



Fattori di rischio cardiovascolari e metabolici nei centenari

di MARIO BARBAGALLO e LIGIA J. DOMINGUEZ
*Cattedra e U.O. di Geriatria; Dipartimento
di Medicina Interna e Specialistica (DIMIS)
Università degli Studi di Palermo*

Diversi studi hanno dimostrato che i centenari hanno profili migliori di rischio cardiovascolare e metabolici rispetto ai soggetti più giovani. Alcuni studi hanno evidenziato che le malattie cardiovascolari e metaboliche (ipertensione, diabete, insulino-resistenza, ipercolesterolemia, angina e infarto del miocardio) sono meno comuni nei centenari rispetto a persone di età tra i 70 e gli 80 anni. Al fine di spiegare questa evidenza, c'è un numero crescente d'ipotesi che considerano che l'eccezionale longevità dei centenari possa essere spiegata da una combinazione di fattori genetici ed ambientali legati allo stile di vita. L'importanza del contributo genetico è dimostrata dal basso rischio cardiovascolare nei figli e nipoti dei centenari e dalla minore prevalenza di malattie cardiovascolari e metaboliche in questa popolazione rispetto ai loro coniugi o rispetto ai soggetti della stessa età senza genitori centenari. Un altro vantaggio nella prole dei centenari sembra essere un ritardo nell'insorgenza di malattie cardiovascolari, rispetto ai controlli di pari età e sesso.

1. Introduzione

Tra la popolazione più anziana, i centenari possono essere considerati il miglior esempio di invecchiamento cardiovascolare di successo. La capacità di evitare, ritardare o limitare i danni cardiovascolari associati a malattie legate all'invecchiamento sono stati proposti come uno dei meccanismi che possono aiutare a spiegare l'invecchiamento di successo dei centenari. In particolare, è stata osservata nei centenari una minore incidenza di malattie cardiovascolari, che rappresentano invece la più frequente causa di morte in età meno anziana (70-80 anni) (Galioto et al., 2008). In uno studio su 93 centenari veterani americani, questi avevano una mino-

re prevalenza di ipertensione, angina o infarto del miocardio e diabete rispetto ai veterani di età tra 85-99 anni (Selim et al., 2005).

L'esame dei certificati di morte ha mostrato una ridotta frequenza di diabete e infarto miocardico come cause di morte nei centenari in contrasto con il concetto accettato che l'aterosclerosi e l'insufficienza cardiaca congestizia aumentano di frequenza con l'età (Gessert et al., 2002). Questi risultati suggeriscono che i centenari sembrano "sopravvivere" ai fattori di rischio cardiovascolare per molte delle condizioni che sono causa frequente di morte all'età di 70, 80 o 90 anni. In uno studio condotto su centenari sani di Okinawa in Giappone, la "pulse wave velocity" (indice di flessibilità della parete arteriosa) era bassa e paragonabile a quella osservata in età più giovane (Suzuki et al., 2001). Anche i profili lipidici sono stati documentati essere più favorevoli in popolazioni di centenari (Barter, 2004).

I vantaggi del profilo di rischio cardiovascolare favorevole nei centenari sembra essere trasmessa ai loro discendenti, che presentano profili di rischio cardiovascolare migliore rispetto a persone della stessa età, ma senza parenti centenari (Perls e Terry, 2003). Questo dato supporta l'esistenza di fattori genetici nella genesi dell'arteriosclerosi e delle sue complicanze. Inoltre, un profilo antiossidante più favorevole è stato riscontrato nei centenari (Fletcher et al., 2003), a supporto del ruolo dello stress ossidativo nell'invecchiamento cardiovascolare (Chung et al., 2001). Insieme con un profilo genetico favorevole, l'altro aspetto fondamentale che sembra essere presente nella maggior parte dei centenari è che hanno condotto una vita sana (Perls e Terry, 2003). Infatti, numerosi studi hanno documentato che i centenari hanno quasi sempre seguito una serie di "buone abitudini" di vita fin dalla età più giovane, tra le quali le più importanti sembrano essere una alimentazione parca (restrizione calorica), la assenza di storia di fumo, la moderata assunzione di alcol, l'abbondante assunzione di verdure ricche di sostanze antiossidanti e lo svolgimento regolare di una attività fisica moderata. Tutti questi fattori sembrano correlare positivamente con il raggiungimento della longevità in individui geneticamente predisposti (Perls e Terry, 2003).

2. Ipertensione arteriosa

La ipertensione, un problema molto comune nelle persone anziane, rappresenta il fattore di rischio di morbilità e mortalità più frequente per malattie cardiovascolari e cerebrovascolari (Chobanian et al., 2003, Barbagallo

et al., 2002). È interessante notare che, anche se non ci sono dati definitivi sull'ipertensione nei centenari, i dati disponibili suggeriscono che l'ipertensione sembra essere meno diffusa nei centenari rispetto ai più giovani, in contrasto con l'aumento dei valori di pressione arteriosa con l'età. In uno studio italiano su 73 centenari della Calabria, solo 14 centenari (19,2%) erano ipertesi. Gli autori hanno sottolineato il possibile ruolo dei determinanti genetici, ma soprattutto delle abitudini di vita e dietetiche dei 73 centenari studiati (Gareri et al., 1996). Anche se non si può escludere che l'essere centenario si accompagni ad una diminuzione della pressione arteriosa, sembra più ragionevole pensare che un profilo genetico favorevole e/o uno stile di vita sano che proteggono dall'aumento della pressione arteriosa proteggano anche da una prematura morte cardiovascolare.

Bertinieri et al., hanno misurato la pressione arteriosa delle 24 ore in un gruppo di 16 centenari senza storia o sintomi di malattie cardiovascolari e non trattati in confronto con 20 persone anziane di 80 anni. Nel gruppo dei centenari, i valori di pressione e della frequenza cardiaca delle 24-h erano leggermente inferiori rispetto a quelli dei soggetti di 80 anni (Bertinieri et al., 2002).

Un altro studio eseguito in soggetti longevi ha confermato che questi individui avevano una pressione media giornaliera più bassa. Anche i figli e i nipoti dei soggetti longevi avevano una pressione media significativamente inferiore ai soggetti di pari età della popolazione generale (Cugini et al., 1998).

Allo stato attuale, non ci sono dati significativi sul beneficio del trattamento farmacologico per la ipertensione nei centenari. Anche i dati disponibili sugli effetti dell'abbassamento dei lipidi circolanti con la terapia medica nei centenari sono scarsi e contrastanti, come sarà discusso dopo (Beckett et al., 2000).

3. Ipercolesterolemia, obesità ed insulino resistenza

Un alterato profilo lipidico è comune nelle persone over-65 (61% delle donne di età compresa tra 65-74 anni hanno livelli di colesterolo totale >240 mg/dL) (Beckett et al., 2000). Tuttavia, è stato suggerito che dopo i 65 anni, i profili lipidici alterati anche se ancora un fattore di rischio per malattia coronarica, diventano un fattore di rischio meno importante e che dopo i 75 anni scompare il loro valore predittivo. In soggetti molto anziani, vi sono prove che suggeriscono che il colesterolo totale elevato sia

associato con la longevità (Weverling-Rijnsburger et al., 1997, Beckett et al., 2000). È possibile che non tanto i livelli elevati di colesterolo siano direttamente associati alla longevità, ma piuttosto che siano i livelli di colesterolo basso, ad essere associati a mortalità per malattie croniche o malnutrizione. Inoltre, i più bassi livelli di colesterolo nelle popolazioni molto anziane possono essere attribuiti ad una selezione della popolazione per la morte prematura dei soggetti ipercolesterolemici.

I soggetti con dislipidemia ed i soggetti obesi molto raramente raggiungono la vecchiaia estrema (Motta, et al., 1998). I soggetti ultracentenari hanno anche una minore frequenza di insulino resistenza rispetto ai soggetti giovani ed anche rispetto ai soggetti ottantenni (Barbieri M et al, 2008). Un profilo lipidico favorevole nei centenari è stato confermato da altri studi. Uno studio giapponese ha mostrato livelli di colesterolo totale e di colesterolo LDL più bassi nei centenari in confronto con soggetti di controlli settantenni (Suzuki et al., 2001). Uno studio italiano multicentrico ha trovato in questi individui super-longevi, colesterolo e trigliceridi bassi e colesterolo HDL nel limite superiore della norma, compatibile con la longevità e la bassa prevalenza di malattie aterotrombotiche (The Italian Multicentric Study on Centenarians 1998). In particolare il colesterolo HDL sembra essere direttamente correlata con la longevità cardiovascolare.

4. Malattie cardiovascolari nei discendenti dei centenari

L'eredità della capacità di sopravvivere al rischio cardiovascolare sembra essere presente anche nella prole dei centenari. Questi soggetti hanno una riduzione del rischio cardiovascolare età dipendente, ed in particolare per ipertensione, diabete, e scompenso cardiaco e rappresentano un modello per lo studio dell'invecchiamento di successo (Perls e Terry, 2003).

Uno studio trasversale ha dimostrato una riduzione del 62% per mortalità da qualsiasi causa e una mortalità per malattia coronarica dell'85% inferiore nella prole dei centenari (Terry et al., 2004a). I figli di genitori longevi hanno una incidenza significativamente più bassa di ipertensione (-23%), diabete mellito (-50%), malattia coronarica (-60%) rispetto a gruppi di controllo della stessa età (Atzmon et al., 2004). Il New England Centenarian study ha dimostrato che i figli dei centenari hanno una prevalenza del 56% minore per malattie cardiache, del 66% minore di ipertensione e del 59% minore per prevalenza di diabete (Terry et al., 2003).

Anche la età media di esordio per malattia coronarica, ipertensione, diabete e ictus, era significativamente ritardata nei figli dei centenari di 5, 2, 8,5 e 8,5 anni, rispettivamente, in confronto con i soggetti di controlli (Terry et al., 2004b).

5. Infiammazione, stress ossidativo, malattia cardiovascolare e longevità

L'importanza dei fattori genetici che favoriscono la longevità è sottolineato dal fatto che i fratelli dei centenari hanno una alta probabilità di diventare centenari essi stessi. L'incidenza di aterosclerosi è legata alla presenza di uno stato pro-infiammatorio (Viles-Gonzalez et al., 2006). Il collegamento tra l'infiammazione, fattori genetici e l'aterosclerosi, è stato dimostrato. In uno studio che ha coinvolto 126 centenari, le concentrazioni più alte di TNF-alfa sono state associate con la presenza di malattia di Alzheimer e di aterosclerosi generalizzata (Bruunsgaard et al., 1999). Gli stessi autori hanno dimostrato una correlazione diretta tra livelli elevati di TNF-alfa e mortalità in centenari uomini e donne che suggerisce che il TNF-alfa sia un indicatore prognostico indipendente per mortalità nei centenari e un possibile marcatore della fragilità nei soggetti molto anziani (Bruunsgaard et al., 2003).

Numerosi studi hanno dimostrato che lo stress ossidativo è causa di una serie di alterazioni progressive ed irreversibili della parete arteriosa (disfunzione endoteliale ed ispessimento intima-media) che promuovono l'infiammazione e lo sviluppo dell'aterosclerosi. Per combattere gli effetti nocivi dei radicali liberi dell'ossigeno, gli enzimi antiossidanti svolgono un ruolo essenziale. In uno studio giapponese, in cui è stato misurato il livello dei perossidi lipidici (uno dei principali sottoprodotti dei radicali liberi) in centenari ed in controlli settantenni, è stato riscontrato che i livelli di perossidi lipidici erano significativamente più bassi nei centenari rispetto ai controlli (Suzuki et al., 2001). Uno studio danese eseguito su 41 centenari ha valutato l'attività antiossidante degli enzimi superossido dismutasi, glutatione perossidasi, catalasi e glutatione reduttasi negli eritrociti. Nei centenari l'attività della superossido dismutasi era ridotta, suggerendo un calo della domanda a basso tasso metabolico e del consumo di ossigeno. Al contrario, nei centenari è stata osservata un'elevata attività della glutatione reduttasi, rispetto ai controlli più giovani (Andersen et al., 1998).

6. *Stile di vita, malattia cardiovascolare e longevità*

Attualmente, vi è crescente evidenza che alcuni fattori modificabili contribuiscono alla possibilità che un individuo con predisposizione genetica favorevole possa raggiungere la estrema longevità. L'evidenza dimostra che è possibile migliorare l'invecchiamento cardiovascolare e la qualità della vita delle persone anziane seguendo alcune regole inerenti allo stile di vita (dieta, attività fisica, assenza di fumo) (Perls e Terry, 2003). La maggior parte dei centenari ha seguito uno stile di vita sano in materia di dieta, attività fisica e fumo e sono forse il miglior esempio dell'influenza dei fattori di stile di vita sulle malattie cardiovascolari e sulla longevità.

Diversi studi hanno studiato le abitudini nutrizionali nei centenari. La regione giapponese di Okinawa ha una delle più alte concentrazioni del mondo di centenari, con la speranza di vita più lunga di qualsiasi altro luogo del mondo. Gli anziani di Okinawa hanno migliori profili di rischio cardiovascolare (vale a dire, basso colesterolo, bassi livelli di omocisteina) rispetto ad altri paesi occidentali e l'ipertensione arteriosa è stata trovata solo nel 1,5% dei soggetti centenari apparentemente sani. La maggior parte delle persone in questa popolazione non ha mai sviluppato un gusto per il sale e, forse in relazione a questo, i tassi di cardiopatie e di ictus sono molto inferiori rispetto alla media giapponese (Suzuki et al., 2001). Questa popolazione ha infatti una riduzione del rischio per malattia coronarica (fino a 80% inferiore a popolazioni occidentali).

La protezione cardiovascolare dei centenari di Okinawa sembra essere legata al loro eccezionalmente sano stile di vita che comprende una dieta a basso contenuto calorico, con abbondanza di consumo di pesce e verdure e bassissimo contenuto di grasso e di sale, accompagnata da un regolare esercizio fisico, un uso moderato dell'alcool, assenza di fumo e un basso stress psico-spirituale (Suzuki et al., 2001). Gli anziani di Okinawa sono magri (indice di massa corporea media di 18-22 Kg/m²), hanno una dieta a contenuto calorico basso, basata su carboidrati complessi non raffinati, anche per una cultura nota come "hara hachi bu", cioè, l'abitudine di mangiare fino a quando essi sono pieni solo all'80%.

Non solo il basso apporto calorico può diminuire la produzione di radicali liberi, ma anche il consumo di antiossidanti con la dieta può combattere lo stress ossidativo. Numerosi studi hanno dimostrato tale pattern anche nella dieta mediterranea, caratterizzata da cibo particolarmente ricco di antiossidanti (olio d'oliva, verdure fresche, frutta, vino in quantità moderata), che è anch'essa associata ad una ridotta mortalità cardiova-

scolare (Trichopoulou et al., 2005, Trichopoulou e Critselis, 2004, Rimm et al., 2004, Trichopoulou et al., 2003, Hu et al., 2003, Kris-Etherton et al., 2001) e con un basso rischio di dislipidemia (Polychronopoulos et al., 2005).

7. Conclusioni

I centenari rappresentano il miglior esempio di invecchiamento cardiovascolare di successo. Per definizione, i centenari sono stati in grado di evitare eventi cardiovascolari fatali in età più giovane. I fattori genetici e ambientali interagiscono fra di loro ed entrambi sono responsabili del migliore profilo cardiovascolare osservato nei centenari. Il minore rischio cardiovascolare nei fratelli, figli e nipoti dei centenari è prova dell'importanza dei determinanti genetici della longevità cardiovascolare. Numerosi studi in diverse popolazioni confermano la importanza fondamentale di mantenere uno stile di vita sano per tutta la vita per raggiungere la longevità estrema dei centenari.

BIBLIOGRAFIA

- Andersen, H.R., Jeune, B., Nybo, H., Nielsen, J.B., Andersen-Ranberg, K., Grandjean, P., 1998. Low activity of superoxide dismutase and high activity of glutathione reductase in erythrocytes from centenarians. *Age Ageing*. 27, 643-648.
- Atzmon, G., Schechter, C., Greiner, W., Davidson, D., Rennert, G., Barzilai, N., 2004. Clinical phenotype of families with longevity. *J. Am. Geriatr. Soc.* 52, 274-277.
- Barbagallo, M., Dominguez, L.J., Galioto, A., Ferlisi, A., Pineo, A., Giordano, M., Busardò, A., Malfa, L., Cani, C., Putignano, E., Di Sciacca, A., 2002. Ipertensione arteriosa come fattore di rischio di disabilità nell'anziano. *Giornale di Gerontologia*. 50, 276-281.
- Barbieri M, Gambardella A, Paolisso G, Varricchio M, 2008, Metabolic aspects of the extreme longevity. *Experimental Gerontology* 43, 74-78
- Barter, P., 2004. HDL: a recipe for longevity. *Atheroscler.* 5 (Suppl), 25-31.
- Beckett, N., Nunes, M., Bulpitt, C., 2000. Is it advantageous to lower cholesterol in the elderly hypertensive? *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 14, 397-405.
- Bertinieri, G., Grassi, G., Rossi, P., Meloni, A., Campa, M., Annoni, G., Vergani, C., Mancia, G., 2002. 24-hour blood pressure profile in centenarians. *J. Hypertens.* 20, 1765-1769.

- Bruunsgaard, H., Andersen-Ranberg, K., Jeune, B., Pedersen, A.N., Skinhoj, P., Pedersen, B.K., 1999. A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 54, M357-M364.
- Bruunsgaard, H., Andersen-Ranberg, K., Hjelmborg, J.B., Pedersen, B.K., Jeune, B., 2003. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians. *Am. J. Med.* 115, 278-283.
- Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, et al, 2003. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 42: 1206-1252.
- Chung, H.Y., Kim, H.J., Kim, J.W., Yu, B.P., 2001. The inflammation hypothesis of aging: molecular modulation by calorie restriction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 928, 327-335.
- Cugini, P., Sepe, F.A., Leone G, Pelosio, A., Zannella, F.P., Di Fonzo, F., Zannella, P., Pannozzo, G., Caparrelli, T., Bradi, R., Zannella, A., 1998. Lower 24-h blood pressure regimen in subjects with a familial genealogy of longevity. *Clin. Ter.* 149, 419-423.
- Fletcher, A.E., Breeze, E., Shetty, P.S., 2003. Antioxidant vitamins and mortality in older persons: findings from the nutrition add-on study to the Medical Research Council Trial of Assessment and Management of Older People in the Community. *Am. J. Clin. Nutr.* 78, 999-1010.
- Galioto A, Dominguez LJ, Pineo A, Ferlisi A, Putignano E, Belvedere M, Costanza G, Barbagallo M. Cardiovascular risk factors in centenarians, 2008, *Experimental Gerontology* 43, 106-113
- Gareri, P., Lacava, R., Rossi, M.G., Iorio, C., Galasso, M.A., Pansini, L., Curti, A., Mercurio, M., Olivo, D., Mattace, R., 1996. Hypertension in a group of centenarians. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 5, 373-376.
- Gessert, C.E., Elliot, B.A., Haller, I.V., 2002. Dying of old age: an examination of death certificates of Minnesota centenarians. *J. Am. Geriatr. Soc.* 50, 1561-1565.
- Hu, F.B., 2003. The Mediterranean diet and mortality—olive oil and beyond. *N. Engl. J. Med.* 348, 2595-2596.
- Kris-Etherton, P., Eckel, R.H., Howard, B.V., St Jeor, S. and Bazzarre, T.L., 2001. AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation* 103, 1823-1825.
- Motta, L., Rapisarda, R., Sangiorgi, G., Recepto, G., Tomasello, F.B. for the participant in the multicentric study on centenarians, 1998. Update on Italian Centenarians: Italian Multicentric Study on Centenarians, in: Barbagallo, M., Licata, G., Sowers, J.R. (Eds.), *Recent Advances in Geriatrics*, Plenum Press, New York and London, pp. 273-278.
- Perls, T., Terry, D., 2003. Understanding the determinants of exceptional longevity. *Ann. Intern. Med.* 139, 445-449.
- Polychronopoulos, E., Panagiotakos, D.B., Polystipioti, A., 2005. Diet, lifestyle factors and

- hypercholesterolemia in elderly men and women from Cyprus. *Lipids. Health. Dis.* 6, 4-17.
- Rimm, E.B., Stampfer, M.J., 2004. Diet, lifestyle, and longevity—the next steps? *J.A.M.A.* 292, 1490-1492.
- Selim, A.J., Fincke, G., Berlowitz, D.R., Miller, D.R., Qian, S.X., Lee, A., Cong, Z., Rogers, W., Selim, B.J., Ren, X.S., Spiro, A.3rd., Kazis, L.E., 2005. Comprehensive health status assessment of centenarians: results from the 1999 large health survey of veteran enrollees. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 60 , 515-519.
- Suzuki, M., Wilcox, B.J., Wilcox, C.D, 2001. Implications from and for food cultures for cardiovascular disease: longevity. *Asia. Pacific. J. Clin. Nutr.* 10, 165-171.
- Terry, D.F., Wilcox, M., McCormick, M.A., Lawler, E., Perls, T.T., 2003. Cardiovascular advantages among the offspring of centenarians. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 58, M425-M431.
- Terry, D.F., Wilcox, M.A., McCormick, M.A., Pennington, J.Y., Schoenhofen, E.A., Andersen, S.L., Perls, T.T., 2004a. Lower all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in centenarians' offspring. *J. Am .Geriatr. Soc.* 52, 2074-2076.
- Terry, D.F., 2004b. Cardiovascular disease delay in centenarian offspring. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 59, 385-389.
- The Italian Multicentric Study on Centenarians, 1998. *Arch. Gerontol. Geriatrics.* 27, 67-74.
- Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C. and Trichopoulos, D., 2003. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N. Engl. J. Med.* 348, 2599-2608.
- Trichopoulou, A., Critselis, E., 2004. Mediterranean diet and longevity. *Eur. J. Cancer Prev.* 13, 453-456.
- Trichopoulou, A., Orfanos P., Norat, et al, 2005. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *B.M.J.* 330, 991-997.
- Viles-Gonzalez, J.F., Fuster, V., Badimon, J.J., 2006. Links between inflammation and thrombogenicity in atherosclerosis. *Curr. Mol. Med.* 6:489-499.
- Weverling-Rijnsburger, A.W., Blauw, G.J., Lagaay, A.M., Knook, D.L., Meinders, A.E., Westendorp, R.G., 1997. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet.* 350, 1119-1123.