEDIATRA**

## DIAGNOSTICA SPECIALISTICA PEDIATRICA

### DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

- ANALISI CLINICHE  
*(TUTTI I BAMBINI HANNO ACCESSO  
PREFERENZIALE E BOX DEDICATO)*

### DIAGNOSTICA SPECIALISTICA

- ALLERGOLOGIA
- ANDROLOGIA
- BRONCOPNEUMOLOGIA
- CARDIOLOGIA
- DERMATOLOGIA

- DIETOLOGIA
- ENDOCRINOLOGIA/AUXOLOGIA
- GASTROENTEROLOGIA
- GINECOLOGIA DELL'ADOLESCENZA
- MEDICINA DELLO SPORT
- NEFROLOGIA
- NEUROPEDIATRIA PSICOLOGIA  
CLINICA DELL'ETÀ EVOLUTIVA
- ODONTOIATRIA
- OFTALMOLOGIA
- ORTOPEDIA

- OTORINOLARINGOIATRIA
- UROLOGIA

### DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

- ECOGRAFIA
- RADIOLOGIA
- RMN  
RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE
- TC - TOMOGRAFIA  
COMPUTERIZZATA PEDIATRICA