

25 *Anni*
LA DOMUS
MEDICA
DEL TERZO
MILLENNIO

L'AMBULATORIO **MEDICO**

ANNO XXV - periodico di informazione scientifica a diffusione mirata

75

IN QUESTO ESTRATTO

■ **Diagnostica
clinico-strumentale
nella Medicina
della Longevità**

ESTRATTO

dal periodico quadrimestrale "L'Ambulatorio Medico".
SE NON RICEVI LA RIVISTA puoi abbonarti GRATUITAMENTE:
VALET: Tel 051 63.88.334
www.ambulatoriomedico.eu • info@valet.it • www.valet.it



Dr. Attilio Cavezzi

Specialista in Chirurgia Vascolare - San Benedetto del Tronto (AP)

Docente CPMA-VALET

con Simone Cameli, Sara Cavezzi e Roberto Colucci

Eurocenter Venalinfa - San Benedetto del Tronto (AP)

DIAGNOSTICA CLINICO-STRUMENTALE NELLA MEDICINA DELLA LONGEVITÀ

*Un insieme di dati anamnestici, clinici e strumentali
di fondamentale importanza
per ottimizzare l'approccio terapeutico anti-aging*

Nel contesto della medicina moderna, la longevità sana non rappresenta più soltanto un'aspirazione generica, bensì un obiettivo clinico misurabile, perseguibile mediante un approccio diagnostico integrato, sistemico e predittivo. L'invecchiamento biologico, sebbene intrinsecamente legato al tempo cronologico, può procedere con velocità differenti nei vari individui, a seconda della predisposizione genetica e soprattutto della fenomenologia epigenetica che interagisce con il singolo individuo nel corso della sua vita. Sono infatti alimentazione, stile di vita (sonno, attività fisica ed esposizione alla luce solare in primis), stato psico-sociale, gestione dello stress cronico e relativa resilienza psico-fisica (tipici del paradigma psiconeurobiologico), ed esposizione ad inquinanti a condizionare in modo preponderante i processi di senescenza cellulare.

In questo scenario, il concetto emergente dell'inflammaging si impone come chiave interpretativa essenziale per modulare l'approccio diagnostico; come delineato da Franceschi e Campisi [1], l'inflammaging descrive un persistente stato infiammatorio cellulare di basso grado che accompagna l'invecchiamento, caratterizzato da una produzione continua ma contenuta di citochine pro-infiammatorie, chemiochine e altri mediatori molecolari. Questa risposta infiammatoria, apparentemente paradossale per un sistema immunitario in declino funzionale, si rivela un importante mediatore di patologie, agendo come substrato fisiopatologico comune alle molteplici malattie croniche degenerative (diabesità, patologie cardio-cerebrovascolari, neurodegenerazioni, neoplasie, malattie autoimmunitarie, ecc.) e ai fenomeni degenerativi dell'invecchiamento quali, ad esempio, sarcopenia e disabilità.

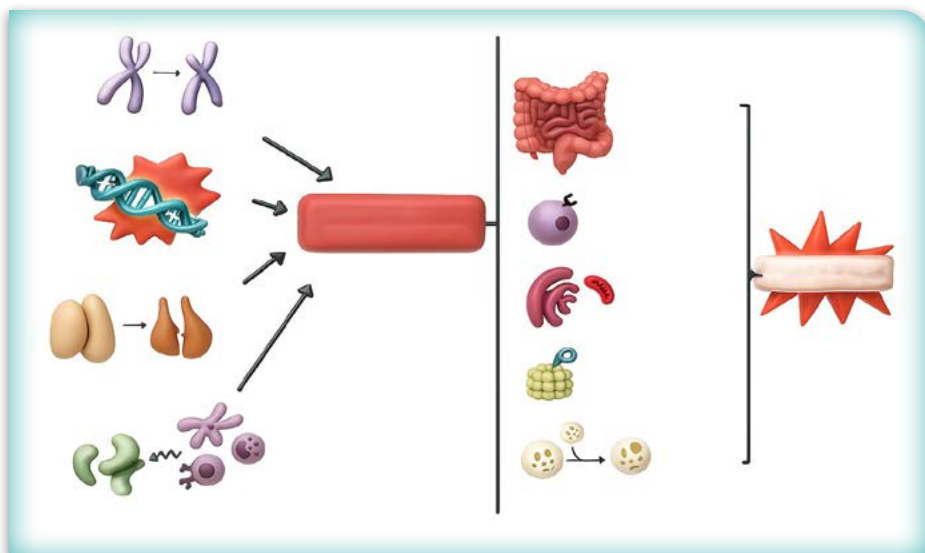
I PROCESSI DEGENERATIVI PIÙ COMUNI

Tra i processi degenerativi tipici della senescenza cellulare, che sono quindi alla base dell'inflammaging, quelli più congruamente indagabili nella medicina della longevità con metodiche diagnostiche clinico-strumentali sono: la degenerazione mitocondriale, lo stress ossidativo, il dismetabolismo glicidico-insulinico (e relativa glicazione dei tessuti) e lipidico, l'endocrino/immuno-senescenza, lo squilibrio del microbiota, l'iperattivazione dell'asse dello stress e lo stato della resilienza psico-fisica del soggetto, i processi metilativi e quelli legati ai "danni" di DNA e RNA. L'approccio clinico iniziale si basa sulla classica raccolta di dati anamnestici, fra cui molto importanti quelli riguardanti l'alimentazione e lo stile di vita, includendo fumo e sonno in primis; l'anamnesi patologica mira a conoscere le malattie pregresse e gli interventi chirurgici eseguiti, nonché le malattie croniche degenerative in essere e quella farmacologica risulta fondamentale nell'ottica dell'eccesso di assunzione di farmaci (soprattutto negli ultra-settantenni), farmaci spesso carichi di effetti collaterali. Si

è soliti poi affiancare in casi selettivi un questionario psico-fisico generale (quale lo *short-form 12*), soprattutto per monitorare gli interventi terapeutici. I dati clinico-strumentali principali a un primo approccio sono rappresentati da altezza e peso (e indice di massa corporea) che, se eccessivamente elevato o ridotto, correla moltissimo con la mortalità, come da molteplici studi epidemiologici, circonferenze corporee (addominale in primis per il suo alto valore predittivo in termini di mortalità), pressione arteriosa e frequenza cardiaca, nonché saturimetria periferica.

Tra gli esami strumentali, spiccano per importanza quelli bioumorali, che mirano a una valutazione generale ematica (emocromo), del metabolismo (profilo lipidico-glicidico) e della funzionalità epato-renale, nonché gli indici di flogosi sistemici, su tutti PCR, VES e ferritina.

Circa il metabolismo glicidico, risulta di fondamentale importanza l'emoglobina glicata (molto più affidabile della glicemia) e l'insulinemia basale (quando indicato aggiungendo la curva da carico glicemica/insulinemica). Oltre ai tradizionali parametri lipidici, alcuni marcatori più specifici e predit-



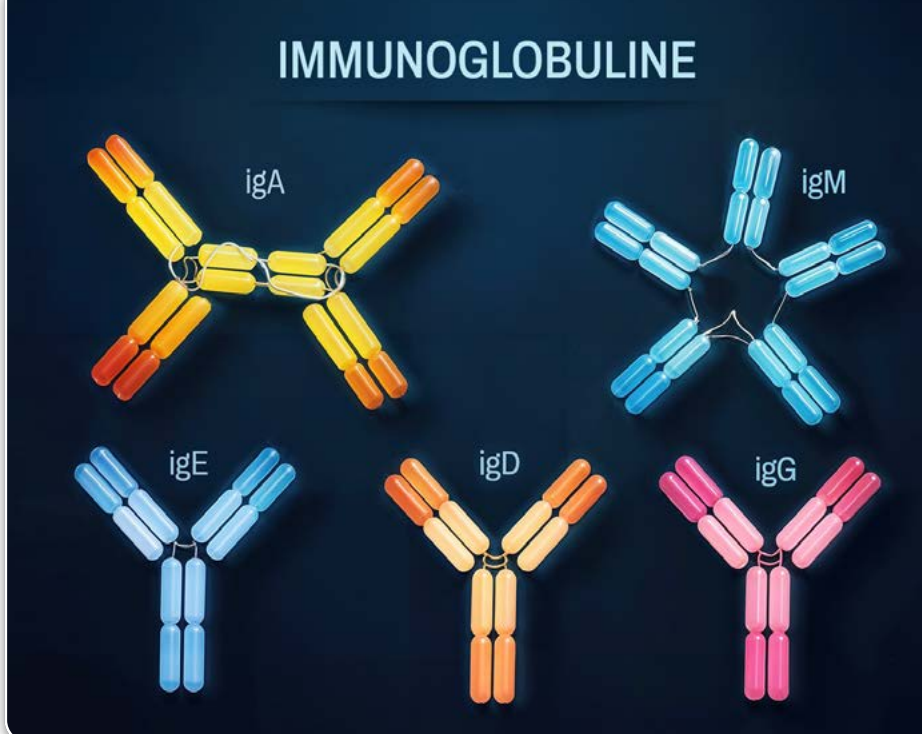
tivi riflettono meglio la qualità delle particelle lipidiche e la loro interazione con l'endotelio. Uno di questi è il rapporto trigliceridi/HDL, che ha dimostrato un'elevata capacità predittiva di insulino-resistenza (al pari dei test di cui sopra), disfunzione endoteliale e sindrome metabolica, tutti fattori acceleranti l'invecchiamento biologico. Valori elevati di questo rapporto sono stati associati a un aumentato rischio di aterosclerosi subclinica e correlano con un'aumentata presenza di LDL piccole e dense che tendono a ossidarsi (le LDL ossidate), particolarmente aterogene [2] e anch'esse dosabili in laboratori specifici.

IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Anche la determinazione della Lipoproteina(a), geneticamente determinata e altamente aterotrombotica, gioca un ruolo cruciale in casi specifici: livelli elevati sono associati infatti a un rischio maggiore di infiammazione endoteliale, stenosi aortica e infarto del miocardio prematuro, indipendentemente da altri parametri lipidici [3]. Un ulteriore affinamento diagnostico si ottiene mediante il dosaggio delle Apolipoproteine B (ApoB), rappresentante diretto del numero di particelle aterogene circolanti che indicano un rischio cardiovascolare aumentato significativamente [4]. Infine, l'ossidazione delle LDL costituisce un evento chiave nella patogenesi dell'aterosclerosi. Le LDL ossidate attivano le cellule endoteliali, promuovono la formazione delle cellule schiumose, innescando una cascata infiammatoria che accelera il deterioramento cardiovascolare.

La combinazione di questi indici poco conosciuti risulta così molto più utile in ambito di medicina preventiva cardiovascolare, già in fase preclinica [5].

Tra gli esami bioumorali più interessanti ricordiamo i markers dello stress ossidativo (D-ROM su tutti) e della metilazione (omocisteinemia in primis), unitamente ad altri esami quali vitamina D, cortisolo salivare mattutino e pre-cena quale marker ottimale della gestione dello stress cronico, con eventuale dosaggio di prolattina in casi specifici di squilibrio evidente del sistema psiconeurobiologico (o psiconeuroendocrinoimmunitario - PNEI). Data l'importanza della funzionalità mitocondriale, ricordiamo accanto



ai d-ROMs il lattato venoso basale, così come tra i test di secondo livello riveste una sua importanza il rapporto omega 6/omega 3, oggi ben lontano dal valore ideale di 3 a 1 a causa dell'abbondanza dei cibi e dei fattori generalmente pro-infiammatori nella vita quotidiana. Infine giova ricordare quanto sia importante conoscere lo stato del microbioma e l'eventualità di una sindrome dell'intestino permeabile (molto più frequente di quanto si pensi), per cui sono consigliabili in molti pazienti esami quali il test disbiosi, la calprotectina fecale e il test della zonulina sierica (o fecale).

L'ANALISI DELL'IMMUNITÀ

Un discorso specifico è poi rappresentato dalle indagini bioumorali di secondo livello per il quadro disimmunitario-infiammatorio sistemico. Le disimmunità sono oggettivamente in aumento, per l'influsso di vaccinazioni e squilibri metabolico-comportamentali ed inquinanti vari, ragion per cui risulta spesso necessario conoscere il valore di immunoglobuline, ANA, ENA e C3 e C4. Più specificamente, è possibile anche eseguire un'analisi delle interleuchine, cellule NK, linfociti T e parametri vitaminico-ormonali (es. vitamina D, DHEA-S), insieme all'attività del sistema del complemento, fondamentale nell'immunità innata [6]; il tutto porta di fatto a definire meglio un profilo di immunosenescenza utile per mirare poi interventi personalizzati e per il monitoraggio del rischio infiammatorio cronico e vascolare.

La interleuchina-6 (IL-6) e il tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) rappresentano citochine centrali nel processo di inflamming.

A questo proposito, studi osservazionali e meta-analitici dimostrano in modo consistente che livelli elevati di IL-6 e TNF-α sono associati non solo a declino della forza muscolare e di funzionalità multi-organo, ma anche a un aumento del rischio di mortalità in popolazioni anziane [7].

INDAGINI STRUMENTALI

In ambito di medicina della longevità si utilizzano poi molteplici indagini strumentali, ciascuna con un suo significato specifico, di cui abbiamo già in parte discusso in un articolo in questa rivista [8]; lo studio del sistema nervoso autonomo (SNA) sta assumendo sempre più un ruolo fondamentale, data l'importanza della resilienza psico-fisica per la longevità umana, e quindi del disequilibrio del sistema PNEI alla base di molteplici malattie croniche e di un invecchiamento non in salute. Il test dell'analisi della variabilità della frequenza cardiaca (*heart rate variability* in inglese, HRV) risulta così di fondamentale ausilio in moltissimi pazienti affetti da patologie croniche degenerative o interessati a una vita longeva e nel benessere psico-fisico.

L'esame HRV analizza l'equilibrio tra tono simpatico e parasimpatico, e la variabilità della frequenza cardiaca risulta significativamente ridotta nei soggetti anziani fragili e in coloro che presentano elevati livelli di inflamming. Molteplici studi hanno dimostrato che una bassa HRV predi-

ce un incremento della mortalità per tutte le cause, oltre a riflettere uno stato di stress cronico e un'alterazione della resilienza psico-fisica. L'analisi dell'HRV diviene così non solo un esame fondamentale per la diagnostica della salute cardiovascolare, ma fornisce dati estremamente affidabili per il monitoraggio dell'invecchiamento sistemico e di sue eventuali terapie.

La bioimpedenziometria emerge come tecnica diagnostica valida e poco invasiva per l'analisi della massa magra e grassa, del contenuto idrico intra/extra-cellulare (correlato allo stato infiammatorio globale dell'individuo) e della qualità muscolare. In popolazioni geriatriche la bioimpedenziometria si è dimostrata uno strumento affidabile per la diagnosi di sarcopenia, fornendo anche parametri come l'angolo di fase, un indicatore prognostico di integrità cellulare e stato nutrizionale utilissimo per quantificare le condizioni biologiche generali del soggetto e monitorare i pazienti nel tempo [9].

Considerando che la prima causa di mortalità è la patologia cardiovascolare, esami come l'eco-color-Doppler dei vasi arteriosi periferici e una specifica diagnostica clinico-strumentale cardiologica (includente l'ecocardiogramma) dovrebbero completare il flusso diagnostico volto a conoscere lo stato di invecchiamento del soggetto. A livello vascolare, l'ecocolorDoppler costituisce uno strumento fondamentale per la valutazione dell'età arteriosa e della salute endoteliale; la misurazione dello spessore intima-media e di altri parametri, così come l'evidenza di eventuali placche, consentono una stima indiretta ma clinicamente rilevante dell'elasticità vascolare e soprattutto del grado di aterosclerosi.

Il ruolo della visita dermatologica-medica estetica e di procedure investigative strumentali annesse appare comunque interessante per approfondire quegli aspetti diagnostici che caratterizzano l'invecchiamento di cute e mucose, così da poter poi mirare meglio gli interventi terapeutici (integratori, topici, terapie endovenose, terapie biofisiche, ecc.).

L'IMPORTANZA DELLA MCO

È opportuno considerare anche indagini di secondo livello, che approfondiscono ulteriormente il quadro diagnostico. Tra queste, la microscopia in campo oscuro (MCO) rappresenta

uno strumento di interesse crescente, in particolare nell'ambito della valutazione ematica qualitativa mirata allo stato metabolico e di senescenza cellulare del soggetto.

La MCO, sebbene non sostitutiva degli esami ematochimici di routine, si configura come una tecnica di analisi morfo-funzionale in tempo reale del sangue periferico, utile per identificare anomalie nella morfologia eritrocitaria/leucocitaria, tendenze alla coagulazione intravascolare, aggregazione piastrinica precoce e fenomeni di *rouleaux*, che possono riflettere stati infiammatori cronici, disfunzione endoteliale o disbiosi intestinale. La presenza di eritrociti deformati, microaggregati, fibrina non polimerizzata o corpi mobili extracellulari può essere interpretata come indicatore di uno stato di stress ossidativo e infiammazione sistemica, compatibile con il quadro dell'inflammaging [10]. In contesti selezionati, la MCO può fornire indizi diagnostici su ipercoagulabilità subclinica, disidratazione cellulare, alterazioni del metabolismo lipidico e sovraccarico tossinico, contribuendo alla valutazione integrata in ambito di medicina della longevità, anche in ottica di controllo di interventi terapeutici nel tempo.

La MCO si propone dunque come strumento diagnostico complementare, capace di offrire una visione dinamica e "in diretta" del microambiente ematico e delle sue alterazioni precoci, spesso invisibili agli esami standard. La sua capacità di leggere l'interazione tra globuli rossi, piastrine, proteine plasmatiche e metaboliti si sposa perfettamente con il principio informativo della medicina della longevità: più precocemente si identificano i segnali deboli del disordine biologico, più efficacemente si può intervenire con azioni mirate e personalizzate.

In conclusione, la diagnostica nella medicina della longevità si configura oggi come un sofisticato sistema informativo multi-livello, capace di integrare segnali molecolari, cellulari, funzionali, psico-sociali e comportamentali in un'unica cornice clinica. Questa strategia consente di identificare precocemente le traiettorie di declino biologico, di quantificare i rischi personalizzati e di orientare interventi preventivi e terapeutici ad alta specificità, aprendo così la strada a un invecchiamento attivo, resiliente e consapevolmente gestito. ■

RIFERIMENTI

1. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(Suppl 1):S4-S9. doi:10.1093/gerona/glu057.
2. da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR, Lemos P, Chagas AC. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clin Cardiol*. 2008;31(12):552-56. doi:10.1002/clc.20263.
3. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368(6):503-12. doi:10.1056/NEJ-Moa1109034.
4. Sniderman AD, St-Pierre AC, Contin B, Dagenais GR, Després JP, Lamarche B. Concordance/discordance between apolipoprotein B and LDL cholesterol. *JAMA*. 2003;290(7):919-924. doi:10.1001/jama.290.7.919.
5. Holvoet P, Lee DH, Steffes M, Gross M, Jacobs DR Jr. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *JAMA*. 2008;299(19):2287-2293. doi:10.1001/jama.299.19.2287.
6. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*. 2010;11(9):785-97. doi:10.1038/ni.1923.
7. Huang Y, Zhang Y, Deng T, et al. Association between systemic inflammation and sarcopenia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):658. doi:10.1186/s12877-021-02638-y.
8. Cavezzi A, Bianchini M, Colucci, Cavezzi S, Cameli S L'analisi della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) L'ambulatorio Medico, 2025, 73: 48-50 https://issuu.com/ambulatorio-medico/docs/am_gennaio_25.
9. Buch A, Carmeli E, Boker LK, et al. Bioimpedance phase angle predicts functional decline and mortality in older adults. *Nutr Diabetes*. 2022;12(1):1-10. doi:10.1038/s41387-022-00191-5.
10. Bertini G. Microscopia in campo oscuro: implicazioni cliniche e metodologiche nella diagnostica biologica del sangue periferico. *Medicina Biologica*. 2020;44(3):129-38.

