

INVECCHIAMENTO FISIOLÓGICO (1)

TEORIE DELL'INVECCHIAMENTO

Da molto tempo i ricercatori si sono chiesti quali siano i meccanismi di fondo che condizionano il processo di invecchiamento di tutti gli esseri viventi.

Nel corso degli anni sono state, pertanto, formulate numerose teorie in relazione alla evoluzione delle conoscenze scientifiche.

Secondo alcune di queste teorie l'invecchiamento è un processo determinato esclusivamente da *fattori genetici*. Noi sappiamo che le diverse specie animali presentano una diversa durata della vita ed anche nell'ambito della specie umana esistono delle famiglie i cui membri sono particolarmente longevi ed altre invece in cui i membri della famiglia muoiono in età relativamente precoce.

Secondo altre teorie (teorie stocastiche) esso invece sarebbe dipendente da *eventi casuali che colpiscono gli organismi viventi nel corso dell'esistenza*.

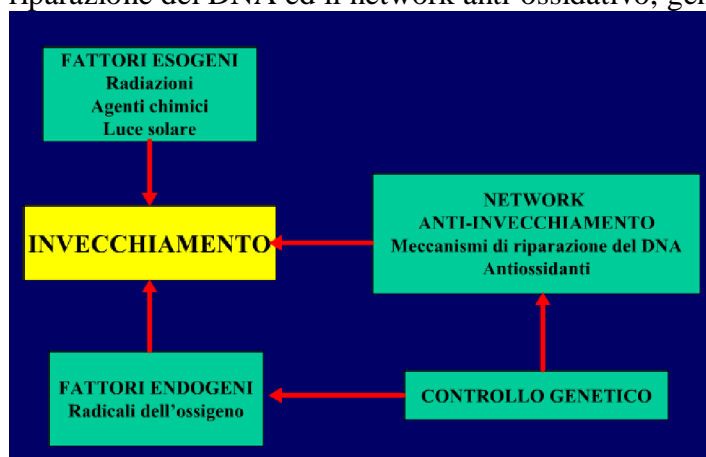
In questo contesto si distinguono:

- la teoria dello stress ossidativo, secondo cui l'invecchiamento dipende dalla produzione di radicali liberi dell'ossigeno, con conseguente danno cellulare;
- la teoria della riparazione del DNA, secondo la quale fattori di ordine endogeno ed esogeno determinerebbero danni ripetuti a carico del DNA non adeguatamente riparati da meccanismi cellulari specifici;
- la teoria neuroendocrina, secondo cui la senescenza dipenderebbe dalla involuzione del sistema nervoso ed endocrino;
- infine la teoria immunologica, secondo la quale gli insulti antigenici cui l'organismo viene sottoposto nel corso della vita porterebbero ad un esaurimento del sistema immuno-competente.

TEORIA UNIFICANTE

In realtà le teorie su esposte non sono tra loro antitetiche. La teoria cosiddetta unificante fa una sintesi tra teorie genetiche e teorie stocastiche, ipotizzando che l'invecchiamento sia dovuto a fattori esogeni (radiazioni, agenti chimici, luce solare) e a fattori endogeni, con eccessiva produzione di radicali liberi dell'ossigeno.

Il danno legato a questi fattori lesivi verrebbe contrastato da meccanismi di difesa, ad esempio la riparazione del DNA ed il network anti-ossidativo, geneticamente controllati.



NORMALITA' E NORMA

Per quanto riguarda la specie umana, esistono molte difficoltà nello stabilire quali modificazioni anatomiche e funzionali siano da attribuire all'invecchiamento "in sé" e quali siano invece la conseguenza degli insulti patogeni del genere più vario che hanno colpito, nel corso della vita, i vari organi ed apparati.

Gli studiosi distinguono la “vera normalità” dalla cosiddetta “norma”.

Con il termine di “**vera normalità**” si intendono le modificazioni anatomiche e funzionali dei vari organi e sistemi, legate *specificamente* al processo di invecchiamento, escludendo pertanto le alterazioni dovute a noxae patogene. La “vera normalità” è una condizione rara: ad esempio, conservare tutti i denti alla età di 80 anni è “normale”, ma questa evenienza si osserva solo in una piccola percentuale di soggetti.

Con il termine di “**norma**” si intende invece l’insieme di modificazioni che si riscontrano a carico dei vari organi nella maggior parte degli anziani, per il sommarsi dell’invecchiamento fisiologico agli insulti derivanti da processi morbosi anche subclinici. Questa è la eventualità più frequente.

VARIABILITA’ INTRA E INTERINDIVIDUALE

Altra caratteristica della specie umana è rappresentata dalla diversa velocità di invecchiamento tra un organo e l’altro nello stesso individuo e tra un individuo e l’altro.

Ad esempio, nell’ambito di uno stesso individuo, fenomeni di invecchiamento più marcati si potranno osservare a carico del cuore che non del cervello e viceversa in un altro individuo. D’altra parte è nozione comune che esistono delle persone che invecchiano in maniera più rapida e delle altre che invecchiano in maniera più lenta.

Pertanto la dispersione dei valori dei parametri biologici (ad esempio la clearance della creatinina o la portata cardiaca) rispetto alla media è molto più ampia negli anziani che nei soggetti più giovani. Ad esempio il filtrato glomerulare in una popolazione di ultra-ottantenni apparentemente sani può variare da 120 a 60 ml/min, mentre in una popolazione di ventenni la variazione interindividuale è molto più contenuta.

Ci occuperemo adesso delle modificazioni che subentrano durante l’invecchiamento a carico di tutti i sistemi dell’organismo a partire dai grandi sistemi di regolazione e di controllo, iniziando da quelli che sono stati in precedenza chiamati in causa quali responsabili dell’invecchiamento di tutto l’organismo, e cioè il sistema immunitario, il sistema endocrino ed il sistema nervoso.

DIFESE IMMUNITARIE

Le modificazioni indotte dall’età sulle difese immunitarie riguardano:

- per i meccanismi di difesa aspecifici:
 - o la ridotta capacità di sintesi Interleuchina-2 (IL-2) da parte dei macrofagi
 - o la ridotta chemiotassi da parte dei neutrofilo
 - o la ridotta capacità citotossica delle cellule Killer (K) e Natural Killer (NK)
- per i meccanismi di difesa specifici:
 - o una alterata risposta ad antigeni e mitogeni da parte dei linfociti T
 - o una ridotta citossicità da parte dei linfociti B
 - o una minore produzione anticorpale antigene-specifica
 - o aumento di Tumor Necrosis Factor (TNF) e della IL-6
 - o aumento di auto-anticorpi.

SISTEMA ENDOCRINO

Per quanto riguarda il sistema endocrino, l’invecchiamento dell’**asse ipotalamo-ipofisi-ovaie** comporta una ridotta produzione di estrone, estradiolo e progesterone, ed un aumento di Ormone Follicolo Stimolante (FSH) e Luteinizzante (LH). Il corrispettivo clinico è rappresentato dalla menopausa, che si associa alla cessazione della funzione ovulatoria ed a fenomeni regressivi degli organi ormono-dipendenti.

Nel soggetto di sesso maschile, si osserva una riduzione del testosterone, una non modificazione del DHT ed un aumento degli ormoni gonadotropi FSH e LH, con riduzione della fertilità e della libido, ipertrofia prostatica e tendenza ad una lieve ginecomastia.

A differenza di quanto avviene nella donna con l'evento menopausale, l'invecchiamento dell'**asse ipotalamo-ipofisi-testicolare** si verifica progressivamente e lentamente nel tempo.

Il termine andropausa "sensu strictiori", cioè cessazione brusca della produzione ormonale, è pertanto improprio, escludendo i rari casi in cui gli eventi suddescritti si realizzano rapidamente.

A carico dell'**asse ipotalamo-ipofisi-tiroide** le indagini ormonali documentano una ridotta risposta al Thyroid Releasing Hormone (TRH), una riduzione dei livelli di Triiodotironina (T3) totale e di T3 libero (F), con aumento relativo del reverse-T3, inattivo sotto il profilo funzionale. Il Thyroid Stimulating Hormone (TSH), la Tiroxina totale (T4) e la tiroxina libera (FT4) non presentano variazioni.

Complessivamente la funzione tiroidea non subisce modificazioni significative.

Le modificazioni osservabili a carico dell'**asse ipotalamo-ipofisi-surrene** consistono in una riduzione dei livelli circolanti di Deidroepiandrosterone (DHEA) e di DHEA Solfato (DHEAS), in un aumento della cortisolemia, con ridotta efficacia del meccanismo di feedback, attraverso cui i corticosteroidi inibiscono la secrezione di Ormone Adrenocorticotropo (ACTH) e/o Corticotropin Releasing Hormone (CRH).

Nel loro insieme queste modificazioni ormonali vengono indicate con il termine di adrenopausa.

Tali variazioni dell'assetto ormonale orientano il metabolismo in senso catabolico, per il prevalere dell'azione catabolizzante dei corticosteroidi su quella anabolizzante degli androgeni.

Anche la risposta allo stress risulta alterata.

La riduzione dell'anabolismo, oltre che alle modificazioni funzionali dell'asse ipofisi-surrene, è riconducibile ad una ridotta secrezione di **Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH), GH e Insulin Growth Factor (IGF-1)**.

Tale fenomeno, se particolarmente accentuato, viene definito con il termine di somatopausa ed è caratterizzato da sarcopenia, osteoporosi, astenia e sintomi depressivi.

TERAPIE ORMONALI SOSTITUTIVE NELLA SENESCENZA

Come in precedenza accennato, la riduzione di numerosi ormoni nel corso della senescenza ha portato alla formulazione di una "teoria endocrina" dell'invecchiamento ed al conseguente tentativo di rallentarne il corso, attraverso terapie ormonali sostitutive.

Tra queste, quelle più note sono la terapia con ormone della crescita e con deidroepiandrosterone. Nessuna di esse ha superato il vaglio di studi clinici controllati.

La somministrazione di GH può dare qualche risultato positivo in soggetti che presentino una importante riduzione della secrezione ormonale, mentre in quelli con tassi ridotti, ma ancora nella norma in rapporto all'età, possono comparire effetti collaterali sfavorevoli, quali iperglicemia, ipertensione, sindrome del tunnel carpale, ecc.

Analoghe considerazioni valgono per la terapia ormonale sostitutiva con testosterone, utilizzabile con qualche risultato solo nella cosiddetta "Sindrome ADAM (Androgenic Deficit of Aging Man)".

Della terapia ormonale sostitutiva con estrogeni si occupa in termini specifici il corso di Ostetricia e Ginecologia. In questa sede basti ricordare che i rischi neoplastici superano gli ipotizzati vantaggi, per cui tale terapia va limitata a casi selezionati e va eseguita sotto stretto controllo clinico.

POSSIBILI VANTAGGI DELL'INVECCHIAMENTO DEL SISTEMA ENDOCRINO NELL'INVECCHIAMENTO

D'altra parte è concettualmente errato vedere nella riduzione delle secrezioni endocrine una situazione di svantaggio, potenzialmente in grado di accelerare il processo di invecchiamento.

Poiché con l'invecchiamento aumenta il rischio neoplastico nonché l'incidenza di patologie a carattere degenerativo, la riduzione di varie secrezioni endocrine potrebbe rivestire il significato di un opportuno adattamento dell'organismo per contenere queste evenienze patologiche: ad esempio

la riduzione degli ormoni sessuali potrebbe contrastare lo sviluppo di patologie displastico-neoplastiche della mammella, dell'utero e della prostata, la riduzione della funzione tiroidea potrebbe limitare il catabolismo a fronte di funzioni sistemiche meno adeguate, ed infine la ridotta produzione di GH potrebbe rappresentare un meccanismo di difesa verso diabete, ipertensione ed osteoartropatie.

SISTEMA NERVOSO

CERVELLO SENILE: PROFILO COGNITIVO

Per quanto riguarda il cervello, prima di parlare delle alterazioni di ordine funzionale che si riscontrano nel corso dell'invecchiamento fisiologico è opportuno accennare brevemente ad alcune modificazioni di ordine strutturale. Tali alterazioni, sia macro che microscopiche, osservabili nell'invecchiamento fisiologico, sono del tutto analoghe a quelle presenti nella demenza senile e sono rappresentate cioè da perdita di neuroni, placche senili e gomitoli neurofibrillari.

Di esse si parlerà diffusamente nel paragrafo relativo.

In questa sede va sottolineato che la differenza tra la normalità e la patologia è di ordine puramente quantitativo, nel senso che nei soggetti che invecchiano mantenendo adeguati livelli cognitivi le alterazioni sono di grado assai lieve.

Dal punto di vista funzionale, valutazioni di ordine clinico e psicometrico evidenziano, con l'avanzare dell'età, alcune flessioni delle funzioni cognitive superiori. E' ben noto anche ai profani che l'invecchiamento cerebrale comporta una compromissione della memoria recente, con difficoltà a ritenere nuove informazioni e nozioni apprese da poco tempo.

Nel soggetto normale invece la memoria remota, sia episodica che semantica, non presenta riduzioni significative.

Le abilità visuo-spaziali presentano una evidente flessione: in termini pratici ciò implica una ridotta capacità di discernimento delle distanze, della disposizione degli oggetti nello spazio, della velocità di spostamento degli oggetti stessi.

Le abilità visuo-prassiche si riducono anch'esse, con conseguente difficoltà di coordinamento tra la visione e la esecuzione dei movimenti.

Dal punto di vista pratico, queste variazioni, associate ad una riduzione dei tempi di reazione, compromettono alcune attività motorie tra cui in particolare la guida dell'automobile.

Meno evidenti sono le alterazioni del linguaggio e soltanto test specifici riescono ad evidenziare con l'invecchiamento progressive difficoltà nella pianificazione del discorso e tendenza ad esitazioni e ripetizione di parole.

Si può osservare un certo decadimento della intelligenza fluida, cioè delle capacità intuitive, mentre resta del tutto invariata l'intelligenza cristallizzata.

CERVELLO SENILE: PROFILO COMPORTAMENTALE

In relazione alle modificazioni anatomiche e funzionali che si verificano in corso di invecchiamento, ma ancor più in dipendenza di fattori di ordine psicologico, è possibile osservare nell'età senile alcune turbe comportamentali, tra cui le più frequenti sono rappresentate da alterazioni del ritmo sonno-veglia, dogmaticità, labilità emotiva e tendenza alla depressione.

Contrariamente a quanto comunemente si pensa, la durata totale del sonno nel corso delle 24 ore si modifica di poco: gli anziani dichiarano di dormire poco durante la notte, ma in genere compensano con alcuni sonnellini durante il giorno. Si modifica invece più sostanzialmente la struttura del sonno, con riduzione e maggiore frammentazione del sonno REM.

Per quanto riguarda gli atteggiamenti depressivi, essi saranno oggetto di uno specifico paragrafo.

CERVELLO SENILE: PROFILO MOTORIO

Sotto il profilo motorio l'invecchiamento del cervello comporta le seguenti alterazioni: postura in lieve flessione con tendenza alla retropulsione, andatura incerta, a piccoli passi, con base lievemente allargata, lieve aumento del tono muscolare e riduzione della forza, con conseguenze soggettive rappresentate da insicurezza, debolezza ed instabilità.

Anche su questo aspetto torneremo in un paragrafo specifico.

SISTEMA NERVOSO AUTONOMICO

A carico del sistema nervoso autonomico si osservano importanti modificazioni consistenti, sotto il profilo morfologico, in fenomeni degenerativi a livello gangliare; sotto il profilo funzionale è presente una diminuzione dei recettori post-sinaptici, una ridotta sensibilità dei barocettori ed alterazioni della neurotrasmissione monoaminergica e colinergica.

Tali deficit disautonomici sono responsabili, già nel soggetto normale, di maggiore riduzione della pressione arteriosa nel passaggio dal clino all'ortostatismo, alterata risposta in senso di frequenza e pressione alla manovra di Valsalva ed alterata motilità viscerale con ritardo dello svuotamento gastrico e minore velocità di progressione colica.

Le conseguenze di tipo clinico sono rappresentate da una maggiore prevalenza della ipotensione posturale sintomatica, nonché da turbe della autoregolazione dei circoli distrettuali, ed in particolare della circolazione cerebrale, che condizionano fenomeni di ischemia anche a fronte di modificazioni pressorie che sono ben tollerate in età più giovanile.

SENSIBILITA' DOLORIFICA

La sensibilità dolorifica, sia epicritica che viscerale, mostra una tendenza alla riduzione durante l'invecchiamento.

Questo fenomeno dipende da alterazioni del sistema nervoso centrale e non da modificazioni di ordine periferico ed infatti assume la massima evidenza in soggetti con grave atrofia cerebrale e demenza senile.

Dal punto di vista clinico la riduzione della sensibilità comporta una descrizione anamnestica del sintomo dolore con termini vaghi e indistinti.

Inoltre molti quadri morbosi anche gravi (infarto miocardico acuto, pancreatite, diverticolite, ecc.) possono manifestarsi senza il sintomo "dolore".

ORGANI DI SENSO

ORECCHIO

Per quanto riguarda gli organi di senso, le modificazioni morfologiche, che coinvolgono l'orecchio esterno, medio ed interno, sono caratterizzate da accumulo di cerume, sclerosi della catena degli ossicini, sclerosi della membrana basale con ridotta capacità vibratoria, degenerazione delle cellule ciliate dell'organo di Corti, riduzione dei neuroni cocleari e della corteccia uditiva. Si osservano inoltre fenomeni degenerativi a carico delle cellule ciliate dei canali semicircolari e alterata produzione di endolinfa.

Sotto il profilo funzionale si osserva una ridotta sensibilità alle alte frequenze, una ridotta percezione acustica (specie in presenza di rumore di fondo: effetto "cocktail party"), una ridotta capacità di localizzazione dei suoni.

Si manifestano inoltre disturbi posturali ed insicurezza ed instabilità specie nei movimenti al buio.

Le implicazioni cliniche sono rappresentate da presbiacusia, sia di trasmissione che di percezione, con tutte le sue conseguenze di ordine psicologico, quali isolamento, sospettosità, depressione, deficit cognitivo, disturbi paranoidei. L'equilibrio diventa precario.

OCCHIO

Relativamente all'occhio, le modificazioni morfologiche sono rappresentate da atrofia delle ghiandole lacrimali e da perdita di trasparenza per sclerosi nucleare del cristallino. La depigmentazione corneale si traduce nella comparsa di una caratteristica alterazione morfologica nota come "arco senile" (Gerontoxon).

Sotto il profilo funzionale la lacrimazione si riduce, la pressione endo-oculare aumenta, la elasticità del cristallino diminuisce, la percezione dei colori può essere alterata e si possono rilevare difficoltà di adattamento nel passaggio da ambienti luminosi ad ambienti bui ed una ridotta discriminazione visuo-spaziale.

Queste alterazioni morfologiche e funzionali favoriscono la comparsa di tipiche patologie quali presbiopia, glaucoma ad angolo chiuso (acuto) e ad angolo aperto (cronico), cataratta e degenerazione maculare.

CUTE

Le modificazioni morfologiche e strutturali della cute consistono in atrofia dell'epidermide, delle ghiandole sudoripare e dei follicoli piliferi. Istologicamente si osservano degenerazione del collagene e delle fibre elastiche, sclerosi delle arteriole e riduzione del grasso sottocutaneo.

Dal punto di vista clinico la cute appare sottile, rugosa, fragile depigmentata ed abitualmente secca, per la ridotta secrezione sebacea. La ridotta secrezione sudorale compromette la termoregolazione.

I capelli imbiancano (ridotta produzione di melanina) ed appaiono più radi e fragili; fenomeni ipotrofici e degenerativi si osservano anche a carico delle unghie che appaiono sottili, fragili, rigate e con crescita rallentata.

La ridotta capacità di sintesi della Vitamina D favorisce la osteoporosi.

Numerose sono le implicazioni cliniche: le abrasioni e le infezioni sono più frequenti e la capacità di riparazione delle ferite è ridotta; la insorgenza di ulcere da pressione viene favorita; frequenti il "prurito sine materia" e le infezioni micotiche, in particolare la intertrigine. Da segnalare, infine, la maggiore incidenza di neoplasie cutanee ed in particolare del carcinoma a cellule squamose (basalioma).