

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.

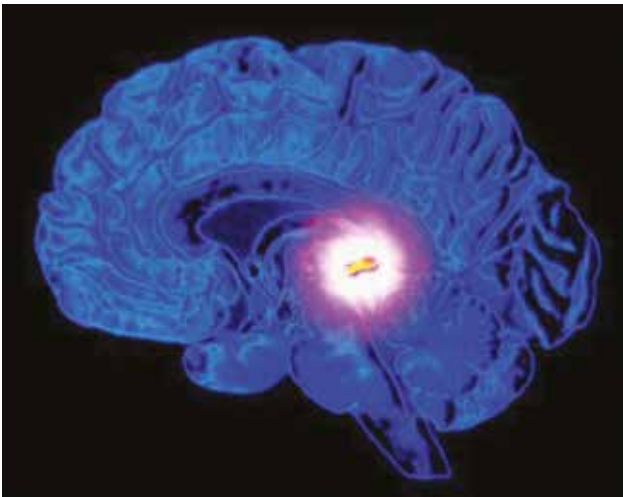
Spesso la riduzione dei valori ormonali viene compensata dalle contemporanee modificazioni del volume di distribuzione, dell'emivita biologica, del trasporto ematico, del metabolismo ormonale ed infine dei rapporti tra ormoni e recettori specifici.

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 β Estradiolo	↓
	Estrone	↓
	FSH	↑
	LH	↑
	Androstenedione	↓
Maschio	Testosterone	↓
	Dihidrotestosterone	↓
	FSH	↑
	LH	↑
	SHBG	N o ↑
	17 β 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 ₄ sierica totale	N
T ₄ sierica libera	N
Produzione	↓
Conversione in T ₃	↓
T ₃ sierica totale	N o ↓
T ₃ sierica libera	N o ↓
Produzione	↓
TSH basale	N o ↑
dopo TRH	N o ↓
RAIU ¹²⁵ 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.