

CAPITOLO 9

Nutrizione e aging

D. Galimberti

Dieta e glicazione

Numerosi studi evidenziano un ruolo importante dei **prodotti finali della glicazione avanzata** (AGE) nella generazione di uno stato di maggiore stress ossidativo e di infiammazione subclinica cronica, che sono, come noto, alla base delle malattie croniche, tra cui quelle metaboliche (ad esempio il diabete), osteoarticolari, cardiovascolari, neurologiche, oncologiche ecc. Oggi, ad esempio, si tende a sostituire la misurazione della glicemia a digiuno con quella dell'emoglobina glicata, indiretta misurazione della tendenza alla glicazione in atto.

L'organismo attua strategie difensive che comportano un innalzamento dell'incremento dell'insulina, così da favorire il consumo glucidico: al **picco glicemico** l'organismo risponde essenzialmente con un **picco insulinemico**, che però determina anche effetti sfavorevoli, quali l'accumulo di grassi nel tessuto adiposo e l'incremento da parte di quest'ultimo, vera pompa ormonale dell'organismo, di molecole proinfiammatorie (ad esempio, le adipochine). Il meccanismo, poi, può "sfiancarsi" e alterarsi, e sfociare via via in un quadro di insulino-resistenza, anticamera della sindrome metabolica e del diabete di tipo 2, a loro volta condizioni pro-aging. Sebbene inizialmente si pensasse che gli AGE potessero formarsi solo per via endogena, come prodotto di alterazioni dell'equilibrio glicemico, oggi esistono molteplici evidenze scientifiche di come gli AGE esogeni, incorporati negli alimenti, costituiscano un importante contributo al pool presente nel corpo. Negli ultimi 10 anni, diversi studi clinici condotti in una grande varietà di condizioni hanno dimostrato che l'applicazione di una dieta a ridotto apporto di AGE (**AGE-restricted diet**) riduce non solo i livelli sistemici di AGE nell'organismo, ma anche i livelli dei marker dello stress ossidativo e dell'infiammazione [1,2].

Il trattamento termico degli alimenti comporta la formazione di vari nuovi composti, tra cui gli AGE stessi, risultato di reazioni di glicazione non enzimatica tra zuccheri riducenti e gruppi amminici liberi delle proteine, peptidi o aminoacidi. A causa dei loro potenziali effetti nocivi, gli AGE alimentari sono anche chiamati **glicotossine**. I dati provenienti da studi sperimentali e studi clinici in volontari sani e in pazienti affetti da malattie selezionate, in cui gli AGE hanno importanza patogenetica (diabete, insufficienza renale cronica ecc.), sottolineano come un'assunzione esagerata di alimenti trasformati termicamente possa esercitare, in vivo, effetti diabetogeni e nefrotossici, generare infiammazione, favorire lo stress ossidativo, indurre l'aterosclerosi e, più in generale, promuovere l'aging [3,4].

Recentemente è stato anche dimostrato che un consumo elevato di bevande analcoliche zuccherine è risultato collegato con l'**asma**. Il recettore dei prodotti finali della glicazione avanzata (**RAGE**) è infatti un mediatore dell'asma e l'assunzione di bevande a forte componente zuccherina, apportatrici di AGE o favorevoli la loro successiva produzione endogena, in vivo è risultata associata con l'asma nei bambini di età compresa tra 2 e 9 anni [5].

CAPITOLO 9 - Nutrizione e aging

Una dieta a basso apporto di AGE associata all'esercizio fisico migliora il profilo lipidemico e aiuta a contrastare il **sovrappeso**, favorendo il calo ponderale e il miglioramento dei parametri antropometrici. Pertanto, un'alimentazione restrittiva nell'apporto degli AGE riduce sia gli AGE nel siero sia la massa grassa (FAT), contribuendo a un healthy aging positivo e di successo [6].

Un beneficio nel ridurre l'apporto degli AGE è stato riscontrato anche nella progressione di **malattie neurodegenerative** come la malattia di Alzheimer (AD). Oggi gli AGE sono considerati importanti cofattori di rischio per l'AD: una dieta a ridotto apporto di AGE correla significativamente con una ridotta incidenza e progressione della malattia di Alzheimer [7]. Si è anche osservato che un'alimentazione ricca in AGE comporta un declino più precoce delle funzioni mnesiche e cognitive [8].

Gli AGE nella **cute** formano cross-linking molecolari tra le fibre di collagene e l'elastina, irrigidendo il derma; la pelle perde così tono ed elasticità e a poco a poco si formano le rughe. Una AGE-restricted diet aiuta a contrastare gli effetti dell'invecchiamento sulla cute (miglioramento delle manifestazioni, a seconda degli studi, dal 10% al 13%) e moderare la quantità di AGE introdotta con la dieta significa limitare le reazioni a catena che portano al loro accumulo nell'organismo, contrastando efficacemente il processo di skin aging [9,10].

Pertanto, la glicazione avviene anche nell'organismo (più facilmente se ci sono molti zuccheri nel sangue), ma **la dieta è la prima fonte di AGE**: le "tossine" introdotte con i cibi si sommano a quelle interne, favorendo ulteriormente la glicazione, in un **effetto domino** che le porta ad accumularsi nei tessuti. Moltissimi cibi contengono AGE, che aumentano con la **lavorazione** o attraverso alcuni **metodi di cottura** di frequente impiego. Questo fatto, oltre all'ingente quantità di **zuccheri** che assumiamo con l'alimentazione, è un altro serio problema legato allo stile alimentare. La glicazione è **accelerata dal calore**, per cui cuocere cibi contenenti proteine e zuccheri a una temperatura di oltre 200° li "imbottisce" di AGE, che vengono poi assunti con l'alimentazione. Attenzione, quindi, alle frittiture e alle carni alla griglia, ma anche ai prodotti da forno e di pasticceria, quali torte e pasticcini, che costituiscono una grande fonte esogena di AGE per l'organismo.

Pertanto si deve limitare l'assunzione dei carboidrati raffinati e si deve sostituirli preferibilmente con prodotti a basso indice glicemico e integrali (whole grain). Inoltre, è opportuno condire i cibi con spezie ricche di sostanze antiglicanti come lo zenzero, la curcuma e il rosmarino. Si deve bere molta acqua e spremute non confezionate, prive di zuccheri aggiunti. Come già detto, attenzione alle cotture oltre i 200° e quindi alle frittiture e alle carni alla griglia, ma anche a torte e pasticcini. Attenzione, inoltre, anche alle bevande "light" e ai "soft drink", in quanto, a causa dei dolcificanti artificiali che contengono, favoriscono ancora di più i danni della glicazione e la formazione di AGE.

Pur non potendo eliminare completamente l'assunzione di AGE attraverso l'alimentazione, si può **ridurre significativamente la quantità di AGE** grazie ad alcuni accorgimenti:

- privilegiare le **cotture a bassa temperatura** (al vapore, in umido, bolliture); ad esempio, dalla carne di manzo deriva una formazione tre volte inferiore di AGE se si opta per la cottura in umido rispetto alla grigliatura;
- prediligere **tagli di carne magra** rispetto a carni grasse o con pelle grassa (ad esempio la pelle di pollo ben arrostita ha un altissimo contenuto di AGE per via della combinazione di grassi e metodo di cottura);
- ottimizzare il **rapporto proteine animali/proteine vegetali**, cercando di portarlo il più possibile verso un ratio del 50%;

- **evitare l'assunzione di prodotti da forno precotti, prelaborati e confezionati**, a cui talvolta gli AGE vengono addirittura aggiunti in maniera artificiale ai fini di aumentare l'intensità del sapore.

Dieta e inflamming

Innanzitutto si deve sottolineare che la restrizione calorica (**Caloric Restriction**, CR) favorisce la riduzione dell'inflamming, in quanto riduce la biosintesi delle citochine proinfiammatorie [11], a fianco di un fattivo stimolo sulla bioenergetica mitocondriale. Infatti, fonti di grassi alimentari diversi influenzano altrettanto diversamente le dinamiche della bioenergetica mitocondriale: in contrasto con gli acidi grassi saturi, gli **omega-3** inducono processi di fusione e di miglioramento della funzione mitocondriale, centrale energetica dell'organismo [12].

Sotto il profilo prettamente nutrizionale, per una dieta antinfiammatoria gli omega-3 rappresentano la fonte di acidi grassi che risulta più importante incrementare nel contesto della propria alimentazione quotidiana, finalizzata parallelamente alla **riduzione dell'assunzione degli acidi grassi trans o idrogenati**, né più né meno come "detterebbe" la dieta mediterranea originale [13]. I **grassi trans**, detti anche **idrogenati**, si ottengono modificando gli acidi grassi polinsaturi per renderli più "rigidi" e conferire maggiore consistenza al prodotto (da "olio", liquido a temperatura ambiente, a "grasso", solido a temperatura ambiente). È il caso, ad esempio, della margarina, che è fatta con oli vegetali resi solidi. Tra l'altro, già il processo di raffinazione degli oli vegetali, a causa delle alte temperature di alcune lavorazioni, può introdurre una percentuale di grassi trans. Le temperature ottenute nei processi di raffinazione si ottengono facilmente anche friggendo per qualche decina di minuti in olio vegetale. Ecco perché le frittiture con oli vegetali ricchi di grassi polinsaturi risultano comunque dannose. Ad esempio, si è voluto indagare se l'assunzione di acidi grassi polinsaturi (PUFA) fosse prospetticamente associata alla riduzione dei livelli sierici di proteina C-reattiva (PCR), uno dei marker dell'infiammazione. I risultati effettivamente riscontrati hanno confermato ancora una volta come un elevato consumo di PUFA totali risulti a tutti gli effetti associato a più bassi livelli di PCR, comportando una riduzione del livello di infiammazione sistemica cronica [14].

I PUFA svolgono un importante ruolo biologico e si differenziano in omega-6 e omega-3 (Figura 9.1). Nella via biosintetica degli omega-3, a partire dall'acido linolenico (ALA), che deve necessariamente provenire dalla dieta, in quanto non direttamente prodotto dall'organismo, si formano l'**acido eicosapentaenoico** (EPA) e l'**acido docosaesaenoico** (DHA). Una dieta povera di questi metaboliti favorisce la comparsa di malattie degenerative cardio- e cerebrovascolari; in particolare, è stato evidenziato che il **DHA** espleta un'azione plastica sul cervello, andando a implementare la fluidità e la plasticità sinaptica e neuronale (una sua supplementazione sembra incrementare i livelli di mRNA di fattore neurotrofico cerebrale [BDNF]) [15]. Vari studi hanno evidenziato che, a livelli sufficienti di incorporazione, l'EPA e il DHA influenzano positivamente la natura fisica delle membrane cellulari, le risposte di membrana proteino-mediate, la generazione di mediatore lipidici, i processi di signaling cellulare e l'espressione genica. Il DHA e l'EPA fungono da substrato sia per la lipossigenasi (5-LOX) sia per la ciclossigenasi (COX), e una loro assunzione maggiore ne incrementa la concentrazione tissutale e nei lipidi circolanti in concomitanza con la riduzione degli acidi grassi omega-6. Gli eicosanoidi prodotti dell'EPA causano una formazione minore di trombossano e prostaciline e, in associazione a queste capacità antinfiammatorie, l'EPA e il DHA migliorano la funzione endoteliale, alterando il metabolismo delle molecole di adesione come le VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule),

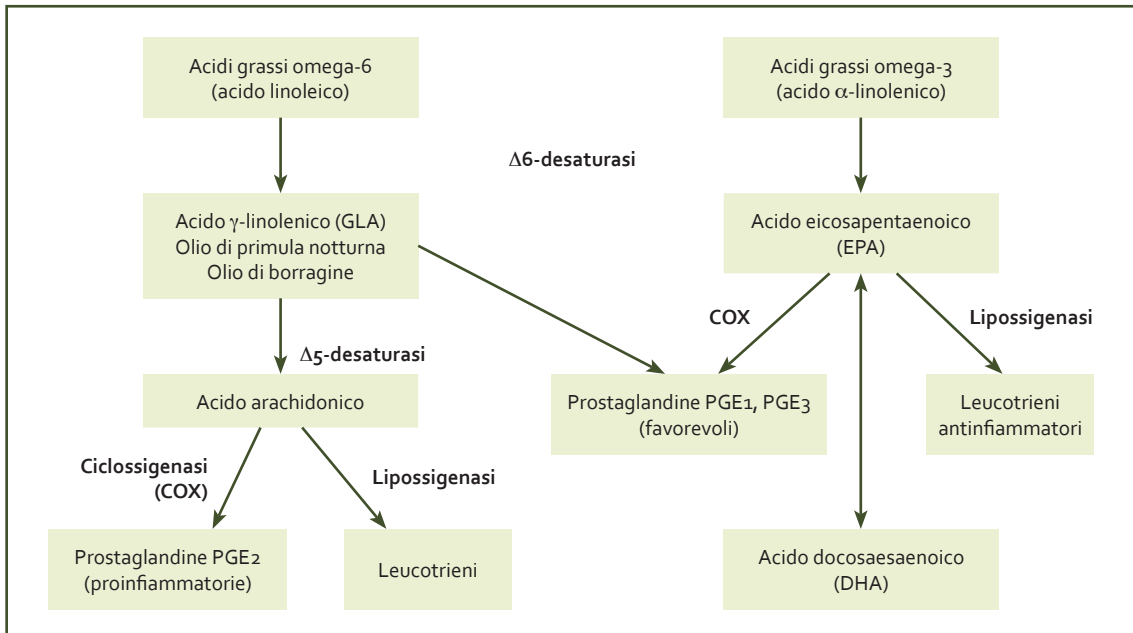


Figura 9.1 Vie metaboliche omega-6 e omega-3.

le E-selectine e le ICAM (Intercellular Cell Adhesion Molecule) e attraverso la diminuzione della produzione delle citochine infiammatorie IL-6 e TNF- α [16].

La maggior parte delle sostanze fitochimiche alimentari di origine vegetale, insieme ai macro- e micronutrienti, modula da un lato lo stress ossidativo e dall'altro la segnalazione infiammatoria, regolando così molteplici vie metaboliche e bioenergetiche che possono essere esemplificate in modelli epigenetici stabili di espressione genica. Pertanto, gli interventi dietetici studiati per un invecchiamento sano sono diventati un tema "caldo" nella ricerca epigenetico-nutrizionale. Le interazioni complesse tra componenti alimentari e modificazioni degli istoni, la metilazione del DNA, l'espressione dell'RNA non codificante e fattori di rimodellamento della cromatina **influenzano il fenotipo "inflammaging"** e, come tali, possono proteggere o predisporre un individuo a numerose malattie legate all'età. Azioni epigenetiche di componenti della dieta, inclusi fitochimici, macro- e micronutrienti, così come metaboliti, **possono concretamente attenuare l'inflammaging**, anche agendo sull'espressione genica [17].

I dati epidemiologici sono concordi nel suggerire che la **dieta mediterranea** (MD) riduce il rischio di una varietà di tumori, anche attraverso un'azione antinfiammatoria. La MD (come dieta nel suo complesso o come apporto dei suoi singoli nutrienti bioattivi tipici) **modula più processi interconnessi coinvolti nella risposta infiammatoria**, come la produzione di radicali liberi, l'attivazione di NF- κ B, l'espressione di mediatori infiammatori, il percorso sottostante al metabolismo degli eicosanoidi, la modulazione della flora intestinale, l'omeostasi e la modulazione epigenetica oncogenetica e oncosoppressiva tramite microRNA specifici [18]. La stessa obesità è considerata oggi una malattia infiammatoria e il legame tra il metabolismo e l'infiammazione è un fenomeno ancora poco studiato, ma che ha un grande potenziale per trasformare la nostra comprensione del ruolo dell'immunometabolismo nell'obesità, nel diabete, nel cancro e in altre malattie [19]. Pur non potendo eliminare completamente la formazione e l'assunzione di "addetti proinfiammatori", una modulazione e un riequilibrio dell'apporto di sostanze proinfiammatorie e antin-

fiammatorie potrebbero essere favoriti da una dieta che riduca innanzitutto l'apporto dei grassi idrogenati, evitando di consumare prodotti che li contengano:

- alimenti che riportano come dicitura tra gli ingredienti: oli vegetali idrogenati, oli vegetali parzialmente idrogenati, grassi vegetali idrogenati, grassi vegetali parzialmente idrogenati, margarina;
- **prodotti da forno**, come biscotti, brioche, focacce, crostate, torte, patatine e altri snack in sacchetto, che rappresentano tutti potenziali fonti di queste sostanze, ma non sempre: poiché riportano gli ingredienti, è semplice individuare la presenza o meno di grassi trans;
- **prodotti di pasticceria**, che spesso contengono grassi trans, soprattutto se legati alla distribuzione di massa (supermercati ecc.); anche in questo caso occorre prestare attenzione all'etichetta e, negli esercizi commerciali, leggere la lista degli ingredienti presenti in ciò che viene venduto;
- **preparazioni che probabilmente contengono margarina**, soprattutto se consumate al ristorante (ne sono un esempio i "dolci della casa", tra cui il sorbetto, che rappresenta spesso una fonte misconosciuta di acidi grassi idrogenati), per non parlare dei cibi tipici da fast food, come patatine fritte, crocchette ecc.;
- dadi per brodo, salatini, focaccine, barrette e snack vari, patatine confezionate, margarina, pasta sfoglia (quella per la preparazione di torte salate e torte verdi) ecc.

Accanto a una riduzione dei cibi a più alto tenore in acidi grassi idrogenati, acidi grassi saturi e acidi grassi omega-6, è ancora più utile un **maggiore apporto di cibi ad alto tenore in omega-3**, elencati nelle Tabelle 9.1 e 9.2. Tutto ciò a fianco di un'alimentazione che veda introdotte anche alcune spezie della tradizione ajurvedica e indiana, quali lo **zenzero** e la **curcuma**. Limitare gli alimenti che convertono in acido arachidonico può aiutare a ridurre l'infiammazione. È opportuno, quindi, ridurre l'apporto di cibi ricchi in acido arachidonico, quali le carni rosse grasse, i tuorli d'uovo, le frattaglie. Anche un consumo eccessivo di carboidrati ad alto indice glicemico, che causano un'eccessiva produzione di insulina, è sconsigliabile. Nell'insieme questi aspetti costituiscono un punto di incontro tra dieta antiglicante e dieta antinfiammatoria. Oltre alla necessità di ridurre l'apporto degli acidi grassi idrogenati, è anche importante, in un contesto di dieta antinfiammatoria, limitare l'apporto degli alimenti ricchi in **grassi saturi**.

Tabella 9.1 Alcune fonti animali di omega-3

Alimento	g (per 100 g di alimento)	Omega-3
Sarde	1,7	EPA
Pesce in genere	0,5-1	EPA
Ricotta	0,1	ALA
Fontina/caciotta	0,8	ALA
Latte intero	0,05	ALA
Yogurt intero	0,05	ALA
Uovo di gallina	0,05	ALA
Uovo di oca	0,5	ALA
Sarde	2,4	DHA
Pesce in genere	0,5-2	DHA

CAPITOLO 9 - Nutrizione e aging

Tabella 9.2 Alcune fonti vegetali di omega-3

Alimento	g (per 100 g di alimento)	Alimento	g (per 100 g di alimento)
Olio di lino	57	Fagioli secchi	0,5
Semi di lino	17	Portulaca	0,4
Noci	6,2	Mandorle	0,3
Rosmarino	6,2	Avocado	0,1
Semi di zucca	5,0	Nocciole	0,1
Origano secco	4,2	Olio e.v. di oliva	0,07
Basilico secco	2,0	Alghe kombu	0,05
Fagioli di soia secchi	1,3	Alghe nori	0,05
Salvia secca	1,2	Alghe wakame	0,05

I grassi saturi sono naturalmente solidi a temperatura ambiente; si trovano più spesso in crostate, dolci, cracker, biscotti e torte commerciali, nel cioccolato, nelle carni rosse, nel burro, nello strutto, nel formaggio e nella maggior parte dei derivati delle carni, come gli affettati.

Si deve ricordare che altri due punti di incontro in chiave di dieta antiglicante e antinfiammatoria volta a contrastare i biomarker dell'aging sono dati dal riequilibrio tra proteine vegetali e proteine animali (50%-50%) e dall'intensità e frequenza dell'esercizio fisico, vera pietra miliare per la salute dell'organismo in chiave di healthy aging.

Dieta e stress ossidativo

I **radicali liberi** non sono nocivi in generale, poiché svolgono anche compiti importanti all'interno dell'organismo: in esso, infatti, avvengono svariate reazioni biologiche che, se fuori controllo, possono arrecare gravi danni. Con il trascorrere degli anni, anche a causa di un'alimentazione incongrua e di abitudini di vita scorrette (ad esempio consumo eccessivo di alcol, fumo di sigaretta ecc.), si può determinare uno squilibrio del rapporto tra radicali liberi e sostanze antiossidanti; un alto tenore in radicali liberi, presto o tardi, porta a processi infiammatori e quindi a disturbi cronici come il diabete, l'ipertensione, le neoplasie, la malattia di Alzheimer, l'aterosclerosi e l'invecchiamento precoce. Un esempio tra tutti: studi recenti hanno suggerito che la stessa sindrome metabolica potrebbe essere una malattia "programmabile", caratterizzata da modificazioni epigenetiche di "vitageni" dopo la loro esposizione a condizioni di stress ossidativo [20].

In condizioni ottimali l'organismo di una persona sana si difende dallo stress ossidativo attraverso un proprio **sistema antiossidante**, mediante **meccanismi enzimatici** (superossido dismutasi, catalasi, glutatione perossidasi) e **meccanismi non enzimatici** (vitamina A, vitamina E, vitamina C, carotenoidi ecc.). Questi meccanismi, però, sono in grado di neutralizzare solamente quella piccola quantità di radicali liberi che si formano fisiologicamente nella cellula, mentre sono insufficienti a fronteggiare uno stress ossidativo vero e proprio. Se l'organismo non riesce ad allontanare i radicali liberi formati in eccesso, si verifica una condizione di assoluta gravità per la sua integrità e di quella delle sue cellule. Questo argomento è già stato ampiamente approfondito nel Capitolo 2. In conclusione, lo **stress ossidativo** porta nel tempo a danni organici certi dovuti all'aggressione dei radicali liberi alle strutture delle membrane cellulari, con una

compromissione della funzionalità della cellula. Pertanto è opportuno osservare una **dieta antiossidante** o **antiradicalica**, della quale la dieta mediterranea è in un certo senso l'emblema, grazie anche alla sua contemporanea azione antinfiammatoria [21,22]. Si tratta di una **dieta riducente**, in grado di introdurre nell'organismo componenti bioattive dei cibi che neutralizzino, "catturandoli", i radicali liberi, così da "pulire" le cellule da queste dannose molecole "di scarto". Per quantificare il potere antiossidante degli alimenti il Dipartimento dell'agricoltura americano ha elaborato una **scala**, denominata **ORAC** (Oxygen Radical Absorbance Capacity), basata sulla capacità di assorbimento del radicale, una specie di **unità di misura di questa capacità di azione antiossidante** che ha consentito di individuare gruppi a capacità via via crescente in funzione del rispettivo valore capacitativo [23,24]. Il consiglio è quello di assumere almeno **5.000 unità ORAC al giorno**.

Nel **primo gruppo** troviamo la frutta nera (mirtilli, more, prugne nere, uva nera), assai ricca di bioflavonoidi e altri principi nutrizionali molto efficaci contro i radicali liberi dell'ossigeno. A seguire altri frutti di bosco, quali lamponi, ribes e fragoline; il pompelmo rosa e gli agrumi; tra le verdure: spinaci, cavoletti di Bruxelles, barbabietole, cavolo verde. Nel **secondo gruppo** indicativamente possiamo trovare, tra la frutta, l'uva bianca, il kiwi, l'avocado e altri frutti esotici; tra le verdure, cipolle e patate, peperoni, cavolfiori e broccoli, fagiolini. Nel **terzo gruppo**, cioè con valore ORAC discreto ma decisamente più contenuto, troviamo ad esempio albicocche, pere, pesche, mele, banane e, tra le verdure, melanzane, cetrioli e pomodori (Box 9.1).

BOX 9.1 La scala ORAC

L'**ORAC** (Oxygen Radical Absorbance Capacity, capacità di assorbimento del radicale ossigeno) misura in vitro l'azione antiossidante dei cibi, determinando la capacità di una sostanza antiossidante di inibire la degradazione ossidativa di una molecola fluorescente indotta dai radicali perossilici. In pratica, l'ORAC esprime la quantità di micromoli di antiossidanti in 100 g di sostanza. Storicamente fu introdotta nei primi anni Novanta dai ricercatori **Cao e Prior** e successivamente l'**USDA** (United States Department of Agriculture, Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti) pubblicò una tabella assai dettagliata e approfondita concernente i valori ORAC di un'amplessima gamma di cibi, suggerendo, come **apporto consigliato giornaliero, una "dose" di 5.000 unità ORAC**. I limiti della scala ORAC sono soprattutto i seguenti:

- stima solo quantitativa della quantità di radicali liberi che un cibo può neutralizzare, che prescinde però dalla velocità del processo (dato importante, poiché quanto più rapidamente viene neutralizzata la molecola radicalica, tanto meno questa ha la possibilità di estrinsecare il danno sui suoi target);
- riferimento univoco all'inattivazione dei radicali perossilici, che però non sono gli unici fattori radicalici in gioco;
- studio in vitro, **senza riferimenti in vivo**.

Nel **2012 la pubblicazione proposta dall'USDA fu ritirata**, in quanto non adeguatamente supportata da evidenze scientifiche che dimostrassero la validità del test in vivo e cioè l'effettivo e concreto "potere antiossidante" di un cibo o di qualsivoglia sostanza agente o qualificata come antiossidante. Resta tuttavia come stima di un'intrinseca "potenzialità" di un cibo, al di là del concretizzarsi effettivo della sua azione nell'organismo.

CAPITOLO 9 - Nutrizione e aging

Succhi e spremute, purché freschi, rappresentano altre ottime fonti di antiossidanti ad alto potere ORAC. Ulteriori fonti sono date dai legumi, altro buon motivo per riequilibrare l'apporto proteico distribuendolo equamente tra fonti animali e fonti vegetali: lenticchie, fagioli (specialmente quelli rossi e neri), piselli, ceci, fave, da consumare preferibilmente con la buccia, naturalmente ricca di saponine, fitati e polifenoli. Anche i cereali, in particolare quelli integrali (whole grain), sono fonti di antiossidanti e rappresentano un punto di convergenza con quanto riferito sopra in merito alle diete antiglicanti e anti-inflammaging.

È importante che i **metodi di cottura** siano i meno ossidanti possibile: cuocere poco, e il più brevemente possibile; consumare a ogni pasto molti alimenti crudi (innanzitutto i germogli, altra ottima fonte di antiossidanti) o appena scottati; diminuire il tempo di cottura immergendo le verdure in pochissima acqua (effetto vapore) o cucinare con la pentola a pressione; ridurre l'eccessiva esposizione degli alimenti all'aria e alla luce; non friggere ed evitare di bruciare o brunire i cibi arrostiti, contrastando la glicazione e l'inflammaging. Inoltre, per combattere la produzione di radicali liberi è bene limitare l'apporto calorico complessivo e il consumo di grassi, frittture, sale, salumi e carni alla griglia.

Diverso è il concetto di **supplementazione con antiossidanti**: infatti bisogna sempre preferire l'apporto di queste sostanze attraverso l'alimentazione. In ogni caso, sebbene la supplementazione di antiossidanti nella dieta non sia risultata in grado di aumentare costantemente la durata massima della vita (life span) della nostra specie, tuttavia in vari studi è stato osservato un significativo prolungamento della durata della vita media negli animali da laboratorio. Inoltre, le diete ad alto contenuto di antiossidanti, come le vitamine C ed E, sembrano in grado di ridurre il rischio di incorrere nelle disfunzioni immunitarie legate all'età e nel processo che conduce all'aterosclerosi e, conseguentemente, alle malattie cardio- e cerebrovascolari. D'altro canto, studi recenti hanno fornito abbondanti prove per dimostrare l'importanza della produzione mitocondriale di ROS nell'invecchiamento generale dell'organismo: le ROS hanno un ruolo importante nel declino della funzione respiratoria mitocondriale, nell'accumulo di mutazioni del mtDNA (DNA mitocondriale), nell'apoptosi e nell'alterazione dei profili di espressione genica. Questi risultati, nel loro insieme (disfunzione mitocondriale, maggiore stress ossidativo e conseguente accumulo di mutazioni del mtDNA), a fianco di un'espressione alterata di alcuni gruppi di geni e del processo che conduce all'apoptosi, rappresentano un importante fattore condizionante l'invecchiamento umano; attualmente, il **focus d'azione** si concentra su quei nutraceutici in grado di neutralizzare le ROS nei loro siti di produzione mitocondriale. Un'**integrazione della dieta** con questi antiossidanti può contribuire a proteggere i mitocondri dallo stress ossidativo, con **preservazione dell'integrità genomica e strutturale** di questi organelli che producono energia e concomitante aumento della durata della vita funzionale [25,26].

Per ulteriori approfondimenti riguardo all'integrazione attiva e mirata con antiossidanti si rimanda al Capitolo 14.

Dieta e invecchiamento cerebrale

Se, da un lato, il legame tra alimentazione sana e bilanciata e prevenzione delle malattie cardiovascolari è ormai da anni ben documentato e acquisito, dall'altro si sta sviluppando sempre più, anche grazie a studi prospettici longitudinali, lo studio della significatività della correlazione tra interventi nutrizionali e risultati preventivi o terapeutici a livello neurologico e nel contesto del processo di invecchiamento cerebrale. In questo ambito è importante ricordare la stretta **relazione bidirezionale tra sistema nervoso centrale e assunzione di cibo** e cioè, da una

parte, il rigoroso e sofisticato controllo esercitato dal sistema nervoso centrale (SNC) sull'assunzione di cibo e, dall'altra, le azioni che alcuni nutrienti possono esercitare sulla neurochimica cerebrale. L'interazione tra periferia e SNC prevede varie vie e impulsi afferenti di carattere sia sensoriale sia bioumorale, e numerose ricerche hanno permesso di dimostrare il coinvolgimento di svariati neurotrasmettitori monoaminergici come la **serotonina**, la **noradrenalina** e la **dopamina** [27].

Ad esempio l'**acetilcolina** è il neurotrasmettitore maggiormente implicato nei fenomeni di memorizzazione e la colina ne rappresenta il precursore limitante. La carenza di acetilcolina assume un significato prognostico negativo in rapporto all'involuzione del cervello anziano. Nel ratto una dieta povera di colina è in grado di alterare le prestazioni nei test di memorizzazione, mentre la somministrazione di colina aumenta la capacità di apprendimento nell'animale anziano. D'altra parte, sussistono dati altamente contraddittori e non uniformi in relazione all'uso terapeutico della colina in caso di malattia di Alzheimer [27]. In questo contesto, la somministrazione di alcuni tipi di colina contenenti particolari fosfolipidi aumenta il rilascio di acetilcolina nell'ippocampo di ratto, facilitando l'apprendimento e la memoria negli animali da esperimento, migliorando i meccanismi di trasduzione del cervello e riducendo i cambiamenti strutturali dipendenti dall'età che si verificano in aree cerebrali di ratto coinvolte nell'apprendimento e nella memoria. In alcuni studi clinici si è evidenziato un miglioramento della memoria e dell'attenzione cognitiva, nonché affettiva [28-30].

A sua volta la **tiamina** (vitamina B₁) si è evidenziata come cofattore per la sintesi e la liberazione di acetilcolina [31] e anche la **metionina**, come principale cofattore di metilazione, ricopre un ruolo fondamentale nella sintesi dei neurotrasmettitori, soprattutto in abbinamento ad **acido folico**, **vitamina B₁₂**, **vitamina E**, **N-acetilcisteina** e **acetil-L-carnitina** [32,33]. Ne deriva l'importanza di un'alimentazione ben bilanciata, in grado di apportare queste fonti di micronutrienti. Inoltre, cercare di prevenire, ritardare e contrastare l'evoluzione delle malattie neurodegenerative e l'invecchiamento cerebrale costituisce una crescente preoccupazione per la salute pubblica, a causa della mancanza di efficaci opzioni di trattamento curativo e di una prevalenza globale in continua crescita.

Vari fattori preventivi sono stati suggeriti dalla ricerca epidemiologica, compresi interventi sugli stili di vita modificabili, come appunto la **dieta**. Dati epidemiologici attuali sono a favore di un **ruolo protettivo** di alcuni **micronutrienti** (vitamine B e acido folico correlati al metabolismo dell'omocisteina, vitamine antiossidanti C ed E, flavonoidi, acidi polinsaturi omega-3, vitamina D) e **macronutrienti** (pesce) nella **prevenzione del declino cognitivo**. Alcuni di questi fattori sono stati approfonditi in studi randomizzati e controllati (RCT), ma molti dei risultati evidenziatisi sono in conflitto con evidenze osservative. D'altro canto, l'analisi epidemiologica dei rapporti tra consumo di nutrienti e declino cognitivo è molto complessa ed è altamente improbabile che il singolo componente giochi un ruolo assoluto. Inoltre, poiché molteplici fattori condizionano la funzione cerebrale nel corso della vita, interventi multidominio potrebbe essere più promettenti nella prevenzione del declino cognitivo e delle stesse demenze [34].

Vari **meccanismi epigenetici** sono legati alla patogenesi delle malattie neurodegenerative come la malattia di Alzheimer (AD). Alterazioni epigenetiche possono avvenire attraverso fattori esterni e sono note per la loro reversibilità. Fattori dietetici possono influenzare determinati meccanismi epigenetici [35]. Diverse sostanze nutritive neuroprotettive sono state suggerite per migliorare gli aspetti cognitivi, la memoria e altre funzioni deteriorate nel corso del processo di invecchia-

mento cerebrale o di patologie neurodegenerative. Negli ultimi anni un numero crescente di evidenze suggerisce che i cambiamenti epigenetici innescati da nutrienti alimentari abbiano un ruolo importante nella salute e nella prevenzione di alcune malattie neurodegenerative. Diversi studi hanno dimostrato che l'acido folico, la vitamina B₁₂, la colina, lo zinco, il selenio e i polifenoli alimentari sono in grado di interagire con meccanismi epigenetici condizionando l'espressione genica. Alcuni meccanismi epigenetici e l'eventuale possibile conseguente disfunzione neuronale possono essere modificati/influenzati significativamente dalla dieta: pertanto, si può affermare che **la manipolazione dei meccanismi epigenetici attraverso nutrienti alimentari è in grado di influenzare la vulnerabilità dei neuroni alla degenerazione** [36].

Il cervello umano è probabilmente il tessuto più deteriorabile da un'alimentazione sbilanciata a lungo termine ed è particolarmente **vulnerabile alle ROS** e allo stress ossidativo, a causa del suo elevato fabbisogno di ossigeno, della sua capacità di stoccaggio del ferro, del suo alto contenuto di acidi grassi polinsaturi e della sua ridotta capacità di biosintesi di antiossidanti endogeni. Pertanto, **combattere lo stress ossidativo** è da considerarsi a sua volta una strategia utile nel contrastare il declino cognitivo e la neurodegenerazione, anche se non ne costituisce la causa primaria. Il controllo dello stress ossidativo mediante antiossidanti naturali può avere, ad esempio, un ruolo indiretto sulla liberazione dei neurotrasmettitori, in quanto è indispensabile per garantire un'ottimale funzione delle membrane neuronali, favorendone anche la **protezione nei confronti dei processi perossidativi** [27,37]. Inoltre si è notato che l'attività fisica, da un lato, è in grado di prevenire o ritardare la senescenza, il declino cognitivo e le malattie neurodegenerative, grazie ai meccanismi redox che si instaurano con l'esercizio (supportando così la teoria del ruolo cruciale, anche se ovviamente non unico, dello stress ossidativo nel passaggio dall'invecchiamento fisiologico cerebrale a quello patologico e degenerativo); dall'altro, è in grado di favorire la plasticità neuronale, facilitando il rilascio di neurotrasmettitori e molecole ormonali [38].

Inoltre, recentemente è aumentato l'interesse per il possibile **ruolo degli acidi grassi alimentari** nel declino cognitivo correlato all'età e nel deterioramento cognitivo sia degenerativo (malattia di Alzheimer, morbo di Parkinson ecc.) sia di origine vascolare. Infatti, un coinvolgimento del metabolismo dei grassi nella neurodegenerazione è stato ampiamente stabilito dagli studi sui livelli di colesterolo e sul rapporto tra acidi grassi saturi/polinsaturi presenti nella dieta. Diversi studi hanno suggerito, da un lato, che un aumento di acidi grassi saturi possa avere effetti negativi sulle funzioni cognitive e, dall'altro, che esista una significativa **riduzione del rischio** di declino cognitivo in campioni di popolazione caratterizzati da un **elevato apporto di acidi grassi polinsaturi (PUFA)** e di **acidi grassi monoinsaturi (MUFA)**. Ad esempio, una dieta a elevato contenuto di pesce (fonte di questi lipidi) è correlata in modo inversamente proporzionale all'incidenza di demenze in genere e della malattia di Alzheimer in particolare. Studi epidemiologici sull'associazione tra dieta e declino cognitivo suggeriscono pertanto un possibile ruolo dell'assunzione di questi acidi grassi mono- e polinsaturi nel mantenimento di un adeguato funzionamento cognitivo ed, eventualmente, nella prevenzione o nel differimento dell'insorgenza della demenza, sia di origine degenerativa sia di origine vascolare [39,40].

È noto che **i neuroni sono cellule grasse per eccellenza**; nella loro membrana cellulare abbondano i lipidi, che sono sostanzialmente di due tipi: colesterolo e fosfolipidi. È ormai stabilito che anche in questo contesto **occorre mantenere un equilibrio tra gli acidi grassi costitutivi presenti, in particolare tra omega-6 e omega-3 a catena lunga**, di cui sono ricchi i prodotti

ittici e in particolare il pesce azzurro (sarde, alici, sgombri ecc.). Ricerche recenti hanno ulteriormente dimostrato che un'adeguata presenza di omega-3 nel cervello (vedi Tabelle 9.1, 9.2) comporta effetti di stimolo della neurogenesi e della neuroplasticità, pertanto tali sostanze si sono dimostrate utili nel contrastare il declino cerebrale sia fisiologico sia correlato con malattie neurologiche degenerative o vascolari [15,41].

D'altra parte, le abitudini dietetiche possono contribuire a definire il profilo di rischio di un individuo assieme a tutte le componenti biologiche e di comportamento che condizionano lo stato di salute. **Misure dietetiche appropriate** (pesce, frutta secca oleaginosa come noci e mandorle) o supplementazioni con micro- e macronutrienti specifici (omega-3, MUFA, acido folico, vitamine del gruppo B, vitamina E, vitamina C, vitamina D ecc.) potrebbero quindi **aprire nuove strade per la prevenzione e la gestione del declino cognitivo e dei processi neurodegenerativi**. In particolare, se fossero riscontrati valori ematici di colesterolo e trigliceridi fuori dalla norma, risulterebbe consigliabile l'assunzione di 20-30 g al giorno di semi di lino: è possibile prenderli al mattino a stomaco vuoto dopo averli immersi in abbondante acqua calda per pochi minuti, oppure tritarli e aggiungerli a yogurt (meglio se di capra e/o pecora), succo di frutta, latte di kamut, soia ecc. Inoltre, per ottenere un **corretto bilanciamento tra gli acidi grassi della serie omega-3/6** è opportuno aggiungere 5-10 g di semi di girasole, anche tostati. L'introduzione di questi particolari alimenti può avvenire anche attraverso l'uso di oli diversi rispetto al tradizionale, e sempre consigliabile, olio extravergine di oliva, perno della stessa **dieta mediterranea**, che sarebbe raccomandabile miscelare periodicamente con olio di girasole o di lino, sempre spremuti a freddo.

Sarebbe anche importante valutare una **riduzione dell'apporto proteico di origine animale**: è ampiamente dimostrato che un eccesso in questo senso produce un aumento di ione ammonio, fortemente tossico a livello centrale [42]. In questo contesto è consigliabile quindi un **incremento del consumo delle proteine vegetali**, riequilibrando il loro apporto che generalmente è eccessivamente a favore di quelle animali.

Dieta mediterranea

Il 16 novembre 2010 l'UNESCO ha incluso la dieta mediterranea nella **Lista del Patrimonio Culturale Immateriale dell'Umanità**. La dieta mediterranea (MD) costituisce un modello alimentare che caratterizza non solo uno stile di vita, ma anche una cultura ed è stato segnalato come mezzo per migliorare la salute, la qualità della vita e la stessa life span (aspettativa di vita). Con il termine **"dieta mediterranea"** ci si riferisce essenzialmente a un regime dietetico basato sull'assunzione, in grande quantità e nettamente prevalente, di verdure, frutta, legumi, noci, cereali e cibi integrali, insieme all'olio d'oliva (come fonte principale di grassi) e pesce, mentre la carne, in particolare quella rossa e i suoi derivati (insaccati e affettati vari), è consumata in quantità moderata.

Questa tipologia di dieta è associata, nella letteratura medica, a una bassa mortalità per tutte le cause, andando a contrastare anche i processi e le malattie cronic-degenerative nonché la sindrome metabolica: la dieta mediterranea esercita infatti un migliore controllo della glicemia (bassi livelli di glucosio e di emoglobina glicata) associato a una bassa resistenza all'insulina, in parte ascrivibile al consumo di amidi complessi in associazione ai legumi. La dieta mediterranea, pertanto, può essere considerata **un pool nutrizionale comprendente diversi nutraceutici** (componenti bioattive presenti e veicolate dai cibi) in grado di influenzare favorevolmente la salute [43].

CAPITOLO 9 - Nutrizione e aging

Recenti studi scientifici hanno confermato il suo **benefico effetto**, ad esempio, sui marcatori intermedi del **rischio cardiovascolare**: pressione arteriosa, profilo lipidico, lipoproteine, infiammazione, stress ossidativo, aterosclerosi carotidea, nonché sull'espressione di geni proto-aterogenici, coinvolti nel determinismo degli eventi vascolari e della trombosi. In questo contesto, studi di genomica nutrizionale hanno dimostrato interazioni tra la MD e il metabolismo della ciclossigenasi-2 (COX-2), dell'interleuchina-6 (IL-6), dell'apolipoproteina A2 (APOA2), della CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) e dei polimorfismi del gene *TCF7L2* [44]. Questi dati concordano con l'evidenza che la dieta mediterranea abbia anche un effetto antinfiammatorio. La MeDiet sembra **incidere positivamente** sull'insorgenza di **malattie neurodegenerative** come, a mero titolo esemplificativo, la malattia di Alzheimer: il maggiore consumo dei cibi che costituiscono l'"ossatura" di questa dieta (verdura, frutta, legumi, cereali, pesce, frutta secca e acidi grassi monoinsaturi [MUFA] come l'olio d'oliva a scapito di un minore consumo di carne, latticini e alcol) sembra infatti costituire un fattore di protezione nei confronti di queste patologie [45].

La dieta mediterranea è positivamente **associata con la longevità** [46]. Studi recenti hanno anche associato a questa impostazione nutrizionale il riscontro di una **maggiore lunghezza dei telomeri**, uno dei biomarker dell'invecchiamento [47], quindi in generale gli individui che seguono questo regime dietetico hanno un'aspettativa di vita più lunga.

Il basso contenuto di proteine animali e il basso indice glicemico della MD **modulano direttamente le vie mTOR** (Box 9.2) e **i livelli di IGF-1**, noti per essere coinvolti nel processo di invecchiamento e nella longevità.

BOX 9.2 Il recettore mTOR

La **mTOR** (Mammalian Target of Rapamycin, bersaglio della rapamicina nei mammiferi) è una protein-chinasi che fosforila la serina e la treonina, e regola sia la crescita, la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza delle cellule, sia la sintesi proteica nonché la trascrizione.

La mTOR integra lo stimolo proveniente da percorsi superiori, inclusi insulina, fattori di crescita (come IGF-1 e IGF-2) e mitogeni; inoltre, percepisce i nutrienti cellulari, i livelli di energia e lo stato redox. La **cascata mTOR** appare sregolata in diverse patologie umane, specialmente in alcuni tipi di neoplasie. La maggior parte degli organismi ha sviluppato meccanismi evoluti per poter mantenere in modo efficiente il ritmo anabolico/catabolico, riuscendo così a sopravvivere e a crescere in ambienti in cui la disponibilità di nutrienti risulta variabile: un esempio di tale meccanismo è la rete di segnalazione gestita da mTOR, un percorso che risponde a diversi stimoli ambientali e controlla numerosi processi che generano o utilizzano grandi quantità di energia e nutrienti all'interno della cellula. Una **disregolazione della cascata mTOR** si verifica in molte malattie umane, tra cui il cancro, l'obesità, il diabete di tipo 2 e la neurodegenerazione. Infine, una funzione importante della mTOR consiste nel **blocco dell'autofagia** e nello **stimolo anabolico**.

La mTOR è la subunità catalitica di due complessi molecolari denominati **mTORC1** e **mTORC2**.

- **mTORC1** è coinvolto nella sintesi proteica, promuove la crescita cellulare, inducendo i processi anabolici e inibendo quelli catabolici, e funziona da sensore per i nutrienti, l'energia e il livello redox. L'attività di questo complesso è stimolata dall'insulina, da fattori di crescita, dall'acido fosfatidico, da aminoacidi, in particolare dalla leucina, e dalle alterazioni della bilancia ossidativa

(stress ossidativo); mTORC1 è inibito da un basso livello di nutrienti, da una carenza di fattori di crescita, dallo stress reduttivo, dalla caffeina, dalla rapamicina e dalla curcumina.

- **mTORC2** risponde a fattori di crescita e regola la sopravvivenza cellulare e il metabolismo, così come il citoscheletro, attraverso la stimolazione di fibre di F-actina; sembra essere regolato da insulina, fattori di crescita, siero e livelli di nutrienti. A sua volta è sensibile alla curcumina.

In particolare, la riduzione di assunzione di proteine animali può ridurre significativamente i livelli sierici di IGF-1 e inibire l'attività mTOR con una downregulation del segnale che porta all'attivazione di FOXO3A e, conseguentemente, alla **trascrizione di geni omeostatici che favoriscono la longevità** [48]. Nel merito occorre ricordare che:

- **FOXO3A** appartiene alla sottoclasse O della famiglia dei fattori di trascrizione denominati **forkhead**; tali fattori di trascrizione sono caratterizzati dalla presenza di un dominio molecolare a forma di forcella, il quale consente a tali proteine di interagire con il DNA. Come tutti i fattori di trascrizione, regola la trascrizione del DNA. Una variante di FOXO3 in particolare ha dimostrato di essere associata con la longevità negli esseri umani: ad esempio, la maggior parte dei centenari risulta infatti portatrice di tale mutazione [49,50]; inoltre la scarsa espressione di FOXO3A viene considerata un fattore di rischio tumorale;
- il **gene TOR** e la proteina espressa **mTOR** sono modulati dai nutrienti e regolano la crescita, la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza delle cellule, la sintesi proteica e la trascrizione, agendo come una specie di modulatore centralizzato di svariati segnali metabolici (ad esempio trascrizione di geni coinvolti nel metabolismo dei carboidrati e della lipogenesi, inibizione dell'autofagia ecc.) anche a livello del sistema immunitario [51];
- attivazioni alterate dell'**IGF-1** (Insulin-like Growth Factor-1) favoriscono il processo di invecchiamento e la sensibilità alle malattie cronic-degenerative, dalla sindrome metabolica a molteplici tipi di neoplasie [52].

Ovviamente sono anche importanti gli **aspetti quantitativi**, che non devono oscurare i benefici qualitativi di questa impostazione nutrizionale: lo stoccaggio di energia in eccesso, con conseguente aumento dell'adiposità, è infatti un fattore di rischio per la mortalità precoce e per le malattie legate all'età, e anche la prevenzione dell'obesità costituisce un importante percorso parallelo di salute pubblica ai fini di un invecchiamento sano (successful aging). Ne deriva che, da un lato, l'adesione a modelli alimentari sani come la dieta mediterranea e, dall'altro, un corretto apporto calorico, sono indiscutibilmente associati con la longevità e con la riduzione del rischio di comparsa delle malattie tipicamente correlate all'età. La **terza conferenza CIISCAM**, tenutasi a Parma, ha evidenziato la biodiversità complessiva e nutrizionale, il "valore benessere" e i benefici sostenibili della dieta mediterranea, riconoscendola ancora una volta come uno dei modelli alimentari più sani. Inoltre, l'attenzione viene portata sempre più non solo sull'intrinseca utilità dei suoi aspetti prettamente nutrizionali, ma anche sul più ampio concetto di uno **"stile di vita mediterraneo"** di cui la dieta è solo una parte; esso dovrebbe includere esercizio fisico, socialità, ricreazione, convivialità e riposo [53].

I **caratteri distintivi della dieta mediterranea**, sotto il profilo delle componenti prettamente nutrizionali, possono essere così riassunti:

- ridefinizione del ratio grassi saturi/grassi insaturi (mono- e polinsaturi) a favore di questi ultimi. Parallela riduzione dell'apporto di colesterolo e migliore bilanciamento tra colesterolo "buono" (HDL) e "cattivo" (LDL);

CAPITOLO 9 - Nutrizione e aging

- ridefinizione del ratio proteine animali/proteine vegetali (in particolare i legumi e l'abbinamento cereali e legumi) a favore di queste ultime;
- riduzione della quota calorica globale (una specie di implicita caloric restriction);
- ridefinizione del ratio carboidrati semplici/complessi e del ratio cibi ad alto indice glicemico/a basso indice glicemico, a favore dei secondi;
- maggiore apporto di fibra alimentare;
- drastica riduzione del consumo di insaccati, superalcolici, zucchero bianco, burro, margarina, formaggi grassi, maionese, strutto;
- drastico aumento dell'apporto di verdura e frutta, in particolare colorata, maggiormente ricca di polifenoli, flavonoidi, terpenoidi, antociani e altre sostanze antiossidanti e antinfiammatorie;
- apporto costante di olio d'oliva (composto ricco di fenoli semplici, polifenoli, acil-glicosidi, flavonoidi e squalene), che fornisce una continua riserva di antiossidanti con riduzione dello stress ossidativo mediante l'inibizione della perossidasi lipidica e l'inibizione della formazione di addotti del DNA ossidato come gli isoprostani [54];
- eliminazione del "junk food" (cibo spazzatura), spesso ricco di acidi grassi idrogenati e di altre sostanze nocive.

In più, la dieta mediterranea:

- è povera di grassi, perché riduce il consumo di carne, insaccati e formaggi, alimenti ricchi di colesterolo e grassi saturi;
- apporta molte fibre, grazie a frutta, ortaggi e cereali integrali: le fibre sono utili per l'attività intestinale e la conseguente eliminazione delle scorie, rallentano l'assorbimento di zuccheri e grassi, e danno un senso di sazietà senza apportare calorie;
- è antiossidante: sempre per la massiccia presenza di vegetali, che, oltre a sali minerali e vitamine, contengono sostanze in grado di contrastare l'invecchiamento e i processi degenerativi endocellulari;
- contrasta i biomarker dell'aging: glicazione, infiammazione e stress ossidativo.

Al fine di orientare la popolazione verso comportamenti alimentari più salutari, il Ministero della Salute italiano ha affidato a un gruppo di lavoro (DM del 1° settembre 2003) il compito di elaborare un modello di dieta di riferimento che sia coerente con lo stile di vita attuale e con la tradizione alimentare italiana, introducendo le **quantità benessere** (QB), cioè le giuste porzioni di ogni alimento per mantenersi in buona salute, non aumentare di peso e svolgere le normali attività quotidiane (schema valido per individui sani dai 18 ai 65 anni, escludendo bambini, atleti, donne in gravidanza o in allattamento e persone con patologie specifiche).

Da questo modello di dieta scaturisce la **piramide alimentare italiana**, elaborata dall'Istituto di Scienza dell'Alimentazione dell'Università di Roma "La Sapienza", che indica i consumi alimentari giornalieri consigliati. Vengono così date indicazioni sulle quantità di cibo da consumare ogni giorno scegliendo tra i vari gruppi di alimenti secondo il criterio della QB (porzioni di alimenti in grammi), per non superare le 2.000 kcal al giorno, e sulle tipologie di attività fisiche da svolgere, che devono corrispondere a un minimo di 5.000 passi al giorno. La QB riguarda anche l'attività fisica: ogni QB corrisponde a 15 minuti di camminata veloce. Si consiglia di svolgere almeno 2 QB al giorno, anche frazionate.

Alcuni esempi dei principali alimenti:

- ortaggi: 250 g (insalata 50 g);
- frutta: 150 g;

- pane: 50 g;
- pasta e riso (asciutti): 80 g;
- carne: 100 g;
- salumi: 50 g;
- pesce: 150 g;
- legumi freschi: 100 g;
- formaggio fresco: 100 g;
- formaggio stagionato: 50 g;
- olio: 10 g;
- zucchero: 5 g;
- vino: 100 mL.

Caloric restriction

Negli animali la riduzione drastica dell'apporto calorico (**Caloric Restriction**, CR), senza incorrere in malnutrizione, riduce la morbilità e incrementa la longevità [55] e i primi studi sugli esseri umani stanno confermando questo quadro osservazionale [56]. La restrizione calorica, tra l'altro, costituisce una sorta di stress leggero che contribuisce in positivo all'aspettativa di vita, andando ad attivare il processo di ormesi (vedi Capitolo 1) [57].

Se si prendono in considerazione i LARN, cioè i livelli raccomandati di assunzione dei vari nutrienti, e conseguentemente la quantità di calorie da assumere in rapporto a sesso ed età, si dovrebbe effettuare un **taglio indicativamente nell'ordine del 25-30%**. Molti ricercatori ritengono che la pratica della CR potrà estendere la durata della vita umana in salute, soprattutto se accostata all'esercizio fisico, così da poterla concretamente aumentare di almeno 5-10 anni rispetto agli standard attuali [58].

In ogni caso sono **necessari ulteriori studi** per comprendere le interazioni tra modifiche della singola sostanza nutritiva (ad esempio proteine/aminoacidi, acidi grassi, vitamine, sostanze fitochimiche e minerali), il grado di CR e la frequenza di consumo di alimenti nella modulazione del metabolismo antinvecchiamento e dei percorsi molecolari e nella prevenzione delle malattie correlate all'età [59].

La CR si è dimostrata in grado di **ridurre i fattori di rischio per le malattie correlate all'età**:

- migliora la sensibilità verso l'insulina [60];
- riduce i livelli di colesterolo e di trigliceridi e migliora il livello del colesterolo HDL ("buono") [61];
- incrementa la biogenesi mitocondriale [62];
- migliora l'attività delle telomerasi [63];
- abbassa i livelli di IGF-1 [64];
- contrasta l'abbassamento dei livelli di DHEA e quindi l'endocrinosenescenza [65];
- abbassa l'infiammazione, combatte lo stress ossidativo e contrasta l'immunosenescenza [66];
- riduce i danni a livello del DNA e migliora l'espressione genica, favorendo l'attivazione di geni "benefici" (ad esempio quelli associati ai meccanismi di DNA repair) e il silenziamento di geni sfavorevoli [67,68];
- favorisce l'**attivazione di geni che esprimono attività enzimatiche particolari, quali SIRT1** (la restrizione calorica si è dimostrata in grado di attivare la sequenza genica che codifica per l'enzima SIRT1 deacetilasi, che stabilizza il DNA estendendo la durata della vita) [69]

e **CREB1** (la carenza di CREB riduce drasticamente l'espressione di *SIRT1* e l'induzione di geni importanti per il metabolismo e la sopravvivenza neuronale nella corteccia e nell'ipocampo di animali sotto restrizione calorica: gli studi biochimici rivelano una complessa interazione tra CREB e SIRT1) [70] e induce profondi cambiamenti della trascrizione genica: questi cambiamenti nell'espressione dei geni sono i principali responsabili delle conseguenze positive sulla salute e sull'aspettativa di vita correlabili alla CR;

- stimola l'autofagia, che rinnova e mantiene "puliti" tessuti e cellule: **la CR induce autofagia**, un processo di riciclaggio citoplasmatico che contrasta l'accumulo età-correlato di organelli e proteine danneggiate, in quanto contribuisce a migliorare l'idoneità e la funzionalità metabolica della cellula; infatti, un'upregulation di vie antinvecchiamento media l'estensione della durata della vita anche attraverso l'induzione, stimolata appunto dalla CR, di autofagia, che non solo diventa necessaria ma, almeno in alcuni casi, anche sufficiente per aumentare la longevità [71,72];
- si mostra capace di riprogrammare le cellule staminali e di prolungarne la capacità di autorinnovarsi, proliferare, differenziarsi e sostituire le cellule in diversi tessuti adulti [73];
- ha un **effetto inibitorio sulla cascata mTOR** (vedi Box 9.2), regolata dalle vie energetiche metaboliche e dai livelli insulinemici, tutti modificabili dalla CR, che inoltre diminuisce la fosforilazione della protein-chinasi B e della proteina-ribosomale S6, comportando l'inibizione della cascata mTOR [74]. L'inibizione della cascata mTOR a fianco dell'attivazione della SIRT1 contribuisce ai benefici della CR nell'invecchiamento. Dato che i **complessi mTORC1/mTORC2** contribuiscono alla crescita cellulare e alla regolazione/disregolazione del metabolismo, l'attivazione mTORC1 prolungata può portare alla progressione delle malattie età-correlate; quindi, l'inibizione di mTOR da parte della CR può contribuire a estendere la durata della vita e a ritardare l'invecchiamento attraverso **interferenze attive nella regolazione mTORC1** [75];
- **modula le correlazioni tra infiammazione cronica, mTOR e autofagia** (meccanismi descritti sopra) [76].

Nel loro insieme, i dati ricavati dagli studi scientifici indicano che una **CR moderata**, con una nutrizione adeguata sotto il profilo qualitativo e dell'apporto dei singoli micro- e macronutrienti, ha un effetto protettivo contro varie condizioni dismetaboliche e degenerative: dall'obesità al diabete di tipo 2, dall'infiammazione alla sindrome metabolica, dall'ipertensione alle più generali malattie cardiovascolari, riducendo altresì i fattori di rischio metabolici associati con il cancro [77].

In questo contesto risulta anche importante il legame tra alimentazione, tessuto adiposo, sindrome metabolica e restrizione calorica [78]. Durante la **deprivazione alimentare** l'adipocita invia segnali paracrini alla cellula adipocitaria staminale e al preadipocita bloccandone la maturazione o la differenziazione. Se si verifica una **sovralimentazione** non troppo prolungata nel tempo, l'adipocita, che si riempie di trigliceridi, invia segnali paracrini al preadipocita inducendolo a differenziarsi e a diventare adipocita, conducendo all'iperplasia. Invece, in caso di **sovralimentazione cronica** (oltre un mese) si assiste al passaggio dall'iperplasia all'ipertrofia, processo alla base della sindrome metabolica, che è la conseguenza diretta della secrezione di citochine proinfiammatorie (IL-6, TNF- α , IL-1 ecc.) e della liberazione di FFA dall'adipocita. Nel soggetto magro esisterebbe inoltre una sottopopolazione di macrofagi (**M2**) associati ad attività antinfiammatoria che aumenterebbero con la restrizione calorica e che, inoltre, ridurrebbero l'attività dell'enzima NO-sintetasi, di per sé associato all'aumento di perossinitrito, un

potentissimo agente ossidante. Negli obesi, invece, la sottopopolazione di macrofagi sarebbe costituita da **M1**, con attività proinfiammatoria che porterebbe alla liberazione di citochine proinfiammatorie tra cui IL-1, IL-6 e TNF. Inoltre, l'aumento del volume cellulare adipocitario porta alla riduzione dell'adiponectina e della GPX3, e all'aumento della resistina, della leptina e del TNF [79].

Inoltre, la CR negli esseri umani migliora i marcatori di invecchiamento cardio- e cerebrovascolare. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per comprendere appieno le interazioni tra la CR, la composizione della dieta, l'esercizio fisico e il concorso degli altri fattori ambientali e psicologici sui percorsi metabolici e molecolari che regolano la salute e la longevità [77].

Consigli nutrizionali in chiave healthy aging

La longevità è un fenomeno molto complesso, sul quale incidono molteplici fattori costituzionali (genetici), comportamentali, socio-demografici e dietetici che vanno a influenzare le vie fisiologiche dell'invecchiamento e, quindi, l'aspettativa di vita. In questo contesto, comunque, alla **nutrizione** è stato riconosciuto di avere un **impatto importante sulla mortalità complessiva e sulla morbilità**, e la sua capacità di estendere l'aspettativa di vita è stata oggetto, come abbiamo visto nelle pagine precedenti, di approfondite ricerche scientifiche.

I consigli seguenti derivano direttamente e indirettamente da quei meccanismi fisiopatologici che, potenzialmente, collegano l'invecchiamento con la dieta e dalle prove scientifiche a sostegno dell'effetto antinvecchiamento della dieta mediterranea tradizionale, così come di alcuni alimenti specifici. Inoltre, gli effetti epigenetici della dieta sul processo di invecchiamento, attraverso la restrizione calorica e il consumo di particolari alimenti, come il vino rosso, il succo d'arancia, probiotici e prebiotici, spezie, quali la curcuma e lo zenzero, hanno attirato l'interesse scientifico. Ne deriva una sorta di **elenco di singoli elementi** che, di per sé, svolgono un ruolo attivo nel contrastare sia il processo di invecchiamento dell'organismo sia la comparsa delle malattie correlate all'età.

Tuttavia è utile sottolineare, come indicato nel Capitolo 8, che è anche fondamentale avviarsi verso una **"dieta anti-aging personalizzata"** ("eat right for your genotype") in grado di tenere conto del profilo genetico individuale (genotipo), considerando ad esempio la qualità dei sistemi di detossificazione (fasi epatiche I e II, sistemi citocromiali ecc.) e la suscettibilità genetica individuale verso determinate malattie o, ancora, deficit enzimatici primari (ad esempio un'ipolattasemia primaria): tutte precondizioni che dovrebbero essere tenute presenti nella scelta finale della **propria dieta anti-aging**, quasi una sorta di **dieta nutrigenomica ed epigenetica personale**. In quest'ottica i successivi suggerimenti di volta in volta dovranno essere calibrati e/o valorizzati in base alle necessità contingenti o alle necessità costituzionali che caratterizzano il profilo, lo stile di vita e l'anamnesi del paziente.

- **Verdure crucifere** (cavoletti di Bruxelles, broccoli, cavolo verza ecc.). È indicata la loro frequente assunzione. Cercare di evitare di cuocerle in acqua e comunque cuocerle per poco tempo e a bassa temperatura. L'ideale è saltarle in padella con un po' di aglio. Privilegiare i germogli, da consumare anche crudi in insalata, e i prodotti freschi. Sono interessanti fonti di componenti bioattive nutrizionali, quali l'indolo-3-carbinolo, il diindolimetano, il sulforafano ecc. [80].
- **Spezie**, in particolare **zenzero** e soprattutto **curcuma**. Ad esempio, per quest'ultima sarebbe l'ideale un'assunzione per via alimentare diretta, che ne garantisce una migliore biodisponibilità rispetto ai nutraceutici; aggiungerne un cucchiaino da minestra a zuppa/brodo/condi-

CAPITOLO 9 - Nutrizione e aging

menti vari/piatti di pasta o riso: in questo modo semplice e naturale si ottiene un apporto di curcumina più che sufficiente. L'ideale è poi **mescolarla a un po' di pepe**, che la rende più biodisponibile [81].

- **Frutti di bosco** (in particolare **lamponi**) e **melograno**, sia freschi sia surgelati, da assumersi ogni settimana, particolarmente utili in quanto ricchi anche di acido ellagico (vedi Capitolo 14) [82,83].
- Frutta secca come **noci** e **mandorle** (almeno un pugno al giorno): oltre che essere fonti di omega-3, il loro contenuto di polifenoli e altre sostanze fitochimiche, a fianco delle loro descritte proprietà citotossiche, li rende candidati interessanti per la ricerca sulla prevenzione dei danni indotti a livello dell'acido nucleico da parte, ad esempio, dei radicali liberi [84].
- **Tè verde**. Lasciare in infusione per non meno di 10 minuti e assumerne non meno di quattro tazze al giorno (cioè 1 L, il minimo dosaggio utile); oltre agli effetti base noti, si deve sottolineare la sua azione di modulazione positiva dell'epigenoma: l'epigallocatechina-3-gallato (EGCG) del tè verde mostra infatti la capacità di influenzare vari meccanismi epigenetici, come l'inibizione della DNA metiltransferasi (DNMT), le modificazioni degli istoni attraverso la via dell'istone deacetilasi (HDAC) e l'inibizione dell'istone acetiltransferasi (HAT) o attuando l'espressione di RNA non codificante [85].
- Privilegiare le **fonti di carboidrati integrali a basso indice glicemico**.
- **Condimenti**: usare principalmente passata di pomodoro, ricca di **licopene** in forma biodisponibile [86], salsa di pomodoro, concentrato di pomodoro o ketchup con basilico e/o rosmarino. Eccellente l'**olio d'oliva** [87].
- **Pesce**. Almeno 200 g, scelto preferibilmente tra i seguenti: sardine, alici, sgombro, salmone selvatico (non allevato e non affumicato), pesce pescato (non pesce allevato). La frequenza ideale è di almeno tre-quattro volte alla settimana.
- **Drastica riduzione di qualsivoglia fonte di insaccati e affettati**, in particolare se con la presenza di nitrati.
- **Carne**. **Ridurre drasticamente** maiale, manzo e vitello. **Consentiti** pollo e tacchino, da preferirsi in assoluto la carne di **coniglio**. Come fonte privilegiata da incrementare, assumere più frequentemente piccole dosi di **legumi**. L'apporto di **proteine vegetali** dovrebbe costituire almeno il **50% dell'apporto proteico giornaliero**.
- **Alga wakame**. Assumere 2 g, equivalenti a una striscia di 8-9 cm di prodotto, tre-quattro volte alla settimana, in associazione a qualsiasi altro piatto di verdure [88].
- Apporto consistente di liquidi, di cui almeno **1,5 L di acqua al giorno**.
- Evitare nel modo più assoluto (leggere bene le etichette) i prodotti contenenti acidi grassi idrogenati, trans o ricchi di omega-6.

Dieta, apoptosi e autofagia

La regolazione e la modulazione dell'**apoptosi cellulare** sono fattori essenziali per il mantenimento dell'**omeostasi tessutale**, cioè l'equilibrio tra la produzione e la morte cellulare. L'apoptosi può essere considerata **fisiologica** quando è "programmata" e, invece, **patologica** quando avviene troppo presto (fenomeni di involuzione cellulare) o troppo tardi (aumento del rischio neoplastico) [89]. Inoltre, l'apoptosi deve essere considerata un meccanismo vitale, che entra in gioco quando viene percepito che l'integrità della "lettura" e della duplicazione del DNA risulta essere in pericolo.

I principali **meccanismi a monte dell'apoptosi** sono costituiti dall'apertura dei megacanaloni della membrana mitocondriale, con il rilascio di ioni H⁺ e la conseguente alterazione del potenziale di membrana, il rilascio del citocromo C e del fattore Apaf-1, che induce un'azione proapoptotica. Quest'ultimo, ad esempio, può essere attivato dopo la sua liberazione dal gene **Bcl-2** (antiapoptotico), da parte di proteine proapoptotiche, come la Bax. Infatti, nel momento in cui si ha l'attivazione di queste molecole proteiche e la liberazione conseguente di Apaf-1 dal Bcl-2, deriva l'azione delle caspasi con inizio del processo apoptotico.

L'apoptosi solitamente è un meccanismo attivato dall'**azione combinata tra recettori e più geni**. Tra questi ultimi, da sottolineare l'importanza del **p53**, che controlla la replicazione del DNA, la proliferazione e la morte cellulare, prevenendo la propagazione di cellule geneticamente danneggiate. Quando è in questo stato, la p53 induce l'attivazione del gene che esprime un'altra proteina, la **p21**, che interagisce con la proteina **cdk2**, complessandosi con quest'ultima e, così facendo, impedendo il passaggio alla fase M (mitotica) del ciclo cellulare, quindi arrestando il ciclo nella fase G1. Questo meccanismo è vantaggioso, in quanto consente l'attivazione dei meccanismi DNA-repair; in caso di fallimento di questi ultimi, la p53 avvia la morte per apoptosi della cellula mutata [90].

Apoptosi e autofagia sono entrambe processi biologici altamente regolamentati, che hanno ruoli importanti nello sviluppo, nella differenziazione, nell'omeostasi e nella malattia. Questi processi possono avvenire in modo indipendente, ma nella maggior parte dei casi sono indotti in modo sequenziale con autofagia precedente all'apoptosi. L'attivazione simultanea di entrambi i processi è stata osservata non solo in condizioni sperimentali, ma anche in condizioni fisiopatologiche. Infatti, questi due percorsi sono strettamente collegati tra loro mediante interazioni sostanziali, consentendo la regolazione coordinata del destino cellulare. Essi condividono alcune componenti di segnalazione a monte e certe componenti di una via possono svolgere ruoli importanti nell'altra e viceversa. Alcune proteine rappresentano le interconnessioni critiche dei due percorsi, che sembrano determinare la sopravvivenza o la morte della cellula [91]. Le cellule del nostro corpo, durante l'espletamento delle loro funzioni metaboliche, producono cataboliti che devono essere eliminati: quando all'interno di una cellula se ne accumulano troppi, la cellula va incontro ad autofagia di alcune sue parti oppure ad apoptosi. A sua volta l'autofagia avviene grazie all'intervento delle proteine chiamate **sirtuine**: le cellule o le parti delle cellule danneggiate vengono rimpiazzate con cellule o parti di cellule nuove. Se il processo di autofagia o apoptosi viene inibito (ad esempio attraverso mTOR), si possono accumulare sempre più cellule vecchie, che da una parte non svolgono più le loro funzioni e dall'altra inducono una reazione infiammatoria cronica (**low grade inflammation**), che ha lo scopo di ucciderle ed eliminarle (**necrosi**). Mentre l'autofagia e l'apoptosi sono processi che non scatenano infiammazione, la necrosi è caratterizzata proprio da questa reazione che, se cronica, eccessiva e diffusa, risulta dannosa [92]. Pertanto la coesistenza di cellule vecchie e ipofunzionali e di infiammazione cronica apre la strada alle malattie croniche degenerative e all'aging.

In questo ambito un interessante sviluppo della biologia cellulare è stato l'identificazione di alcune molecole, conosciute come "**fattori di crescita**", che stimolano la moltiplicazione cellulare legandosi ai recettori localizzati sulla loro superficie. Consideriamo, ad esempio, i **recettori nucleari PPAR** (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors), che intervengono nel meccanismo della moltiplicazione delle cellule. La loro funzione potrebbe essere riconducibile a quella delle antenne radio: ricevere il segnale per poi trasmetterlo. Quando il segnale di crescita parte, si attivano i vari meccanismi che portano, attraverso l'attivazione di tappe

intermedie, alla divisione cellulare e alla copia dell'intera molecola del DNA. Perché il segnale di attivazione possa rendere il DNA accessibile ai fattori di trascrizione, è preliminare l'attivazione dei recettori nucleari. Il DNA, se è in forma inattiva, è infatti compresso. Affinché diventi accessibile ai fattori di trascrizione, sono necessari il rilascio dei **corepressori**, l'ingresso dei **coattivatori** e il successivo rilasciamento strutturale. Tale meccanismo è innescato dai recettori nucleari e in particolare dalla formazione dell'**eterodimero PPAR/RXR**. Il PPAR è il recettore degli acidi grassi polinsaturi e il RXR quello dell'acido retinoico cis, cioè della vitamina A. Il complesso PPAR/RXR diventa quindi attivo quando i recettori si legano ai rispettivi ligandi, che sono per il RXR l'acido retinoico cis, cioè la **vitamina A** e per il PPAR gli **acidi grassi polinsaturi, in particolare omega-3** [93]. Da ciò derivano l'assoluta importanza di una corretta alimentazione e l'evidenza, oggi, di come questa risulti squilibrata, laddove si prenda in considerazione, ad esempio, lo squilibrio nella popolazione del ratio dell'apporto omega-6/omega-3, pesantemente sbilanciato a favore dei primi.

Sono stati essenzialmente identificati tre differenti geni che codificano per tre diversi tipi di recettori PPAR: α , δ (denominato anche β , NUC1 o FAAR) e γ . I **recettori PPAR- α** sono espressi prevalentemente in tessuti che metabolizzano notevoli quantità di acidi grassi, come il fegato, il rene, il cuore e il muscolo scheletrico. Il PPAR- α regola i geni della β -ossidazione degli acidi grassi. Sperimentalmente è stato dimostrato che un'eccessiva stimolazione comporta il suo coinvolgimento nella cancerogenesi epatica: un'iperattivazione di PPAR- α , da attivatori sia esogeni sia endogeni, up-regola la β -ossidazione epatica degli acidi grassi, che contribuisce allo sviluppo del cancro al fegato nei roditori. Queste alterazioni contribuiscono anche a un aumento della proliferazione delle cellule del fegato in seguito ai cambiamenti intervenuti nei meccanismi regolatori dell'apoptosi [94].

Analogamente, un'abnorme stimolazione dei recettori **PPAR- δ/β** è coinvolta, ad esempio, nella cancerogenesi del colon, funzionando da intermedio critico del pathway del gene *APC*. Tuttavia, le conseguenze derivate dalla sua upregulation sono ancora controverse [95].

Al contrario, il **PPAR- γ** è stimolato dai glucidi complessi, cioè dai cereali e dagli acidi grassi polinsaturi, e comporta, una volta stimolato, una protezione cellulare nei confronti degli stimoli antiapoptotici e proto-oncogenetici. Numerosi studi hanno evidenziato che ligandi PPAR- γ risultano anticancerogeni principalmente a causa di un'attività antiproliferativa (proapoptotica e antioncogenetica) e prodifferenziativa, e di effetti antiangiogenici. In modelli animali, ligandi di PPAR- γ hanno mostrato effetti preventivi contro l'induzione di un processo di cancerogenesi chimica [96].

In conclusione, un'abnorme stimolazione comporta che questi recettori PPAR da proapoptotici e antioncogenetici diventano antiapoptotici e proto-oncogenetici. Pertanto, un'alimentazione ricca di acidi grassi saturi, **bloccando l'apoptosi, facilita la comparsa del cancro; mentre un consumo prevalente di glucidi complessi, cioè di cereali integrali, risulta un mezzo di protezione nei riguardi dell'insorgenza delle neoplasie**, assicurando indirettamente un miglioramento dell'aspettativa di vita del soggetto in quanto a successful aging.

Ancora una volta viene confermata la validità della **dieta mediterranea**, che risponde a questi requisiti, come **reale "dieta anti-aging"** [97,98]. Per quanto riguarda gli **effetti della dieta mediterranea sulla salute**, il suo basso contenuto di proteine animali e il suo basso indice glicemico, come già in precedenza descritto, possono modulare direttamente sia le vie mTOR (coinvolte nel processo di invecchiamento) sia l'IGF-1 (a sua volta correlato con il determinismo di svariate patologie anche neoplastiche), apportando un concreto e reale beneficio. In particolare, la

riduzione dell'assunzione di proteine animali può diminuire significativamente i livelli sierici di IGF-1 e inibire l'attività mTOR, con una downregulation del segnale che porta all'attivazione di FOXO3A e, conseguentemente, alla trascrizione di geni omeostatici che favoriscono la longevità. La downregulation di IGF-1 e mTORC1 induce anche un **effetto antinfiammatorio, proapoptotico e antioncogenetico**. Oltre agli effetti che intervengono su queste vie metaboliche, molti componenti singoli della dieta mediterranea sono comunque noti per avere effetti di per sé positivi sulla salute, riducendo l'infiammazione e ottimizzando il colesterolo e altri importanti fattori di rischio legati alle malattie correlate all'età. In quest'ambito, si deve sottolineare che un ruolo fondamentale è svolto da parte dei **polifenoli**, presenti in quantità elevata, che possono funzionare come **ormetine**, in grado di fornire una "firma chimica ambientale" che regola anche il pathway di resistenza dello stress [99].

La maggior parte delle sostanze fitochimiche alimentari di origine vegetale e i macro- e micronutrienti modulano lo stress ossidativo e l'infiammazione, regolando anche le vie metaboliche e bioenergetiche, e possono essere tradotti in **modelli epigenetici stabili di espressione genica**. Pertanto, gli interventi dietetici studiati per un invecchiamento sano sono diventati un tema caldo nella ricerca epigenomica-nutrizionale: le interazioni complesse tra componenti alimentari e modificazioni degli istoni, metilazione del DNA, espressione dell'RNA non codificante e fattori di rimodellamento della cromatina influenzano il fenotipo, proteggendo o predisponendo un individuo a molte malattie legate all'età [100]. Ancora una volta, si nota la **complessità dei meccanismi in gioco**, in cui, a fianco di criteri generali, adeguare l'impostazione alimentare al profilo genomico individuale rappresenta una strategia interessante e in corso di sviluppo per un' **effettiva e personale dieta anti-aging**.

Bibliografia

- [1] Uribarri J et al. The low AGE diet: a neglected aspect of clinical nephrology practice? *Nephron*. 2015 Apr 2.
- [2] Poulsen MW et al. Advanced glycation end products in food and their effects on health. *Food Chem Toxicol*. 2013 Oct;60:10-37.
- [3] Uribarri J et al. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann NY Acad Sci*. 2005 Jun;1043:461-6.
- [4] Sebekova K et al. Dietary advanced glycation endproducts (AGEs) and their health effects – PRO. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Sep;51(9):1079-84.
- [5] DeChristopher LR et al. Intakes of apple juice, fruit drinks and soda are associated with prevalent asthma in US children aged 2-9 years. *Public Health Nutr*. 2015 Apr 10:1-8.
- [6] Macias-Cervantes MH et al. Effect of an advanced glycation end product-restricted diet and exercise on metabolic parameters in adult overweight men. *Nutrition*. 2015 Mar;31(3):446-51.
- [7] Perrone L et al. Observational and ecological studies of dietary advanced glycation end products in national diets and Alzheimer's disease incidence and prevalence. *J Alzheimers Dis*. 2015 Jan 1;45(3):965-79.
- [8] West RK et al. Dietary advanced glycation end products are associated with decline in memory in young elderly. *Mech Ageing Dev*. 2014 Sep;140:10-2.
- [9] Danby FW. Nutrition and aging skin: sugar and glycation. *Clin Dermatol*. 2010 Jul-Aug;28(4):409-11.
- [10] Draeos ZD. Aging skin: the role of diet: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013 Nov-Dec;31(6):701-6.
- [11] Soare A et al. Benefits of caloric restriction for cardiometabolic health, including type 2 diabetes mellitus risk. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Mar;30(Suppl 1):41-7.
- [12] Putti R et al. Diet impact on mitochondrial bioenergetics and dynamics. *Front Physiol*. 2015 Apr 8;6:109.
- [13] Vasto S et al. Mediterranean diet and longevity: an example of nutraceuticals? *Curr Vasc Pharmacol*. 2013 Dec 18.

CAPITOLO 9 - Nutrizione e aging

- [14] Muka T et al. Polyunsaturated fatty acids and serum C-reactive protein: the Rotterdam study. *Am J Epidemiol.* 2015 Apr 21.
- [15] Hadjighassem M et al. Oral consumption of α -linolenic acid increases serum BDNF levels in healthy adult humans. *Nutr J.* 2015 Feb 26;14(1):20.
- [16] Calder PC et al. Understanding omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Postgrad Med.* 2009 Nov;121(6):148-57.
- [17] Vel Szić KS et al. From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition? *Clin Epigenetics.* 2015 Mar 25;7(1):33.
- [18] Ostan R et al. Inflammaging and cancer: a challenge for the mediterranean diet. *Nutrients.* 2015 Apr 9;7(4):2589-621.
- [19] Johnson AR et al. Nutrition and metabolic correlates of obesity and inflammation: clinical considerations. *J Nutr.* 2015 Apr 1.
- [20] Yara S et al. Oxidative stress and DNA methylation regulation in the metabolic syndrome. *Epigenomics.* 2015 Apr;7(2):283-300.
- [21] Pastori D et al. Does Mediterranean diet reduce cardiovascular events and oxidative stress in atrial fibrillation? *Antioxid Redox Signal.* 2015 Apr 28.
- [22] Bonaccio M et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: a possible role of high dietary antioxidant content. *BMJ Open.* 2013 Aug 13;3(8).
- [23] Cao G et al. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Radic Biol Med.* 1993 Mar;14(3):303-11.
- [24] Prior RL et al. Analysis of botanicals and dietary supplements for antioxidant capacity: a review. *J AOAC Int.* 2000 Jul-Aug;83(4):950-6.
- [25] Miquel J. Can antioxidant diet supplementation protect against age-related mitochondrial damage? *Ann NY Acad Sci.* 2002 Apr;959:508-16.
- [26] Lee HC et al. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and apoptosis in aging. *Exp Biol Med (Maywood).* 2007 May;232(5):592-606.
- [27] Masoero E et al. Nutrizione e malattie neurodegenerative cerebrali. *Dementia update. Gen* 1999;3:4-17.
- [28] De Jesus Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2003 Jan;25(1):178-93.
- [29] Amenta F et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis.* 2014;42 Suppl 3:S281-8.
- [30] Traini E et al. Choline alfoscerate (alpha-glyceryl-phosphoryl-choline) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res.* 2013 Dec;10(10):1070-9.
- [31] Meador K et al. Preliminary findings of high-dose thiamine in dementia of Alzheimer's type. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1993 Oct-Dec;6(4):222-9.
- [32] Remington R et al. A phase ii randomized clinical trial of a nutritional formulation for cognition and mood in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015 Jan 1;45(2):395-405.
- [33] Chan A et al. A vitamin/nutriceutical formulation improves memory and cognitive performance in community-dwelling adults without dementia. *J Nutr Health Aging.* 2010 Mar;14(3):224-30.
- [34] Gillette-Guyonnet S et al. Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Mar;75(3):738-55.
- [35] Davinelli S et al. Epigenetic nutraceutical diets in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2014 Nov;18(9):800-5.
- [36] Sezgin Z et al. Alzheimer's disease and epigenetic diet. *Neurochem Int.* 2014 Dec;78:105-16.
- [37] Emerit J et al. Free radicals and lipid peroxidation in cell biology: physiopathologic prospects. *Pathol Biol (Paris).* 1991 Apr;39(4):316-27.
- [38] Garcia-Mesa Y et al. Oxidative stress is a central target for physical exercise neuroprotection against pathological brain aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015 Feb 26.
- [39] Solfrizzi V et al. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Exp Gerontol.* 2005 Apr;40(4):257-70.

- [40] de Lau LM et al. Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12):2040-5.
- [41] Denis I et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and brain aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Mar;18(2):139-46.
- [42] Kelly T et al. Ammonium influx pathways into astrocytes and neurones of hippocampal slices. *J Neurochem*. 2010 Dec;115(5):1123-36.
- [43] Vasto S et al. Mediterranean diet and longevity: an example of nutraceuticals? *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(5):735-8.
- [44] Ros E et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*. 2014 May 14;5(3):330S-6S.
- [45] Knight A et al. A randomised controlled intervention trial evaluating the efficacy of a Mediterranean dietary pattern on cognitive function and psychological wellbeing in healthy older adults: the MedLey study. *BMC Geriatr*. 2015 Apr 28;15(1):55.
- [46] Trichopoulou A. Traditional Mediterranean diet and longevity in the elderly: a review. *Public Health Nutr*. 2004 Oct;7(7):943-7.
- [47] Crous-Bou M et al. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study. *BMJ*. 2014 Dec 2;349:g6674.
- [48] Vasto S et al. Mediterranean diet and healthy ageing: a Sicilian perspective. *Gerontology*. 2014;60(6):508-18.
- [49] Anselmi CV et al. Association of the FOXO3A locus with extreme longevity in a southern Italian centenarian study. *Rejuvenation Res*. 2009 Apr;12(2):95-104.
- [50] Willcox BJ et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Sep 16;105(37):13987-92.
- [51] Perl A. mTOR activation is a biomarker and a central pathway to autoimmune disorders, cancer, obesity, and aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Apr 23.
- [52] Anisimov VN. Conservative growth hormone/IGF-1 and mTOR signaling pathways as a target for aging and cancer prevention: do we really have an antiaging drug? *Interdiscip Top Gerontol*. 2015;40:177-88.
- [53] del Balzo V et al. Mediterranean diet pyramids: towards the Italian model. *Ann Ig*. 2012 Sep-Oct;24(5):443-7.
- [54] Virruso C et al. Nutraceutical properties of extra-virgin olive oil: a natural remedy for age-related disease? *Rejuvenation Res*. 2014 Apr;17(2):217-20.
- [55] Colman RJ et al. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun*. 2014 Apr 1;5:3557.
- [56] Heilbronn LK et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1539-48.
- [57] Masoro EJ. Role of hormesis in life extension by caloric restriction. *Dose Response*. 2006 Aug 19;5(2):163-73.
- [58] Racette SB et al. Approaches for quantifying energy intake and %calorie restriction during calorie restriction interventions in humans: the multicenter CALERIE study. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Feb 15;302(4):E441-8.
- [59] Rizza W et al. What are the roles of calorie restriction and diet quality in promoting healthy longevity? *Ageing Res Rev*. 2014 Jan;13:38-45.
- [60] Testa G et al. Calorie restriction and dietary restriction mimetics: a strategy for improving healthy aging and longevity. *Curr Pharm Des*. 2014;20(18):2950-77.
- [61] Larson-Meyer DE et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Jun;16(6):1355-62.
- [62] Civitarese AE et al. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLoS Med*. 2007 Mar;4(3):e76.
- [63] Makino N et al. Calorie restriction increases telomerase activity, enhances autophagy, and improves diastolic dysfunction in diabetic rat hearts. *Mol Cell Biochem*. 2015 May;403(1-2):1-11.
- [64] Nogueira LM et al. Dose-dependent effects of calorie restriction on gene expression, metabolism, and tumor progression are partially mediated by insulin-like growth factor-1. *Cancer Med*. 2012 Oct;1(2):275-88.

CAPITOLO 9 - Nutrizione e aging

- [65] Urbanski HF et al. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as an endocrine marker of aging in calorie restriction studies. *Exp Gerontol.* 2013 Oct;48(10):1136-9.
- [66] Csiszar A et al. Caloric restriction confers persistent anti-oxidative, pro-angiogenic, and anti-inflammatory effects and promotes anti-aging miRNA expression profile in cerebrovascular endothelial cells of aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014 Aug 1;307(3):H292-306.
- [67] Abete I et al. Nutrigenetics and nutrigenomics of caloric restriction. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012;108:323-46.
- [68] Novelle MG et al. Caloric restriction induces heat shock response and inhibits B16F10 cell tumorigenesis both in vitro and in vivo. *Aging (Albany NY).* 2015 Apr;7(4):233-40.
- [69] Ramis MR et al. Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases. *Mech Ageing Dev.* 2015 Mar 27;146-148C:28-41.
- [70] Fusco S et al. A role for neuronal cAMP responsive-element binding (CREB)-1 in brain responses to calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012 Jan 10;109(2):621-6.
- [71] Madeo F et al. Essential role for autophagy in life span extension. *J Clin Invest.* 2015 Jan;125(1):85-93.
- [72] Bergamini E et al. The role of autophagy in aging: its essential part in the anti-aging mechanism of caloric restriction. *Ann NY Acad Sci.* 2007 Oct;1114:69-78.
- [73] Mazzoccoli G et al. Caloric restriction and aging stem cells: the stick and the carrot? *Exp Gerontol.* 2014 Feb;50:137-48.
- [74] Phillips-Farfan BV et al. Caloric restriction protects against electrical kindling of the amygdala by inhibiting the mTOR signaling pathway. *Front Cell Neurosci.* 2015 Mar 11;9:90.
- [75] de Cavanagh EA et al. Angiotensin II blockade: how its molecular targets may signal to mitochondria and slow aging. Coincidences with calorie restriction and mTOR inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015 May 1;ajpheart.00459.2014.
- [76] Yang F et al. mTOR and autophagy in normal brain aging and caloric restriction ameliorating age-related cognition deficits. *Behav Brain Res.* 2014 May 1;264:82-90.
- [77] Cava E et al. Will calorie restriction work in humans? *Aging (Albany NY).* 2013 Jul;5(7):507-14.
- [78] Christodoulides C et al. Adipogenesis and WNT signalling. *Trends Endocrinol Metab.* 2009 Jan;20(1):16-24.
- [79] Lumeng CN et al. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007 Jan;117(1):175-84.
- [80] Royston KJ et al. The epigenetic impact of cruciferous vegetables on cancer prevention. *Curr Pharmacol Rep.* 2015 Feb 1;1(1):46-51.
- [81] Rawal S et al. Dietary intake of Curcuma longa and Emblica officinalis increases life span in Drosophila melanogaster. *Biomed Res Int.* 2014;2014:910290.
- [82] Manganaris GA et al. Berry antioxidants: small fruits providing large benefits. *J Sci Food Agric.* 2014 Mar 30;94(5):825-33.
- [83] Zarfeshany A et al. Potent health effects of pomegranate. *Adv Biomed Res.* 2014 Mar 25;3:100.
- [84] Hayes D et al. Walnuts (Juglans regia) chemical composition and research in human health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015 Mar 6:0.
- [85] Daniel M et al. Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. *J Exp Biol.* 2015 Jan 1;218(Pt 1):59-70.
- [86] Ferris-Tortaiada J et al. Dietetic factors associated with prostate cancer. Protective effects of Mediterranean diet. *Actas Urol Esp.* 2011 Sep 27.
- [87] Cardeno A et al. An up-date of olive oil phenols in inflammation and cancer: molecular mechanisms and clinical implications. *Curr Med Chem.* 2013;20(37):4758-76.
- [88] Tanemura Y et al. Effects of the intake of Undaria pinnatifida (Wakame) and its sporophylls (Mekabu) on postprandial glucose and insulin metabolism. *J Med Invest.* 2014;61(3-4):291-7.
- [89] Yang Y et al. Programmed cell death and its role in inflammation. *Mil Med Res.* 2015 May 19;2:12.
- [90] Tominaga K. The emerging role of senescent cells in tissue homeostasis and pathophysiology. *Pathobiol Aging Age Relat Dis.* 2015 May 19;5:27743.
- [91] Zhao GX et al. The critical molecular interconnections in regulating apoptosis and autophagy. *Ann Med.* 2015 Jun;47(4):305-15.
- [92] Ryter SW et al. The impact of autophagy on cell death modalities. *Int J Cell Biol.* 2014;2014:502676.

- [93] Pérez E et al. Modulation of RXR function through ligand design. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Jan;1821(1):57-69.
- [94] Misra P et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α activation and excess energy burning in hepatocarcinogenesis. *Biochimie*. 2014 Mar;98:63-74.
- [95] Peters JM et al. Dissecting the role of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ (PPAR β/δ) in colon, breast, and lung carcinogenesis. *Cancer Metastasis Rev*. 2011 Dec;30(3-4):619-40.
- [96] Rumi MA et al. Can PPAR gamma ligands be used in cancer therapy? *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2004 Nov;4(6):465-77.
- [97] Tognon G. Does the Mediterranean diet predict longevity in the elderly? A Swedish perspective. *Age (Dordr)*. 2011 Sep;33(3):439-50.
- [98] Trichopoulou A et al. Traditional Mediterranean diet and longevity in the elderly: a review. *Public Health Nutr*. 2004 Oct;7(7):943-7.
- [100] Szarc vel Szić K et al. From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition? *Clin Epigenetics*. 2015 Mar 25;7(1):33.