

INVECCHIAMENTO

INVECCHIAMENTO LONGEVITÀ E ATEROSCLEROSI

MARCO BERTOLOTTI, STEFANIA MAGGI

Introduzione e aspetti demografici

L'invecchiamento di una popolazione è un processo legato al cambiamento nel tempo delle dimensioni relative delle coorti di individui più giovani e più anziani, che si traduce nell'aumento della percentuale di persone anziane sul totale. Nel mondo, la percentuale di persone ultrasessantacinquenni sul totale della popolazione rappresenta il 9,3% nel 2020, e dovrebbe superare il 16% nel 2050 (1); in Italia, le corrispondenti percentuali sono pari al 23% nel 2020 e al 36% nel 2050. È chiaro che l'invecchiamento della popolazione, in Italia come in altri paesi industrializzati, costituisce la forza demografica più impattante a livello socio-economico della prima metà del XXI secolo (2), avendo rilevanti ripercussioni sulla sostenibilità dei sistemi pensionistici e sulla composizione della popolazione in età lavorativa (3), sulla domanda di assistenza sanitaria e sociale (4).

Da un punto di vista demografico, l'invecchiamento della popolazione è funzione delle variazioni temporali di tre fattori: fecondità, mortalità e migratorietà. Il calo della fecondità si traduce nella contrazione della dimensione iniziale delle generazioni e nella riduzione del numero di donne in età fertile, che incide a sua volta sul potenziale sviluppo delle nuove generazioni. I

miglioramenti negli ambiti della cura e della prevenzione delle malattie, con conseguente riduzione della mortalità e variazione nella composizione delle cause di morte, hanno permesso uno spostamento della mortalità nelle età più avanzate, favorendo la longevità tra gli anziani. Infine, la migratorietà influenza l'invecchiamento di una popolazione in funzione della struttura per età di immigrati ed emigrati.

L'invecchiamento demografico della popolazione può essere visualizzato graficamente considerando le *piramidi delle età* (Figura 1).

Fecondità

Il tasso di fecondità descrive il numero medio di figli che ciascuna donna genera durante la sua intera vita feconda (ovvero tra i 15 e i 49 anni). La riduzione del tasso di fecondità, che secondo le stime delle Nazioni Unite è evidente a livello mondiale (si è dimezzato il numero medio di figli per donna, passando dai circa 5 figli negli anni '50 ai 2,5 negli anni 2015-2020 (1)), è netta anche in Italia, dove il tasso di fecondità totale si è ridotto da 2,3 figli per donna nel 1952 a 1,2 nel 1995 (valore più basso), per poi risalire fino a 1,3 nel 2019 (5), valore molto inferiore rispetto ai 2,1 figli per donna che garantirebbero il ricambio delle generazioni.

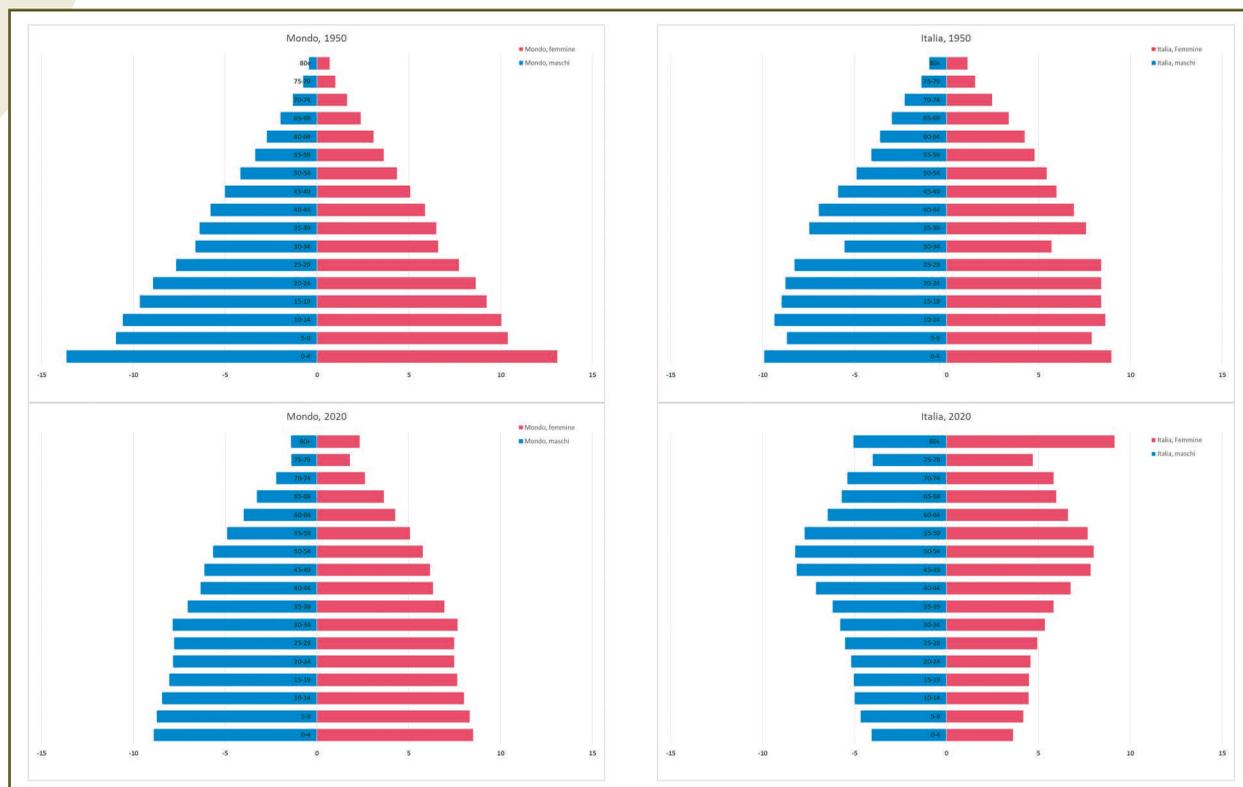


Figura I - Piramide delle età, mondo e Italia (anni 1950 e 2020).

Mortalità

A livello mondiale, tra il 2000 e il 2018 la speranza di vita alla nascita è aumentata da 65 a 70 anni per i maschi e da 70 a 75 anni per le femmine (Figura 2). In Italia, in particolare, la speranza di vita alla nascita è passata da 76 anni nel 2000 a 81 nel 2019 per i maschi, e da 82 a 85 anni per le femmine (5). Le proiezioni elaborate dall’ISTAT prevedono che la speranza di vita alla nascita aumenti ulteriormente, arrivando nel 2050 a 85 anni per i maschi e 89 per le femmine (scenario mediano).

Migratorietà

Le Nazioni Unite stimano che tra il 2000 e il 2015 ci sia stata una migrazione da paesi a basso o medio reddito verso paesi ad elevato reddito di Europa, Nord America e

Oceania di circa 2,8 milioni di persone/anno (1). La migratorietà influenza la struttura demografica delle popolazioni in funzione dell’età d’immigrati ed emigrati; nel breve periodo l’immigrazione può portare a un ringiovanimento della struttura per età, ma nel lungo periodo si traduce in un aumento della popolazione anziana, con vulnerabilità e comorbidità spesso maggiori che negli anziani dei paesi di accoglienza.

Longevità e speranza di vita

La speranza di vita alla nascita è un indicatore importante soprattutto nei paesi demograficamente “giovani”; di fronte al progressivo invecchiamento demografico della società, la speranza di vita perde d’importanza perché non tiene conto dell’incremento delle patologie croniche

degenerative non letali soprattutto tra i più anziani, che però spesso conducono a una progressiva limitazione funzionale e alla perdita dell'autonomia. È importante quindi considerare indicatori che permettano di capire se l'allungamento della vita sia accompagnato anche da un incremento del tempo vissuto in condizione di buona salute o libera da disabilità. Le *Health Expectancies* sono una classe d'indicatori che esprimono l'aspettativa di vita in un determinato stato di salute (con patologia, disabilità, o in uno stato di salute autopercepito), combinando informazioni sulla mortalità ad altre sulla morbilità. Il modello generale di health transitions su cui si basano è stato definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1984 distinguendo alle varie età (6):

- la speranza di vita residua, che permette di calcolare la life expectancy;
- la speranza di vita in condizione libera da disabilità "disability-free life expectancy";
- la speranza di vita libera da patologie croniche "life expectancy without chronic disease".

Stime relative alla speranza di vita libera da disabilità per l'Europa, dimostrano che circa l'80% della vita di ciascun individuo viene vissuta in condizione libera da disabilità, con differenze notevoli tra i vari paesi; le donne hanno una condizione meno favorevole rispetto agli uomini, e possono aspettarsi di vivere, in media, 19 anni della loro vita con qualche tipo di disabilità, rispetto ai 15 anni degli uomini (7). Tuttavia, la comparabilità tra paesi e nel tempo di questi dati è limitata dal fatto che le informazioni sulla disabilità sono auto-riferite e possono essere influenzate da caratteristiche sociali e culturali.

In Italia, mentre l'aspettativa di vita ha continuato ad aumentare nell'ultimo secolo, dal 2004 al 2016, si è assistito ad una diminuzione di 2,5 anni vissuti in buona

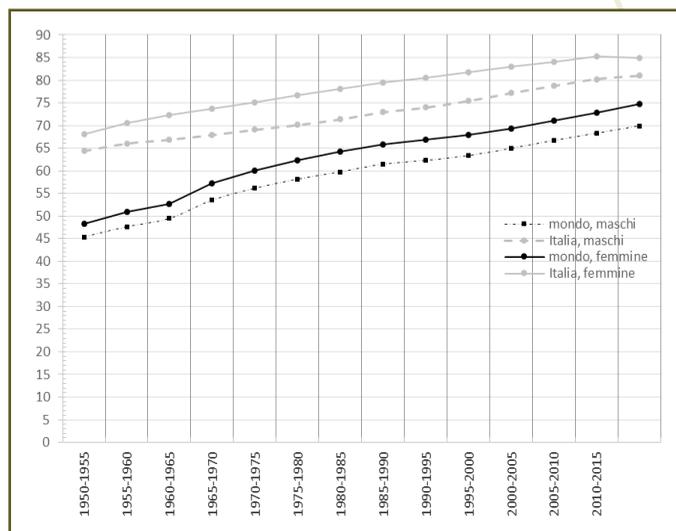


Figura 2 - Speranza di vita alla nascita, per genere (mondo; Italia).
Fonte: elaborazioni CNR su stime United Nations.

salute. L'andamento negativo dell'aspettativa di vita in buona salute è legato ad una molteplicità di variabili, molte delle quali dovute allo stile di vita e all'aumento dell'obesità e del diabete in tutte le fasce di età della nostra popolazione.

Alterazioni dell'omeostasi del colesterolo in corso di invecchiamento

Le modificazioni del metabolismo del colesterolo che si associano all'invecchiamento sono conosciute solo in parte, in considerazione della scarsità di dati sperimentali diretti, soprattutto nell'uomo (8).

Studi epidemiologici hanno evidenziato una tendenza verso un aumento dei livelli circolanti di colesterolo totale e colesterolo-LDL. Questo risulta particolarmente evidente dalla mezza età sino alla settima decade; nel grande anziano i livelli di colesterolemia tendono a raggiungere un plateau o addirittura a ridursi (9). Studi di analisi isotopica hanno evidenziato una riduzione del turnover delle LDL con l'invecchia-

mento, dato coerente con le modificazioni dei livelli circolanti.

In teoria, alterazioni in una, o più, delle vie metaboliche che controllano il bilancio di colesterolo nell'organismo potrebbero giocare un ruolo causale in questo senso.

Non sono disponibili evidenze dirette sugli effetti esercitati dall'invecchiamento sull'assorbimento intestinale di colesterolo nell'uomo e anche i dati nell'animale sono contrastanti. Evidenze indirette provengono dall'analisi dei livelli plasmatici di idrossisteroli, quali sitosterolo e campesterolo, come markers dell'efficienza dell'assorbimento intestinale. Questi dati suggeriscono che l'assorbimento di colesterolo sia inalterato o ridotto nell'invecchiamento (8).

Per quanto riguarda la sintesi, dall'analisi dei precursori circolanti (rapporto lato-sterolo/colesterolo) questa risulta ridotta o inalterata, in corso di invecchiamento; anche in questo caso le alterazioni metaboliche paiono meno pronunciate nelle fasce di età più avanzata (9). Appare pertanto improbabile che le alterazioni dell'assorbimento o della sintesi possano essere alla base dell'aumento osservato dei livelli di colesterolemia.

Anche gli studi condotti sulla sintesi di acidi biliari, principale via metabolica di degradazione del colesterolo, hanno fornito dati discrepanti, prevalentemente in rapporto ai diversi contesti clinico-sperimentali, mostrando in alcuni casi una riduzione legata all'invecchiamento e, in altri, l'assenza di effetti significativi (8).

Le alterazioni del metabolismo del colesterolo associate all'invecchiamento sono riassunte nella Figura (3). Con il limite della estrema scarsità di dati diretti, si potrebbe configurare, finalisticamente, uno scenario di ridotto fabbisogno di colesterolo tale da condizionare una riduzione dei processi di sintesi, di degradazione ad acidi biliari e, allo stesso modo, una ridotta cap-

tazione di LDL dal plasma. Questo potrebbe coinvolgere i delicati meccanismi di regolazione intracellulare della trascrizione di proteine ed enzimi chiave. Tali alterazioni, peraltro, non sembrano avere un impatto di rilievo sull'efficacia dei farmaci ipocolesterolemizzanti, come sarà accennato in seguito.

Invecchiamento e aterogenesi

L'aterosclerosi può essere considerata una malattia associata all'invecchiamento, nel senso che l'età avanzata rappresenta di per sé un fattore di rischio per il suo sviluppo e la sua progressione.

Le modificazioni nel metabolismo del colesterolo e nei livelli di colesterolemia precedentemente citate possono sicuramente essere implicate in questo fenomeno, così come la aumentata prevalenza del diabete mellito di tipo 2 e di ipertensione arteriosa, soprattutto sistolica. In altre parole, tutti i fattori di rischio cardiovascolare noti tendono ad avere un impatto particolarmente significativo nelle fasce di età avanzata.

L'invecchiamento di per sé porta a modificazioni della parete vascolare anche indipendentemente dalla insorgenza di aterosclerosi: l'aumento dello spessore miointimale e la perdita di elasticità conducono ad un aumento della rigidità vascolare, importante causa dell'ipertensione arteriosa sistolica frequentemente riscontrata nella popolazione anziana. Questo si associa ad una riduzione nel numero delle cellule muscolari lisce della parete vascolare, ad un aumento nei depositi di collagene e a una diminuzione del contenuto di elastina (10).

L'ipertensione a sua volta può fornire un ulteriore stimolo alla produzione di collagene e alla alterazione della funzionalità vascolare.

Inoltre, l'aterosclerosi si caratterizza per la presenza di fenomeni suggestivi di

un invecchiamento cellulare prematuro. Gli aspetti di “senescenza” a livello vascolare sono caratterizzati da riduzione della proliferazione cellulare, arresto della crescita, aumento dei processi di apoptosi e di danno a livello del DNA cellulare, modificazioni epigenetiche e accorciamento dei telomeri (10).

La ridotta proliferazione di cellule muscolari lisce si associa ad una ridotta risposta a mitogeni quali insulin growth factor 1 (IGF-1), i cui livelli circolanti, lo ricordiamo, si riducono con l'avanzare dell'età. Dati della letteratura recente sembrano sottolineare la presenza di una disfunzione a carico delle cellule progenitrici endoteliali, verosimili precursori delle cellule endoteliali e muscolari presenti a livello vascolare.

Nell'invecchiamento vascolare è stato inoltre descritto un aumento dei marcatori di apoptosi, sia a livello delle cellule vascolari che all'interno della placca aterosclerotica.

Un altro aspetto di crescente interesse è rappresentato dall'analisi dei telomeri, regioni terminali di cromosomi composte da ripetizioni nucleotidiche (TTAGGG), che svolgono una funzione protettiva nei confronti del deterioramento dei geni. La lunghezza e la funzione dei telomeri sono regolate dalla interrelazione fra diversi prodotti genici, fra cui l'enzima telomerasi. Negli elementi cellulari di placche aterosclerotiche è evidente un accorciamento dei telomeri, fenomeno costantemente associato con l'invecchiamento. Il ruolo causale di questa alterazione non è ancora completamente conosciuto, e rappresenta un importante oggetto di studio anche in funzione della potenziale individuazione di “targets” farmacologici.

Nell'invecchiamento vascolare sono state descritte anche alterazioni nei meccanismi di protezione e riparazione del DNA, associate ad alterazioni del sistema prela-

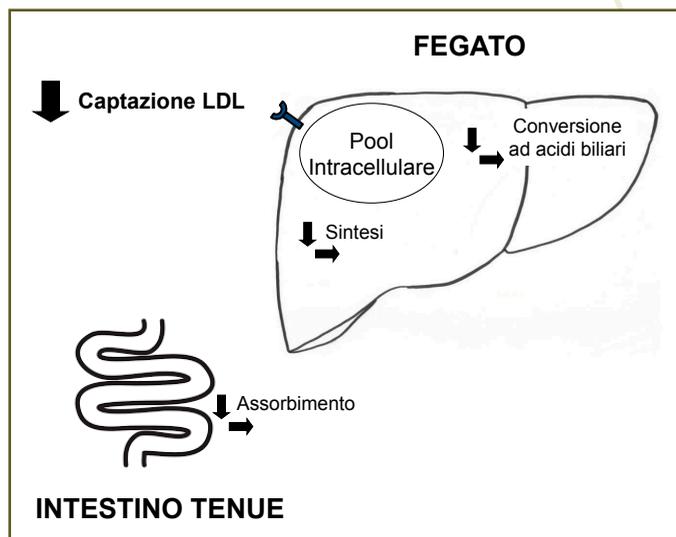


Figura 3 - Alterazioni del metabolismo del colesterolo associate all'invecchiamento.

mina A - lamina A, che verosimilmente contribuiscono alla progressione dei fenomeni aterosclerotici.

Inoltre nell'invecchiamento, a livello vascolare, si riscontra una aumentata espressione di molecole proinfiammatorie e di fattori che promuovono la migrazione ed adesione di leucociti. Questo processo favorisce la captazione di lipoproteine aterogene che, in un contesto proinfiammatorio, favorisce la formazione della placca aterosclerotica, e contribuisce altresì alla sua instabilità.

Fra le molecole maggiormente implicate nei fenomeni flogistici associati alla aterogenesi sono sicuramente alcune citochine, in particolare IL-1beta e IL-6. È stato anche postulato un ruolo da parte della aumentata espansione clonale di precursori mieloidi, in corso di invecchiamento, con un effetto proinfiammatorio che potrebbe coinvolgere IL-6 (11). Sono state descritte altresì alterazioni della funzione mitocondriale (11).

Alla luce degli stretti rapporti fra flogosi e invecchiamento, negli ultimi anni si è fat-



Figura 4 - Fattori favorenti l'aterogenesi in corso di invecchiamento.

to largo Il concetto di “inflammageing” che sembra avere un ruolo rilevante anche nei processi aterogenetici (12). Oltre ai fattori accennati in precedenza, alterazioni del microbioma intestinale sembrano giocare un ruolo rilevante, sia sul versante metabolico che vascolare.

La *Figura 4* schematizza alcune fra le principali molecole coinvolte nel processo di aterogenesi, e che risultano particolarmente espresse in corso di invecchiamento.

Valutazione del rischio cardiovascolare nell'anziano

Le carte e i motori di rischio più comunemente utilizzati includono tutti l'età, come variabile significativamente associata ad un aumento del rischio. A questi si aggiungono i fattori di rischio “classici”: sesso, fumo di sigaretta, colesterolemia totale, pressione arteriosa sistolica. Le carte di rischio Europee del progetto SCORE, a cui fanno riferimento le linee guida Europee e anche gli strumenti normativi per la prescrivibilità (note AIFA) (8) non includono il diabete mellito, in quanto di per sé condi-

zione sufficiente a conferire un livello elevato o molto elevato di rischio.

Un elemento comune a quasi tutti questi strumenti è il range di età limitato, che li rende poco applicabili alle fasce di età più avanzate. In realtà la nuova versione 2019 delle linee guida Europee estende la scala sino a 70 anni, consentendo di includere una significativa fascia di soggetti “giovani anziani”. Altre carte di rischio utilizzate da Società Scientifiche anglo-americane hanno esteso il range di età oltre questa soglia, ma la loro applicabilità alla nostra popolazione è dubbia. Per ovviare a questo problema è stata anche derivata, dallo strato di pazienti ultrasessantacinquenni della popolazione Europea del progetto SCORE, una carta di rischio per soggetti anziani, (SCORE OP), in cui i parametri della funzione sono stati ricalcolati in modo specifico (8).

In effetti l'impatto dei principali fattori come reali determinanti del rischio cardiovascolare in pazienti anziani è stato messo in dubbio da alcune evidenze della letteratura, che in alcune situazioni hanno documentato una curva “J-shaped” per alcune di queste variabili (colesterolemia, pressione sistolica). Per quanto riguarda la colesterolemia è ragionevole pensare che il contributo al rischio cardiovascolare sia ridotto nell'età avanzata, ma solamente in termini relativi, mentre l'apporto in valore assoluto sia mantenuto, come dimostrato anche da studi clinici di intervento (vedi dopo). Inoltre, non sono disponibili evidenze certe per la popolazione grande anziana (oltre gli 80 anni).

Aspetti terapeutici

La prevenzione dei fenomeni associati all'invecchiamento a livello vascolare e il trattamento delle complicanze si basano sul trattamento dei principali fattori di rischio. La corretta gestione dell'ipertensione arteriosa sistolica, del diabete mellito e

dell'ipercolesterolemia, anche prima del raggiungimento dell'età geriatrica, rappresenta sicuramente un'arma importante (13), così come l'uso di antiaggreganti piastrinici quando indicato.

L'adozione di corrette norme di stile di vita (dieta equilibrata con limitazione di grassi saturi, sale e zuccheri semplici, attività fisica regolare, abolizione del fumo) è fondamentale anche se dobbiamo ricordare che nelle persone anziane l'adesione può essere difficile per ragioni oggettive, quali limitazioni motorie o problemi nell'alimentazione.

La terapia farmacologica si avvale dei farmaci abitualmente utilizzati, ponendo particolare attenzione verso le possibili reazioni avverse, più comuni nella popolazione anziana, sicuramente più vulnerabile a causa delle alterazioni farmacocinetiche e della minore efficienza dei meccanismi di compenso omeostatico. È quindi necessaria estrema cautela per evitare l'insorgenza di ipotensione ortostatica o di ipoglicemia; per evitare abbassamenti eccessivi della pressione arteriosa i farmaci (solitamente diuretici tiazidici, farmaci attivi sul RAAS, calcio-antagonisti diidropiridinici) dovranno essere utilizzati a dosi basse e con incrementi graduali, limitando per quanto possibile la polifarmacoterapia. Allo stesso modo, è raccomandabile evitare i farmaci ipoglicemizzanti quali i secretagoghi, ed usare l'insulina con estrema cautela.

Per quanto riguarda la gestione dell'ipercolesterolemia, la terapia con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) ha documentato una indubbia efficacia di prevenzione cardiovascolare anche nella popolazione anziana; tuttavia tale efficacia deve essere attentamente bilanciata con la possibile insorgenza di reazioni avverse, soprattutto a livello muscolare. Le linee guida riguardo alla decisione di intraprendere terapia con statine sono relativamente limi-

tate, ma appare ragionevole un approccio che tenga in considerazione sia la stima del rischio cardiovascolare (vedi paragrafo precedente) che la condizione di fragilità del paziente anziano (8, 13). A questo proposito può avere un ruolo l'uso di ezetimibe, anche allo scopo di limitare il dosaggio della statina. I dati con inibitori di PCSK9 (alirocumab, evolocumab) sono limitati ma sembrano incoraggianti.

Riguardo alla componente infiammatoria della aterogenesi, precedentemente accennata, sono estremamente stimolanti i dati che mostrano una prevenzione cardiovascolare utilizzando antagonisti di IL-1 beta, pur in assenza di modificazioni dei livelli colesterolemici. Va sottolineato tuttavia che non sono disponibili dati specifici per la popolazione anziana.

Conclusioni

Il progressivo invecchiamento della popolazione pone sfide importanti in un'ottica di sostenibilità socio-sanitaria. Prevenire e curare l'aterosclerosi e le sue complicanze rappresenta una priorità assoluta per garantire un mantenimento di una adeguata qualità di vita anche nelle fasce di età più avanzata. Nelle ultime decadi si sono approfondite le conoscenze sulla fisiopatologia dell'invecchiamento delle arterie, sottolineando il ruolo, oltre che dei fattori di rischio classici, dei fenomeni di senescenza vascolare e dell'infiammazione ("inflammageing"); i meccanismi molecolari sottostanti sono stati in parte chiariti. In attesa che queste interessanti acquisizioni scientifiche possano avere ricadute più dirette sulla gestione clinica, gli strumenti disponibili sono rappresentati da una adeguata valutazione del rischio cardiovascolare e dal trattamento integrato dei fattori di rischio, ponendo sempre grande attenzione verso i profili di fragilità e complessità del

singolo paziente al fine di ottimizzare il bilancio fra efficacia clinica e rischio di reazioni avverse.

Bibliografia e Sitografia

1. <https://population.un.org/wpp/Download/Standard> (last accessed: December 22, 2020).
2. Schoeni FR, Ofstedal MB. Key themes in research on the demography aging. *Demography*. 2010; 47: S5-S15.
3. OECD (2019). Working Better with Age. Ageing and Employment Policies. OECD Publishing. Paris, <https://doi.org/10.1787/c4d4f66a-en>.
4. Fara GM, D'Alessandro D. L'invecchiamento della popolazione: riflessi sulla soddisfazione delle esigenze socio-assistenziali. *Techne*. 2015; 09: 21-26.
5. <http://demo.istat.it/> (last accessed: 22.12.2020).
6. World Health Organization. The uses of epidemiology in the study of the elderly: Report of a WHO Scientific Group on the Epidemiology of Aging. Geneva: WHO, 1984 (Technical Report Series 706).
7. OECD/European Union (2018). Healthy life expectancy at birth and at age 65, in Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing. Paris/European Union. Brussels.
8. Bertolotti M, Lancellotti G, Mussi C. Management of high cholesterol levels in older people. *Geriatr Gerontol Int*. 2019; 19: 375-383.
9. Bertolotti M, Mussi C, Pellegrini E, et al. Age-associated alterations in cholesterol homeostasis: evidence from a cross-sectional study in a Northern Italy population. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 425-432.
10. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res*. 2012; 111: 245-259.
11. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18: 58-68.
12. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15: 505-522.
13. Volpe M, Battistoni A, Gallo G, et al. Writing Committee; Scientific Societies. Executive Summary of the 2018 Joint Consensus Document on Cardiovascular Disease Prevention in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018; 25: 327-341.