

UPDATE: ORMONI E LONGEVITÀ

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'invecchiamento può essere definito come un lento e progressivo declino funzionale, che, a volte, risulta talmente rallentato nel tempo da consentire all'individuo di mantenere un buon livello fisico e cognitivo fino a tarda età ("successful aging"). Le principali **variabili correlate con la longevità** sono quelle del metabolismo energetico legate all'attività motoria, quali ad esempio la distanza percorsa quotidianamente per recarsi al posto di lavoro, la pendenza del territorio comunale di residenza, la tipologia di attività lavorativa (1). Dal punto di vista endocrinologico, sono tutte condizioni che producono un aumento del *Total Energy Expenditure* (TEE), che rappresenta un potente fattore preventivo di obesità e diabete, più potente anche della sola terapia farmacologica. Negli ultimi decenni è stata riproposta l'ipotesi neuro-endocrina, che considera il fenomeno dell'invecchiamento espressione di progressive fluttuazioni ormonali.

Le zone a estrema longevità nel mondo sono oggi conosciute come "Blue Zones", aree dove è più probabile che un individuo arrivi e superi i 100 anni, validate e supportate da sempre più numerosi studi demografici ed epidemiologici (2).

Attualmente la ricerca sulla longevità sembra concentrarsi meno sul *background* genetico (comunque importante) e maggiormente sugli aspetti metabolici, nutrizionali e sull'attività motoria. Allo stato attuale i **fattori genetici spiegano circa un 25% del fenomeno longevità, mentre il restante 75% sembrerebbe dovuto a fattori ambientali, nutrizionali e metabolici**. Proprio in Italia è stata scoperta la prima *Blue Zone* nel mondo, confinata in un'area centro-orientale della Sardegna, l'Ogliastra, dove questo fenomeno ha raggiunto proporzioni da Guinness (*The Book of Guinness World Record 2014*) e allo stesso tempo presenta un altrettanto eccezionale rapporto di centenari in relazione al sesso (M:F = 1:1).

Tiroide

Nell'uomo un importante studio (*Leiden Longevity Study*) ha messo in evidenza una forte ereditarietà della funzione tiroidea, evidenziando un aumento del TSH in popolazioni di fratelli ultra-novantenni. Un ipotiroidismo sub-clinico si associa a un aumento della vita media, ossia è presente una **correlazione inversa tra i livelli plasmatici di TSH e longevità** in alcune popolazioni di centenari come quella degli ebrei Ashkenazi (3). In Italia invece, abbiamo il modello dell'isola di Sardegna, che ha permesso di correlare dati storici di fine anni '30 (anni in cui gli attuali centenari risultavano giovani adulti) con la prevalenza di patologia tiroidea, evidenziando che le zone altamente gozzigene coincidevano in gran parte con le aree a estrema longevità (dati in corso di pubblicazione). Non esistono dati biochimici del profilo tiroideo di quegli anni, ma è stata utilizzata la presenza di gozzo come stima indiretta di ipofunzione ghiandolare, premettendo comunque che il TSH non risulta necessariamente aumentato in questa condizione. L'ipotesi più plausibile è che la funzione tiroidea fosse ridotta in maniera più o meno accentuata e il conseguente aumento di TSH abbia favorito la persistenza del gozzo stesso.

Calcio-Fosforo

Attualmente l'osteoporosi è la principale causa di aumento della fragilità ossea nell'anziano, che aumenta il rischio di disabilità, riduce la qualità della vita e aumenta la mortalità. La **prevalenza di fratture ossee è minore nelle aree estremamente longeve dell'isola di Sardegna** (18%), rispetto ai centenari della restante penisola italiana (38%) (4). Uno studio pilota su ultra-ottantenni della *Blue Zone* ha evidenziato come i parametri di *turn-over* osseo (ALP, bsALP, PTH, 25OHD₃) siano migliori rispetto a quelli di anziani residenti in aree non longeve (dati presentati al XII Congresso Nazionale AME, Bari 2013). Al momento non si conoscono le relazioni tra osteoporosi e suscettibilità alle fratture ossee in queste particolari popolazioni, anche perché entrano in gioco altri fattori genetici e ambientali che possono influenzare il *turn-over* osseo.



Francesco Tolu (francescotolu@tiscali.it)
UO Endocrinologia, AOU Sassari

Un buon metabolismo fosfo-calcico garantisce ossatura di migliore qualità e gli ormoni regolatori che entrano in gioco nel metabolismo fosfo-calcico possono essere verosimilmente considerati "predittori" di longevità umana.

GH-IGF-1

Uno dei meccanismi più studiati sui rapporti tra crescita tissutale e longevità è l'inibizione della produzione di GH e la via della produzione di IGF-1. Gli **studi** sull'uomo sono ancora **molto contrastanti**: alcuni evidenziano l'associazione di elevata produzione di IGF-1 con l'aumento della prevalenza di neoplasie e altri, invece, con una riduzione di patologia neoplastica (5). Alcuni lavori hanno inoltre evidenziato una correlazione diretta della longevità con i livelli di IGF-1 e una correlazione inversa con l'indice di sensibilità insulinica (HOMA), mentre le più recenti acquisizioni correlano i bassi livelli di IGF-1 con un maggiore effetto anti-ossidante e conseguente migliore capacità di gestione dei radicali liberi.

Diabete

L'obesità e il diabete mellito rappresentano i principali fattori di rischio cardio-metabolico. Il deficit insulinico può comparire progressivamente nel diabete mellito tipo 2 (alterata glicemia a digiuno e ridotta tolleranza ai carboidrati), favorito da scorrette abitudini alimentari e inattività fisica.

Dal punto di vista nutrizionale, il consumo di carboidrati ha un ruolo cruciale sulla prevenzione del diabete, sia per la modulazione della produzione insulinica sia per il ben noto effetto "gluco-tossico" che si verifica in condizioni di iperglicemia. Il consumo di amidi e carboidrati complessi era alla base dell'alimentazione in alcune aree longeve, soprattutto prima della "transizione alimentare", ossia il periodo in cui la popolazione italiana passò dal consumo di alimenti casalinghi a quelli di produzione industriale. Nella *Blue Zone* in passato il pane veniva preparato mediante processo di lievitazione naturale, ossia con uno *starter* microbico ottenuto dalla fermentazione di un frammento dell'impasto precedente. In una recente revisione su popolazioni longeve è stata avanzata l'ipotesi dell'**effetto protettivo di questo tipo di pane sulla cellula β -pancreatica**, in quanto provoca minore stimolazione della secrezione insulinica con minore risposta iperglicemica post-prandiale (6). Tale fenomeno sembrerebbe da attribuire sia al minor contenuto di zuccheri semplici del pane a fermentazione naturale che a pH maggiormente acido. Pertanto, il consumo cronico di alimenti simili potrebbe aver contribuito a tenere bassa la prevalenza di diabete mellito in queste aree.

Psico-neuro-endocrino-immunologia (PNEI)

L'ambiente evoca nel nostro organismo risposte secretive ormonali e immunologiche, in relazione a stimoli neurologici provenienti dall'interazione del nostro organismo con l'ambiente che ci circonda. Se pensiamo all'attività serotoninergica innescata da stimoli emozionali, quali il piacere (sesso, attività fisica), la soddisfazione (cibo), il ristoro (sonno) che promuovono la produzione di endorfine, ci rendiamo conto delle sottili **connessioni tra secrezioni endocrine e cibo, rapporti sociali e ambiente**. Gli stessi centri ipotalamici della sazietà e dell'appetito, regolati dall'effetto *feed-back* tra alcune adipochine (leptina) e ormoni gastrici (ghrelina) avvengono in risposta a stimoli emozionali esterni. I centenari delle *Blue Zone* sono contraddistinti da alcune caratteristiche, quali la presenza di **costante buonumore, ridotto stress psico-fisico, nonché l'auto-percezione di utilità nel nucleo familiare**. Tali caratteristiche hanno probabilmente dato un importante contributo sul controllo PNEI della longevità (dati non pubblicati). Allo stesso modo la qualità del sonno, in relazione soprattutto ai bio-ritmi dell'organismo umano, quali la pressione arteriosa, la temperatura corporea, le mitosi cellulari e il sistema immunitario, è modulata dalla produzione ormonale a livello pineale (N-acetil-5-metossitriptamina), con livelli notturni di melatonina superiori di circa 10-20 volte a quelli diurni (secrezione regolata dalla mancata stimolazione dei foto-recettori retinici dalla luce diurna). Lo studio sulle interazioni dei sopra-citati meccanismi neuroendocrini, metabolici ed emozionali potrà in futuro fornire un valido aiuto per migliorare la comprensione dei complessi rapporti tra PNEI e longevità umana.

Bibliografia

1. Pes GM, et al. Lifestyle and nutrition related to male longevity in Sardinia: an ecological study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2013, 23: 212-9](#).
2. Poulain M, Pes GM, et al. Identification of a geographic area characterized by extreme longevity in the Sardinia island: the AKEA study. *Exp Gerontol* [2004, 39: 1423-9](#).
3. Atzmon G, et al. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 1251-4](#).
4. Passeri G, et al. Low vitamin D status, high bone turnover, and bone fractures in centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* [2003, 88: 5109-15](#).
5. Brown-Borg HM, et al. Dwarf mice and the ageing process. *Nature* [1996, 384: 33](#).
6. Pes GM, et al. Male longevity in Sardinia, a review of historical sources supporting a causal link with dietary factors. *Eur J Clin Nutr* [2015, 69: 411-8](#).