

Invecchiamento cardiovascolare e longevità

La ricerca sulla genetica cardiovascolare e sulle modulazioni epigenetiche guidate dall'ambiente possono aiutare per individuare interventi terapeutici cardiovascolari personalizzati che promuoveranno la longevità. Le popolazioni delle "blue zones" sono il substrato ottimale per questi studi

La ricerca sui meccanismi dell'invecchiamento e sui mezzi per raggiungere la longevità ha fornito negli ultimi decenni un notevole corpus di conoscenze, in costante crescita. Cinque località nel mondo, definite "zone blu", sono state identificate come le aree con la più alta percentuale di centenari (Sardegna; Loma Linda, California; Nicoya, Costa Rica; Ikaria, Grecia; Okinawa, Giappone). Proprio gli alti tassi di longevità dei residenti di Ikaria stimolarono nel 2015 la conduzione di uno studio epidemiologico (IKARIA) volto a esaminare le caratteristiche e le abitudini individuali della popolazione che potrebbero essere correlate a una longevità eccezionale. Sulla base dei risultati di questa ricerca, il *Research Institute for Longevity and Aging-related diseases* di Atene ha condotto una review nella quale gli autori approfondiscono i collegamenti fisiopatologici tra invecchiamento cardiovascolare e longevità.

► Collegamenti tra invecchiamento CV e longevità

Molti fattori che promuovono la malattia CV aterosclerotica sono anche implicati nel processo di invecchiamento (*tabella 1*) e viceversa. Infatti, i disturbi cardiometabolici (iperglicemia, insulino-resistenza, dislipidemia, l'ipertensione ar-

Highlights

- L'invecchiamento cardiovascolare e la longevità condividono meccanismi fisiopatologici comuni.
- Ritardare l'invecchiamento cardiovascolare aumenta la probabilità di longevità.
- La dieta mediterranea, l'apporto ipocalorico, l'attività fisica, la cessazione del fumo e un contesto genetico e ambientale favorevole sono caratteristiche delle popolazioni longeve.
- Le aree del mondo con record di alta longevità possono servire da modello per le indagini sui meccanismi genetici e fisiopatologici e per l'evoluzione del campo della "medicina del ringiovanimento".

teriosa) condividono meccanismi fisiopatologici comuni con l'invecchiamento, mentre i fenotipi favorevoli geneticamente determinati sono stati associati alla longevità. Inoltre, i modulatori genetici della longevità hanno un impatto significativo sull'invecchiamento cardiovascolare.

L'attuale conoscenza dei percorsi genetici, molecolari e biochimici

dell'invecchiamento può servire da substrato per introdurre interventi che potrebbero ritardare l'invecchiamento cardiovascolare, avvicinandosi così all'obiettivo della longevità. Di seguito proponiamo una breve sintesi della ricerca.

• Stress ossidativo

Secondo la "teoria dell'invecchiamento dei radicali liberi", l'invecchiamento è il risultato del danno ossidativo cumulativo dei componenti cellulari: un aumento dello stress ossidativo può causare mutazioni e danni al DNA mitocondriale e ad altri costituenti mitocondriali. Diversi studi hanno riportato livelli ridotti di marker di stress ossidativo e/o aumentati livelli di molecole antiossidanti nei "grandi" anziani. I ricercatori hanno scoperto livelli più elevati di vitamine antiossidanti C ed E e livelli più bassi di prodotti di reazione di malondialdeide (un marcatore di perossidazione) con acido tiobarbiturico e idroperossidi lipidici nei centenari delle *blue zones*.

La ricerca futura dovrebbe mirare a individuare il sottile equilibrio in vivo tra processi preossidanti e antiossidanti, sia in modo naturale che farmacologico, che potrebbe essere la chiave per uno stato ossidativo ottimale che ritarderà l'invecchiamento CV e promuoverà la longevità.

TABELLA 1

Legami fisiopatologici tra invecchiamento CV e longevità

Stress ossidativo

Attivazione infiammatoria

Disturbi metabolici

- Iperglicemia
- Iperinsulinemia
- Resistenza all'insulina
- Dislipidemia

Patologie vascolari

- Disfunzione endoteliale
- Iperensione arteriosa
- Rigidità arteriosa

Meccanismi genetici-epigenetici

- Lunghezza dei telomeri
- Metilazione del DNA
- Emopoiesi clonale potenziale indeterminato (CHIP)

Mod da Pietri P, JACC 2021

• **Attivazione infiammatoria**

Le molecole proinfiammatorie che sono state per lo più identificate sono le interleuchine (IL) come IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, la proteina C-reattiva, il fattore di necrosi tumorale-alfa e i suoi recettori.

Un'importante fonte di infiammazione nei soggetti anziani è il grasso viscerale: con l'invecchiamento si osserva un aumento della quantità totale di lipidi e una ridistribuzione del grasso, dal grasso sottocutaneo a quello viscerale. Anche le alterazioni nella composizione del microbiota intestinale e la maggiore permeabilità della mucosa intestinale che si osserva con l'aumentare dell'età, possono

contribuire all'infiammazione, consentendo l'ingresso di batteri e/o citochine nella circolazione.

Il trattamento farmacologico con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), statine e acido acetilsalicilico riduce la mortalità cardiovascolare, un effetto che può essere, in parte, mediato dalle proprietà antinfiammatorie di questi agenti.

Recentemente, canakinumab, un anticorpo monoclonale che inibisce indirettamente la via dell'IL-6, ha ridotto gli eventi CV maggiori (sebbene a costo di un aumento delle infezioni fatali), fornendo una solida evidenza che una terapia antinfiammatoria mirata potrebbe essere utile.

• **Disturbi metabolici**

Iperglicemia, iperinsulinemia e resistenza all'insulina. Il metabolismo anormale del glucosio contribuisce ad accelerare l'invecchiamento CV ma anche a una breve durata di vita attraverso diversi meccanismi fisiopatologici, come l'inibizione delle proteine antiaging. Inoltre, la regolazione interrotta delle molecole legate alla longevità (come il bersaglio dei mammiferi della rapamicina e delle sirtuine) è stata correlata ad un metabolismo del glucosio anormale, dimostrando così una relazione bidirezionale tra longevità e metabolismo anormale del glucosio. Al contrario, il normale metabolismo del glucosio con sensibilità all'insulina e bassi livelli di insulina è associato a un rallentamento dell'invecchiamento cardiovascolare.

È interessante notare che, nell'era delle moderne terapie antidiabetiche, una scelta "datata" ma efficace, la metformina, che agisce come un agente sensibilizzante

all'insulina che attiva l'AMPK e possiede anche proprietà antinfiammatorie e antiossidanti, è stata proposta dai ricercatori come farmaco con potenziali proprietà antiaging.

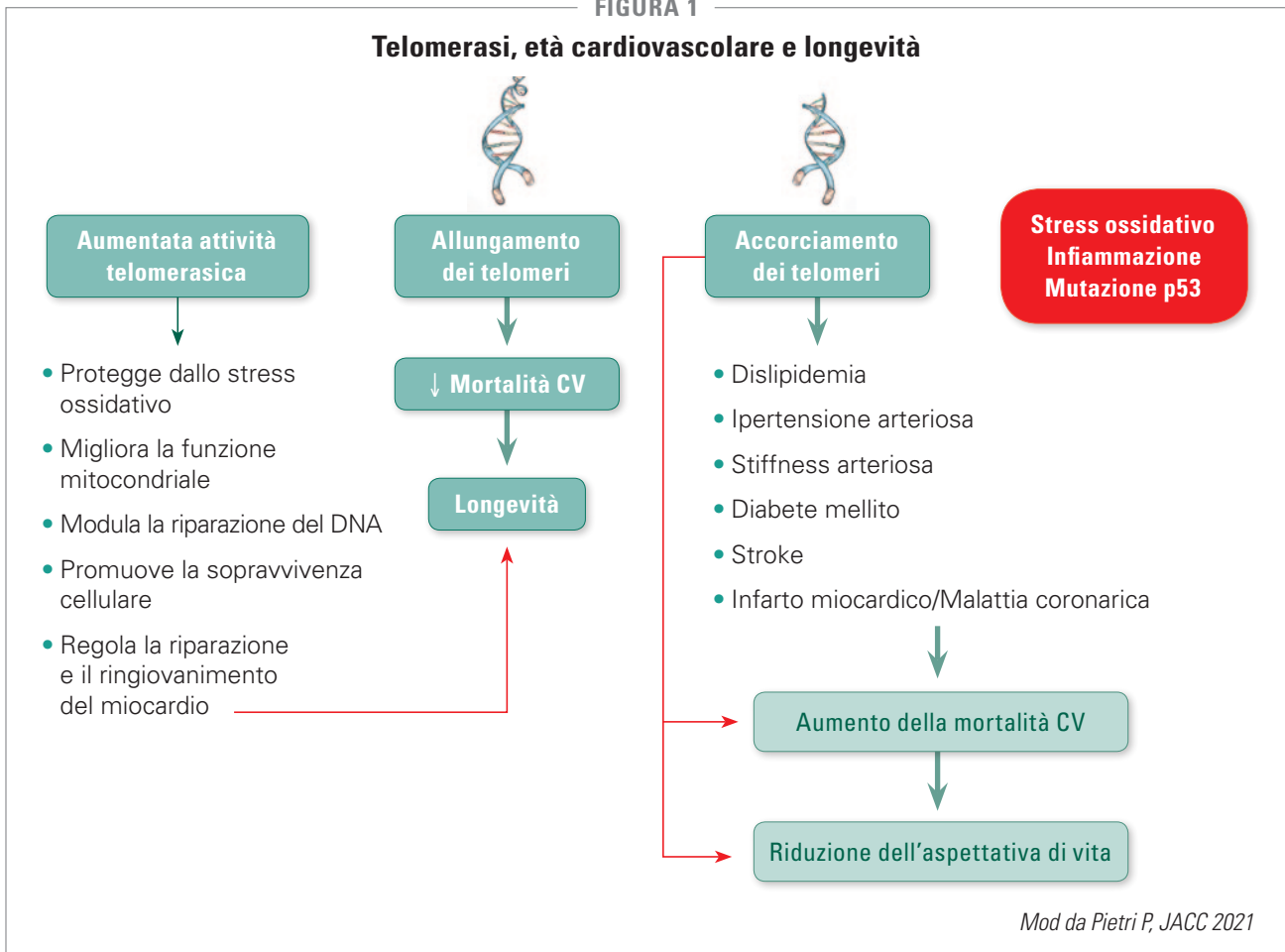
• **Fattori molecolari**

Dal 1930, dove, per la prima volta, è stato dimostrato l'effetto benefico della restrizione calorica sulla durata della vita nei topi, la ricerca sull'impatto di fattori genetici, epigenetici, molecolari, biochimici e ambientali sull'invecchiamento, sta crescendo rapidamente. In particolare, la maggior parte di questa ricerca viene applicata a organismi da esperimento, pertanto l'estrapolazione dei risultati alla longevità umana dovrebbe essere considerata con cautela. Tuttavia, si legge nella ricerca, tra i fattori molecolari, l'accorciamento dei telomeri emerge come il biomarcatore più significativo dell'invecchiamento cardiovascolare, con potenziale relazione causale con l'aterosclerosi, anche se con una dimensione dell'effetto ridotta, ed è anche correlato alla breve durata della vita. Sebbene la causalità non possa essere stabilita con certezza, l'hub patofisiologico tra invecchiamento cardiovascolare e longevità è chiaramente dimostrato (figura 1).

La breve lunghezza dei telomeri è associata a molte malattie legate all'invecchiamento che promuovono a loro volta l'invecchiamento cardiovascolare e l'aumento della mortalità CV ad una diminuzione della aspettativa di vita. Lo stress ossidativo e l'infiammazione di basso grado, ovvero i due meccanismi fisiopatologici sottostanti più riconoscibili della malattia CV aterosclerotica, sembrano accelerare l'accorciamento della lun-

FIGURA 1

Telomerasi, età cardiovascolare e longevità



ghezza dei telomeri. Al contrario, una lunghezza aumentata dei telomeri è stata associata sia alla diminuzione della mortalità CV che alla longevità. L'aumento dell'attività della telomerasi, attraverso l'aumento della lunghezza dei telomeri, ma anche attraverso meccanismi indipendenti dai telomeri, contribuisce alla longevità.

► Conclusioni

I meccanismi patofisiologici più importanti della malattia aterosclerotica, come lo stress ossidativo, l'infiammazione di basso grado e la resistenza all'insulina, oltre ai fattori ambientali come l'inqui-

namento, il clima e le radiazioni gamma, sono meccanismi dell'invecchiamento.

Gli effetti benefici delle misure sullo stile di vita sulla longevità, sottolineano il ruolo di questi meccanismi: ritardare l'invecchiamento cardiovascolare attraverso fattori modificabili (come l'alimentazione e l'esercizio fisico), non modificabili (geni) e misti modificabili/non modificabili (ambiente), può promuovere la longevità, come suggerito da studi sperimentali e clinici e rafforzato da studi epidemiologici a lungo termine.

Il focus della ricerca sulla genetica cardiovascolare e le modulazioni

epigenetiche guidate dall'ambiente possono aiutare per individuare interventi terapeutici cardiovascolari personalizzati che promuoveranno la longevità. Le popolazioni longeve sono il substrato ottimale per tale ricerca.

P.L.

BIBLIOGRAFIA

- Pietri P, C, C et al. Deceleration of age-related aortic stiffening in a population with high longevity rates: the IKARIA Study. *Am Coll Cardiol* 2015; 66(16):1842-1843.
- Pietri P, Stefanadis C. Cardiovascular aging and longevity. *JACC State-of-the-Art Review*. *JACC* 2021; vol 77, n. 2.