



Università
A.I.Nu.C.
Popolare

U.P.A.I.Nu.C. PRESENTA UNA GRANDE NOVITA!

WEBINAR

Da Giovedì 2 Aprile partono

LE PILLOLE DI

Incontri sul web su temi inerenti la salute

Tutti i MARTEDI' e GIOVEDI'
dalle 17.30 alle 19.00
Webinar ad ACCESSO
GRATUITO!

Alimentazione e longevità

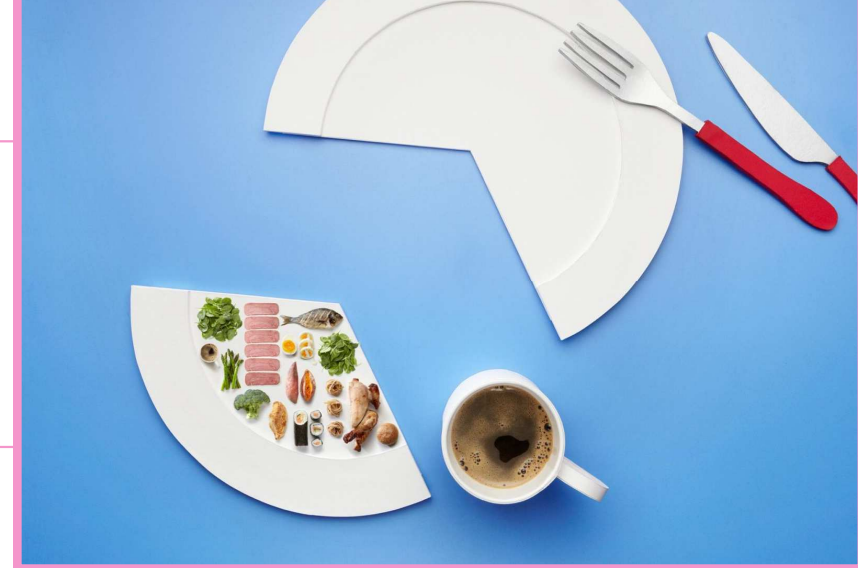
Dott.ssa MARGHERITA BORSA

*Biologo Molecolare, Biologo Nutrizionista, Nutrigenetista
Specialista in Igiene e in Patologia clinica*

EATING FOR LONGEVITY



Definizioni



La restrizione calorica (CR) nella maggior parte dei casi si riferisce a una riduzione dal 20% al 40% dell'apporto calorico totale ma a livelli normali di micronutrienti.

DR (restrizione dietetica) è talvolta usato in modo intercambiabile con CR.

Tuttavia, **DR viene usato per riferirsi alla restrizione di particolari macronutrienti**, come proteine, carboidrati o grassi con o senza restrizione calorica. Questo tipo di intervento può anche coinvolgere CR.

Definizioni

Il digiuno si riferisce a una completa assenza di assunzione di cibo.

Il digiuno può essere somministrato per diversi intervalli di tempo e può essere ripetuto più volte.

Il termine fame a breve termine è usato per descrivere studi in vitro sul digiuno e anche per descrivere un periodo di digiuno da 48 a 72 ore nei topi.

IL MAGICO POTERE DEL DIGIUNO

Il metodo giapponese per mantenersi in salute, prevenire le malattie e rallentare l'invecchiamento



Definizioni

Il digiuno prolungato si riferisce a periodi di digiuno superiori a 2 giorni nei topi e 3 giorni nell'uomo.

Il digiuno intermittente o il digiuno a giorni alterni nella maggior parte dei casi si riferiscono all'uso a lungo termine di un'alimentazione a giorni alterni nei topi o nell'uomo senza cibo minimo.



Definizioni

I mimetici del digiuno sono agenti farmacologici che, quando somministrati, innescano alcuni degli effetti del digiuno.

La dieta che imita il digiuno sono composizioni di formulazioni di macronutrienti e micronutrienti appositamente formulate per innescare le risposte, valutate dalle misurazioni di diversi marcatori, tra cui glucosio e fattore di crescita simile all'insulina 1 (IGF-1), riducendo al minimo la CR.

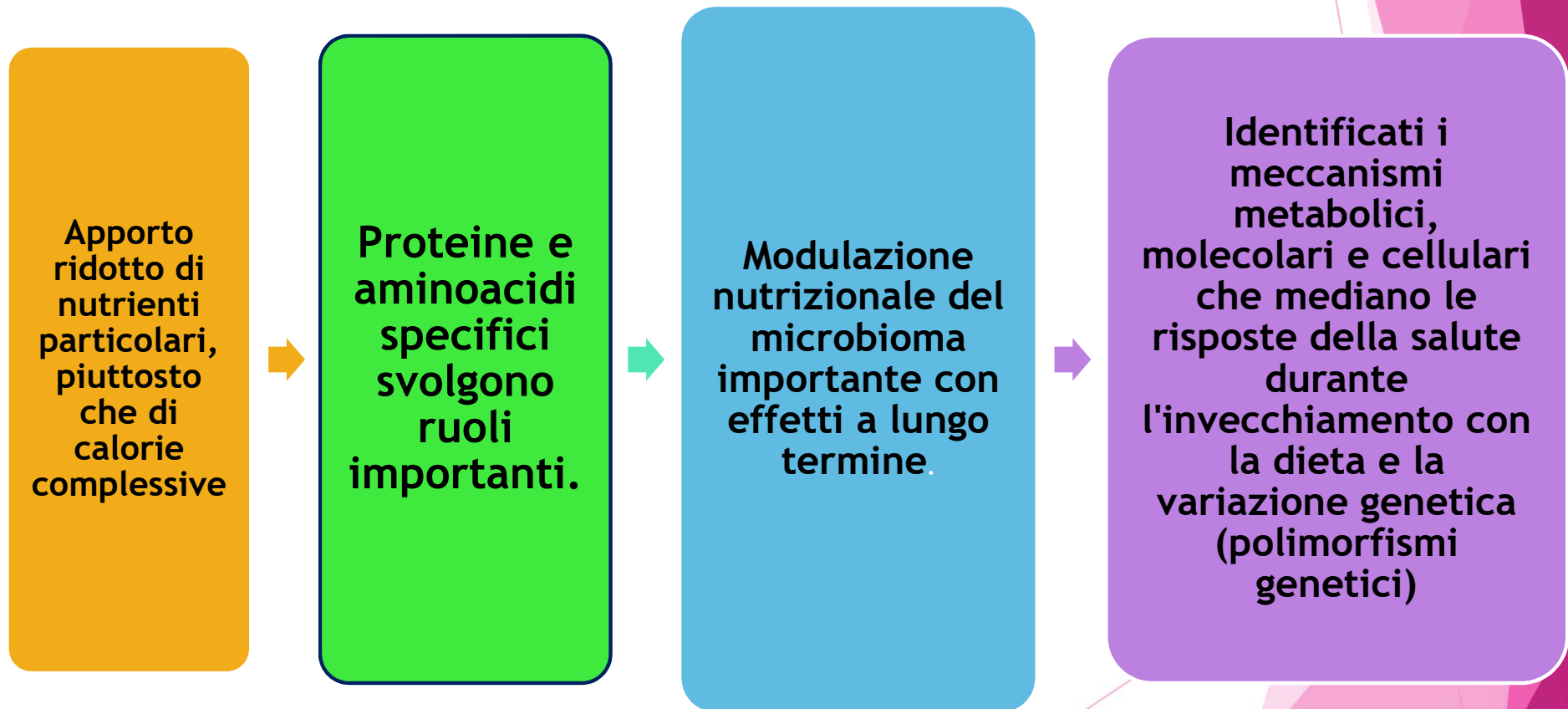
Riduzione assunzione di cibo

Una ridotta assunzione di cibo, evitando la malnutrizione, può migliorare l'invecchiamento e le malattie associate all'invecchiamento negli organismi modello di invertebrati, nei roditori, nei primati e nell'uomo.

Recenti scoperte indicano che la tempistica dei pasti è cruciale, con un digiuno intermittente e un ritmo diurno adeguato di alimentazione

MIGLIORA LA SALUTE

Longevità

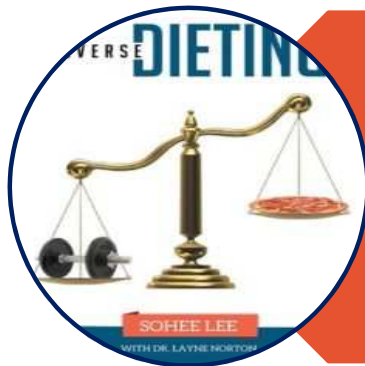


Longevità



Queste nuove scoperte stanno aprendo la strada a specifici interventi dietetici e farmacologici per recuperare tutti i potenziali benefici della restrizione dietetica

Problema



Gli esseri umani possono trovare difficile mantenere volontariamente la restrizione calorica.

Prevenzione

La scoperta che l'invecchiamento possa essere migliorato da **interventi dietetici, genetici e farmacologici** ha aperto la prospettiva di una medicina preventiva ad ampio spettro per le malattie legate all'invecchiamento.



Vita lunga non associata a disabilità

Esperimenti su specie naturalmente longeve come il ratto talpa glabro e alcuni uomini che hanno compiuto i 100 anni, hanno dimostrato che una VITA lunga non è inevitabilmente associata a disabilità e malattia in età avanzata.

Recenti lavori hanno dimostrato che interventi dietetici specifici, possono anche promuovere una vita lunga CON vecchiaia sana.



Riduzione assunzione di cibo

La restrizione dietetica con un ridotto apporto di tutti i componenti dietetici ad eccezione di vitamine e minerali, è stata dimostrata per la prima volta 80 anni fa per prolungare la durata della vita nei ratti.

La restrizione dietetica nei ratti **migliora la maggior parte degli aspetti della salute** durante l'invecchiamento.

L'aumento della salute include anche la **resistenza alle infezioni e la guarigione delle ferite.**

Restrizione dietetica

La restrizione dietetica può produrre benefici sostanziali

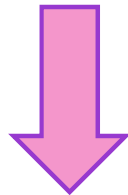


circa 30% degli animali DR muoiono in età avanzata senza gravi lesioni patologiche, rispetto al solo 6% dei controlli alimentati ad libitum (Ikeno et al., 2006).

La DR effettuata nelle giovani scimmie Rhesus adulte migliora notevolmente la salute metabolica, **previene l'obesità, ritarda l'insorgenza di sarcopenia, atrofia cerebrale** e riduce il rischio di sviluppare e morire di **diabete di tipo 2, cancro e malattie cardiovascolari.**

Riduzione assunzione di cibo

Nell'uomo, una forte restrizione alimentare senza malnutrizione provoca molti degli stessi cambiamenti fisiologici, metabolici e molecolari che si riscontrano negli animali



Diminuzione dei disturbi a livello miocardico associati all'età, down-regolazione di geni delle vie infiammatorie (Cava & Fontana. 2013).

Minori fattori di rischio per malattie cardiovascolari e cancro (Fontana et al., Handbook, 2010).

Miglioramento a livello di diversi marcatori di salute (Heilbronn et al., 2006; Fontana et al., Handbook, 2010).

Problemi relativi alla riduzione assunzione di cibo

La restrizione nutrizionale con un'alimentazione adeguata (cioè consumando i valori della RDI per ciascun nutriente essenziale) non è un'opzione per la maggior parte delle persone, perché è difficile da praticare e sostenere



L'alimentazione inadeguata, può aumentare il rischio di compromissione della funzione mestruale e riproduttiva, fratture ossee osteoporotiche, anemia e aritmie cardiache (Fairburn & Harrison. 2003).

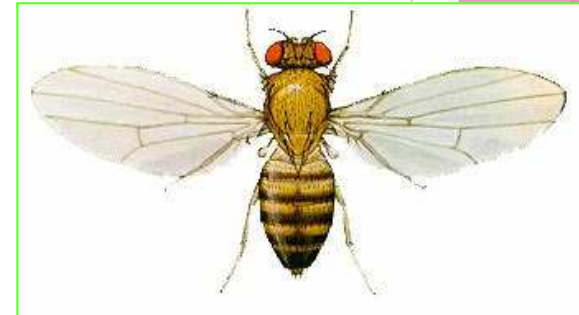


Gli interventi dietetici non devono creare livelli non realistici di auto-deprivazione ma devono essere atti a migliorare la salute umana durante l'invecchiamento.

Riduzione assunzione di cibo

La DR **aumenta** la durata della vita **in buona salute** in molti organismi, tra cui il lievito *Saccharomyces cerevisiae*, il nematode *Caenorhabditis elegans* e il moscerino della frutta *Drosophila melanogaster*.

La **facilità di sperimentazione** su lieviti e invertebrati facilita la scoperta dei meccanismi, spesso **evolutive conservati**, attraverso i quali l'intervento genetico e ambientale migliorano la salute durante l'invecchiamento



Riduzione assunzione di cibo

I meccanismi che mediano i benefici della salute della DR non sono stati completamente compresi in nessun organismo.

Sono coinvolti molteplici meccanismi neurali, sistemici, specifici dei tessuti e cellulari.

Riduzione assunzione di cibo

Maggiore stabilità genomica e rimodellamento della cromatina (Dang et al., 2014);

processi di turnover cellulare, tra cui l'autofagia (Singh e Cuervo, 2012);

aumenti di varie forme di resistenza allo stress (Hine et al., 2014);

effetto del gene FOXO (che promuove l'apoptosi) (Tullet et al., 2008; Webb & Brunet. 2014);

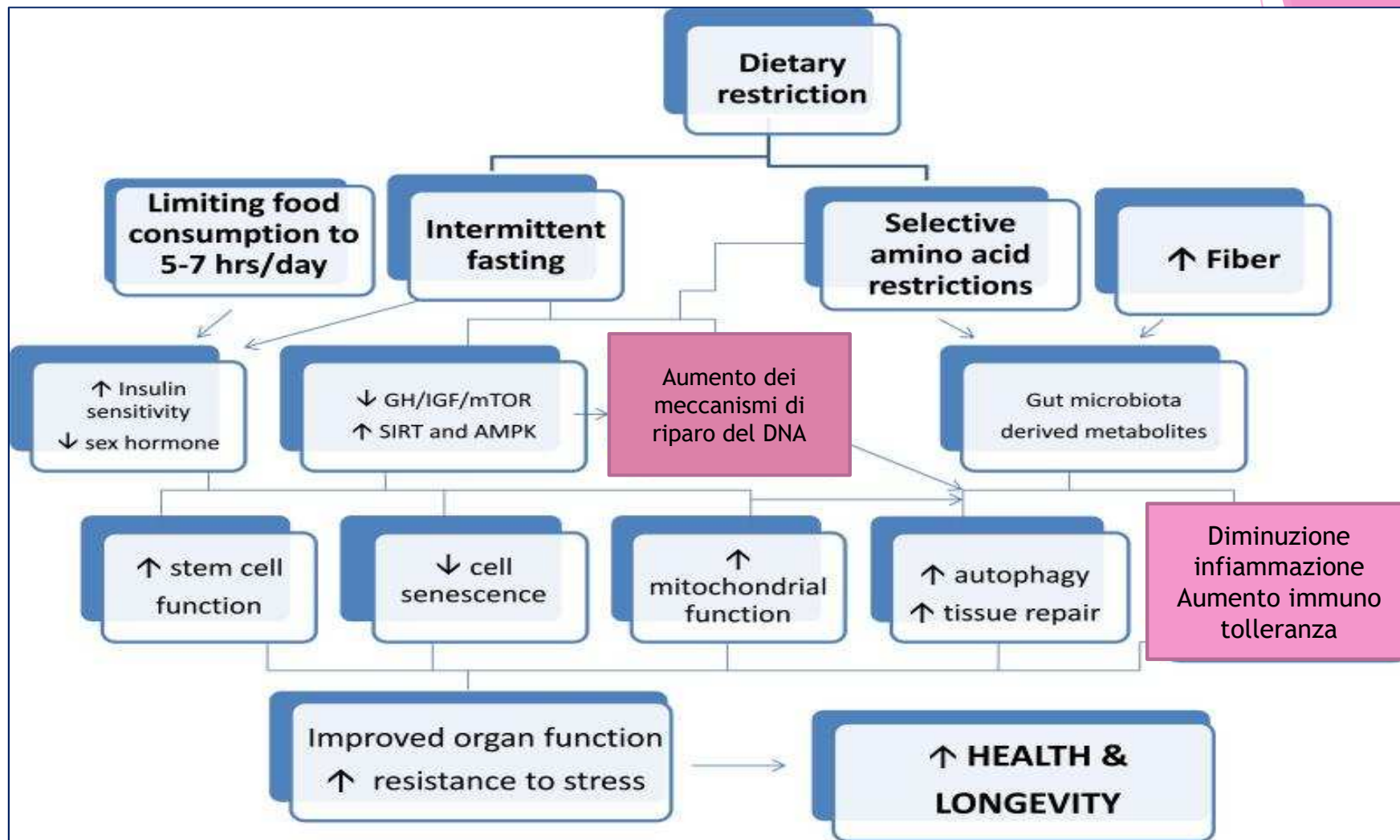
TOR (Kapahi et al., 2010; Johnson et al., 2013),

AMPK (Geer et al., 2007; Burkewitz et al. 2014),

sirtuine (Mouchiroud et al., 2013; Guarente.2013)



La restrizione dietetica modula molteplici meccanismi sistemici, neuronali e cellulari che migliorano la salute e combattono le malattie dell'invecchiamento.



Frequenza dei pasti e tempistica

Solo recentemente l'uomo e gli animali domestici hanno avuto accesso costante al cibo.

Durante l'evoluzione, molti animali e umani hanno mangiato solo in modo intermittente.

Per molti microrganismi e invertebrati, lunghi periodi di fame sono normali e, di conseguenza, molti di essi, come *C. elegans*, hanno sviluppato forme di quiescenza in risposta alla carenza di cibo.

Molti dei geni che controllano la quiescenza sono importanti anche nel controllo della durata della vita .

Frequenza dei pasti e tempistica

È interessante notare che il digiuno intermittente, con alternanza di 2 giorni di alimentazione ad libitum e con digiuno di 2 giorni, estende anche la durata della vita del verme.

Anche la fame cronica prolunga la durata della vita in *C. elegans*

Frequenza dei pasti e tempistica

Roditori a digiuno per 24 ore a giorni alterni o due volte a settimana prolungano la durata della vita fino al 30%,
indipendentemente dall'assunzione totale di cibo e dalla perdita di peso.

L'entità dell'estensione della vita indotta dal digiuno intermittente può essere influenzata dall'età dell'iniziazione e dal genotipo del topo.

Frequenza dei pasti e tempistica

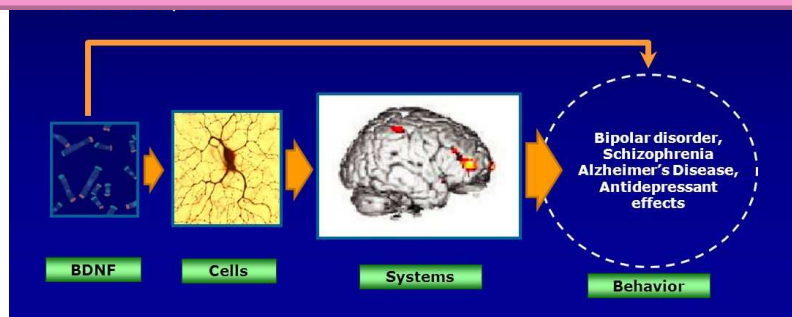
Il digiuno intermittente protegge anche dall'obesità, dalle malattie cardiovascolari, dall'ipertensione, dal diabete, dalla neurodegenerazione e dalla progressione clinica di diverse malattie neurodegenerative (Mattson et al., 2014).

E' stato dimostrato che il digiuno a breve termine (1-3 giorni) protegge i roditori migliorando la sensibilità all'insulina, riducendo l'espressione dei marker di infiammazione.

Aumento della produzione di fattori neurotrofici

Nei roditori si osservano molteplici cambiamenti benefici dovuti al digiuno, tra cui un aumento della produzione dei fattori neurotrofici BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) e FGF2 (Fibroblastic Growth factor), riduzione dell'infiammazione e dello stress ossidativo e migliori risposte allo stress adattativo cellulare e molecolare.

Il BDNF è una neurotrofina importante durante lo sviluppo del SNC che nella vita adulta

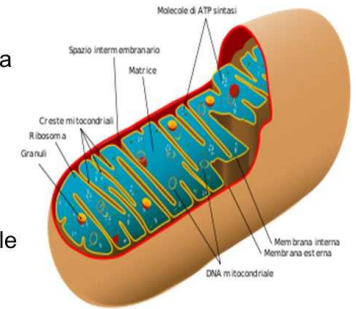


L'FGF-2 è un potente fattore neurotrofico coinvolto nel controllo della proliferazione dei precursori neuronali, nella sopravvivenza neuronale, nella crescita neuritica, nel differenziamento, nella migrazione e nella risposta di riparazione in seguito a lesione.

Il digiuno e il mitocondrio

mitocondri

- I mitocondri sono organelli citoplasmatici delle cellule eucariote
- Nei mitocondri avviene la produzione di energia (ATP)
- Sono a forma di fagiolo con due membrane sovrapposte
- Quella interna forma delle **creste** che si ripiegano dentro ad una **matrice**



Il digiuno migliora la funzione mitocondriale, innesca i percorsi di autofagia e riparazione del DNA in più tipi di cellule.

La rimozione specifica dei mitocondri danneggiati è un processo chiamato mitofagia, fondamentale per prevenire gli effetti citotossici indotti dalle disfunzioni dei mitocondri e per il mantenimento dell'omeostasi cellulare.

La **mitofagia** è un evento cellulare di **autofagia** che porta alla degradazione selettiva dei mitocondri.

La mitofagia inizia quando alcuni mitocondri diventano difettosi in seguito a danno cellulare o stress ossidativo.

Digiuno intermittente

Sono in corso numerosi studi clinici sugli effetti dell'IF nell'uomo.

Uno studio clinico randomizzato di 6 mesi su donne in premenopausa in sovrappeso o obese, ha mostrato che il digiuno per 2 giorni non consecutivi a settimana comporta:

riduzione del peso corporeo,

della massa grassa,

della circonferenza della vita,

delle concentrazioni sieriche di colesterolo totale e LDL,

Dei trigliceridi, proteina C-reattiva e pressione arteriosa.

Digiuno intermittente

Allo stesso modo, in 3 piccoli studi clinici a breve termine (8-12 settimane) su soggetti non obesi e obesi, il digiuno a giorni alterni riduce il peso corporeo e la massa grassa e i fattori di rischio per le malattie cardiovascolari (Kroeger CM, et al., 2014).

Altri studi suggeriscono che il digiuno a breve termine (24-48 ore) prima della chemioterapia riduce alcuni effetti collaterali associati alla chemioterapia, proteggendo le cellule normali, ma non le cellule tumorali, dalla tossicità (Safdie et al. 2009; Withers et al., 2014).

Frequenza dei pasti e tempistica

Limitare l'assunzione giornaliera di cibo di una dieta isocalorica a una finestra temporale di 5-7 ore nell'uomo può indurre benefici per la salute rispetto ai normali 3-5 pasti al giorno (Mattson et al., 2014).

L'alimentazione a tempo limitato dei topi durante 8 ore ripristina i normali ritmi circadiani di attività nelle vie metaboliche e protegge i topi dall'aumento di peso, dall'accumulo di grasso, dall'infiammazione, dall'intolleranza al glucosio, dall'insulino-resistenza e dalla perdita di resistenza e coordinamento motorio (Chaix et al., 2014).

Frequenza dei pasti e tempistica

Gli esseri umani che mangiano e dormono per una durata di 12 ore sperimentano un aumento della pressione sanguigna, un peggioramento della tolleranza al glucosio, una riduzione dell'ormone della sazietà leptina (Scheer et al. 2009).

Topi e ratti DR di lunga durata e affamati consumano rapidamente la loro porzione limitata di cibo, con un lungo periodo di digiuno (22-23 ore) tra i pasti.

Una restrizione calorica del 30% con diluizione dietetica, dove i topi mangiano tutto il giorno (per compensare la bassa densità energetica della dieta), non ha avuto effetti benefici sulla durata della vita (Solon-Biet et al., 2013).

Frequenza dei pasti e tempistica e sindrome ovaio policistico

Sia nelle donne in sovrappeso / obese che in quelle magre con sindrome dell'ovaio policistico, i soggetti con questi pasti:

colazione a 980 kcal, pranzo a 640 kcal e cena a 190 kcal, hanno perso più peso, mostrato una maggiore sensibilità all'insulina, una minore concentrazione di testosterone nel siero e un aumento tasso di ovulazione;

rispetto ai soggetti di controllo a cui sono state somministrate le diete isocaloriche con questo modello di pasto:

colazione 190 kcal, pranzo 640 kcal e cena 980 kcal) (Jakubowicz et al.2013).

Sono più importanti le calorie o nutrienti specifici?

Determinare l'assunzione globale ottimale e i rapporti dietetici di carboidrati, grassi e proteine è una sfida.

Gli effetti del consumo ridotto di un macronutriente specifico dipenderanno in parte da quanto viene consumato dai controlli e anche dalla composizione del resto della dieta.

Anche per soli tre macronutrienti, le possibili combinazioni sono vaste.

Macronutrienti

Ridotto apporto calorico anziché di specifici macronutrienti era considerato importante per i benefici per la salute (Maeda et al., 1985).

Una serie successiva di studi su lieviti e roditori ha dimostrato che una riduzione di specifici nutrienti nella dieta, piuttosto che un ridotto apporto calorico, è principalmente responsabile dei miglioramenti della salute e della durata della vita prolungata.

Proteine e aminoacidi

Le linee guida dietetiche della letteratura medica e della stampa popolare spesso promuovevano un'elevata assunzione di proteine, specialmente da fonti animali ricche di aminoacidi essenziali, per combattere l'obesità, la sarcopenia, l'osteoporosi, la fragilità e la mortalità.

Altre prove indicano invece una restrizione di proteine o di aminoacidi specifici nella dieta come promotori di salute (Grandison et al. 2009; Solon-Biet et al.2014; Ables et al.2014; Nakagawa et al., 2012; Pamplona & Barja.2006).

Proteine e aminoacidi

In *Drosophila*, la restrizione di proteine, ma non di carboidrati, prolunga la durata della vita (Mair et al., 2005).

L'aggiunta di aminoacidi essenziali alla dieta riduce la durata della vita (Grandison et al., 2009).

Anche nei topi la salute e la durata della vita sono fortemente influenzate dalla componente proteica della dieta, con una durata media della vita che aumenta progressivamente fino al 30% con la diminuzione delle proteine nella dieta, nonostante un parallelo aumento dell'assunzione di cibo con aumento della massa grassa e riduzione della massa magra (Solon-Biet et al. 2014).

Proteine e aminoacidi

L'assunzione di proteine nella dieta è un importante regolatore della rete IGF-1 / mTOR (Efeyan et al, 2012).

Nell'uomo, a differenza dei roditori, **una severa restrizione calorica non riduce la concentrazione sierica di IGF-1 a meno che anche l'assunzione di proteine non sia ridotta** (Fontana et al. 2008), suggerendo che l'apporto proteico o specifico di aminoacidi può essere altrettanto o più importante dell'apporto calorico nel modulare i processi biologici legati all'IGF e al rischio di malattia.

Nei roditori, l'eccessiva stimolazione della via GH / IGF accelera l'invecchiamento e aumenta la mortalità, mentre la down-regolazione rallenta l'invecchiamento, previene il cancro e aumenta la durata della vita.

mTOR

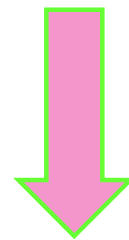
- ▶ La mTOR (acronimo di mammalian target of rapamycin, *bersaglio della rapamicina nei mammiferi*) è una protein-chinasi;
- ▶ che fosforila serina e treonina
- ▶ che regola la crescita, la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza delle cellule,
- ▶ la sintesi proteica
- ▶ e la trascrizione.

mTOR percepisce i nutrienti cellulari, i livelli di energia e lo stato redox

mTOR

In risposta all'esaurimento dei nutrienti, l'attività mTOR è ridotta e ciò si traduce in una cascata di eventi a valle che hanno dimostrato promuovere la longevità e migliorare la resistenza allo stress.

In particolare, la **ridotta sintesi di nuove proteine attraverso l'inibizione della traduzione dell'mRNA,**
degradazione delle proteine danneggiate e di altre macromolecole tramite l'autofagia,
alterazione del metabolismo del carbonio e della funzione mitocondriale



contribuiscono all'estensione della vita in seguito alla restrizione dietetica negli eucarioti

2003: sopprimendo per via genetica la sintesi di TOR in vermi, si ottiene un raddoppiamento della loro durata di vita

2004: sopprimendo l'attività di TOR nelle drosophile, si aumenta la loro durata media di vita, pure in presenza di una dieta ricca

2005: bloccando vari geni collegati a TOR nei lieviti, si aumenta la durata della loro vita



vermi



drosophila

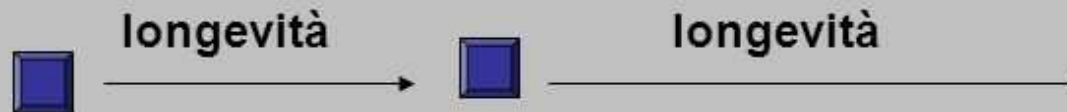


lieviti

TOR



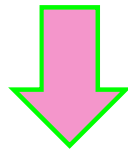
Gli inibitori di mTOR sarebbero un'arma anti-invecchiamento adatta a curare le malattie senili e rallentare il processo di invecchiamento.



Proteine e aminoacidi

La restrizione selettiva di asparagina, glutammato o metionina nel mezzo ha dimostrato di prolungare la durata della vita dei lieviti (Dilova et al. 2007; Wu et al., 2013a; Wu et al., 2013b).

In *Drosophila* e roditori, la restrizione della metionina e nei roditori del triptofano prolunga la durata media e massima della vita (Ables et al. 2014).



L'attivazione di mTOR è modulata da diversi aminoacidi essenziali e a catena ramificata (Efeyan et al., 2012).

Proteine e aminoacidi

La riduzione dietetica della metionina, in particolare, induce meccanismi molecolari specifici, protettivi.

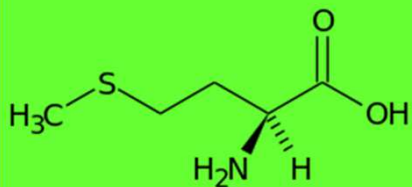
Gli aminoacidi contenenti zolfo, metionina e cisteina.

metionina, aminoacido essenziale che possiamo trovare in numerosi cibi (p.e. nel petto di pollo e nel formaggio grana).

Come tutti gli aminoacidi essenziali, non viene sintetizzato autonomamente dall'organismo umano e deve essere assunto tramite l'alimentazione.

Diminuendo l'apporto della metionina è possibile ridurre la crescita delle cellule tumorali e incentivare l'efficacia sia di alcuni farmaci chemioterapici sia della radioterapia. (Nature, 2019)

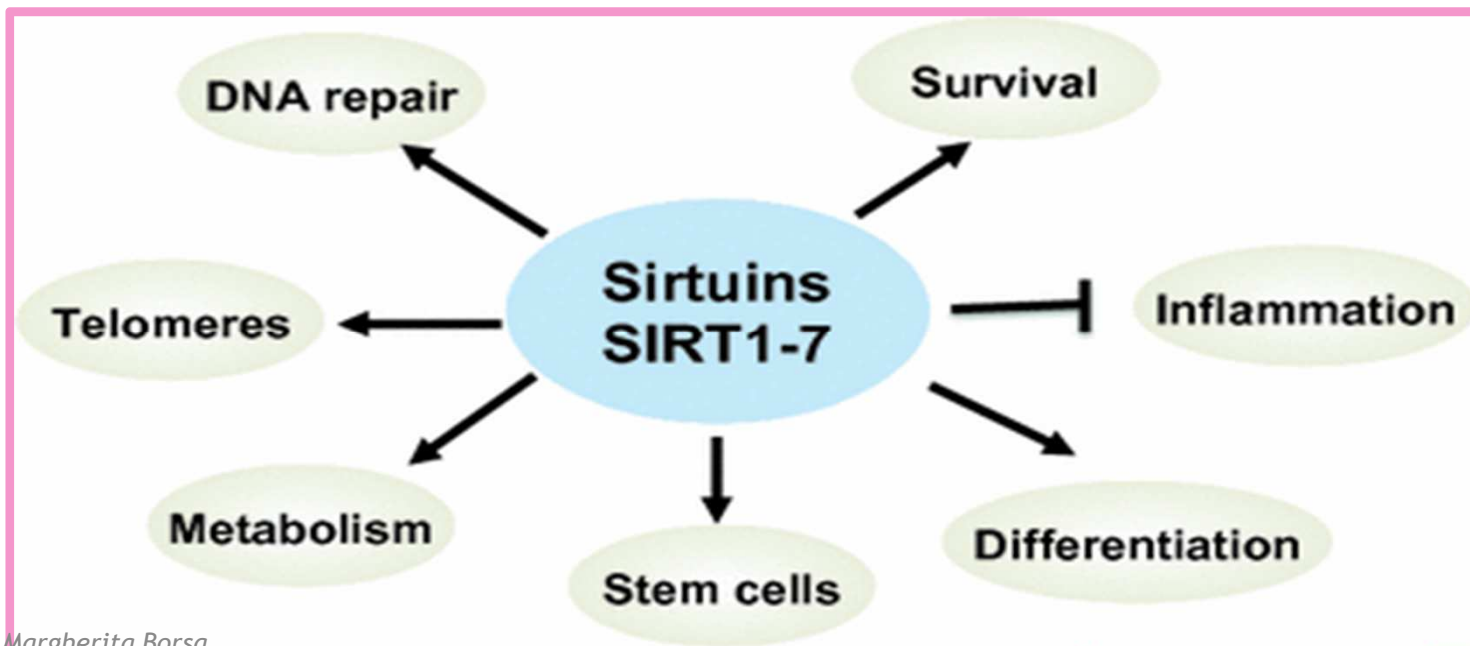
metionina





Sirtuine

- ▶ La famiglia delle sirtuine è la principale responsabile del fenomeno della longevità, anche se interviene pure in numerose altre attività fondamentali per la vita.
- ▶ Nel genoma umano vi sono numerose sirtuine (sette) localizzate sia nel nucleo che nel citoplasma.



Sirtuine

Una loro riduzione si associa ad un aumento del rischio di sviluppare patologie croniche come diabete mellito, cancro ed alcune malattie neuro degenerative come la malattia di Alzheimer o il morbo di Parkinson, nonché ad una ridotta aspettativa di vita.

Sirt 1, è a localizzazione nucleare ed è la prima che interviene antagonizzando lo stress ossidativo e l'eventuale danneggiamento del DNA.

Essa svolge inoltre un ruolo preminente nella regolazione di molti processi fisiologici che si verificano negli organi dotati di attività metabolica, come il pancreas e il fegato.

Sirtuine

- ▶ Altre sirtuine a localizzazione citoplasmatica hanno importanti funzioni nell'allungamento della durata della vita dei lieviti e di alcuni organismi batterici.
 - ▶ Essa interviene pure nella regolazione del ciclo cellulare
-
- ▶ La localizzazione intra mitocondriale della Sirt3 e della Sirt5 è indicativa delle loro azioni.
 - ▶ Pure queste proteine sono associate al processo di invecchiamento e ad alcune patologie piuttosto comuni

Potenziale antiaging del gene Sirt

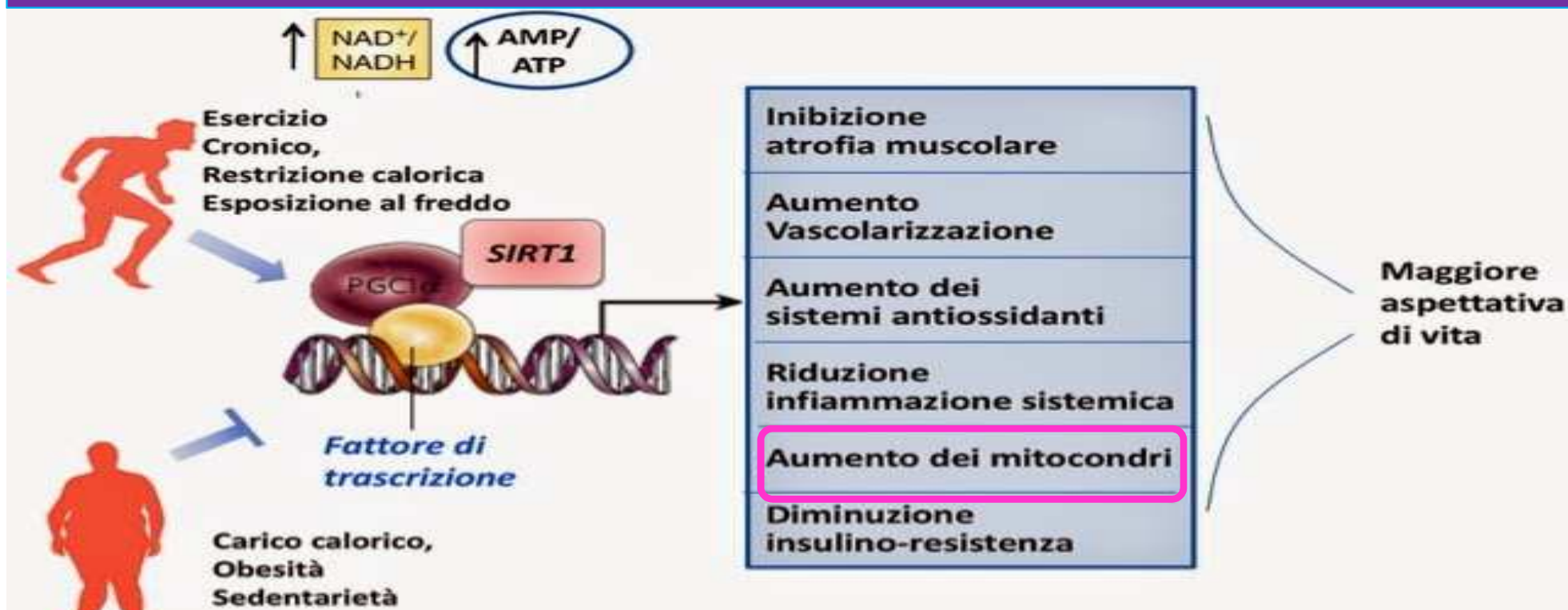
Esso codifica per la proteina Sirt1, in grado di deacetilare proteine nucleari e citoplasmatiche che controllano processi cellulari critici, come l'apoptosi e il metabolismo.

SIRT1 regola la produzione di insulina e glucosio, il metabolismo lipidico e la sopravvivenza cellulare, da cui la speculazione che le sirtuine possano mediare gli effetti della restrizione calorica nei mammiferi (Cohen, Miller et al., 2004).

Il potenziale ruolo antiaging del gene Sir2, identificato per i lieviti, sembra essere valido anche per i mammiferi con meccanismi più complessi che coinvolgono un ricco pattern proteico, tra cui anche p53 e vari enzimi implicati nei meccanismi di riparazione cellulare.

La restrizione calorica promuove la sopravvivenza cellulare mediante induzione della deacetilasi Sirt1.

SIRTUINE E AUMENTO DEI MITOCONDRI



PGC1 alfa (coattivatore 1 del proliferatore gamma del perossisoma), proteina che promuove la trascrizione. Il gene PGC1-alpha produce una proteina che agisce da "interruttore" per un gran numero di geni coinvolti nel metabolismo degli zuccheri.

In condizioni di digiuno, PGC1-alpha aumenta la glicemia, innescando i processi di produzione di glucosio nel fegato.

Nel tessuto adiposo PGC1-alpha regola termogenesi, stimolando i processi di demolizione dei grassi per produrre calore.

PGC1-alpha regola la disponibilità di energia nel muscolo: in risposta all'insulina attiva i processi metabolici nei mitocondri.

EPIGENETICA

epigenetica

(dal greco *επί*, epì = "sopra" e *γεννητικός*, gennetikòs = "relativo all'eredità familiare")

si riferisce ai cambiamenti che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo

EPIGENETICA

Per epigenetica si intende qualsiasi attività di regolazione dei geni tramite processi chimici che non comportano cambiamenti nella sequenza del DNA ma possono indurre fenotipi diversi nell'individuo o nella progenie

Queste modificazioni fanno sì che diminuisca il grado di accessibilità del DNA per i fattori di trascrizione alterando l'attività di tale gene.

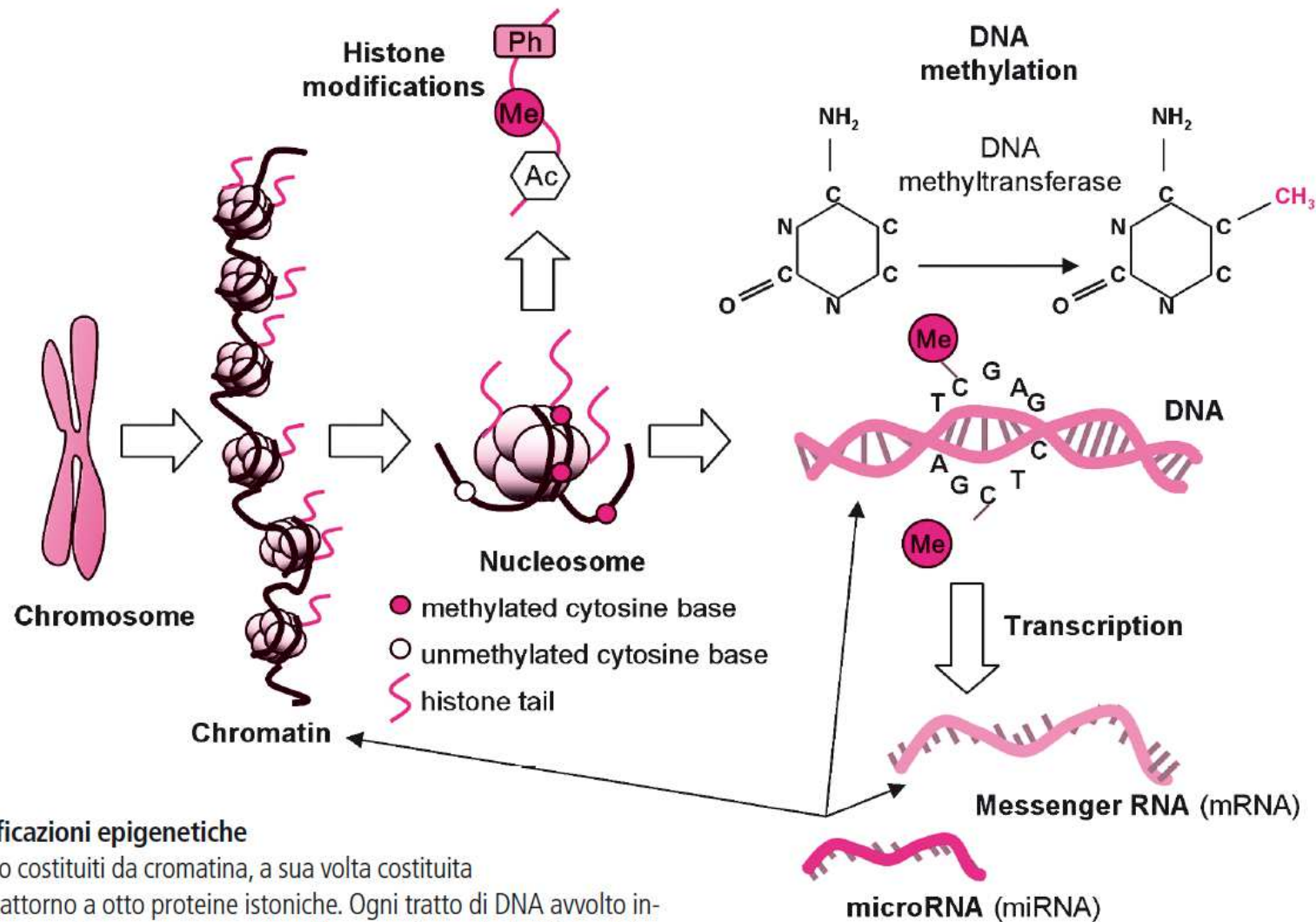


Figura 1. Modificazioni epigenetiche

I cromosomi sono costituiti da cromatina, a sua volta costituita da DNA avvolto attorno a otto proteine istoniche. Ogni tratto di DNA avvolto intorno all'ottamero istonico rappresenta un nucleosoma. Le code degli istoni che sporgono dall'ottamero subiscono modifiche tra cui fosforilazione (Ph), metilazione (Me) e acetilazione (Ac). Sequenze di DNA sono metilate mediante l'aggiunta di un gruppo metilico al carbonio in posizione 5 di una citosina posta in sequenza con una guanina (siti CpG), tale reazione è catalizzata da enzimi DNA metiltransferasi. La metilazione del DNA reprime l'attività del gene. La trascrizione comporta la conversione del DNA a RNA messaggero (mRNA), che di solito è represso dalla metilazione del DNA associata alla deacetilazione degli istoni.

L' mRNA è tradotto in una proteina, ma questo processo può essere inibito dal legame di microRNA (miRNA) all'mRNA. Ciascun miRNA si lega al mRNA di oltre 200 geni target. I miRNA possono essere coinvolti nella metilazione del DNA e possono influenzare la struttura della cromatina regolando gli enzimi che modificano gli istoni. Reldan CL, Davey S (2010) PlosMed 7(10):e1000356 doi:10.1371/journal.pmed.1000356.g001.7

Effetti epigenetici della dieta

- ▶ Un'alimentazione variata in molecole alimentari, abbinata ad un adeguato apporto calorico, è fondamentale garantire la corretta funzionalità del nostro organismo.
- ▶ In che modo le varie molecole alimentari influenzano la nostra salute?

Effetti epigenetici della dieta

- ▶ I diversi nutrienti si comportano da modulatori metabolici che ad ogni atto alimentare inducono una serie di reazioni metaboliche e processi ormonali che cambiano l'omeostasi dell'organismo.
- ▶ Basti pensare all'induzione della produzione di insulina che avviene dopo l'introduzione di zuccheri.
- ▶ Pertanto le molecole nutrienti devono essere introdotte nella quantità e proporzioni adeguate affinché ci sia un corretta e sana regolazione dei processi fisiologici.

Effetti epigenetici della dieta

- ▶ Le molecole nutrienti, oltre ad essere dei modulatori metabolici, hanno una correlazione diretta con il DNA.
- ▶ Persone diverse rispondono in modo molto diverso ad alimenti uguali in virtù del background genetico.
- ▶ I cibi stessi possono influenzare l'espressione del DNA.

METILAZIONE DEL DNA

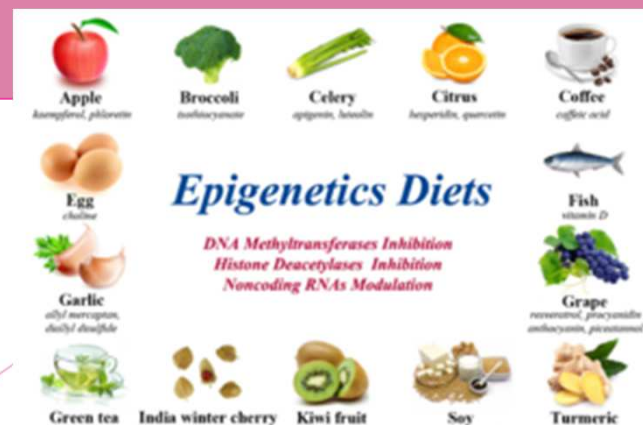


- ▶ Associata alla soppressione dell'espressione genica
- ▶ Impedisce fisicamente il legame tra proteine trascrizionali e il gene

METILAZIONE DEL DNA

Costituenti alimentari che sono noti per modulare la metilazione del DNA:

- ▶ acido folico
- ▶ vitamina B12
- ▶ Selenio
- ▶ polifenoli del tè verde (epigallocatechina - 3 - gallato (EGCG), epicatechina, ganisteina)
- ▶ bioflavonoidi (quercetina)



METILAZIONE DEL DNA

- ▶ Folati e vitamina B12 promuovono la metilazione del DNA;
- ▶ Selenio, polifenoli del tè verde , bioflavonoidi riducono DNA - metilazione .



Effetti epigenetici della dieta

- ▶ I meccanismi epigenetici si susseguono durante tutto l'arco della vita di un individuo e sono necessari per un corretto sviluppo e differenziamento in quanto controllano l'espressione genica e quindi i processi fisiologici come il ciclo cellulare, riparo del DNA, l'apoptosi, l'invecchiamento, ecc...



Effetti epigenetici della dieta

- ▶ I cibi con i quali ci nutriamo, pertanto, possono essere considerati veri e propri modulatori epigenetici in grado di influenzare lo sviluppo ed il mantenimento dell'organismo (Zaidi et al., 2010).



Feto e modulatori epigenetici

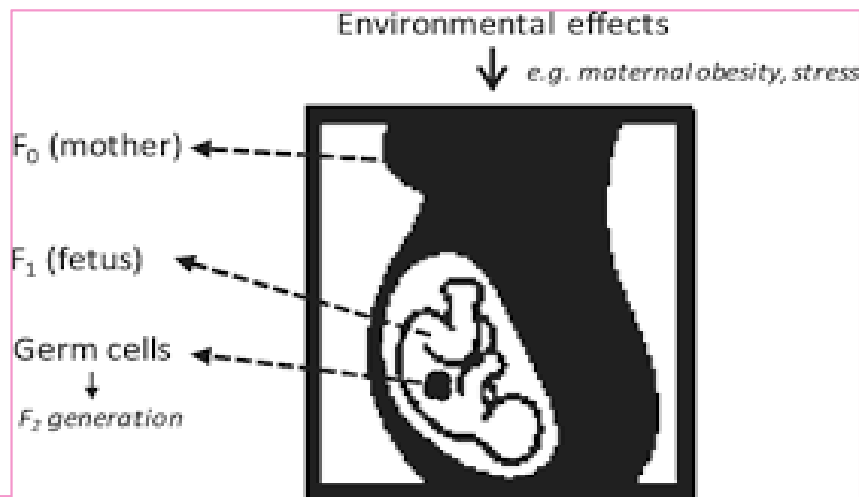
- ▶ L'esposizione del feto ad un modulatore epigenetico (in questo caso cibo) durante la vita intrauterina è in grado di determinare cambiamenti nella programmazione genica che sono in grado di persistere nella vita adulta e, in alcuni casi, persino attraverso le generazioni.
- ▶ Le scelte alimentari (e dello stile di vita in generale) dei genitori possano ricadere sui figli ancora prima di essere concepiti, e a volte anche sui figli dei figli, condizionando il loro stato di salute (Lillicrop 2011; Vickers 2014; Painter et al., 2008).

Effetti epigenetici della dieta

- ▶ Considerare le molecole alimentari come modulatori epigenetici spiega perché stili alimentari differenti portino a differenti stati di salute dell'organismo.
- ▶ Un lavoro del 2011 (Godfrey et al., 2011) mostra come la metilazione e quindi lo “spegnimento” del gene RXRA (Retinoid X Receptor Alpha) possa aumentare il rischio di obesità.
- ▶ Questo gene codifica per un recettore coinvolto nel processo con cui le cellule sintetizzano i grassi, e sembra che la sua metilazione possa avvenire prima ancora della nascita, nel ventre materno, e sembra sia determinata dalla dieta della madre, povera di carboidrati durante la gravidanza

Effetti epigenetici della dieta

- ▶ Quindi esiste una correlazione epigenetica tra alimentazione materna e sviluppo nella progenie di patologie come diabete, obesità, longevità, disturbi del sistema immunitario e del metabolismo in generale, cancro, ecc... (Herrera et al., 2011, Hardy e Tollefsbol 2011, Tan et al., 2012).



Featuring the
5-DAY FASTING-MIMICKING DIET
All the health benefits of fasting without the hunger



THE LONGEVITY DIET

Discover the New Science behind Stem Cell Activation and
Regeneration to Slow Aging, Fight Disease, and Optimize Weight



VALTER LONGO, PhD

Director of The Longevity Institute, USC

Founder of CreateCures.org

Read by Keith Sellon-Wright | Unabridged

Includes companion PDF

— Breaking Down Blue Zones —

Blue Zones are pockets around the world where people live measurably better and longer.



Okinawa, Japan – Females 70+ are world's longest-lived population

Ikaria, Greece – One of world's lowest rates of dementia

Sardinia, Italy – World's highest concentration of male centenarians

Nicoya, Costa Rica – World's lowest rates of middle-age mortality

Loma Linda, California – Community lives 10 years longer than North American counterparts

Source: www.bluezones.com

GENETICA NUTRIZIONE E LONGEVITA'

Siamo una popolazione longeva ma NON con aspettativa di vita sana

Genetica, Nutrizione e Longevità

- ▶ Creare un Team Work per la prevenzione delle malattie
- ▶ Elaborare dei meccanismi nutrizionali potenti e veloci in modo che l'organismo possa essere in grado di riparare se stesso
- ▶ Focus di tutto ciò è : l'invecchiamento!
- ▶ Problema della fragilità dell'anziano
- ▶ L'Italia è un paese longevo, ma in molti casi gli anziani sono fragili, con più di una malattia, una ridotta autosufficienza e molti farmaci da assumere.

The Longevity Diet

Juventology/
Basic Research

Epidemiology

Clinical Studies

Centenarian
Studies

The Study of
Complex Systems

IL VILLAGGIO COL SEGRETO DELL'IMMORTALITA'

Sul finire del 2012, il New York Times pubblicò un articolo dedicato ad un villaggio ecuadoregno che conservava il “segreto della longevità”.

In realtà l'articolo si riferiva alla sindrome di Laron, un tipo di nanismo dovuto ad un difetto genetico raro, la deficienza di IGF-1 (insuline-like growth factor 1).

Rispetto ai soggetti affetti dalla sindrome, nei familiari non colpiti da quella condizione i tassi di cancro erano normali.

Circa il 20% dei loro parenti era morto di cancro.

E la percentuale di morti di cancro tra i soggetti con il deficit IGF-1? Zero.

Non una sola persona.

Questa fu dunque considerata una prova importante del ruolo dell'ormone nella patologia tumorale.

LA SOLUZIONE DELL'ENIGMA

Gli Esperimenti consistevano nel dare ai pazienti una dieta a base di vegetali ed esercizio fisico.

In soli 12 giorni era possibile trasformare il loro sangue in una “macchina da combattimento” contro la cellula tumorale.

Dopo aver mangiato sano, i corpi delle pazienti sono stati in grado di riprogrammare le cellule tumorali costringendole al «pensionamento anticipato».

Ma come fa un semplice cambiamento dietetico a trasformare il sangue di un soggetto in un ambiente inospitale per il cancro, in pochissimi giorni?

Questo meccanismo sembrava essere proprio l'IGF-1.

I livelli ematici di IGF-1 misurati dopo 11 giorni di dieta a base vegetale con esercizio fisico, diminuiscono sensibilmente.

E, viceversa, i livelli di proteine leganti (binding protein, cioè le proteine che legano l'ormone e che funzionano da antagonista), aumentano notevolmente.

Questo è un modo con cui il corpo cerca di proteggersi dal cancro, dall'eccessiva crescita rilasciando una proteina di legame nel nostro sangue per contenere l'IGF-1.

Questo esperimento dimostra che sono sufficienti 11 giorni di una dieta sana per riprogrammare il nostro corpo in modo da rallentare la produzione di IGF-1.

E così con questa combinazione, il 20% in meno di IGF-1, e il 50% in più di IGF binding protein, non sorprende un tanto elevato tasso di morte di cellule del cancro dopo pochi giorni.

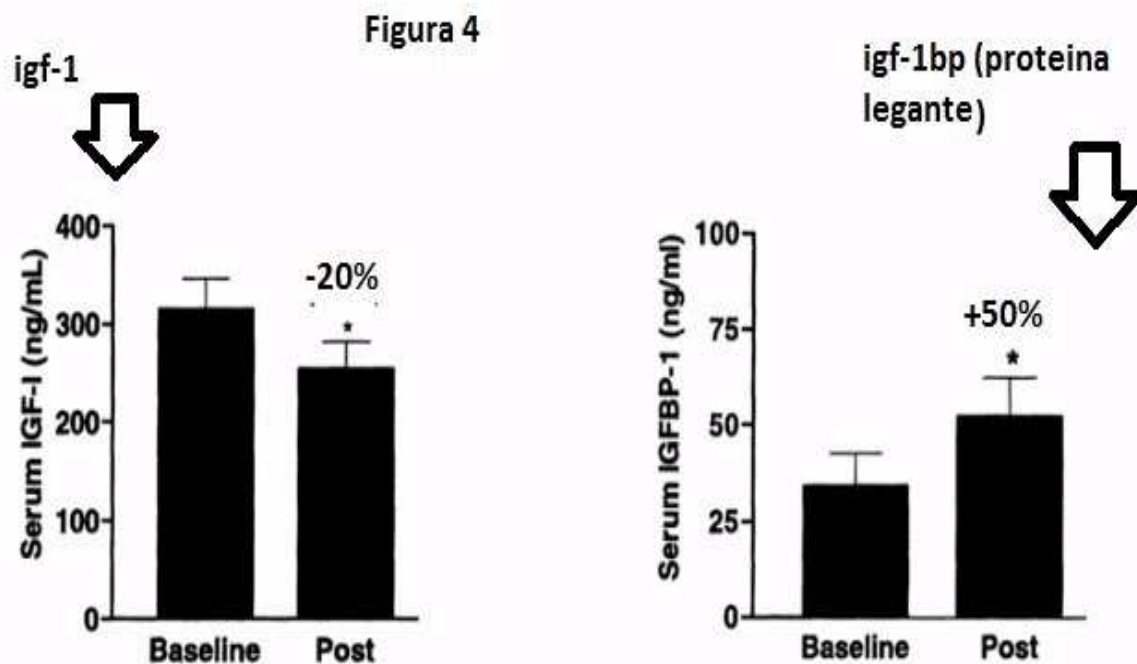
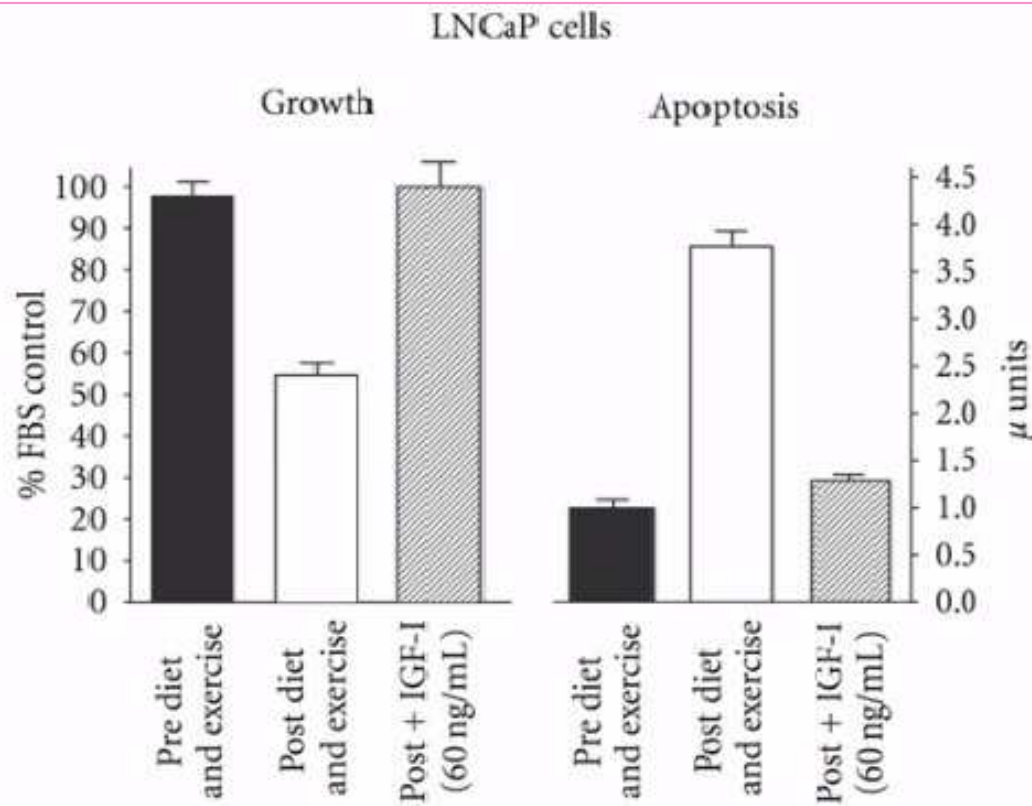


Fig. 1. Effect of diet and exercise on serum IGF-I and IGFBP-1. Serum IGF-I and IGFBP-1 levels were assessed using ELISA. Values are means \pm standard errors (SE). * $p < 0.01$, compared to baseline.

Figura 5



in nero prima di dieta ed esercizio

in bianco dopo dieta ed esercizio, come vedete la crescita è quasi dimezzata e l'apoptosi è triplicata

in grigio, dopo aver somministrato l'igf-1, la crescita riprende e l'apoptosi ritorna ai livelli iniziali

FIGURE 5: Effect of adding back IGF-I to the post diet and exercise serum on growth and apoptosis of LNCaP cells.

Quando si digiuna, il corpo umano tenta di risparmiare energia, e una delle cose che può fare per risparmiare energia è quello di **utilizzare** metabolizzandole un sacco di cellule immunitarie che non sono più necessarie, in particolare quelle **danneggiate**



Dopo che i soggetti della ricerca hanno digiunato da due a quattro giorni nel corso di sei mesi, gli esami ematici hanno evidenziato la rigenerazione delle cellule del sangue.

Il digiuno costringe il corpo ad utilizzare zuccheri, grassi e chetoni, e ad eliminare una quantità significativa di cellule bianche del sangue.

I chetoni sono prodotti quando il corpo trasforma il grasso in energia o combustibile, e giocano un ruolo importante nella perdita di peso.

E' come se il digiuno prolungato accendesse un interruttore di rigenerazione automatica promuovendo l'attivazione delle cellule staminali del sistema emopoietico.

Il digiuno intermittente permette al corpo di utilizzare il grasso come fonte primaria di energia.

E' questo il motivo per cui molti atleti utilizzano questo tipo di dieta per abbassare percentuali significative di grasso corporeo prima delle competizioni.

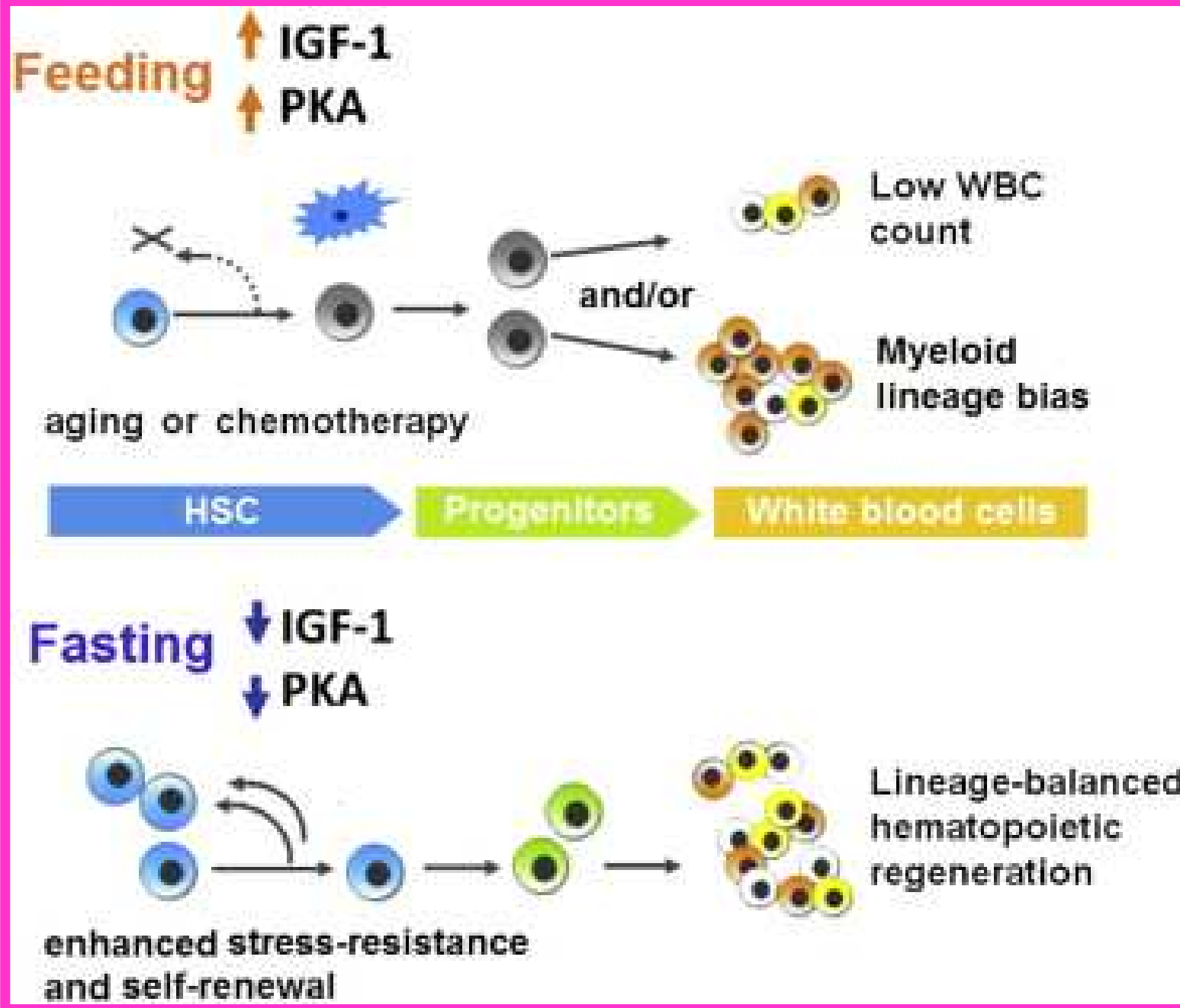
Può contribuire ad accelerare il metabolismo e a migliorare la peristalsi intestinale aiutando il sistema digerente.

Periodi di digiuno riattivano il metabolismo in modo da bruciare le calorie in modo più efficiente.

Il digiuno può essere paragonato come un pulsante di reset per alcune funzioni del nostro metabolismo.

Vengono rilasciati degli ormoni in seguito al digiuno prolungato, quindi in seguito alla fame, che non vengono prodotti nelle persone che mangiano ogni 3 - 4 ore.

E' stato confermato anche in questo studio come il digiuno porti alla riduzione dell'enzima PKA ed alla riduzione di IGF-1 , i cui valori aumentati sono in relazione con l'invecchiamento e le neoplasie.



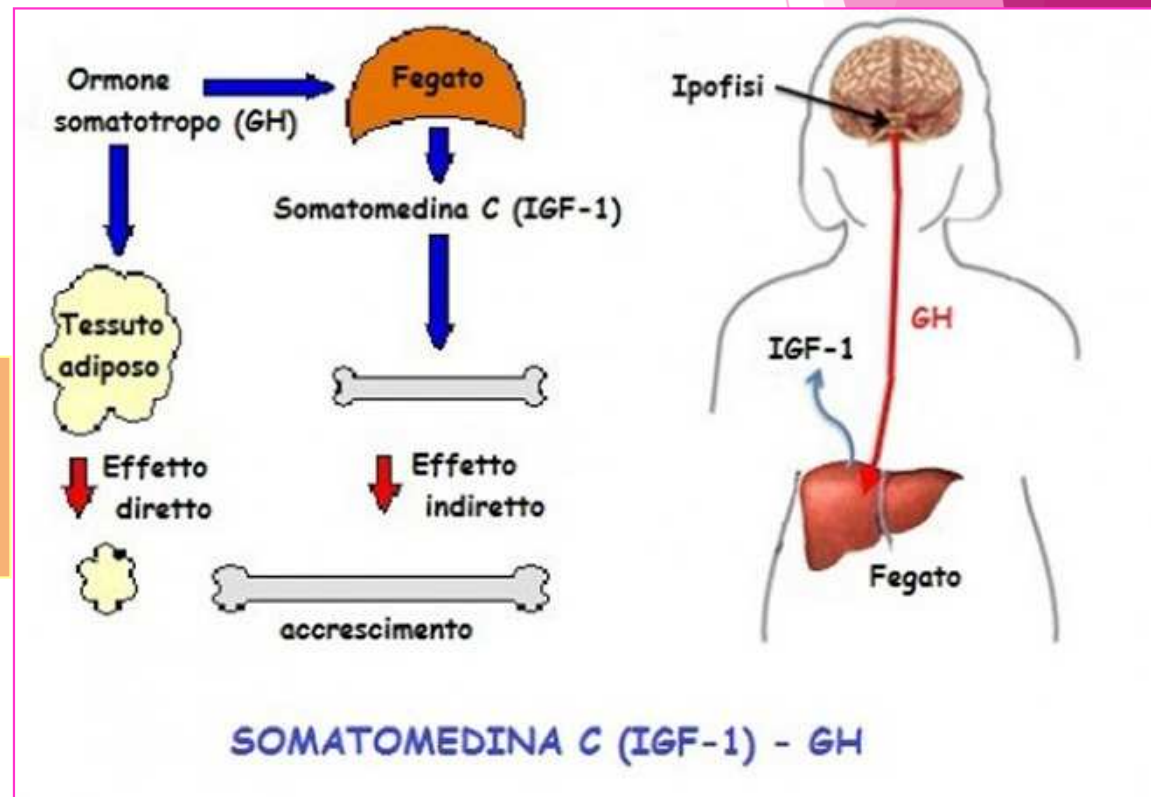
Principali azioni dell' IGF1

La somatomedina o fattore di crescita insulino simile tipo I (IGF-I) è un ormone polipeptidico con affinità di struttura con l'insulina

Stimola la sintesi proteica
Regola l'omeostasi glucidica
Anabolico sul metabolismo osseo

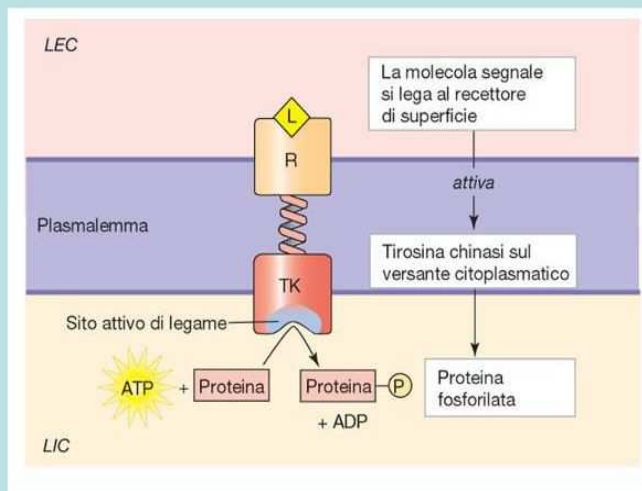
Regola fenomeni di replicazione e proliferazione cellulare

Topi con ridotto signaling dell'IGF-I hanno un fenotipo con ritardato invecchiamento come nel modello con deficit del recettore dell'IGF-I



La proteina-chinasi

La proteina chinasi è il sistema recettoriale più semplice perché agisce contemporaneamente da recettore e da enzima amplificatore

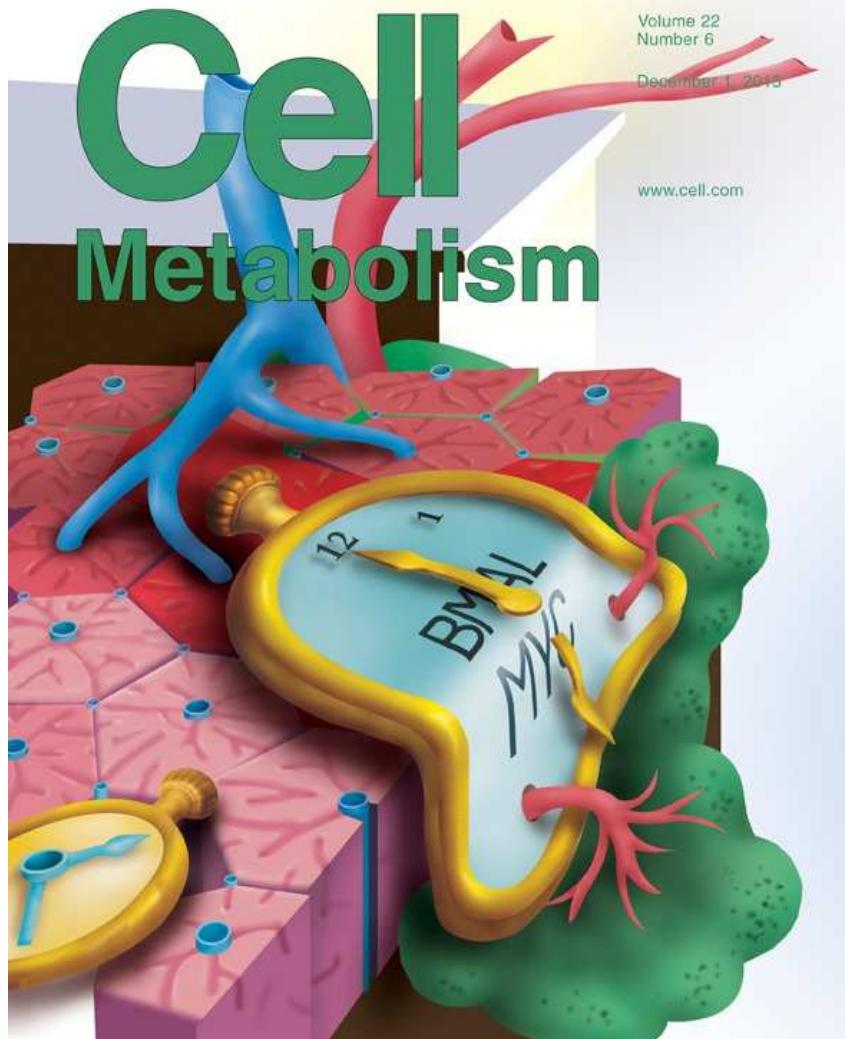


“PKA è il gene chiave che ha bisogno di essere bloccato in modo che le cellule staminali passino alla modalità rigenerativa“, ha detto Longo.

” Si dà OK per le cellule staminali di andare avanti e loro iniziano a proliferare ed a ricostruire l'intero sistema»

E la buona notizia è che il corpo si è sbarazzato durante il digiuno delle parti del sistema che potrebbero essere danneggiate o vecchie, delle parti inefficienti.

Ora, se si interviene su un sistema fortemente danneggiato da una chemioterapia o dall'invecchiamento, i cicli di digiuno possono generare, letteralmente, un nuovo sistema immunitario. “



Digiuno o 6 gg di restrizione calorica o **restrizione proteica** riducono l'IGF-I nell'uomo adulto

Abstract

Prolonged fasting (PF) promotes stress resistance, but its effects on longevity are poorly understood. We show that alternating PF and nutrient-rich medium extended yeast lifespan independently of established pro-longevity genes.

Lo studio in questione è stato pubblicato sulla rivista scientifica Cell Metabolism e la nuova dieta è già stata testata sull'uomo.

Questa dieta funziona perché provoca sull'organismo gli stessi effetti del digiuno vero e proprio, inteso come privazione di cibo, ma senza rischi.

Restrizione calorico proteica ed IGF-I:

Studi nell'animale

Restrizione calorica per lungo tempo senza malnutrizione e con mutazioni nel pathway IGF-insulina migliorano l'aspettativa di vita massima e priva di malattia

La CR riduce di approssimativamente il 40% i livelli di IGF-I

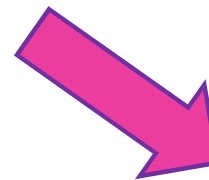
Dietary restriction with and without caloric restriction for healthy aging

Changhan Lee and Valter Longo

Davis School of Gerontology, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA

IFOM - FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation, Milan, Italy

Although the molecular mechanisms that mediate the effect of caloric restriction are still being investigated and debated, there is more widespread acceptance of the hypothesis that caloric restriction and lifespan extension involves the down-regulation of insulin and insulin-like signalling (IIS) , as well as of the amino signalling target of rapamycin (TOR)-S6 kinase pathway , and the glucose signalling Ras-protein kinase A (PKA) pathway

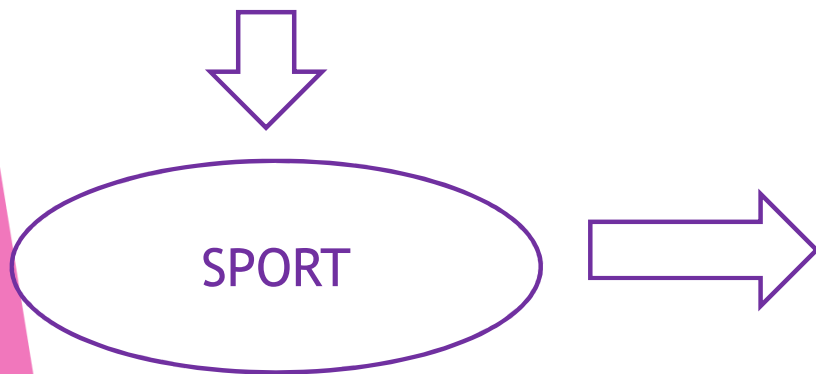


mTOR (*bersaglio della rapamicina nei mammiferi*) è una protein-chinasi che fosforila serina e treonina, regola la crescita, la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza delle cellule, la sintesi proteica e la trascrizione.

SPORT E ORMONI

◆ **Fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1):**

L'IGF-1 è un ormone rilasciato dal fegato, molto probabilmente in risposta all'aumento dei livelli di GH31. Comunque i piccoli aumenti di GH visti con l'allenamento non sembrano influenzare i livelli di IGF-1. Più probabilmente, l'IGF-1 è rilasciato dalle cellule muscolari danneggiate (a causa dei movimenti muscolari eccentrici) e agisce localmente solo per stimolare la crescita.



L'attività fisica potrebbe favorire gli effetti del digiuno o della restrizione calorica.

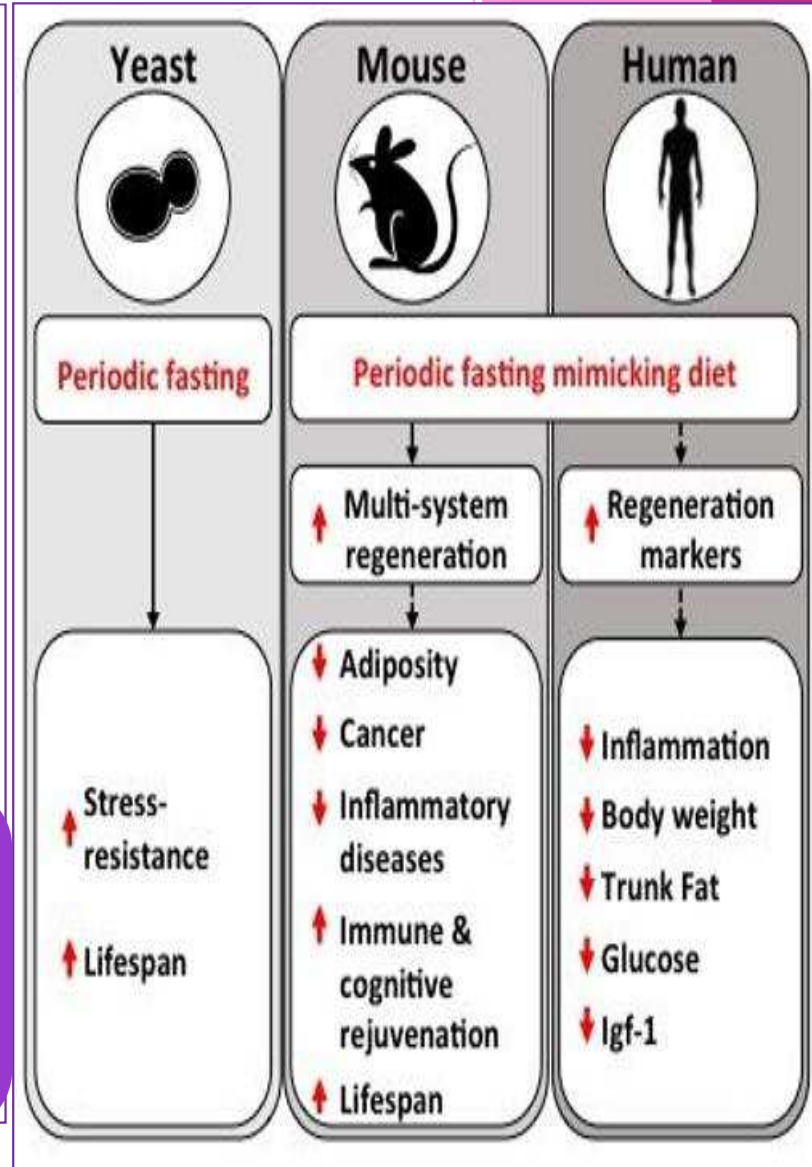
È stato dimostrato che la combinazione di attività fisica e CR (caloric restriction) preverrebbe la riduzione delle fibre muscolari di tipo I nei soggetti anziani (Chomentowski et al. 2009).

“Partendo dai lieviti, passando per i topi, per giungere agli esseri umani, abbiamo indagato i processi biomolecolari fondamentali che giocano un ruolo nella crescita e nell’invecchiamento.

Abbiamo visto che i meccanismi, come ci aspettavamo, si conservano, tra i vari organismi, pur nel diverso livello di complessità e nelle particolarità di ciascuno specie”.

Gli effetti sui topi della restrizione calorica protratta per quattro giorni due volte al mese includono, oltre alla riduzione del grasso viscerale e sottocutaneo, anche una maggior produzione di cellule progenitrici e staminali e del sangue (emopoiesi).”

«Il risultato è un complessivo ringiovanimento del sistema cellulare di ossa, muscoli, sistema immunitario ma anche del cervello» che nell’ippocampo degli animali più anziani ha misurato anche una notevole neurogenesi, accompagnata da migliori prestazioni cognitive.

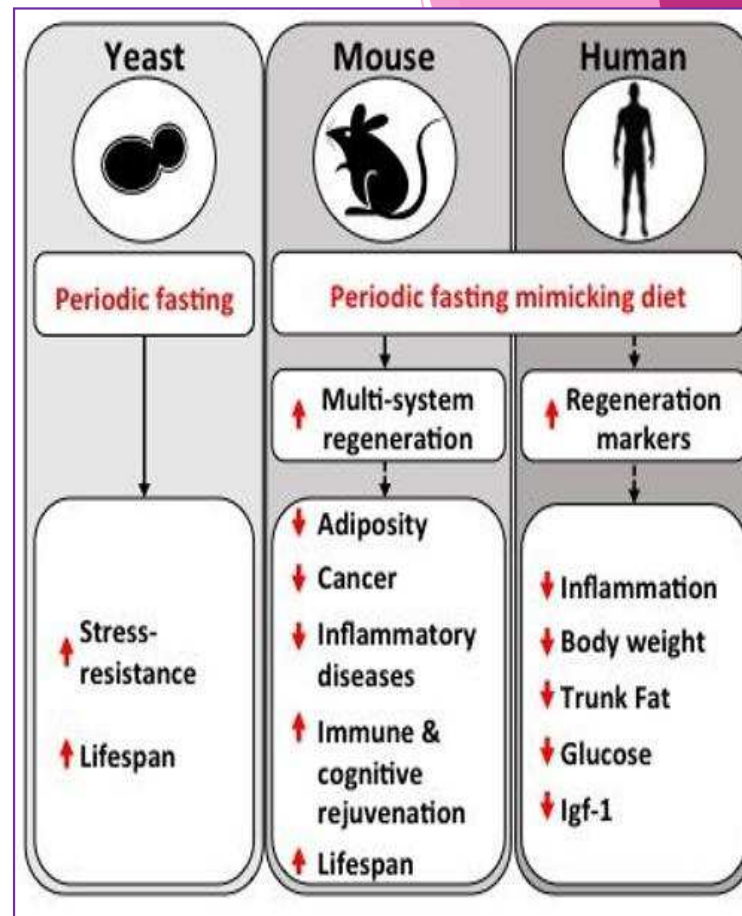


NEUROGENESI

Rigenerazione fegato

L'esempio più evidente dell'aumentata capacità rigenerativa dei tessuti riguarda il fegato: «Con il nostro programma alimentare, inizialmente il volume di quest'organo si restringe e questo è indice di morte cellulare; al termine del ciclo, un'accentuata proliferazione cellulare lo porta a ritornare alle dimensioni di partenza.

Lo stesso accade con il sistema immunitario, come abbiamo già dimostrato in uno studio recente, che arriva a rinnovare il 40-50% dei globuli bianchi in seguito ad una iniziale drastica diminuzione.

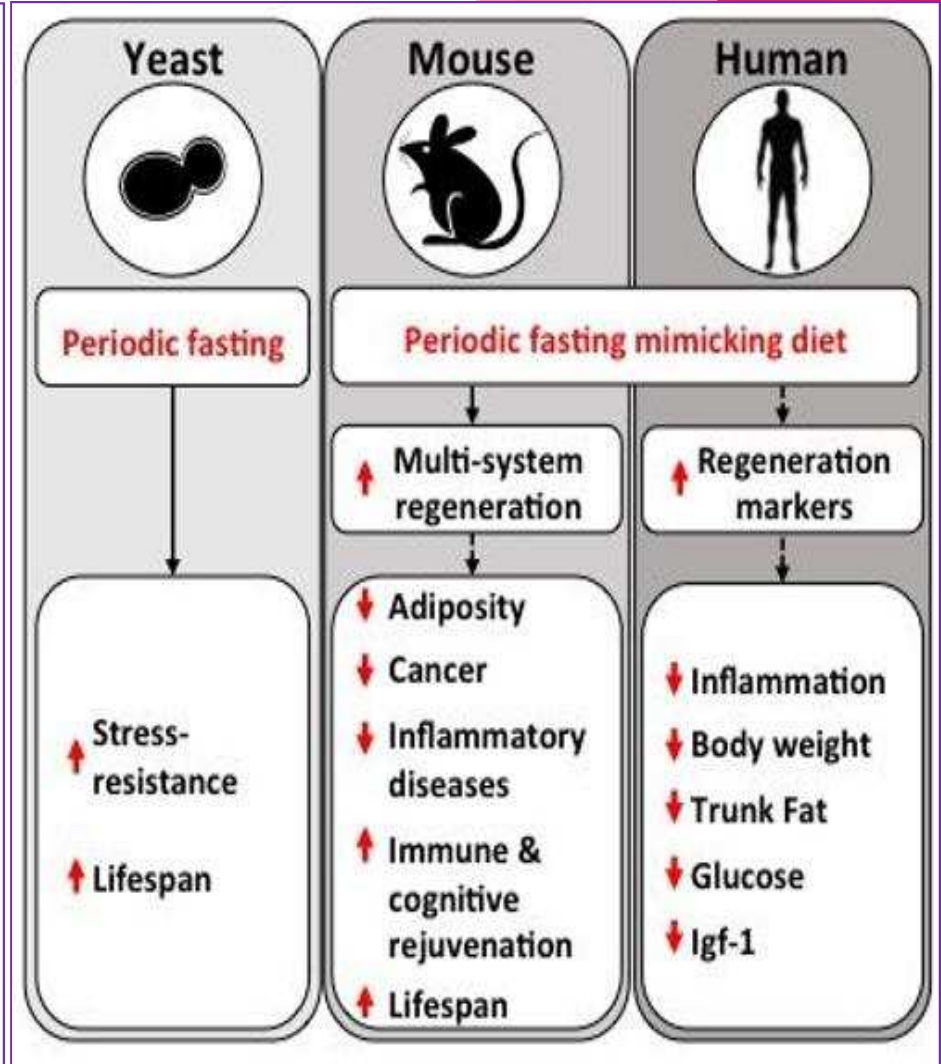


Esperimento

19 partecipanti all'esperimento con restrizione calorica e 19 nel gruppo di controllo, per cinque giorni consecutivi una volta al mese per 3 mesi, al termine dei quali i soggetti tornavano alle proprie abitudini.

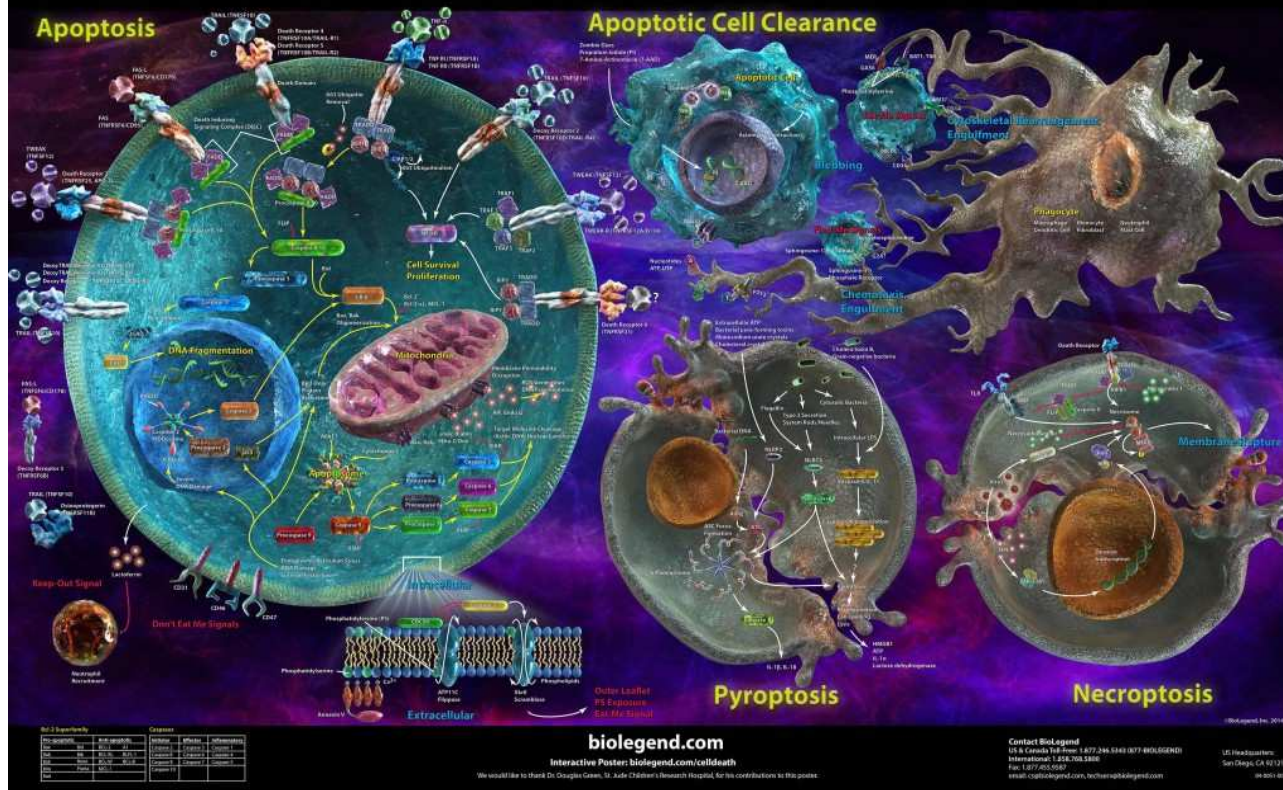
La dieta, ideata specificatamente per mimare il digiuno, era composta da proteine (11-14%), carboidrati (42-43%) e grassi (46%), per una riduzione calorica complessiva compresa tra il 34% e il 54% del normale.

Rispetto ai soggetti di controllo, al termine dell'esperimento e comunque dopo aver ripreso la propria dieta normale, i partecipanti allo studio erano diminuiti di peso, avevano una minor quantità di grasso addominale e un livello inferiore di IGF-1 così come di glucosio ematico e proteina C-reattiva, biomarcatori legati alle malattie cardiovascolari, senza alcun conseguenza negativa su muscoli e ossa.



**EFFETTO PREVENTIVO E
CURATIVO**

Mechanisms of Cell Death



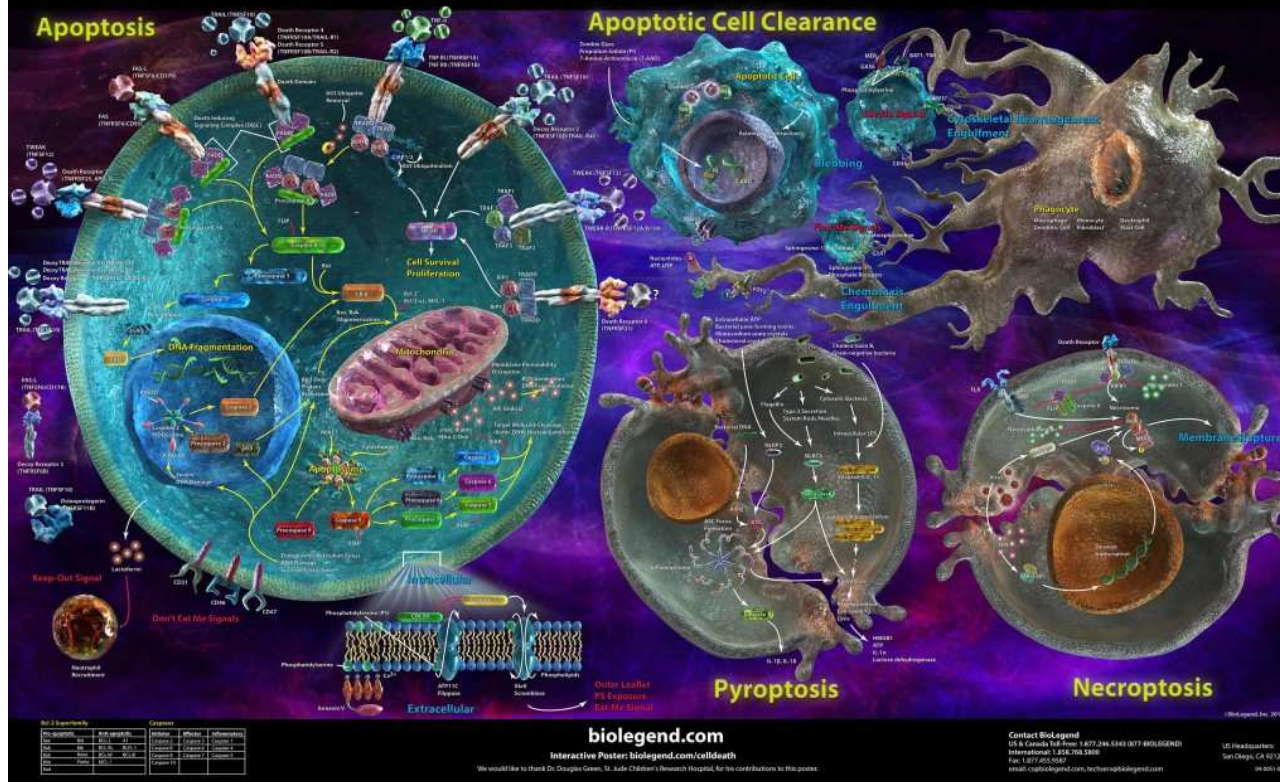
L'autofagia è un processo fisiologico del corpo (deriva dal greco “mangiare se stessi”, chiamata anche “autolisi”) che avviene a livello cellulare.

E' presente in tutti gli organismi viventi e consiste in un meccanismo che porta alla distruzione di proteine o di parti della membrana cellulare.

Costituisce un evento fondamentale per la sopravvivenza della cellula in quanto provvede a procurare sostanze nutritive necessarie, quando queste sono poco disponibili, attraverso processi di degenerazione e riciclo.

L'autofagia prevede la sostituzione delle parti malate e danneggiate della cellula con componenti nuove create dall'organismo stesso al fine di rigenerarsi e “ringiovanire”.





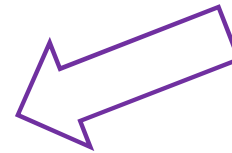
Gli ormoni insulina e glucagone, che hanno un ruolo cruciale e differente nei periodi di digiuno e post-prandiale, sembrano avere anche un ruolo importante nei processi autofagici del corpo.

L'insulina, prodotta dopo un pasto al fine di abbassare la glicemia, è in grado di inibire e **sopprimere l'autofagia cellulare**.

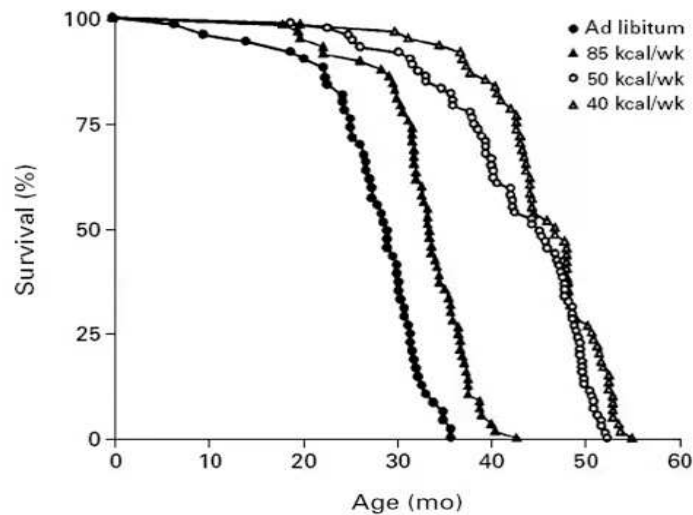
Il glucagone, invece, ha un ruolo opposto in quanto in grado di **stimolare l'autofagia**.

Esso è infatti un ormone catabolico che ha la funzione di mobilitare gli zuccheri conservati sotto forma di glicogeno al fine di ripristinare la glicemia che durante i periodi di digiuno tende a diminuire.

La pratica del digiuno favorisce quei processi che consentono al corpo di auto-ripararsi e rigenerarsi, fenomeno che sarebbe inibito nelle ore successive ad un pasto.



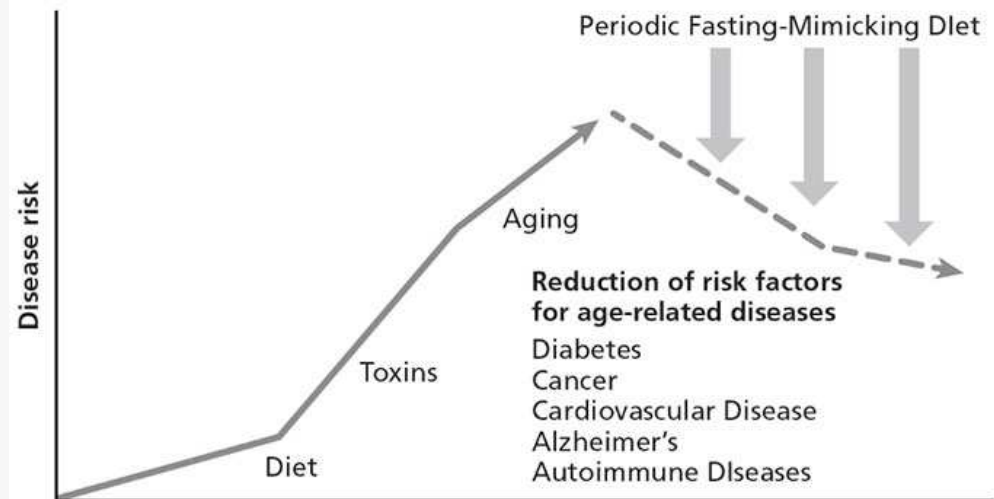
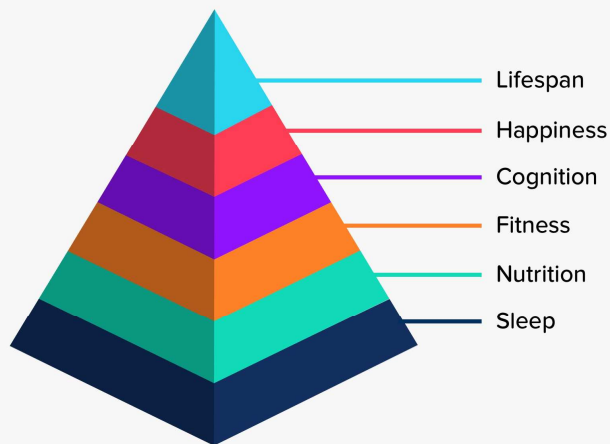
Calorie restriction without malnutrition increases healthspan and lifespan up to 50% in rodents



- CR prevents or delays multiple age-associated disease**
(i.e. cancer, nephropathies, cardiomyopathies, autoimmune diseases, obesity, diabetes, neurodegeneration, etc.)
- Increased resistance to stress**
- About 30% of the CR rodents dies without any gross pathological lesion when they are very old (Shimokawa I et al. J Gerontol 1993)**



Weindruch R. N Engl J Med 1999
Masoro EJ. Mech Ageing Dev. 2005



Differenze tra dieta mediterranea e Longevity Diet

	Dieta mediterranea	Longevity diet
Olio di oliva	elevato	elevato
legumi	elevato	elevato
Cereali non raffinati	elevato	elevato
frutta	elevato	Basso fino alla vecchiaia poi più alto
formaggio	moderato	Assente o molto basso
yogurt	moderato	Basso fino a 65-70 e poi moderato
vino	moderato	moderato
Carne e derivati	basso	Assente/molto basso
latte	basso	Assente/molto basso
uova	basso	Assente/molto basso fino a 65-70 e poi moderato
burro	basso	Assente/molto basso
Contenuto proteico	Non specificato	Basso fino 65-70 e poi moderato
Consumo generale dei cibi	Non specificato	Normale e poi sufficiente per mantenere la massa muscolare e la salute
Periodo di digiuno	Non specificato	Finestra di 11-12 ore

Longevity diet

Viene enfatizzato un basso consumo di proteine

Soprattutto pesce 3 volte a settimana

Fino a 65-70 anni mantenere il consumo di proteine basso (0,7- 0,8 grammi per Kg di peso, cioè 35-40 grammi di proteine al giorno per una persona di 50 chili).

Dopo i 65-70 anni aumentare leggermente in modo da non perdere massa muscolare.

No latte e latticini o pochissima quantità

Finestra di 11-12 ore di digiuno

To Fast, or Not to Fast Before Chemotherapy, That Is the Question

Fasting in disease prevention and treatment has recently become a popular topic, particularly in the context of oncology. Unfortunately, the growing attention paid by the media has created a background of speculations and ambiguous messages.

The attitude towards the role of fasting in cancer patients should be very cautious, as the risk of malnutrition/sarcopenia and disinformation may be associated with this approach. Whether the results obtained by fasting in the cellular and animal models can be transferred to cancer patients is still to be ascertained. At the moment, more preclinical studies are required to determine in which cancers, at which stage, and in what combinations fasting, fasting-mimicking diets or caloric restriction mimetics may prove effective. So, despite the "rumors" of marketing and media, nowadays fasting and calorie restriction around CT represent only a promising intuition, which requires proper efforts and time to be validated by evidence-based clinical data.

Associations Between Sarcopenia and Metabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis

Abstract

Background: Metabolic risk factors can impact sarcopenia, but the direct relationship of metabolic risk factors with sarcopenia has not been examined. Our purpose was to investigate the effects of metabolic risk factors on sarcopenia in older adults.

Methods: Sixteen studies were found through a search of electronic databases and were subjected to a meta-analysis to investigate the differences in metabolic risk factors between patients with sarcopenia and controls.

Conclusion: Nutrition and appropriate exercise to enhance muscle strength and quality in the elderly reduce the occurrence of sarcopenia, thereby reducing the incidence of metabolic diseases.

Protein and Exercise in the Prevention of Sarcopenia and Aging

Manal A Naseeb ¹, Stella L Volpe ²

Affiliations + expand

PMID: 28473056 DOI: [10.1016/j.nutres.2017.01.001](https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.01.001)

- 1) the safety and effectiveness concerning the consumption of 1.4 g of protein/kg of body weight (or more) in this vulnerable population;
- 2) the effectiveness of amino acid supplementation in reducing progression of sarcopenia over time through longitudinal studies;
- 3) the preferred source and timing of protein for the older population to maintain muscular strength and attenuate sarcopenia;
- 4) exercise interventions, especially those of longer duration, in the attenuation of sarcopenia;

Low Protein Intake Is Associated with a Major Reduction in IGF-1, Cancer, and Overall Mortality in the 65 and Younger but Not Older Population

L'assunzione di un basso contenuto di proteine è associata a una forte riduzione dell'IGF-1, del cancro e della mortalità complessiva nella popolazione 65 e più giovane ma non più anziana

Morgan E. Levine, Jorge A. Suarez, Sebastian Brandhorst, Priya Balasubramanian, Chia-Wei Cheng, Federica Madia, Luigi Fontana, Mario G. Mirisola, Jaime Guevara-Aguirre, Junxiang Wan, Giuseppe Passarino, Brian K. Kennedy, Min Wei, Pinchas Cohen, Eileen M. Crimmins, Valter D. Longo

Cell Metabolism

Volume 19, Issue 3, Pages 407-417 (March 2014)

DOI: 10.1016/j.cmet.2014.02.006

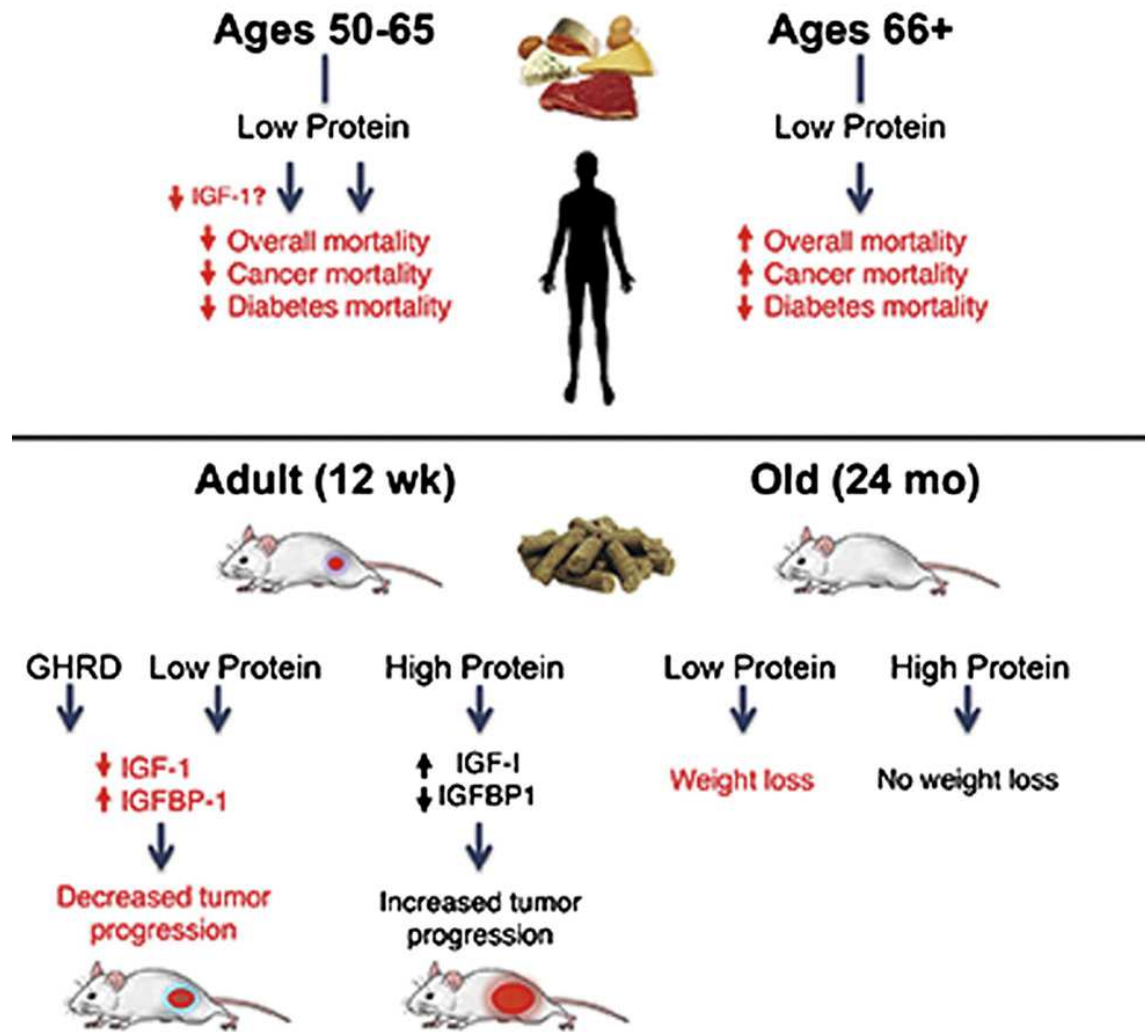
Effetto delle proteine

- ▶ Si è osservato che i soggetti di età compresa tra 50 e 65 anni che assumevano un elevato apporto proteico avevano un aumento del 75% della mortalità complessiva e un aumento di 4 volte del rischio di morte per cancro durante i successivi 18 anni.
- ▶ Queste associazioni venivano o abolite o attenuate se le proteine erano di origine vegetale.
- ▶ Un'elevata assunzione di proteine però è stata associata a riduzione del cancro e mortalità complessiva negli intervistati oltre i 65 anni, ma un aumento di 5 volte della mortalità per diabete in tutte le età.
- ▶ Uno studio di Levine et al. ha dimostrato che sebbene le diete a basso contenuto proteico riducano il rischio di cancro e mortalità complessiva nella popolazione di età ≤ 65 , questi effetti benefici non sono osservati in soggetti di età superiore ai 65 anni, che mostrano invece un aumento del rischio di mortalità con una dieta povera di proteine

Effetto delle proteine

- ▶ Gli studi sui topi hanno confermato l'effetto dell'alta assunzione di proteine e della segnalazione di GHR-IGF-1 sull'incidenza e la progressione dei tumori al seno e al melanoma, ma anche gli effetti dannosi di una dieta a basso contenuto proteico negli individui anziani
- ▶ Questi risultati suggeriscono che un basso apporto proteico durante la mezza età seguito da un consumo di proteine da moderato ad alto negli anziani può ottimizzare la salute e la longevità.

EFFETTO DELLE PROTEINE



Soppressione delle molecole segnale responsabili dei processi di crescita, IGF-1 e mTOR

PROTEINE

ZUCCHERI

GH-IGF-Tor

Ras-PKA

Invecchiamento + malattie
(cancro, diabete ecc.)

V.Longo.
La dieta della
longevità

Dietary Interventions, Cardiovascular Aging, and Disease: Animal Models and Human Studies.

[Circ Res.](#) 2016 May 13;118(10):1612-25. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307473.

[Mirzaei H](#)¹, [Di Biase S](#)¹, [Longo VD](#)².

Author information

Abstract

Recent studies indicate that dietary interventions have the potential to **prevent and even treat cardiovascular disease**, which is the leading cause of death. Many of these studies have focused on **various animal models that are able to recreate one or more conditions** or elevate risk factors that characterize the disease. Here, we highlight macronutrient-focused interventions in both mammalian model organisms and humans with emphasis on some of the most relevant and well-established diets known to be associated with cardiovascular disease prevention and treatment. We also discuss more recent dietary interventions in rodents, monkeys, and humans, which affect atherosclerosis and cardiovascular diseases with focus on those that also delay aging

Si può dimagrire se si mangia sempre alle stesse ore e con pasti scaglionati solo in 12 ore su 24: per le altre 12 si digiuna.

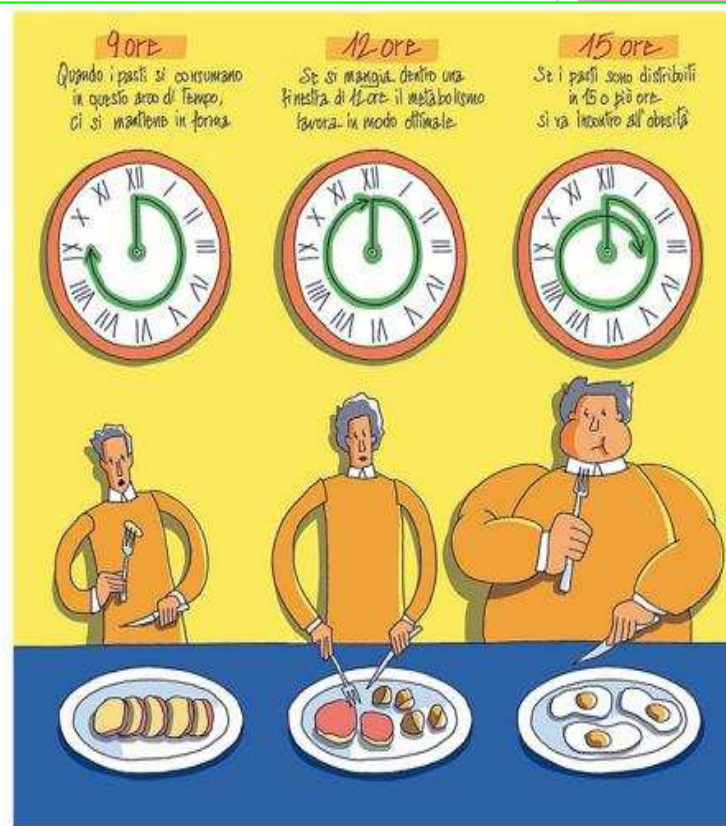
L'ipotesi è che il momento in cui si mangia il cibo influenzi l'orologio interno del corpo. «

orari dei pasti hanno influenza sul ritmo circadiano.

Il ritmo circadiano a sua volta influenza il funzionamento di molti geni nel corpo che sono noti per coinvolgere ormoni e metabolismo.

I longevi, magri, agili e sani anche dopo gli 80 anni, senza saperlo hanno come tradizione culturale quella di rispettare il loro orologio biologico, i ritmi circadiani dei loro pasti.

L'orologio scatta con la prima tazza di caffè con latte e zucchero al mattino.



Benefits of fasting once a week

- Increased energy
- Increased immunity
- Enhanced liver function
- Reduced allergy symptoms
- Increased metabolism
- Weight loss
- Improved digestive function
- Reduced joint aches and pains
- Improved sleep
- Heightened mental clarity, focus and memory
- Improved stability of moods and balance
- Feeling of calmness and peace
- Reduced food, alcohol and nicotine craving



INTERMITTENT FASTING

INCREASES

- ↑ Grehlin levels to reduce overeating
- ↑ Insulin and leptin sensitivity, lowering risk of diabetes, heart disease and cancer
- ↑ Ability to become Keto-Adapted turning your body into a fat burner!

DECREASES

- ↓ Triglycerides, lowering heart disease risk
- ↓ Inflammation and free radical damage
- ↓ Weight gain and metabolic disease risk

EXAMPLE SCHEDULE

Fast
(7AM - 8AM)

Workout
(1 hour)

Eating Window
(9AM - 3PM)

Fast
(3PM-10PM)

Sleep
at least 8
hours

If pregnant, nursing or if you have metabolic syndrome, don't fast until you have fixed your insulin issues or are no longer breastfeeding.

YOUR COMPLETE GUIDE TO THE FASTING REVOLUTION

THE 5:2

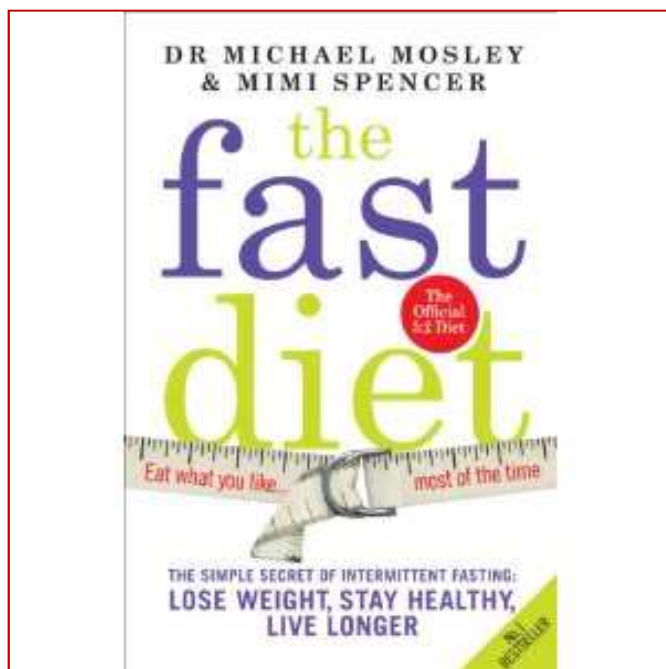


DIET BOOK

FAST FOR 5 DAYS A WEEK AND LOSE UP TO 100 POUNDS.
BOOST YOUR BRAIN AND TRANSFORM YOUR LIFE!

KATE HARRISON

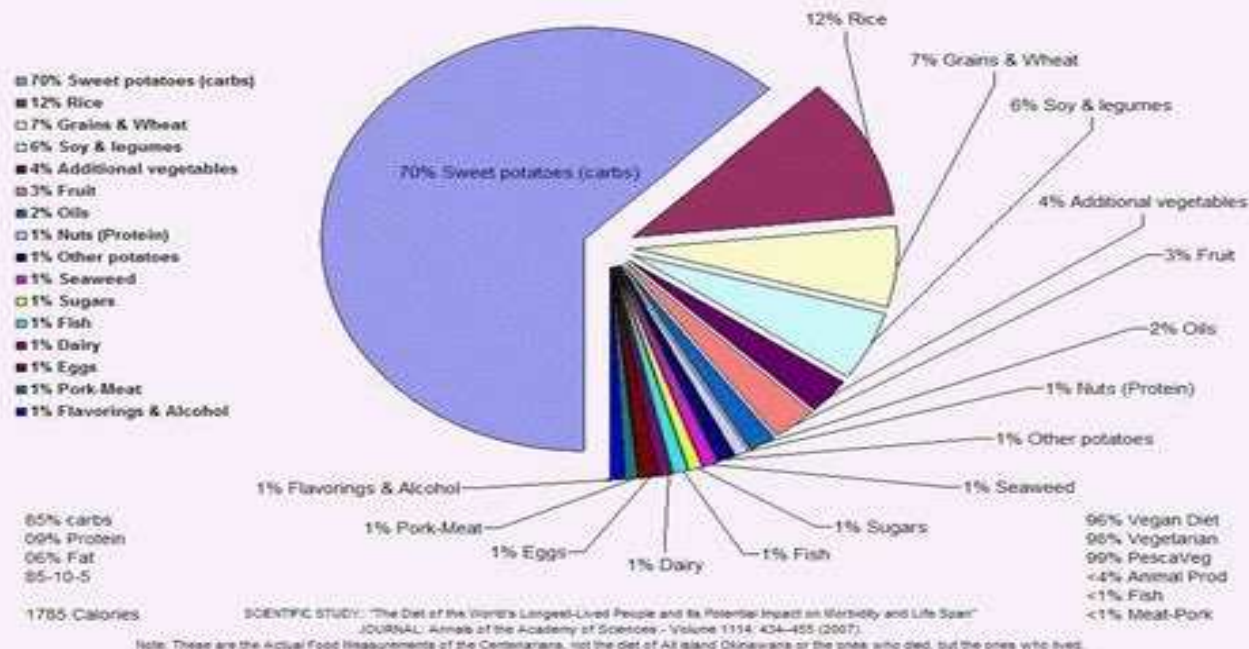
Formato Kindle



5 GIORNI MANGI QUEL CHE VUOI
+
2 GIORNI FAI LA DIETA
=
DIMAGRISCI



OKINAWA LONGEVITY DIET



La **dieta okinawa** si basa sul consumo di:

- verdura cruda, frutta e alga kombu,
- legumi, pesce e funghi shiitake,
- limitate quantità di carboidrati



Regolarizza **l'intestino**

Da senso di **sazietà**

Previene il **diabete**

Stimola **la tiroide**

Contrasta il **colesterolo**

Aiuta a **dimagrire**

Previene l'**osteoporosi**

Dieta dell'orologio: tutti i pasti in 6 ore

- ▶ Tutti i pasti entro sei ore: è la dieta dell'orologio, il rimedio per bruciare grassi senza ridurre le calorie nel piatto.
- ▶ A sostenerlo è uno studio condotto dalla ricercatrice italiana Eleonora Poggiogalle del Pennington Biomedical Research Center in USA con l'équipe di Eric Ravussin e Courtney Peterson e attualmente all'Università Sapienza di Roma.

Dieta dell'orologio: tutti i pasti in 6 ore

- ▶ Si comincia alle 8 del mattino con la colazione, si passa al pranzo verso le 11 per concludere, intorno alle 14.00 con la cena. Per le restanti 18 ore? Digiuno.
- ▶ Primo studio clinico randomizzato sull'influenza degli orari dei pasti sul metabolismo e sulla riduzione della massa grassa in eccesso.
- ▶ Non è un regime ipocalorico, né prevede la riduzione di zuccheri o grassi, è un'alimentazione bilanciata (che contiene il 50% di carboidrati, il 35% di grassi e il 15% di proteine) che ha come unica clausola rispettare gli orari dei pasti, limitando l'assunzione calorica nella prima parte della giornata (secondo i ritmi naturali del corpo o circadiani)

Dieta Mima-Digiuno (DMD)

- ▶ The human FMD diet consists of a 5 day regimen: day 1 of the diet supplies 1,090 kcal (10% protein, 56% fat, 34% carbohydrate), days 2-5 are identical in formulation and provide 725 kcal (9% protein, 44% fat, 47% carbohydrate).
- ▶ La dieta dura 5 giorni.
- ▶ **Giorno 1:**
- ▶ 500 calorie in carboidrati complessi (*verdure*) 500 calorie in grassi sani (noci, mandorle, nocciole, olio di oliva)
- ▶ 1 integratore multivitaminico/minerale
- ▶ 1 integratore di omega 3/6
- ▶ tè senza zucchero (fino a 3-4 tazze al giorno)
- ▶ 25 gr di proteine di proteine acqua a volontà

Dieta Mima-Digiuno (DMD)

▶ **Giorno 2-5: 800 calorie**

- ▶ 400 calorie in carboidrati complessi (*verdure*)
- ▶ 400 calorie in grassi sani (noci, mandorle, nocciole, olio di oliva)
- ▶ 1 integratore multivitaminico/minerale
- ▶ 1 integratore di omega 3/6
- ▶ tè senza zucchero
- ▶ acqua a volontà

▶ **Giorno 6: dieta di transizione**

- ▶ Bisogna adottare una dieta a base di carboidrati complessi (verdure, cereali, pasta, pane, frutta, succhi di frutta, noci, mandorle, ecc.) e minimizzare il consumo di pesce, carne, grassi saturi, dolci, formaggi, latte, ecc.
- ▶ Come condimento olio extravergine di oliva

Cibi per la longevità

ANTI-AGING PROPERTIES	ENHANCE SATIETY/ SUPPRESS APPETITE	DECREASE FAT AND/OR MAINTAIN MUSCLE
Milk and Yogurt (reduced fat or fat-free)	Milk and Yogurt (reduced fat or fat-free)	Milk and Yogurt (reduced fat or fat-free)
Fish	Fish	Fish
Eggs	Eggs	Eggs
Red Grape Juice or Wine		
Citrus Fruits		Citrus Fruits
Berries	Berries	
Green, leafy Vegetables	Green, leafy Vegetables	
Red, orange, or yellow Vegetables	Red, orange, or yellow Vegetables	
Nuts	Nuts	Nuts
Olives	Olives	Olives
Olive Oil		Olive Oil
Whole Grains	Whole Grains	
Water	Water	Water
Green Tea	Green Tea	Green Tea
Natural, non-dutch Cocoa Powder		

1

POCHE PROTEINE

0,8 grammi per chilo di peso corporeo al giorno (60 grammi per una persona di 75 chili)
Per gli over 65 anche 1gr/kg



2

PREFERENZA VEGETALE

Sostituire ingredienti di origine animale (latte, formaggi, carne) con quelli di origine vegetale (legumi, verdure)



3

OLIO D'OLIVA

L'olio d'oliva è uno degli ingredienti più sani. Può essere usato in abbondanza



4

PANE E PASTA

Sono ottimi cibi, ma, invece di 150 grammi di spaghetti e 50 grammi di pomodoro, meglio 30-40 grammi di pasta e 300 grammi di lenticchie, ceci, fagioli, piselli, etc.



5

ZUCCHERI AL MINIMO

Ridurre al minimo gli apporti di zuccheri semplici senza dover però eliminare/sostituire lo zucchero nel tè o caffè (non vale la pena)



6

BENE IL PESCE

Mangiare pesce un paio di volte a settimana, ma occhio al mercurio di tonno, pesce spada, etc. (da limitare a 1-2 volte al mese)



7

DUE PASTI AL GIORNO

L'ideale per chi prende peso è mangiare due pasti al giorno più uno snack.
Es: 1) colazione max 300 calorie
2) pranzo o cena
3) uno snack con bassi zuccheri, magari all'ora di pranzo
4) un caffè o tè oltre alla colazione



8

FRUTTA SECCA

Mangiare un pugno di noci o mandorle o nocciole al giorno. Meglio se un tipo diverso ogni giorno



9

I DIGIUNI

Uno o due digiuni all'anno di almeno 4 giorni sono ideali per resettare il sistema immunitario, ma vanno fatti sotto la supervisione di un medico (diabetici che ricevono insulina devono evitare)



Ne esiste una versione hard, da 100 calorie al giorno. Ma per evitare il rischio svenimenti, malnutrizione e calcoli biliari meglio optare per una da 750 calorie (Longo ha messo a punto un kit di piatti pronti)

10

MULTI VITAMINICI

Per essere sicuri di avere tutti i nutrienti si può prendere un multivitaminico completo alla settimana





Domande?

Grazie a tutti!!!!!!