

ETÀ BIOLOGICA E ALIMENTAZIONE PREVENTIVA

*Come contrastare l'invecchiamento cellulare con un
corretto stile di vita ed una corretta alimentazione*

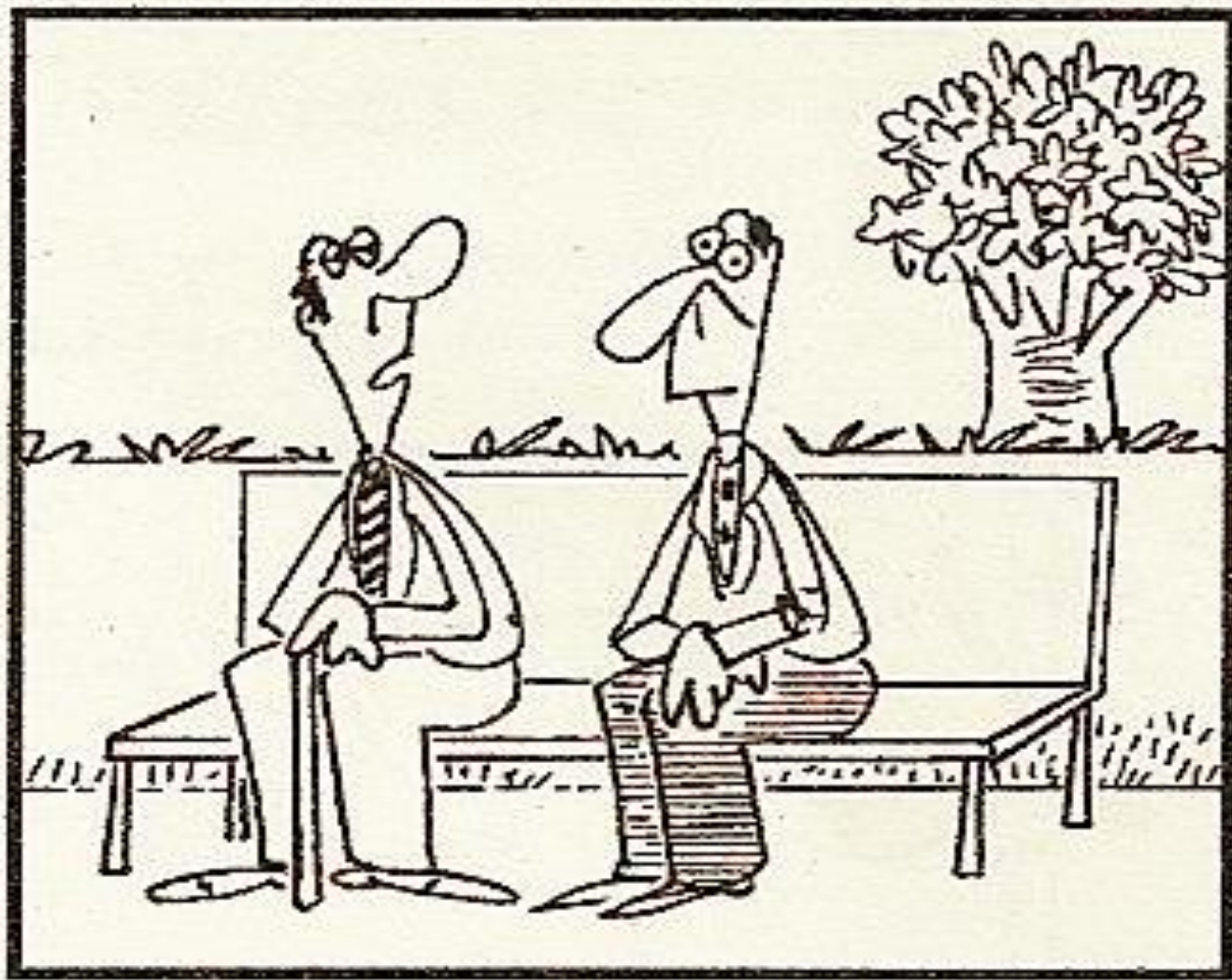
Dr. S. Spinelli



MITO DI TITONE E AURORA

Aurora aveva chiesto a Zeus di prolungare la vita dell'amato, dimenticandosi però di chiedergli di mantenerlo giovane, cosicché Titone visse a lungo - oltre 1500 anni - ma da vecchio.





**È brutto diventare vecchio,
ma è peggio non diventarlo!**

INVECCHIAMENTO: CHE COS'È

- L'invecchiamento non va considerato di per sé una malattia, anche se facilita la comparsa di alterazioni patologiche correlate all'età quali **l'aterosclerosi, il diabete, le osteoartropatie involutive, le malattie degenerative del sistema nervoso centrale e il cancro.**
- Questo processo è condizionato da fattori intrinseci - genetici - e da fattori estrinseci quali per esempio la dieta, le condizioni ambientali e sociali.

LONGEVITÀ

Un corretto stile di vita ed una corretta alimentazione non solo aiuta ad aggiungere anni alla vostra vita, ma, fatto ancora più importante, aggiunge vita ai vostri anni

**“La vecchiaia non è poi così male,
considerando qual'è l'alternativa”**

(Maurice Chevalier)

DISTURBI DELLA VECCHIAIA



Ci sono tre sintomi della vecchiaia:
Perdita della memoria... Mi sono dimenticato gli altri due.

Red Skelton

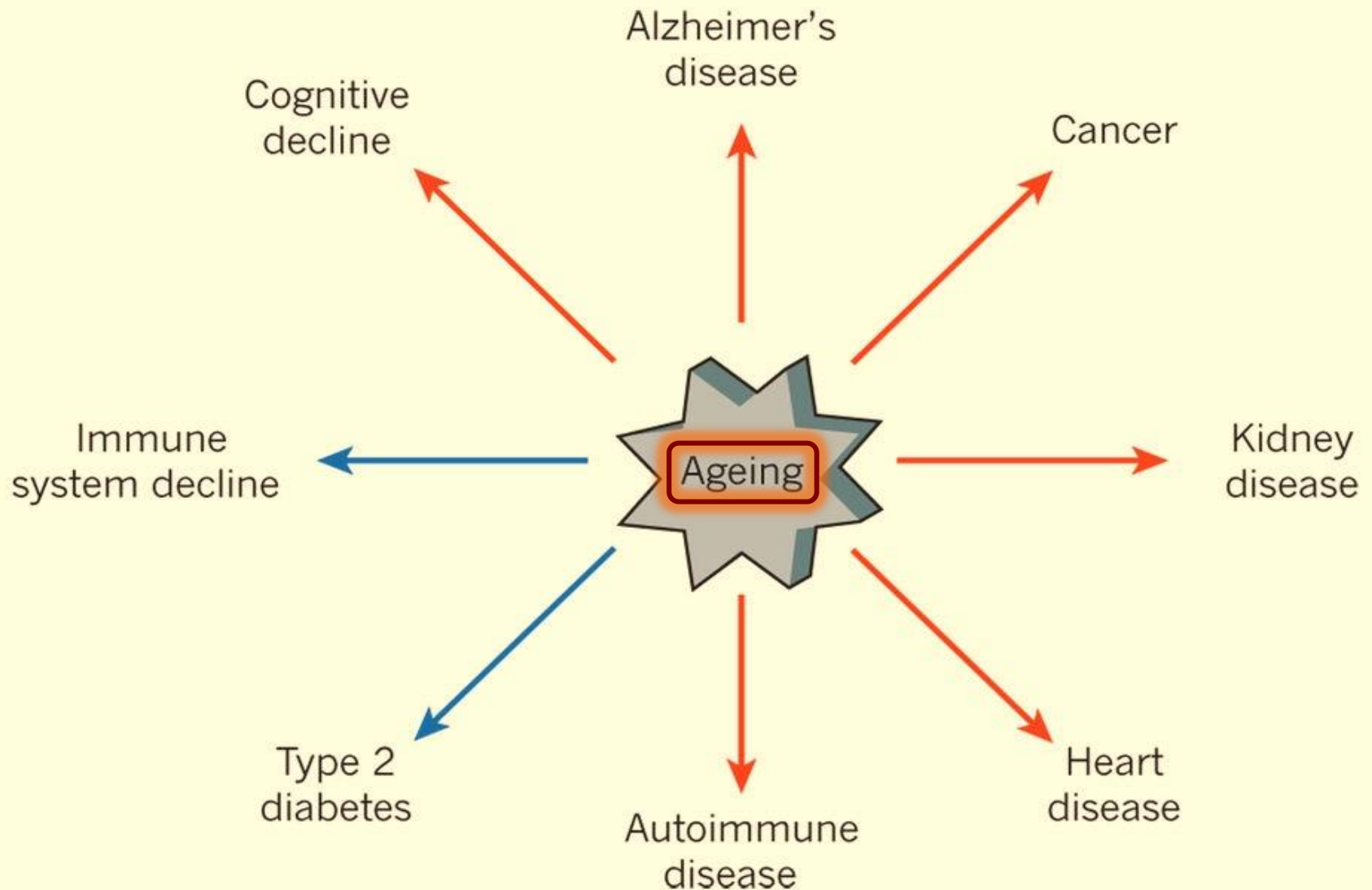
MALATTIE ASSOCIATE ALL'INVECCHIAMENTO

- Cancro,
- Artrite,
- Demenza,
- Cataratta,
- Osteoporosi,
- Ipertensione
- Malattia di alzheimer.
- Diabete, obesità, S.M.
- Malattie cardiovascolari

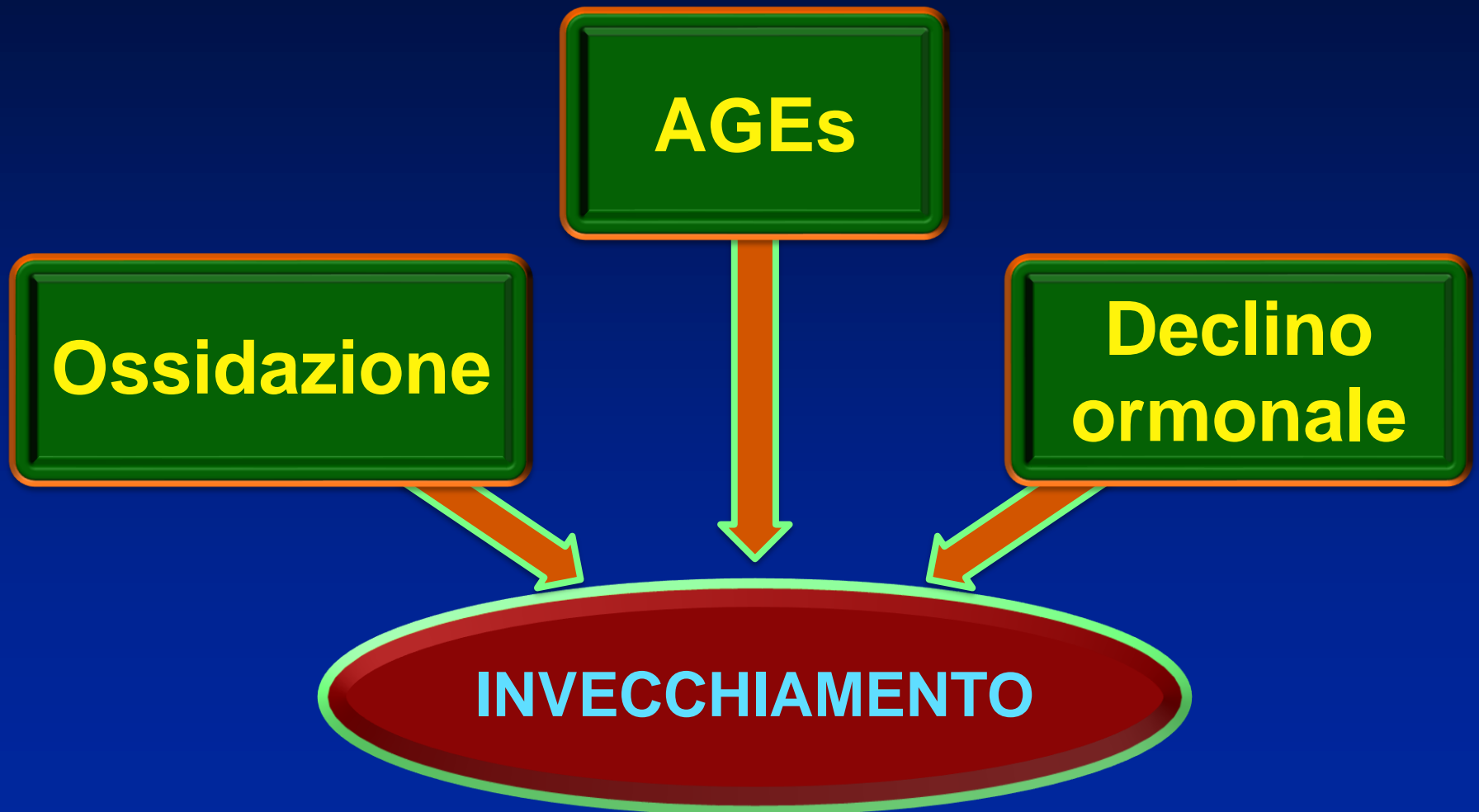


L'incidenza di tutte queste malattie aumenta rapidamente con l'invecchiamento, in modo esponenziale con l'età.

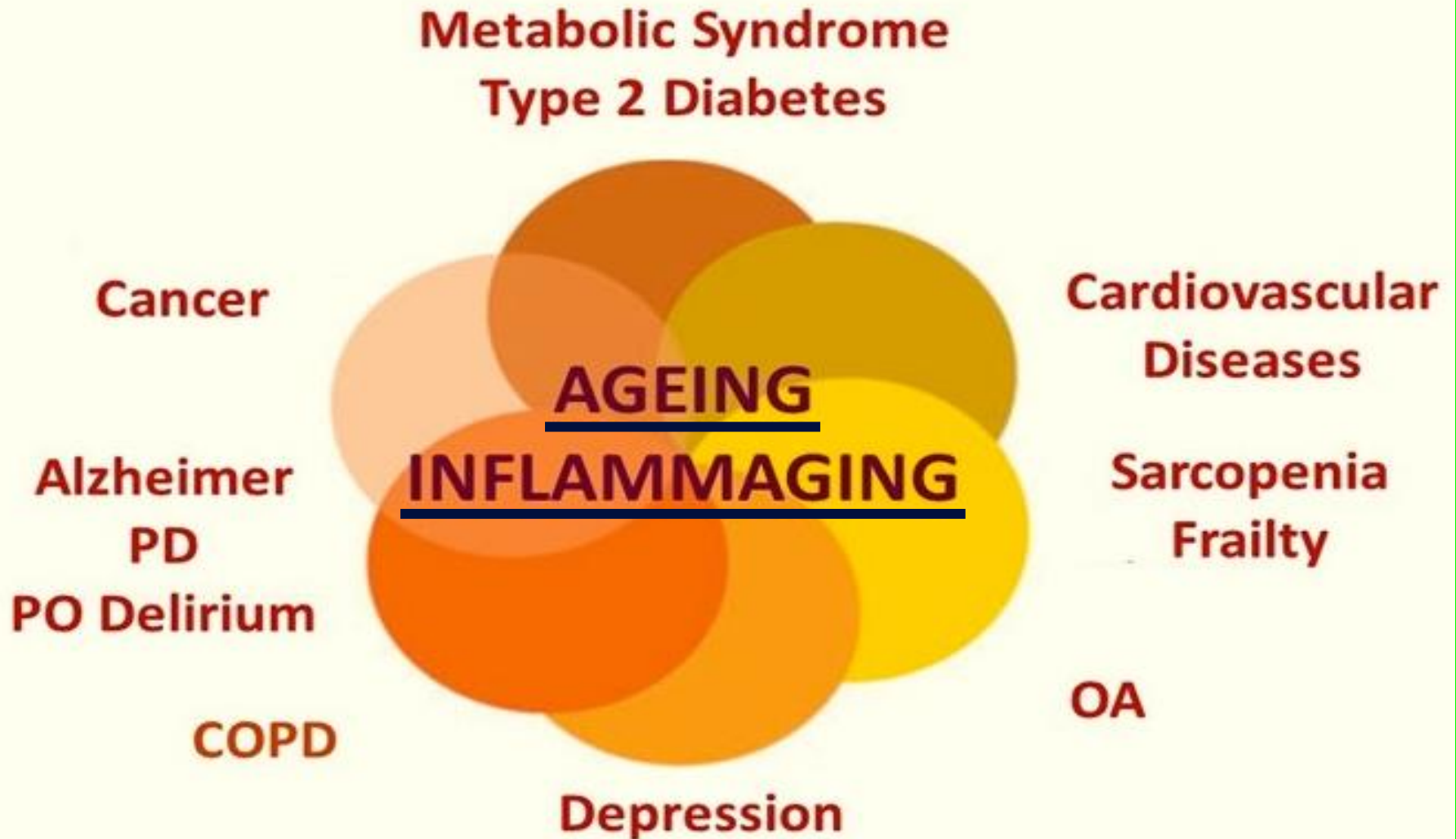
MALATTIE ASSOCIATE ALL'INVECCHIAMENTO



MECCANISMI FONDAMENTALI DELL'INVECCHIAMENTO

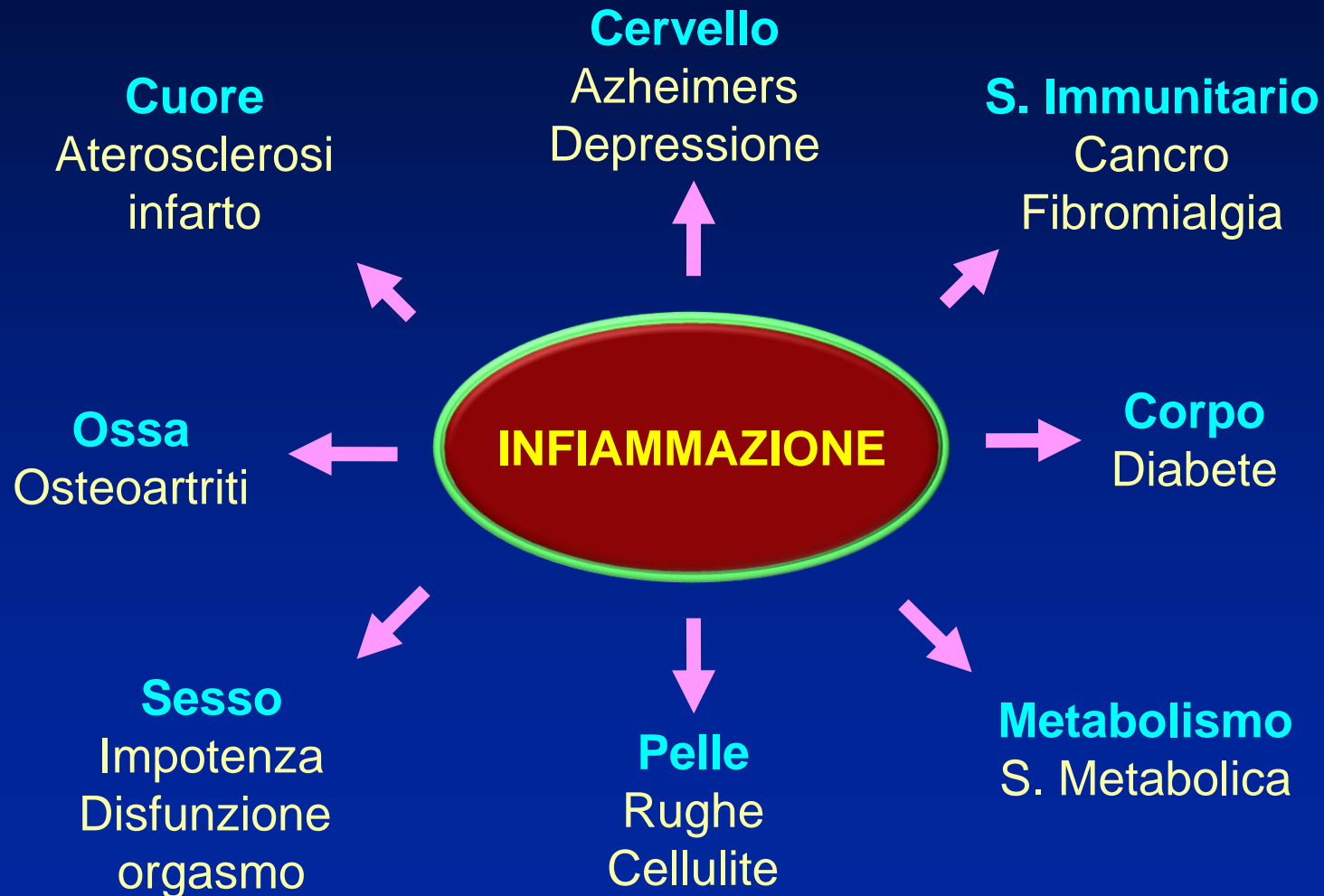


TEORIA INFIAMMATORIA



L'INFIAMMAZIONE:

CAUSA ED EFFETTO DI INVECCHIAMENTO



MALATTIE DEL SISTEMA
NERVOSO
*es. Alzheimer, Parkinson,
Sclerosi Multipla...ecc*

PATOLOGIE CARDIACHE *es*
INFARTO CARDIACO,
TROMBOSI...ecc

**PROCESSI DI
INVECCHIAMENTO
PRECOCE**

DANNI AL DNA ED
ALTERAZIONI
GENETICHE

ALTERAZIONI
METABOLICHE *es.*
**DIABETE, ANEMIA,
IPERTENSIONE
ARTERIOSA**

INFIAMMAZIONE

TUMORI

INFIAMMAZIONI
INTESTINALI

ALTERAZIONI TIROIDEE E
NEUROENDOCRINE

**ARTRITE E PATOLOGIE
AUTOIMMUNI**

STANCHEZZA
CRONICA, STRESS,
INTOLLERANZE
ALIMENTARI



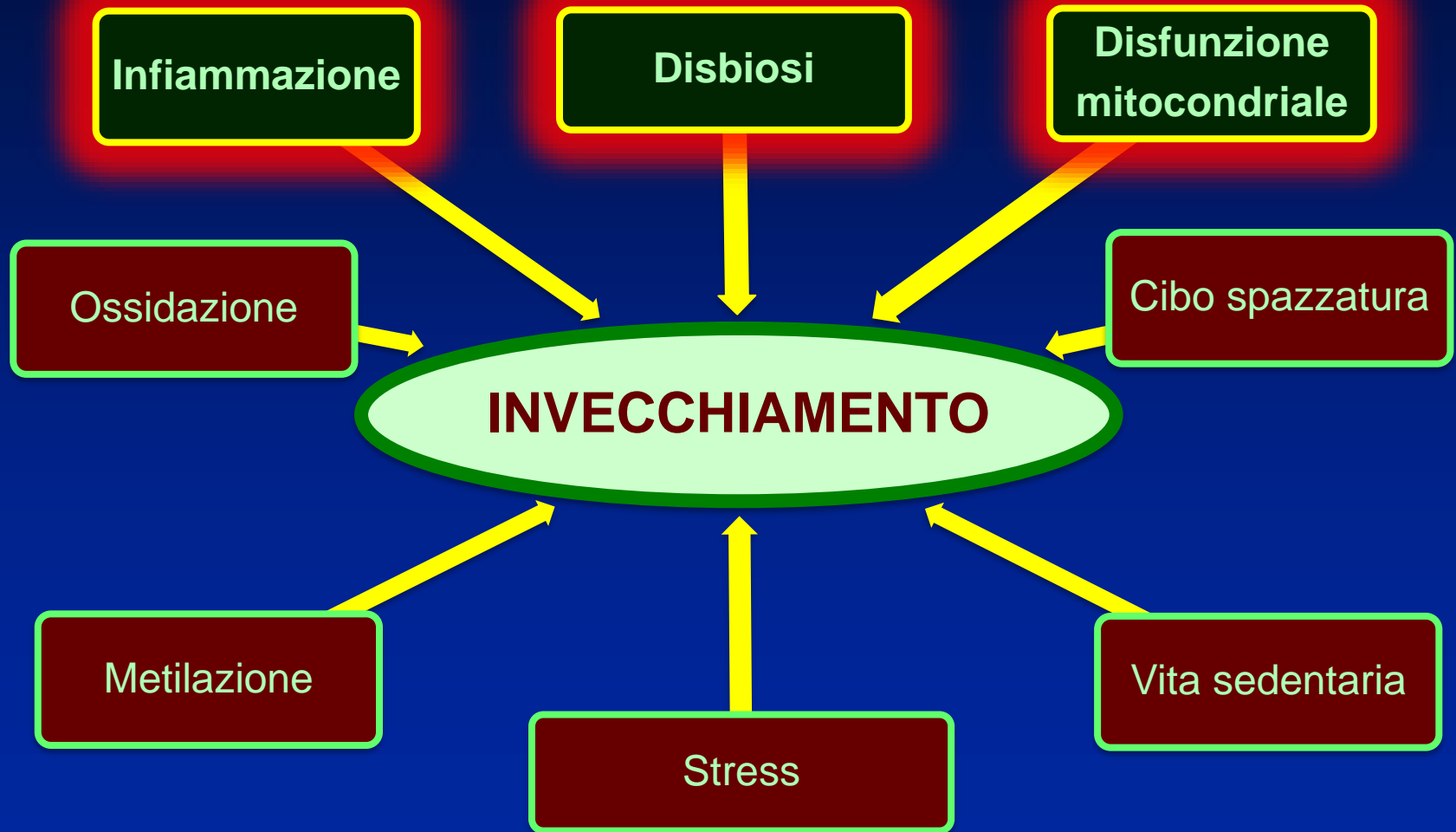
Ageing Res Rev. 2015 Nov;24(Pt A):29-39. doi: 10.1016/j.arr.2015.01.003.
Epub 2015 Jan 29.

DAMPs as mediators of sterile inflammation in aging-related pathologies.

Feldman N1, Rotter-Maskowitz A1, Okun E2.

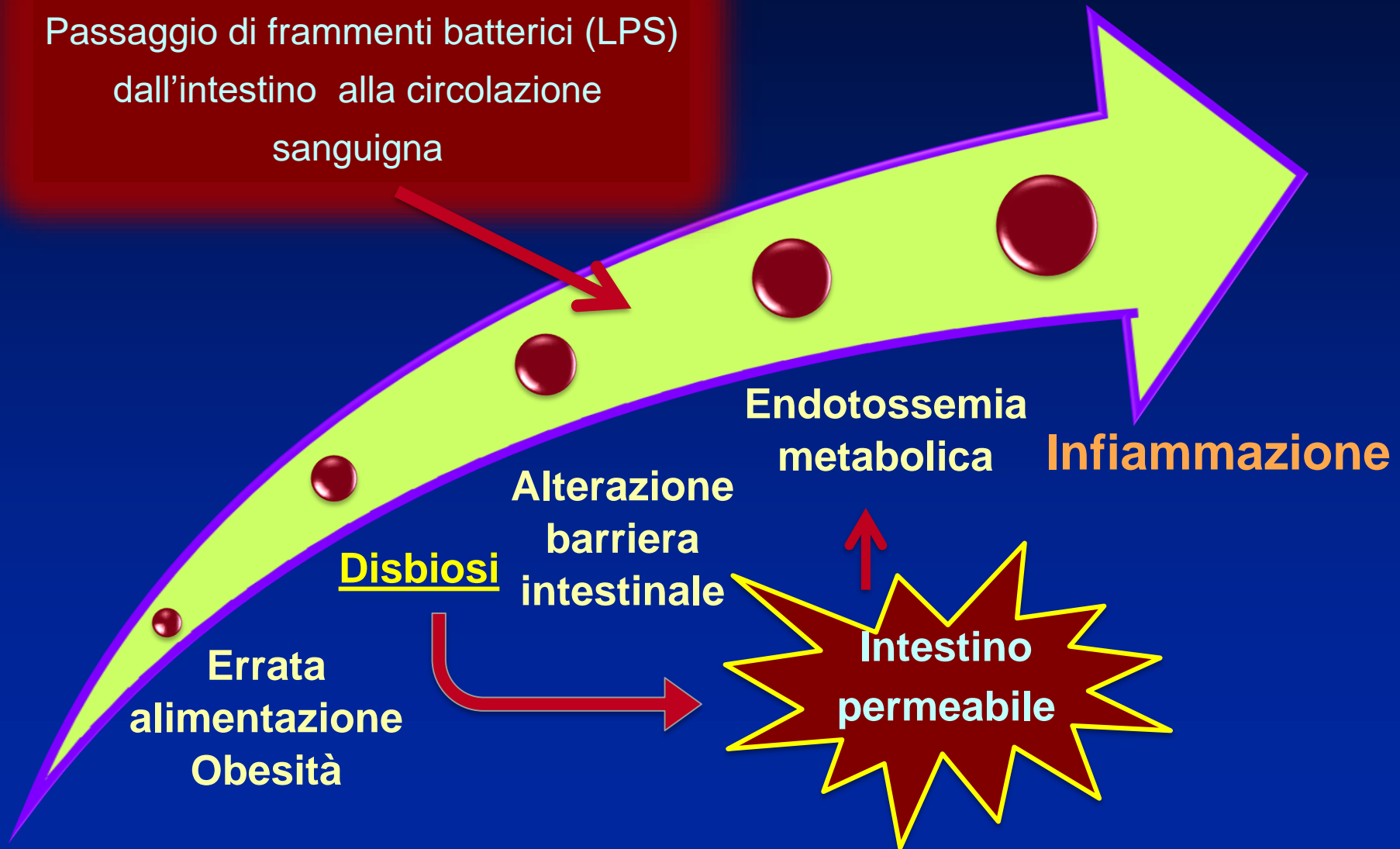
Accumulating evidence indicates that aging is associated with a chronic low-level inflammation, termed sterile-inflammation. Sterile-inflammation is a form of pathogen-free inflammation caused by mechanical trauma, ischemia, stress or environmental conditions such as ultra-violet radiation. These damage-related stimuli induce the secretion of molecular agents collectively termed danger-associated molecular patterns (DAMPs). DAMPs are recognized by virtue of specialized innate immune receptors, such as toll-like receptors (TLRs) and NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 (NLRP3).

ACCELERATORI INVECCHIAMENTO



DISBIOSI E INFIAMMAZIONE

Passaggio di frammenti batterici (LPS)
dall'intestino alla circolazione
sanguigna



CAUSE DI DISBIOSI

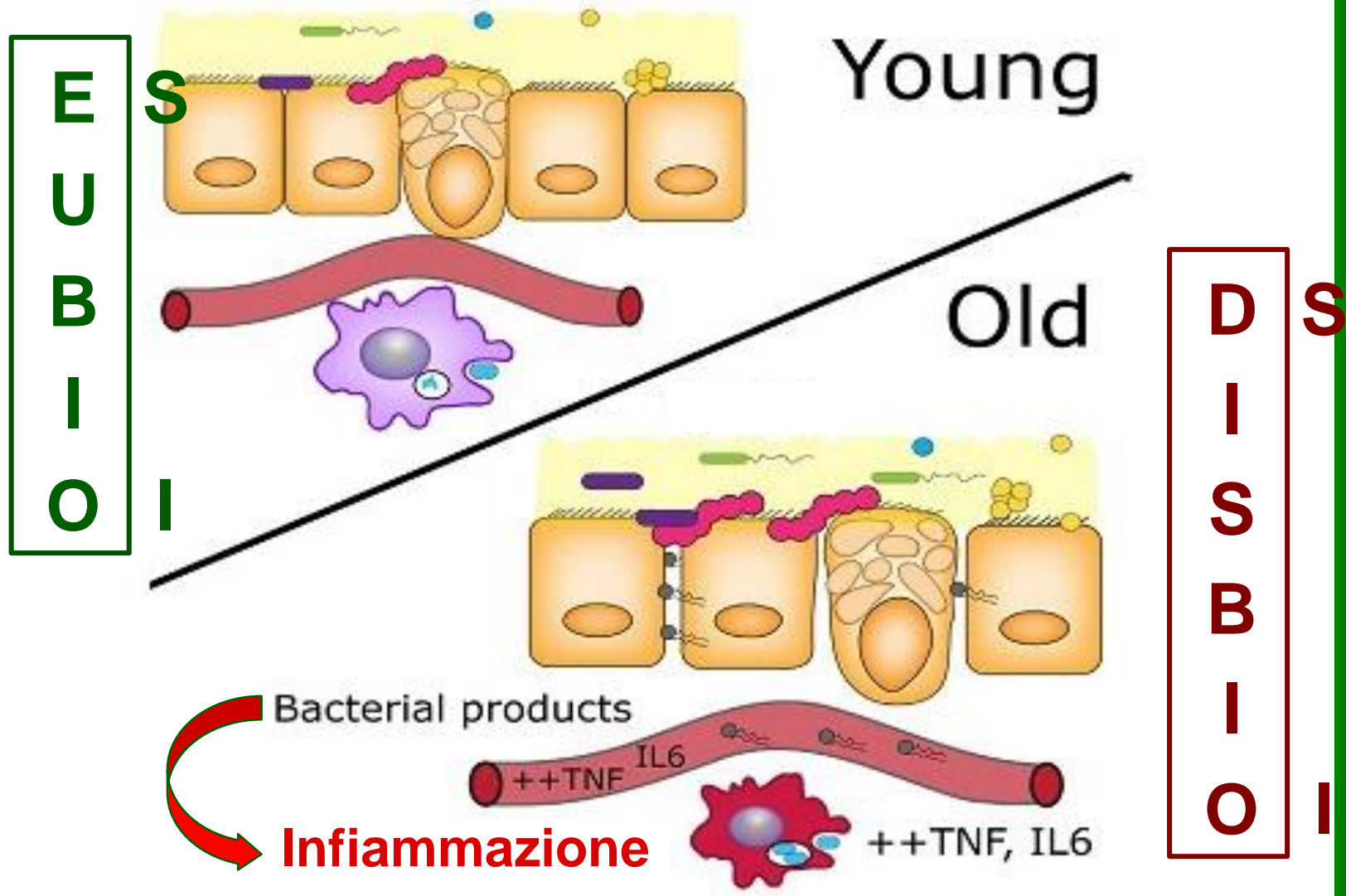
Disturbo multifattoriale. Tra le cause:

l'età, la dieta, le infezioni, l'uso di farmaci, la minore regolarità intestinale, lo stress, l'alimentazione sbagliata ricca di cibi cotti raffinati contenenti additivi, coloranti conservanti.

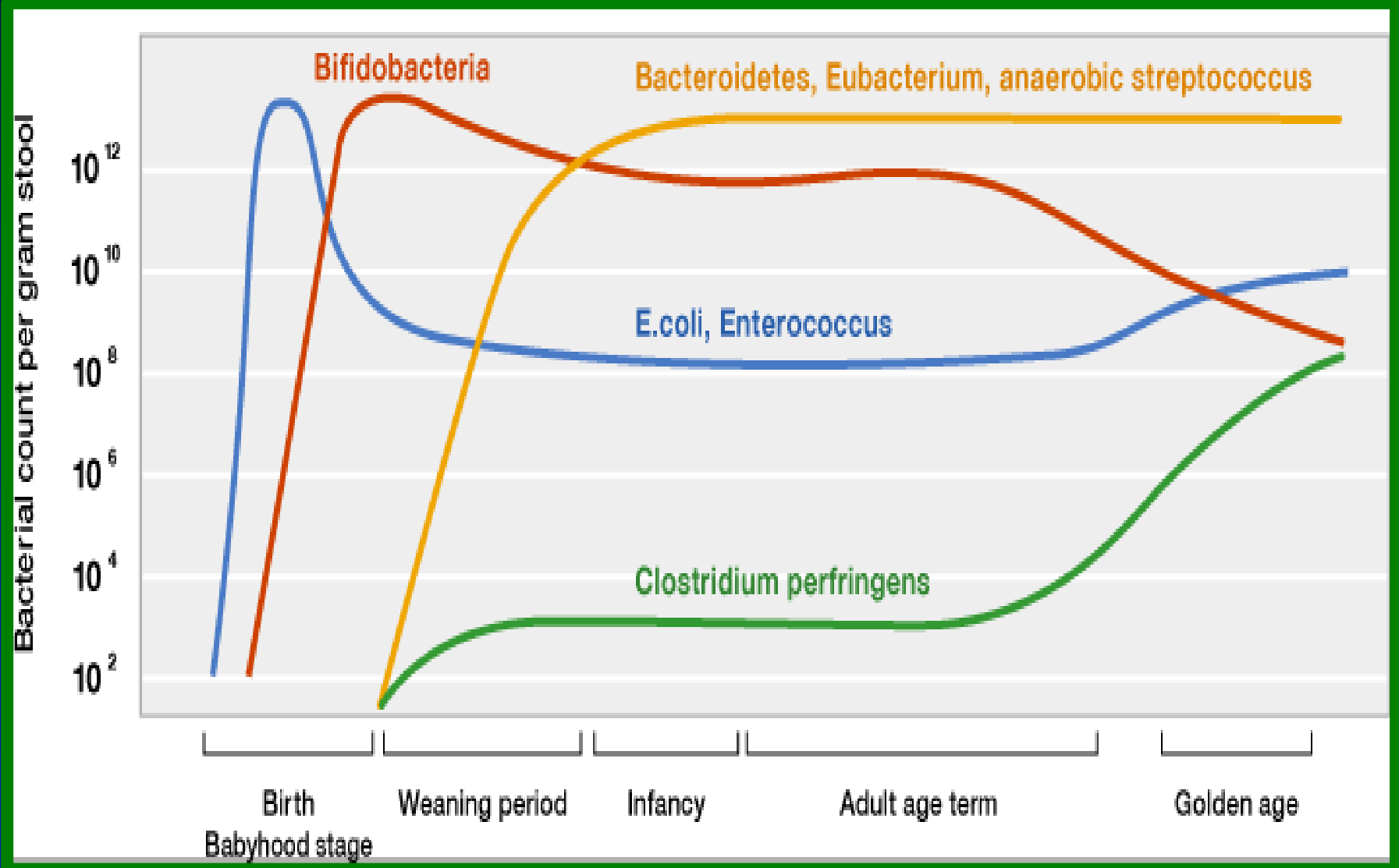
In caso di **sindrome dell'intestino permeabile o leaky gut syndrome**, le endotossine prodotte dai batteri patogeni sono veicolate a livello epatico.

Questo carico tossico alimenta **l'infiammazione sistemica di basso grado.**

INFIAMMAZIONE E INTESTINO



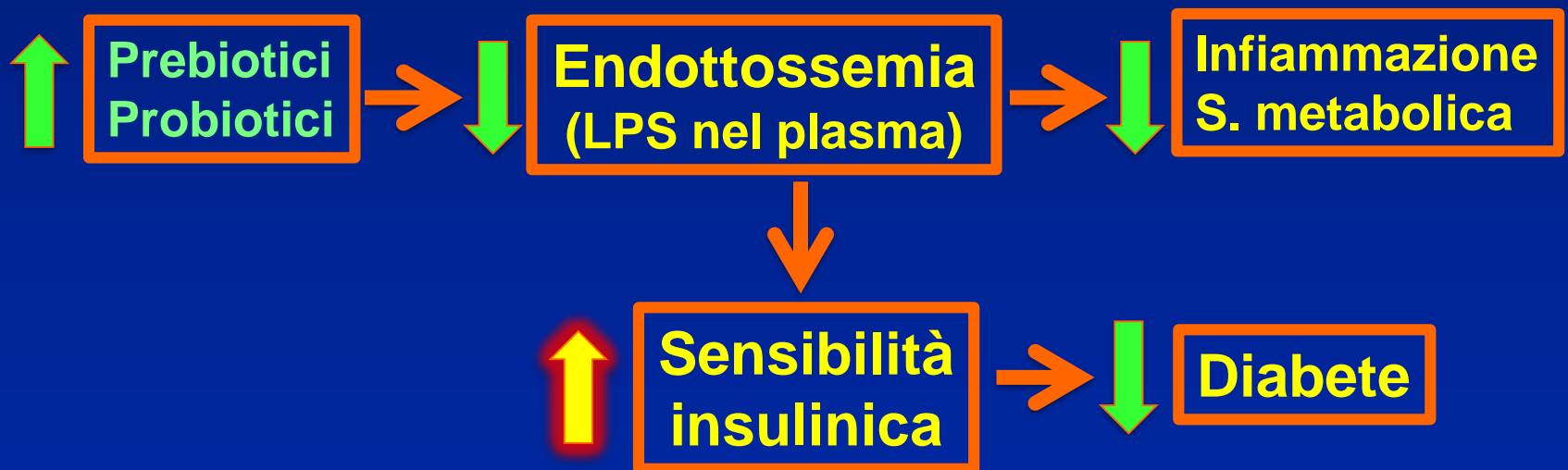
MICROBIOTA ED ETÀ



LA ENDOTOSSEMIA METABOLICA

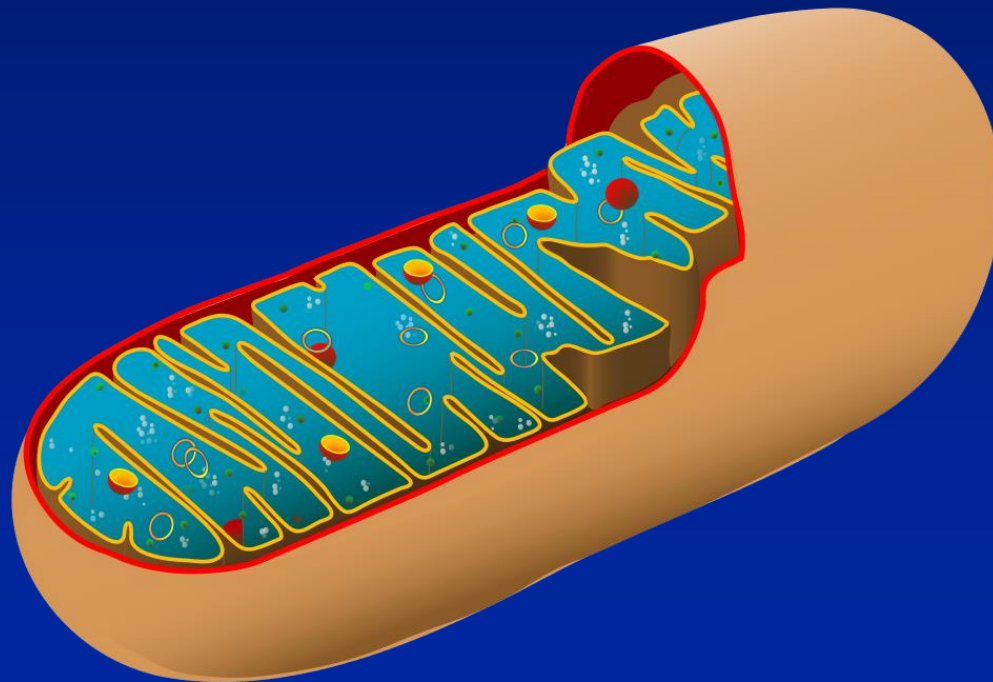
È associata alla mancanza di *Bifidobatteri*.

Questi rafforzano l'integrità della barriera intestinale e contrastano il passaggio di antigeni attraverso la mucosa intestinale.

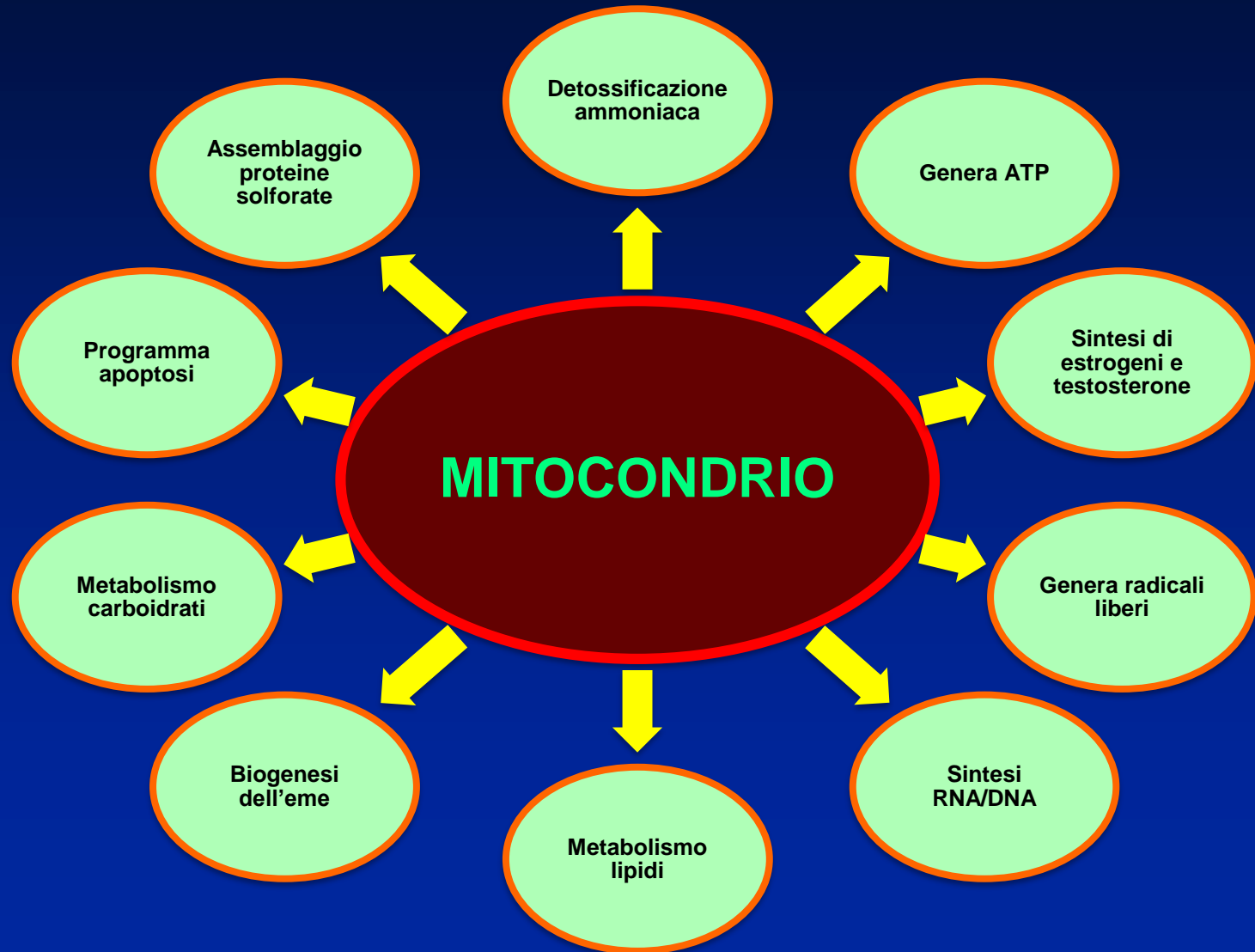


IL MITOCONDRIO

I mitocondri sono le "centrali energetiche" della cellula; producono l'energia necessaria per molte funzioni cellulari, quali il movimento, il trasporto di sostanze ecc.



PRINCIPALI FUNZIONI



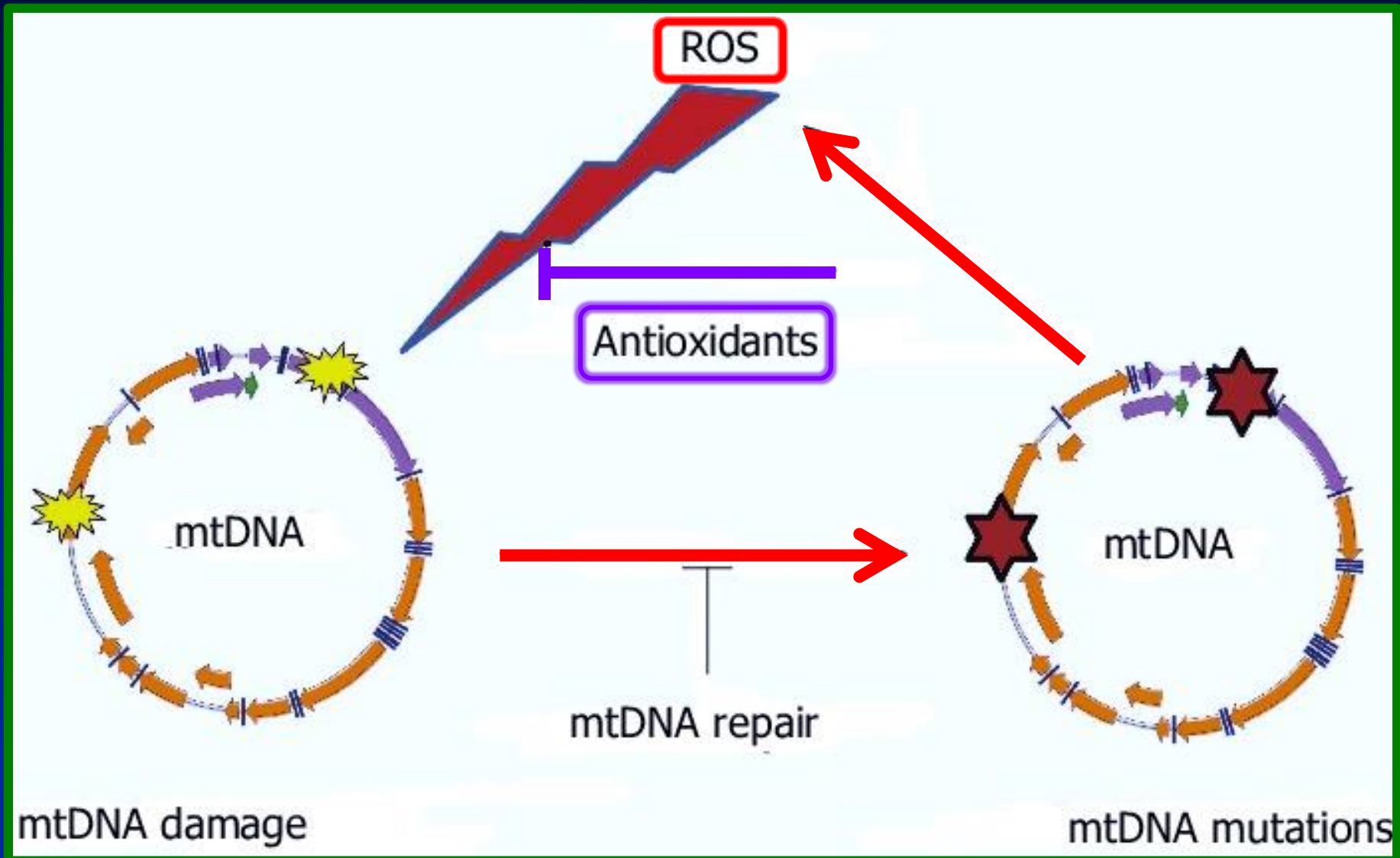
ATTIVITÀ METABOLICA

- **L'ossidazione fosforilativa (OXPHOS)** è la via metabolica mitocondriale che converte in energia, molecole di ATP, i substrati generati dalla glicolisi e dalla beta- ossidazione
- L'OXPHOS avviene tramite la **catena respiratoria**, localizzata sulla membrana mitocondriale interna.
- La catena respiratoria è composta di 5 complessi enzimatici (I -> V) e due carrier di elettroni, il coenzima Q ed il citocromo C.

RADICALI LIBERI ED ALTERAZIONI MITOCONDRIALI

- Il trasporto mitocondriale di elettroni non è perfetto.
- Anche in condizioni ideali, alcuni elettroni vengono “persi” dalla catena respiratoria ed interagiscono con l’ossigeno per formare radicali superossido.
- In caso di alterazioni mitocondriali, questo fenomeno aumenta.
- La vicinanza del DNAm al flusso di radicali superossido (o idrossilici) e la sua mancanza di protezioni e di meccanismi di riparazione, porta ad aumento dei fenomeni di mutazioni e delezioni.

ROS E DANNO METOCONDRIALE



INVECCHIAMENTO MITOCONDRIALE

Il fenomeno di “invecchiamento” mitocondriale, con conseguente danno della funzione, è stato proposto come causa di:

- **stress da radicali liberi,**
- **malattie degenerative,**
- **malattie metaboliche (diabete 2),**
- **alterazioni legate alla vecchiaia**



ROS

Reactive Oxygen Species

- La produzione di ROS è correlata alla durata della vita: **animali con elevata velocità metabolica hanno vita breve.**
- I ROS hanno funzioni fisiologiche utili, ma anche dannose per i vari costituenti cellulari: proteine, lipidi e acidi nucleici.
- **Danno ossidativo → senescenza cellulare.**
- La **restrizione calorica**, allunga la vita
- silenziamento di geni → riduzione metabolismo cellulare.

MITOCONDRIO E INFIAMMAZIONE

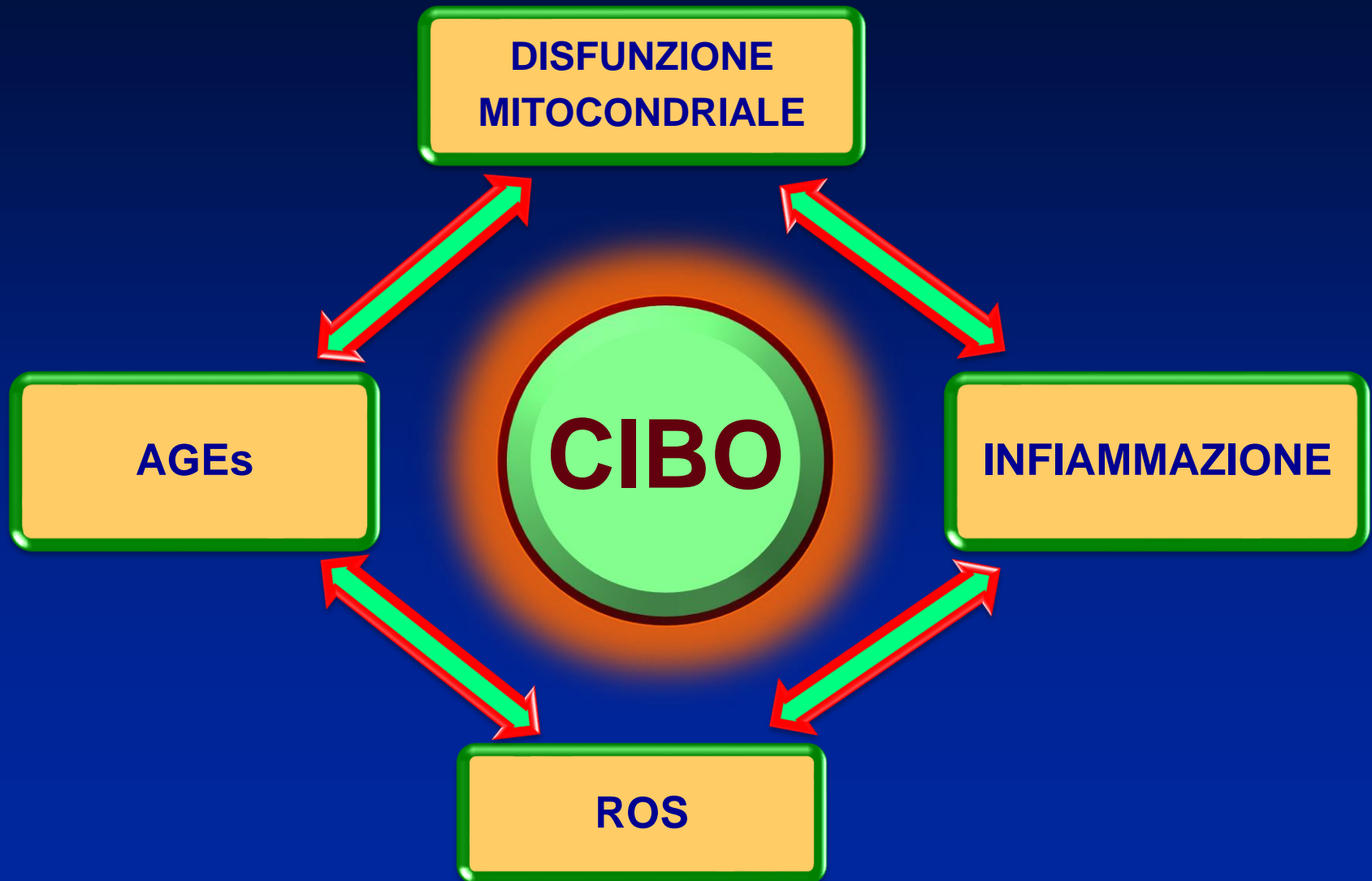
Mitochondrion. 2013 Mar;13(2):106-18. doi: 10.1016/j.mito.2013.01.003. Epub 2013 Jan 16.

Mitochondrial dysfunction and the inflammatory response.

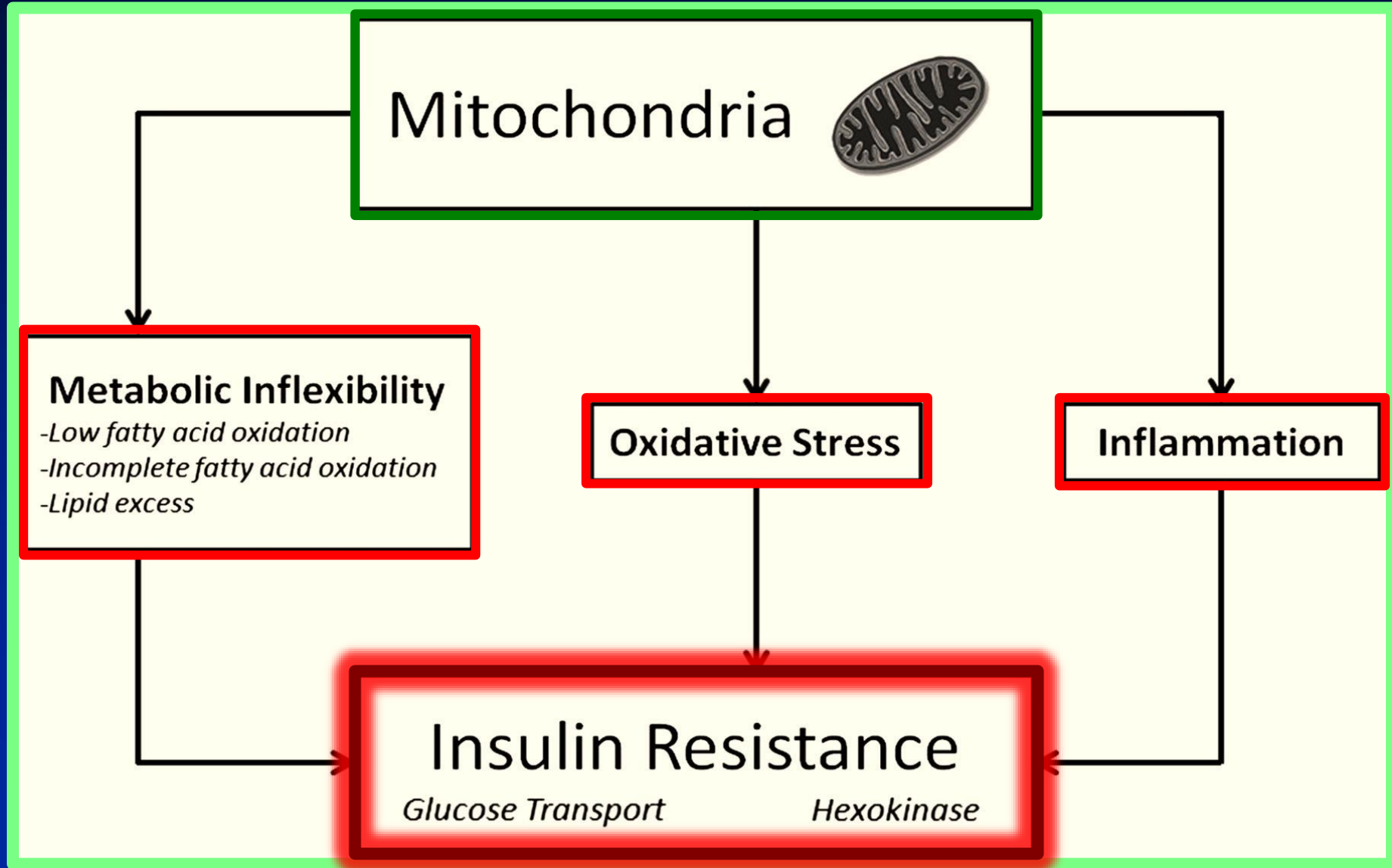
López-Armada MJ¹, Riveiro-Naveira RR, Vaamonde-García C, Valcárcel-Ares MN.

Inflammation has been linked to multiple degenerative and acute diseases as well as the aging process. Moreover, mitochondrial alterations play a central role in these processes. Mitochondria have an important role in pro-inflammatory signaling; similarly, pro-inflammatory mediators may also alter mitochondrial function. Both of these processes increase mitochondrial oxidative stress, promoting a vicious inflammatory cycle. Additionally, damage-associated molecular patterns derived from mitochondria could contribute to inflammasome formation and caspase-1 activation, while alterations in mitochondrial autophagy may cause inflammation.

IL CIRCOLO PERVERSO



L'ATTORE PRINCIPALE



MANIFESTAZIONI SISTEMICHE DELLE MALATTIE MITOCONDRIALI (MTDNA)

- **Cuore:** cardiomiopatie e difetti di conduzione
- **Muscolo scheletrico:** miopatia
- **Disordini neurologici e psichiatrici**
- **Occhio:** retinopatie, cataratta, neurite ottica
- **Sordità**
- **Endocrine:** diabete mellito, ipoparatiroidismo
- **Rene:** disfunzione nefrone prossimale, glomerulopatia
- **Epatopatia,**
- **Disfunzione pancreas esocrino**
- **Pancitopenia**
- **Aggregazione piastrinica**

A microscopic view of several cells, likely neurons or cancer cells, with glowing red and blue nuclei and thin, branching processes extending from them. The background is dark blue with a subtle light gradient.

The TRUTH About CANCER

educate • expose • eradicate

The destruction or weakening of mitochondria (the power sources in your cells) can lead to severe health complications including multiple sclerosis, autism, bipolar disorder, chronic fatigue syndrome, type-2 diabetes, heart disease, and cancer.

PRODOTTI DI GLICAZIONE AVANZATA AGEs

(Advanced Glycosylation End products)

- Sono prodotti dei processi di glicosilazione e ossidazione.
- Sono presenti in quasi tutti i cibi lavorati, soprattutto quando si riscaldano gli zuccheri insieme con proteine e grassi (patatine fritte, fritti in generale, carne alla brace), grassi trans e sciroppo di mais (**HFCS**).
- La produzione di AGEs è accelerata dallo stress ossidativo, anche in assenza di glucosio.

AGEs E CIBO

University Lille, Inflammation Research International Center, F-59000 Lille, France

Published: 6 December 2016

How Can Diet Affect the Accumulation of Advanced Glycation End-Products in the Human Body?

Axel Guilbaud ¹, Celine Niquet-Leridon ², Eric Boulanger ¹ and Frederic J. Tessier

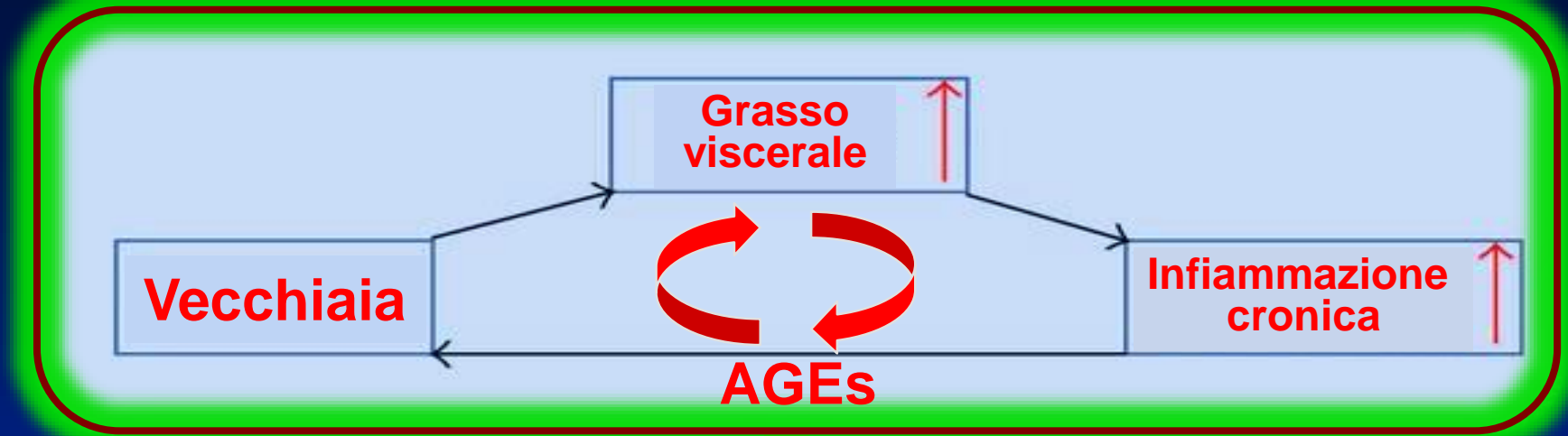
The accumulation of advanced glycation end products (AGEs) is associated with the complications of diabetes, kidney disease, metabolic disorders and degenerative diseases. It is recognized that the pool of glycation products found in the human body comes not only from an endogenous formation, but also from a dietary exposure to exogenous AGEs. In recent years, the development of pharmacologically-active ingredients aimed at inhibiting endogenous glycation has not been successful.

EFFETTI DEGLI AGEs

Causa principale di modificazioni fisiologiche e biologiche
Co-responsabili dell'insorgenza di patologie croniche correlate all'età, compreso il diabete. Provocano l'**ossidazione** e l'**infiammazione** e generano ROS. I ROS promuovono la formazione di AGEs e viceversa.



IL CIRCOLO VIZIOSO

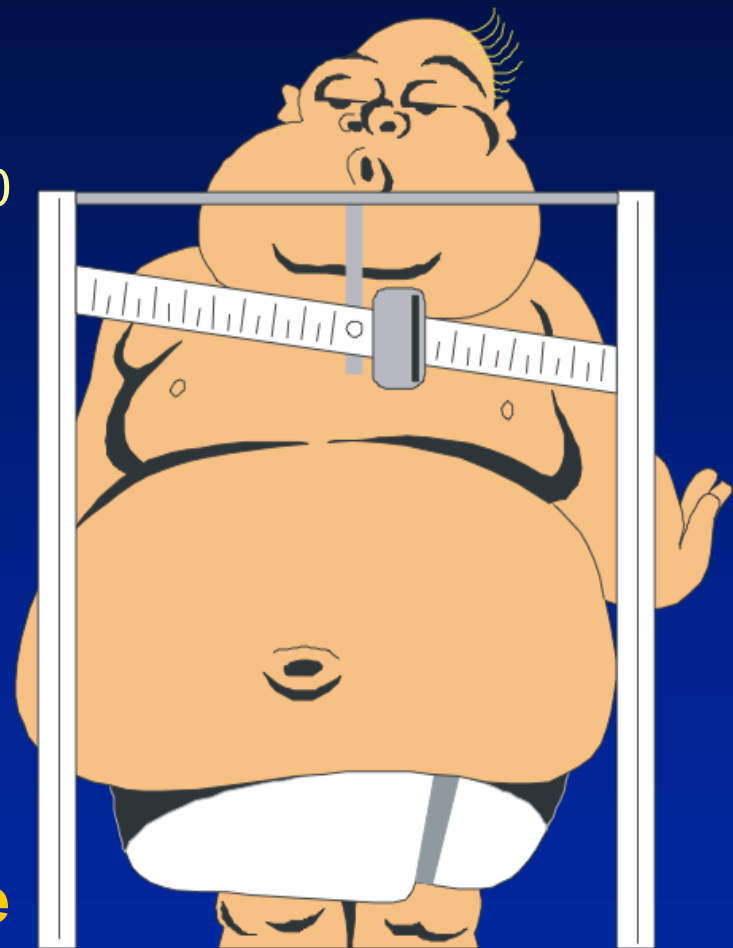


SINDROME METABOLICA

segni e sintomi

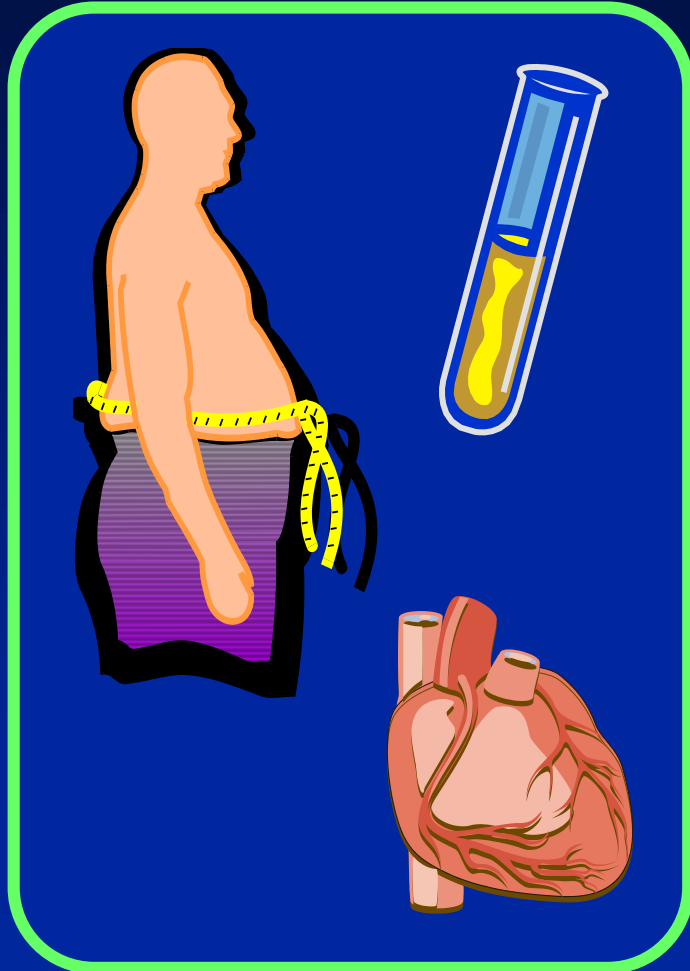
- **girovita** superiore a 102 cm per gli uomini e a 88 cm per le donne;
- **ipertensione arteriosa** superiore a 130 (sistolica) e 90 (diastolica);
- **glicemia** a digiuno superiore a 110 mg/dl
- **ridotto colesterolo HDL**; meno di 40 mg/dl nei maschi, meno di 50 mg/dl nelle femmine
- **trigliceridi** superiori a 150 mg/dl.

Con tre di questi sintomi è probabile che si abbia la sindrome metabolica.



SINDROME METABOLICA (SM)

ALCUNI DATI



50% della popolazione in Europa è in sovrappeso.

30% è obesa

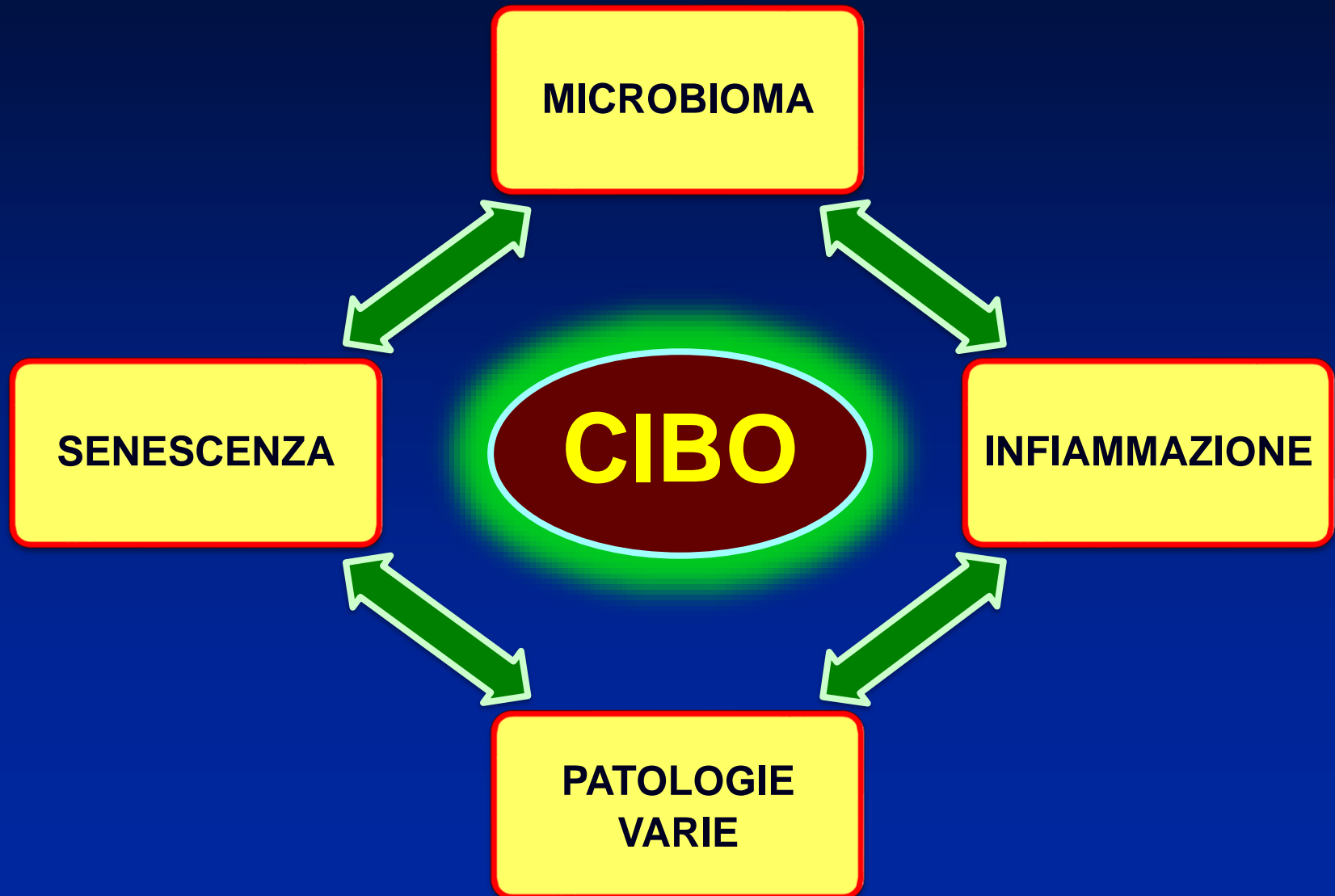
23-24% della popolazione USA soffre di SM

WHO stima che circa 2.5 milioni di persone muoiono nel mondo a causa di sovrappeso e malattie cardiovascolari

CONSIGLI DI LOGEVITÀ

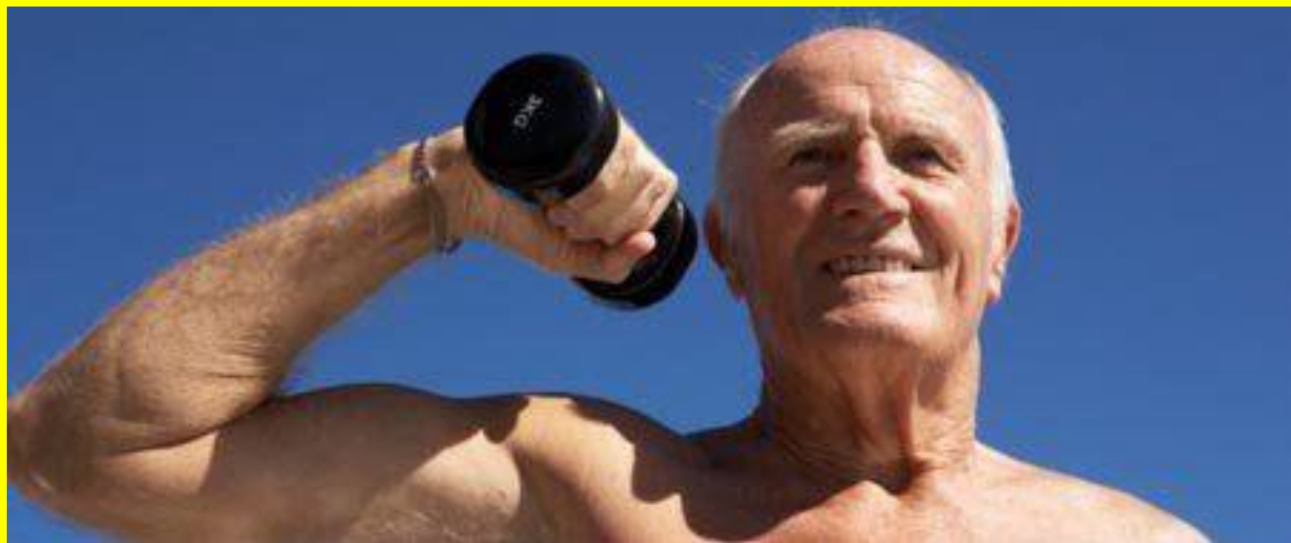


RUOLO CENTRALE DEL CIBO



LONGEVITÀ

Termine con cui in biologia si definisce la capacità fisiologica di un organismo di sopravvivere oltre il limite ritenuto medio per la specie cui esso appartiene.

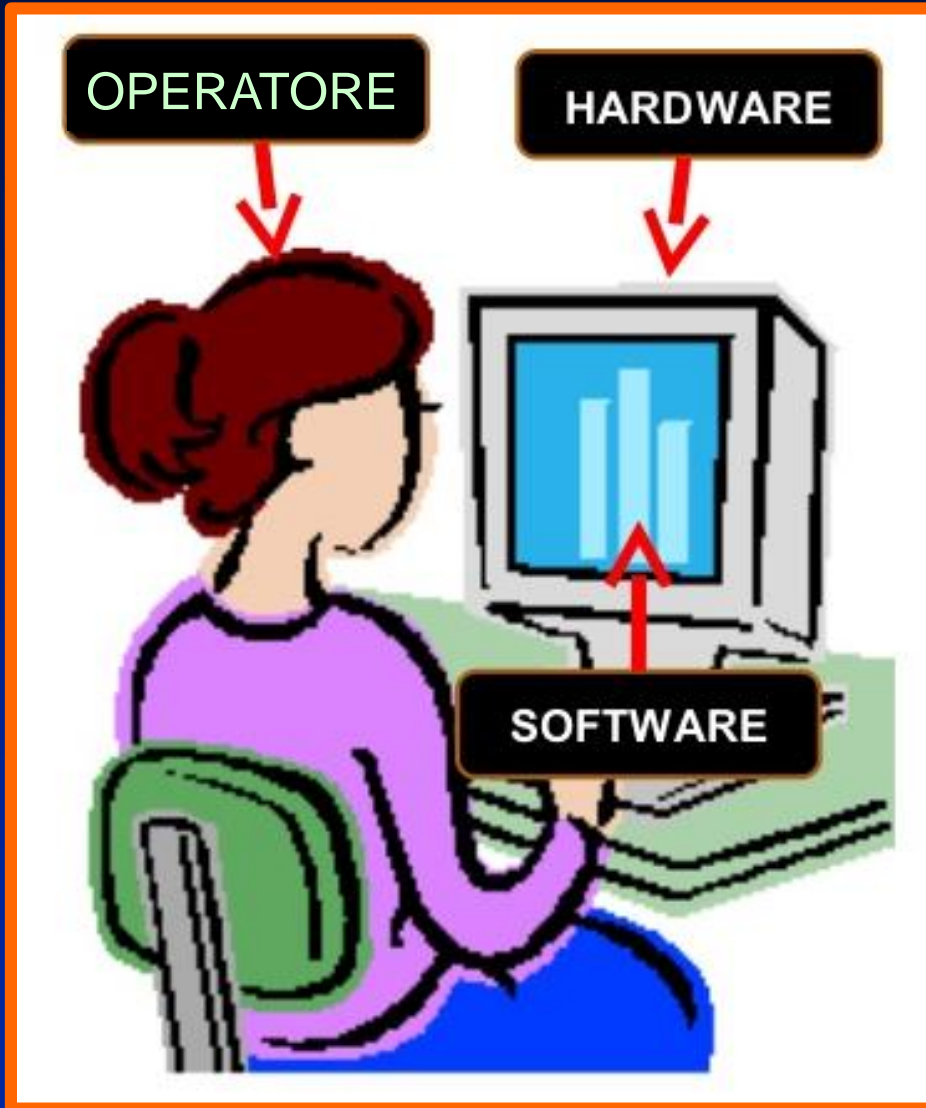


ALIMENTAZIONE e STILI DI VITA

- Antiossidanti
- Ridurre l'infiammazione
- Nutrire il mitocondrio
- Eliminare cibo spazzatura
- Idratazione adeguata
- Disintossicarsi
- Ricarica il tuo corpo (sonno)
- Ambiente di lavoro salutare
- Evitare le tossine esterne
- Prevenire danni



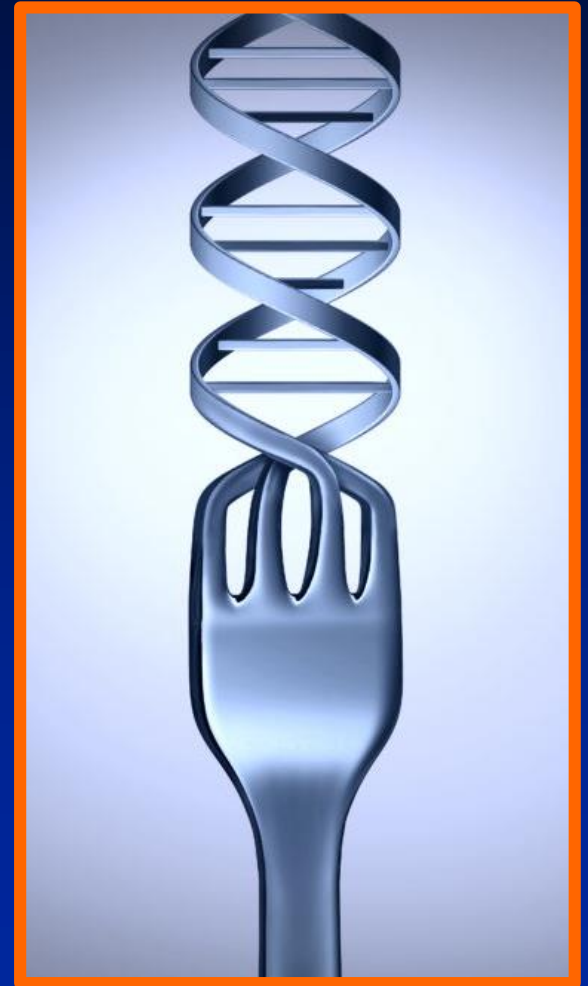
CIBO ED ESPRESSIONE GENICA



Il DNA è come un computer (hardware) mentre la nostra dieta e stile di vita sono il software. **Il cibo influenza l'espressione dei codice genetico**, cambiando la predisposizione genetica a vari disturbi, tra cui: **cancro, malattie cardiache, diabete, m. di Alzheimer .**

LA NUTRIGENOMICA

Chiamata anche **genomica nutrizionale** è lo studio degli effetti dei vari nutrienti e dei vari cibi sull'espressione dei geni. Questa nuova scienza parte dal presupposto che **la dieta può avere effetti diversi sul geni sul metabolismo e sulle funzioni dell'organismo, e in ultima istanza, sull'invecchiamento**



SIRTUINE ed NRF2

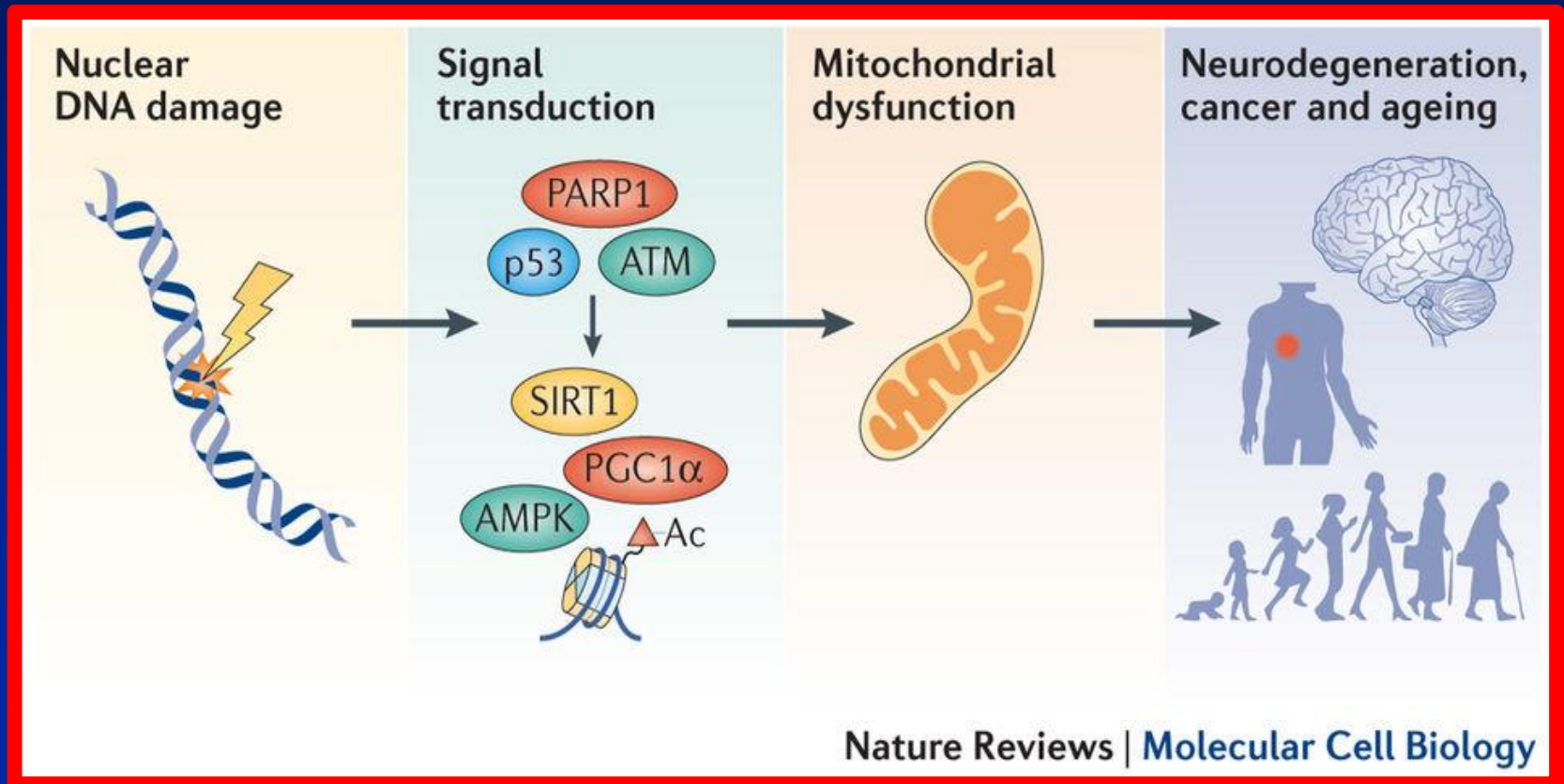
EPIGENETICA



NUTRIGENOMICA

FUNZIONI DEL...

CIBO



STRATEGIE NUTRIZIONALI

- Inibire l'asse GH/IGF-1
- Restrizione proteica e diete digiuno-mimetiche
- Inibire l'asse TOR/S6
- Modulazione delle sirtuine
- Inibizione della infiammazione
- Curare il microbiota intestinale (prebiotici e probiotici).



RESTRIZIONE CALORICA

- La **longevità** massima degli esseri umani è di circa 110 anni; dei topi, circa 39 mesi.
- La **restrizione calorica** ha esteso la longevità massima dei topi da 39 mesi a 56 mesi.
- In termini umani, in proporzione, **158 anni**.
- I topi longevi rimangono giovanili nell'apparenza, nelle abilità fisiche e mentali e dimostrano una superiore resistenza alle malattie.

TEORIA DELLA RESTRIZIONE CALORICA

Considerando che anche il cibo è un “farmaco”, una corretta alimentazione è fondamentale per la longevità.

Un regime dietetico calorico ridotto, prolungato, permette di allungare notevolmente la vita.

Principali effetti della restrizione calorica :

- aumento capacità di riparare i danni subiti dal DNA
- riduzione effetti dei radicali liberi sull'organismo
- aumento dell'efficienza del metabolismo glicidico
- rallentamento del declino immunologico.

RESTRIZIONE CALORICA

- (20-40%) riduzione dell'intake calorico senza malnutrizione
- Effetto (riduzione) su:
 - **Insulina e insulin-like signaling**
 - **mTOR**
 - **Glucosio-RAS-PKA signaling**
- Unica modalità nota in grado di estendere il durata di vita e benessere in tutte le specie.

CHE COSA SUCCEDE NELL'UOMO?

- Primati (scimmie): due studi di restrizione calorica (CR)
 - ***NIA: non c'è estensione di lifespan***
 - ***Universtà del Wisconsin: c'è effetto.***
 - ***L'effetto c'è, ma occorre ottimizzare il regime dietetico ed avere un "giusto" assetto genetico.***
- Studio CALERIE nell'uomo: 2 anni di restrizione calorica (25%): riduzione di marker infiammatori e di rischio cardiovascolare.

ALTERNATIVE ALLA RESTRIZIONE CALORICA

- Digiuno intermittente (IF), digiuno periodico (PF): agiscono con meccanismi simili alla CR
- Restrizione di macronutrienti: senza riduzione di apporto calorico, riduzione di specifici nutrienti
 - **Restrizione proteica**: effetti paragonabili in sistemi modello alla CR
 - Dieta ristretta per un **singolo aminoacido essenziale** (esempio **metionina**) ha effetti simili alla CR totale
- IF e PF prevengono o ritardano la progressione di diabete, infarto, ictus, m. di Alzheimer e Parkinson.

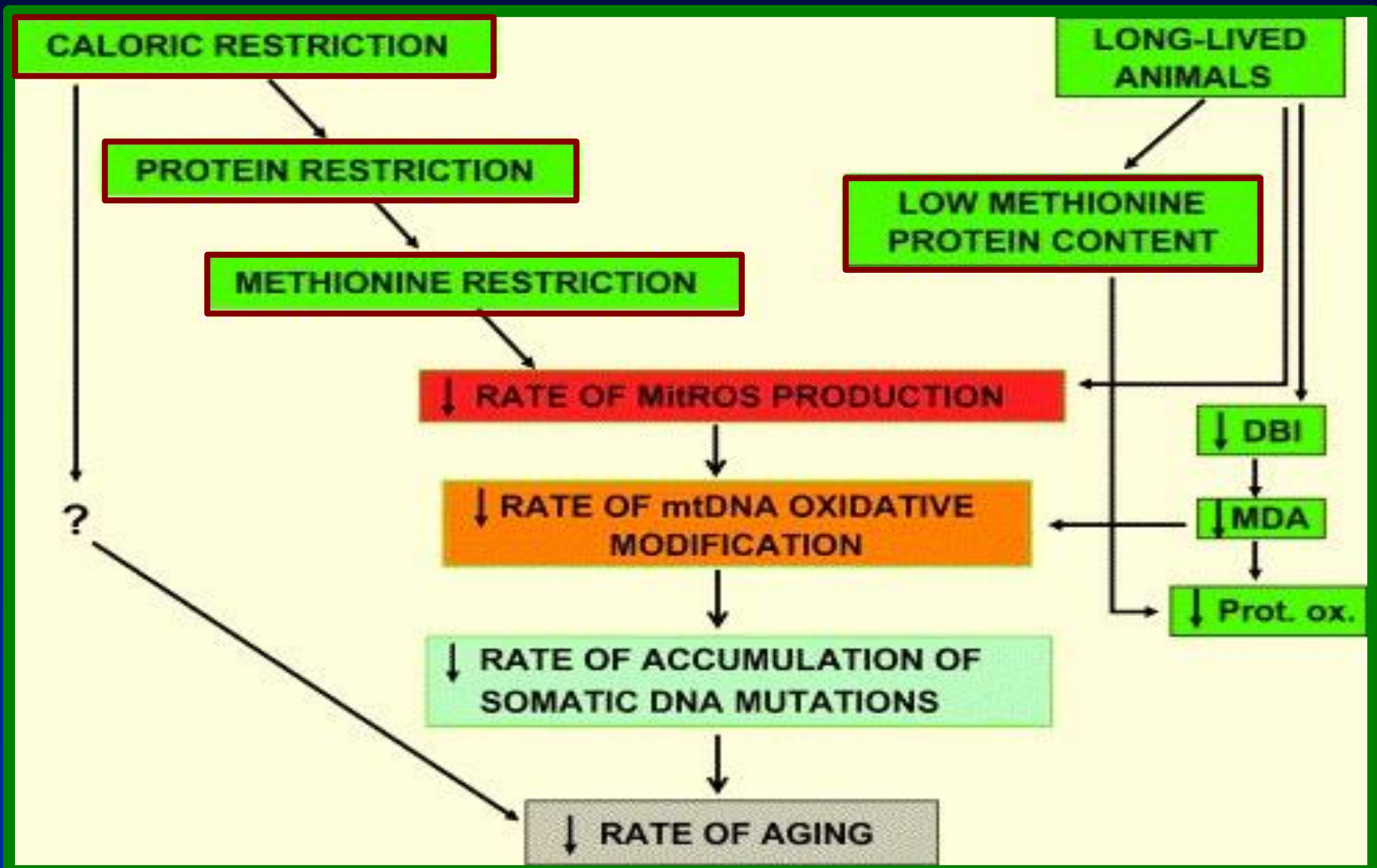
DIETA MIMA DIGIUNO

Dr. Longo

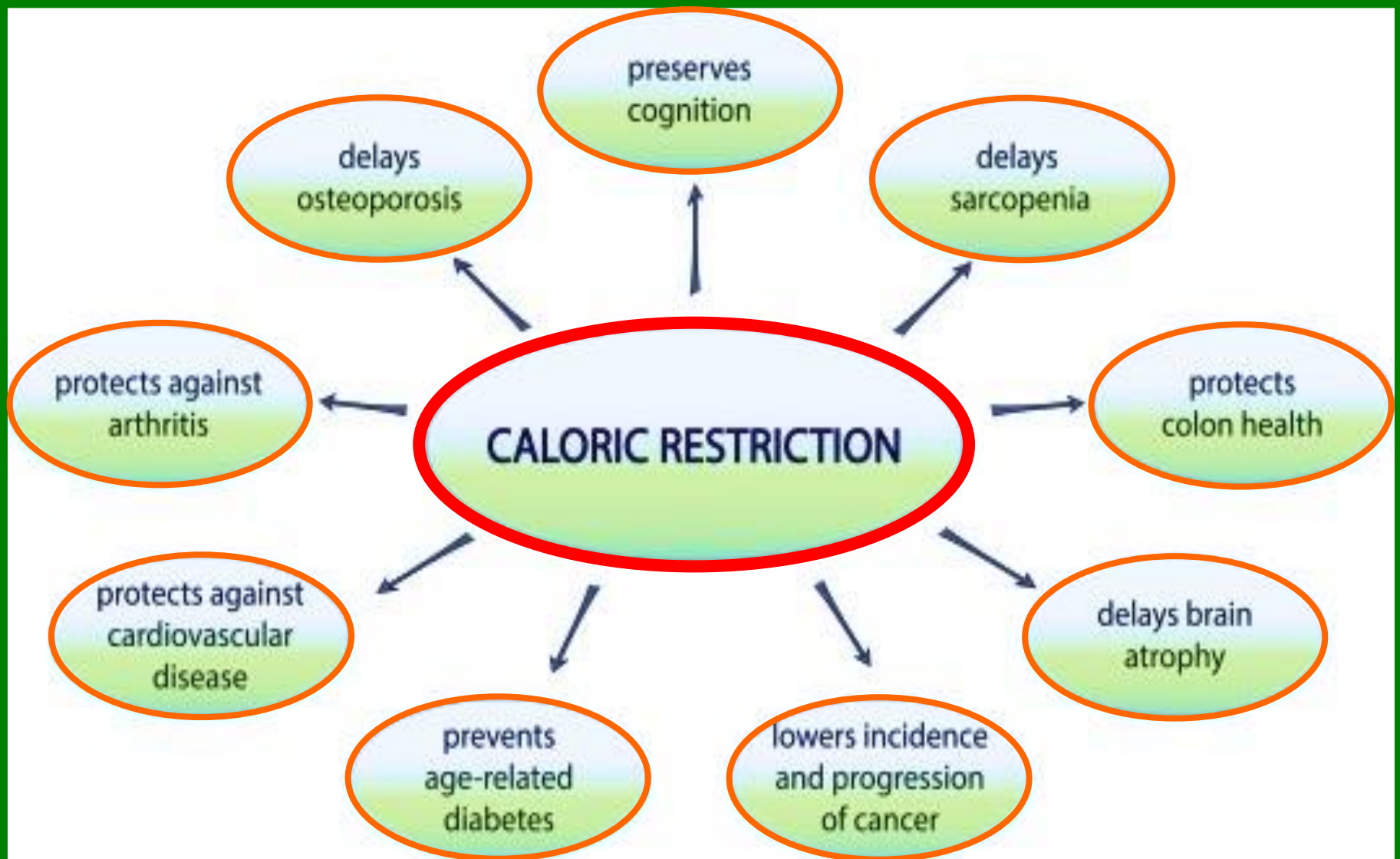
- Stimola la produzione e differenziazione delle **cellule staminali** e quindi la **rigenerazione** dei **tessuti** soprattutto a livello cerebrale.
- Rinnova completamente il **sistema immunitario**
- Stimola la produzione di **corpi chetonici** perciò ha effetti **anticancro** (le cellule cancerose non possono usarli per nutrirsi).

Una dieta ricca di proteine è dannosa. I percorsi dell'ormone della crescita, che include TOR e IGF-1, sono controllati dalle proteine e sono acceleratori del processo di invecchiamento. Basso contenuto di proteine, basso contenuto di zuccheri e relativamente ad alto contenuto di grassi.

EFFETTI DELLA RESTRIZIONE CALORICA



EFFETTI DELLA RESTRIZIONE CALORICA



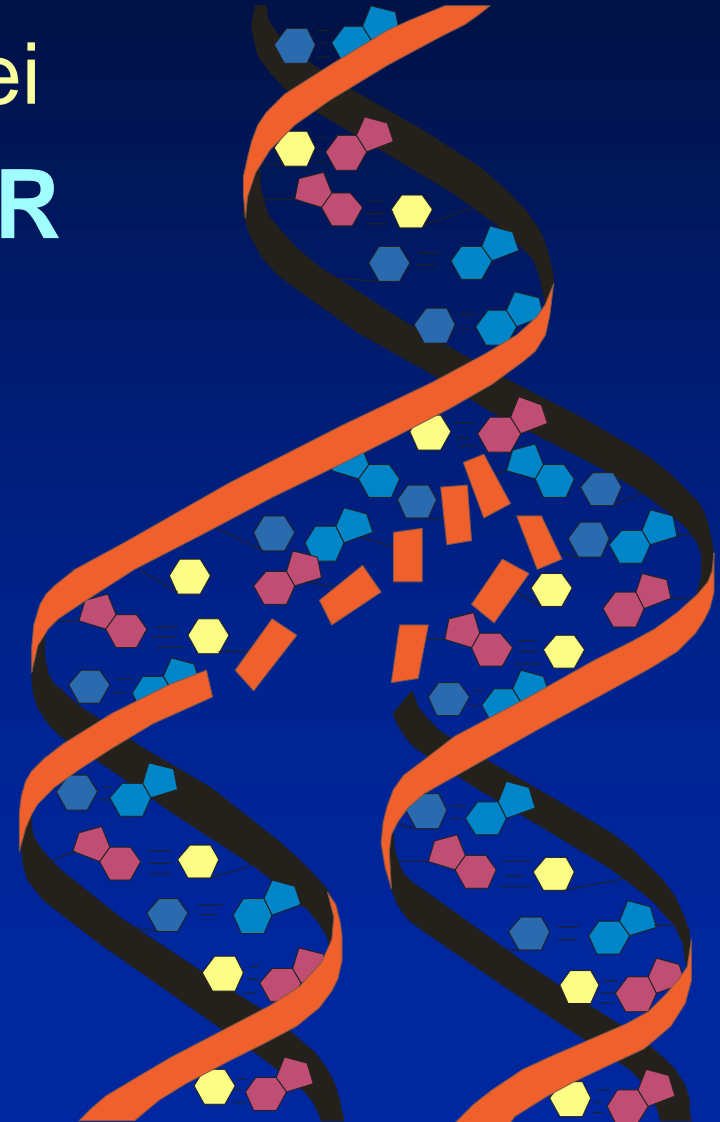
LE SIRTUINE



- s Già alcuni anni fa ricercatori hanno osservato che in certi animali, in particolare **roditori**, sottoposti ad un regime di sensibile riduzione alimentare le **aspettative di vita si allungavano del 50%**, rispetto a quelle di animali dello stesso ceppo non sottoposti a restrizioni alimentari.

LE SIRTUINE

- s La carenza di cibo attiva dei geni particolari chiamati **SIR** (ce ne sono di vari tipi 1, 2 ecc.). Con l'attivazione di tali geni si ha la sintesi di particolari enzimi chiamati **SIRT1, SIRT2...**



SIRTUINE E INVECCHIAMENTO

Trends Mol Med. 2017 Apr;23(4):320-331. doi: 10.1016/j.molmed.2017.02.005.

Epub 2017 Mar 10.

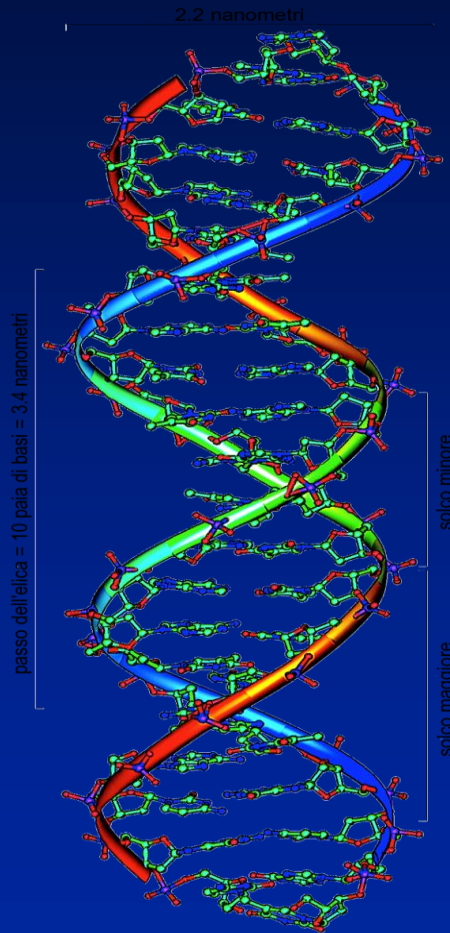
Mitochondrial Sirtuins and Molecular Mechanisms of Aging.

van de Ven RAH1, Santos D2, Haigis MC3.

Advancing age is the major risk factor for the development of chronic diseases and is accompanied by changes in metabolic processes and mitochondrial dysfunction. Mitochondrial sirtuins (SIRT3-5) are part of the sirtuin family of NAD⁺-dependent deacylases and ADP-ribosyl transferases. The dependence on NAD⁺ links sirtuin enzymatic activity to the metabolic state of the cell, poising them as stress sensors.

CIBI SIRT

- cioccolato
- prezzemolo,
- mele,
- vino rosso,
- mirtilli,
- fragole,



- agrumi,
- caffè,
- cipolle,
- olio EVO,
- curcuma,
- tè verde.

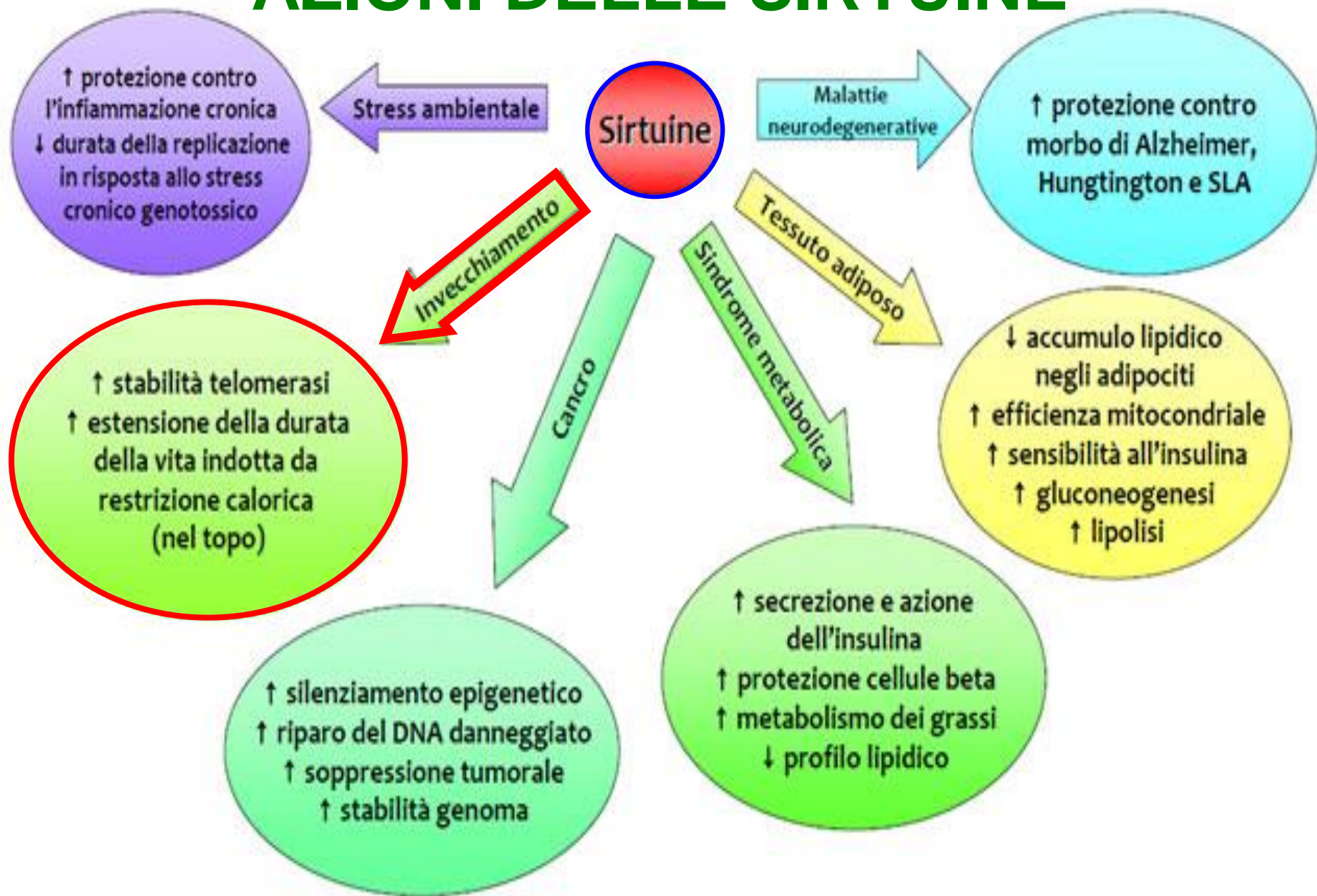
PERCHÉ UNA DIETA IPOCALORICA RALLENTA IL DECLINO DELLE CELLULE?

- L'enzima su cui si sono focalizzati i ricercatori si chiama Sirt3 e fa parte della famiglia delle sirtuine, già studiate come geni della longevità; ma rispetto ai "fratelli", Sirt3 sembra avere un impatto più evidente sul destino delle cellule e sulla loro fisiologia.
- I ricercatori hanno osservato che, riducendo l'apporto calorico nella dieta, i livelli di SIRT3 aumentavano, finendo per alterare il metabolismo e consentendo di ridurre i radicali liberi prodotti dai mitocondri.

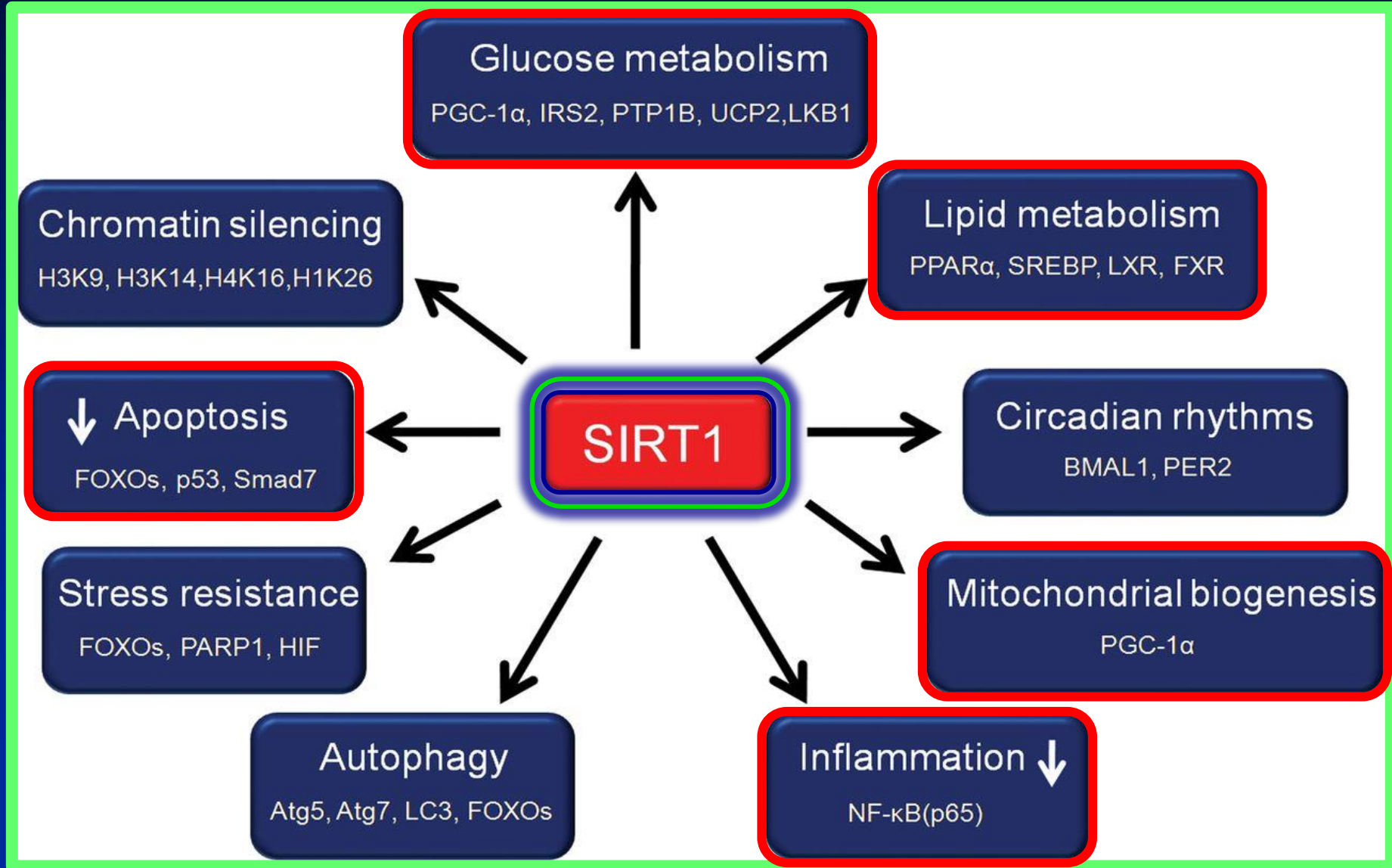
ATTIVAZIONE DELLE SIRTUINE



AZIONI DELLE SIRTUINE

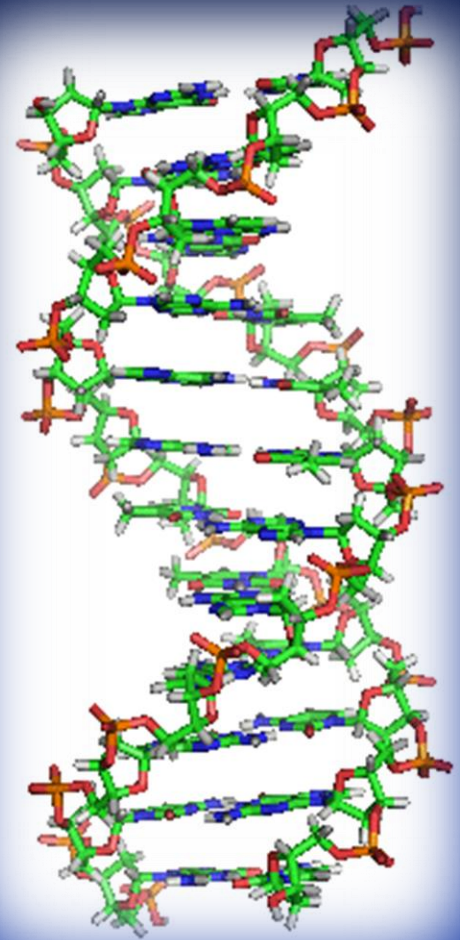


AZIONI DELLE SIRTUINE



GENE p53

- s È un oncosoppressore è stato definito il “*guardiano del DNA*”, infatti sorveglia sull’ integrità del genoma.
- s La sua azione si manifesta nell’ arrestare il propagarsi di alterazioni genetiche attraverso la soppressione di cellule nelle quali il DNA è stato alterato, interrompendone la moltiplicazione



GENE KLOTHO

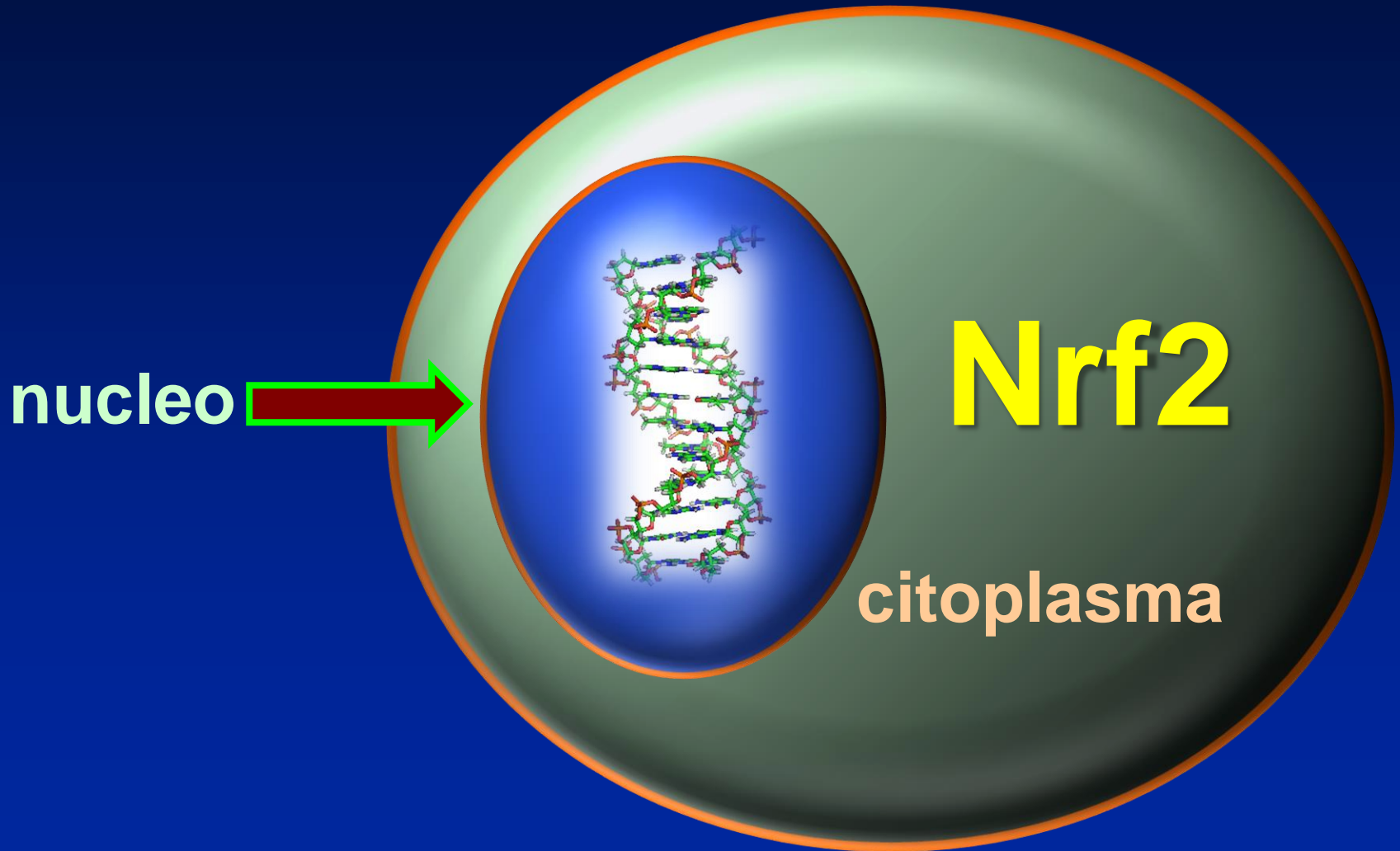
- Numerosi geni influiscono sull'invecchiamento. L'ultimo in ordine di segnalazione è il gene *klotho*, la cui overespressione allunga la vita nei topi
- La proteina klotho agisce come un ormone ed è coinvolta nei **meccanismi di regolazione della via metabolica insulina/IGF1**: questa proteina potrebbe agire come ormone anti invecchiamento.

LE DIVINITÀ DEL DESTINO

Nella mitologia greca: la dea Clòto, assieme a Làchesi e a Àtropa costituiva il trio delle Parche.



ALTRO PROTAGONISTA



Nrf2: CHE COS'È

È ritenuto il principale **meccanismo regolatore della ossidazione, della detossicazione e della difesa cellulare.**

È una molecola proteica diffusa nel citoplasma come un termostato rileva e regola il livello dello stress ossidativo.

Quando lo stress ossidativo è alto, Nrf2 attiva la sintesi di centinaia di molecole protettive diverse: **enzimi antiossidanti e proteine detossificanti.**

Nrf2: CHE COSA FA?

Il fattore di trascrizione nucleare eritroide-2 (Nrf2), regola l'espressione genica di una grande varietà di enzimi citoprotettivi, antiossidanti e della fase II di disintossicazione. Le strategie di attivazione di Nrf2, che includono farmaci, alimenti, integratori e esercizio fisico, sono probabilmente le più efficaci nel **prevenire le malattie** e nel **rallentare l'invecchiamento**.

METABOLISMO DI Nrf2

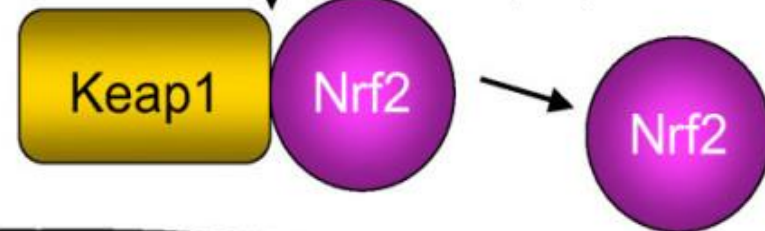
- Nel citoplasma, la proteina Keap1 è sempre legata al regolatore di trascrizione Nrf2.
- I polifenoli causano direttamente o indirettamente la dissociazione del complesso Nrf2-Keap1 e il successivo passaggio di Nrf2 nel nucleo.
- Nel nucleo, Nrf2 si lega al DNA nella regione regolatrice dei geni bersaglio e stimola la trascrizione di enzimi di disintossicazione e antiossidanti

CAT, catalasi; GCL, γ -glutamylcisteina sintetasi; GPx, glutathione perossidasi; GST, glutathione S-transferasi; HO-1, eme ossigenase-1; PRX, perossiredoxina; SOD, superoxide dismutase; Trx, tioredoxina.

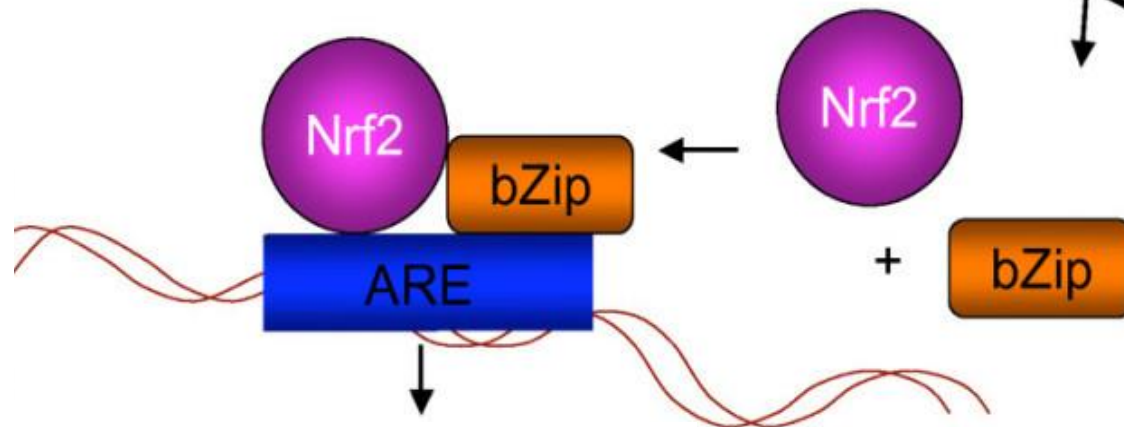
Prevenzione del cancro

Stress ossidativo
Molecole antiossidanti
Staccano Nrf2 dal Keap1

Citoplasma



Nucleo



Espressione genica

Coniugazione dei
prodotti intermedi
attivati/carcinogeni e
aumento della capacità
antiossidante

Enzimi della fase
II ed antiossidanti:
Superossido
dismutasi (SOD)
Catalasi (CAT)
Glutathione
perossidasi (GPx)

DIFFERENZE TRA ANTIOSSIDANTI ENDOGENI ED ESOGENI

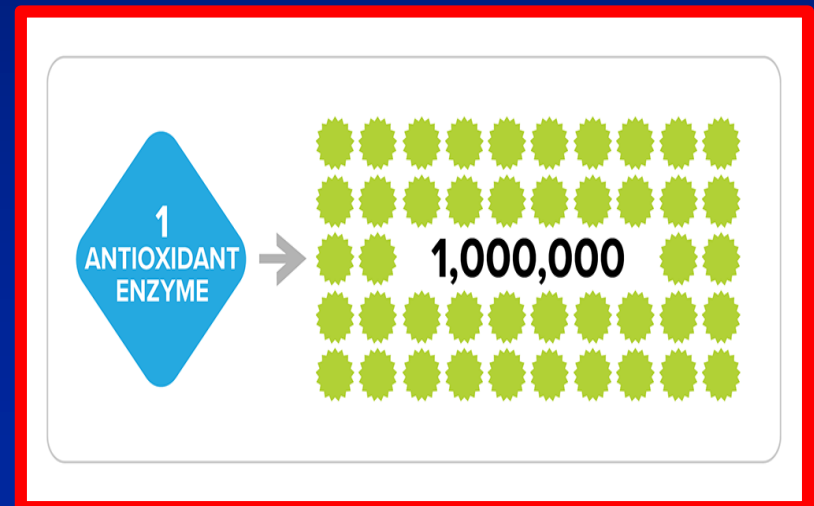


Integratori antiossidanti

- NON sono riutilizzabili
- rimuovono le tossine con un rapporto di 1 a 1

Gli enzimi antiossidanti prodotti da Nrf2

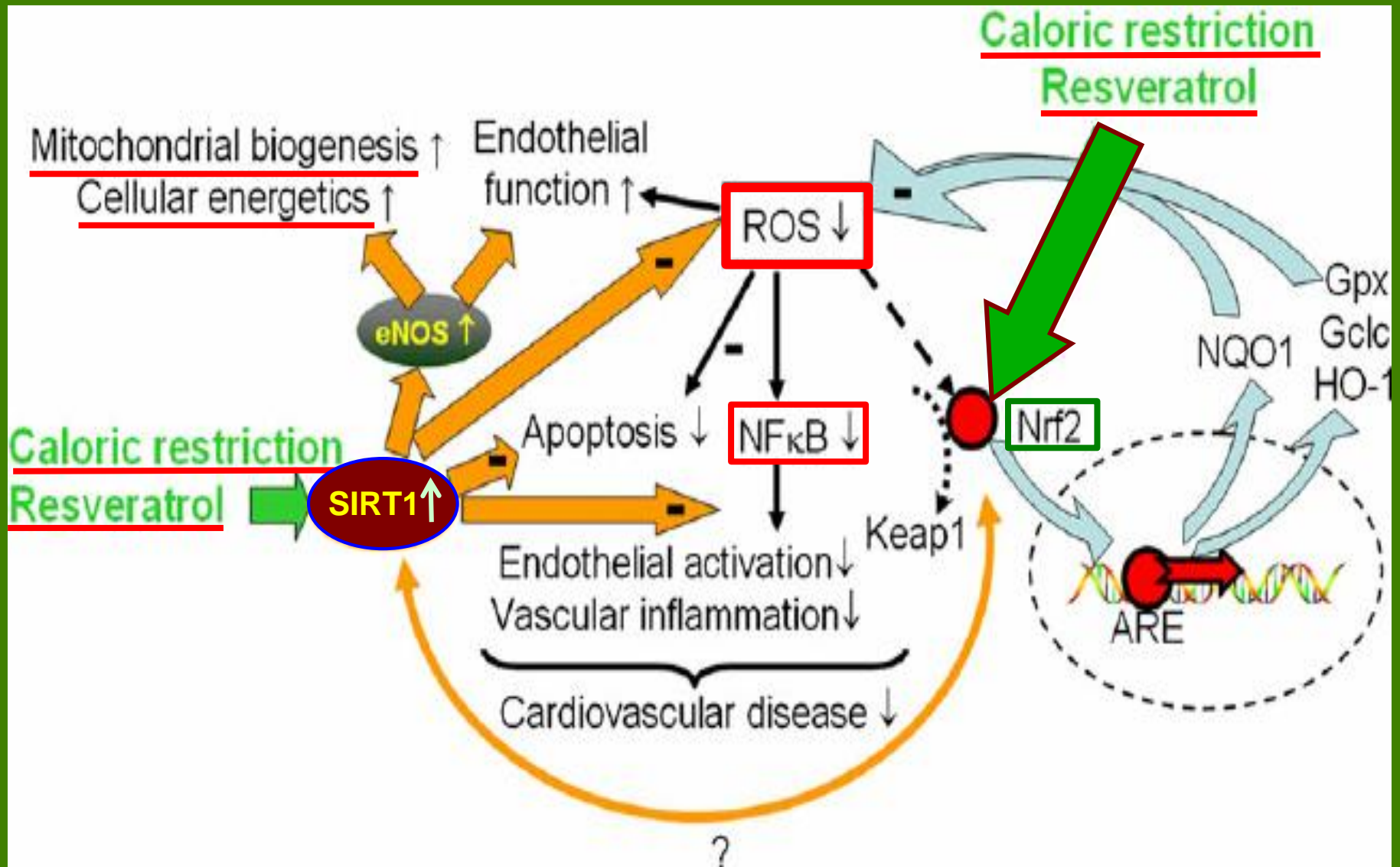
- sono riutilizzabili
- rimuovono grandi quantità di tossine
- risanano le cellule danneggiate
- migliora la funzione cellulare
- attivano una risposta che protegge la cellula da ulteriore stress



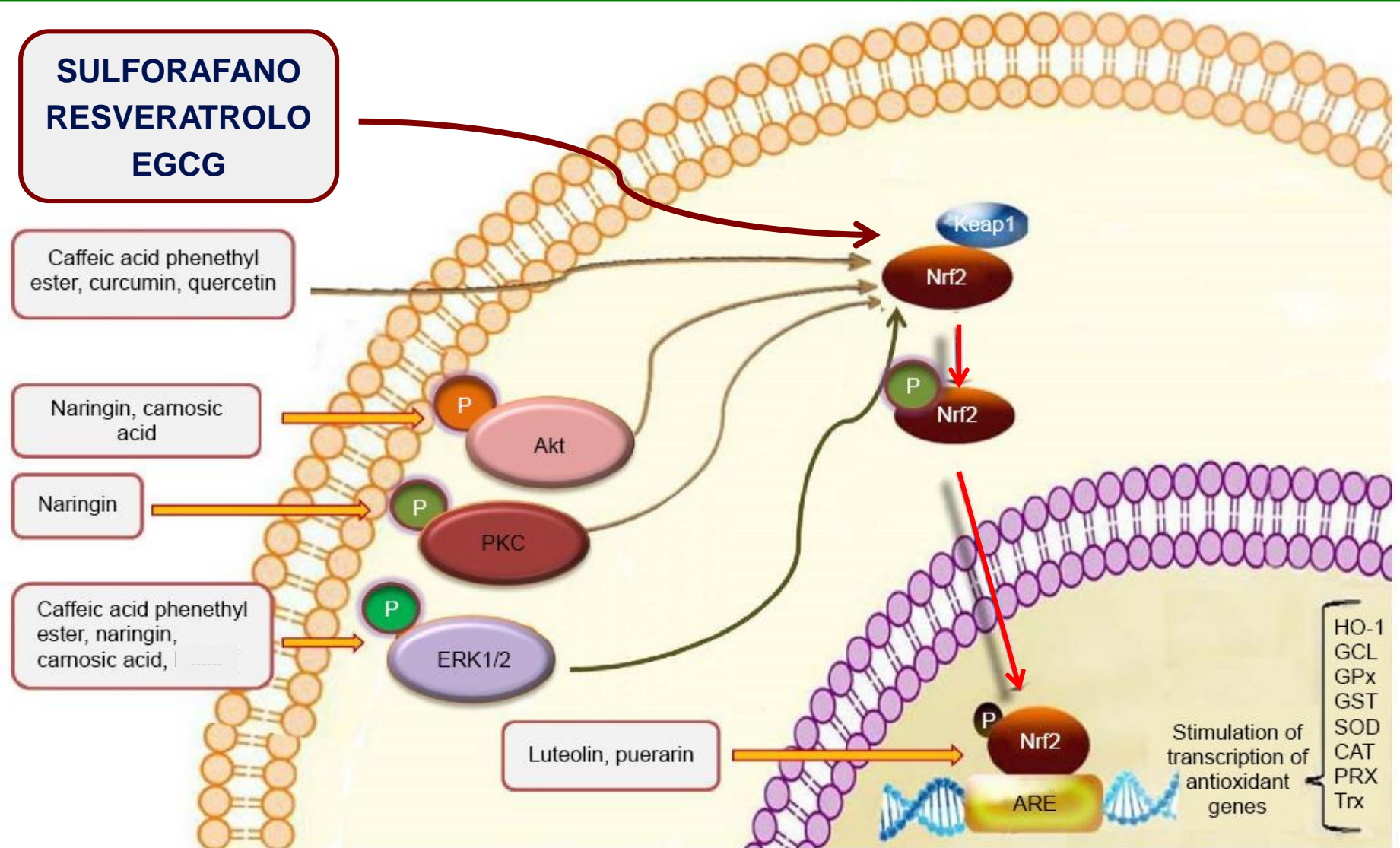
NRF2 PRINCIPALI AZIONI



PROCESSI METABOLICI DELLA RESTRIZIONE CALORICA



ATTIVATORI del NRF2



RESVERATROLO

Il resveratrolo è presente nell'uva rossa, in particolare nella buccia, è **liposolubile**.

Il resveratrolo ha potenziale antitumorale e cardiovascolare, ma è **scarsamente assorbito dopo somministrazione orale**.



PROPRIETÀ DEL RESVERATROLO

Antiaggregante piastrinico, antiossidante verso le LDL, protettivo contro le cardiopatie.

Gli effetti cardioprotettivi dell'assunzione regolare di quantità moderate di vino rosso si estenderebbero anche nella prevenzione secondaria nel post-infarto migliorando i parametri lipidici (*Mol Nutr Food Res.* 2012)

Riduzione della crescita di alcuni tipi di tumore.

ALTRI EFFETTI TERAPEUTICI

- Contrasta l'invecchiamento nei modelli animali attivando il **gene Sirt1** (sirtuina 1)
- Ad alte dosi (250-500 mg) migliora il flusso sanguigno cerebrale.
- Proprietà neuroprotettive in patologie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson) o ischemiche o in lesioni cerebrali (Rev Neurol 2012)
- Secondo altri, vino rosso e tè inibirebbero l' α -glucosidasi responsabile dell'assorbimento del glucosio nel tenue.



AZIONE ANTIOSSIDANTE

Uno studio italiano (*Food Research International*, 2011) ha messo in evidenza l'azione protettiva dalla ossidazione dei polifenoli del vino rosso sugli ω -3 e ω -6, salvaguardando in modo particolare i primi con azione antiinfiammatoria.

Bassi livelli di ω -3 e alti di ω -6 favoriscono l'infiammazione.



EVIDENZE SUL RESVERATROLO

Se beviamo 1L di vino assumiamo circa 2 mg di resveratrolo, cioè 30 mg per Kg di peso corporeo. L'assorbimento è molto basso (per lo studio su umani sono stati usati fino a 25 mg pari a oltre 12 L di vino e passa).

Per assumere un grammo di principio attivo dovremmo bere circa 1471 litri di vino rosso.

RESVERATROLO NEL VINO

È presente in **dosi biodisponibili molto basse** (0,1 mg per bicchiere).

Secondo alcuni ricercatori tali dosi sarebbero inefficaci, secondo altri invece comunque efficaci.

Potrebbe essere il complesso dei diversi polifenoli a determinare le proprietà antiossidanti.

Le **proantocianidine** (PCO) potenti antiossidanti, sono presenti in quantità discrete (1 g/litro).

Il paradosso francese, se esiste, potrebbe avere nelle PCO la sua spiegazione.

ATTIVITÀ DEL RESVERATROLO

- La presenza di **alcol** potrebbe potenziare l'azione antiossidante favorendo l'assorbimento gastrointestinale.
- Secondo un'altra metanalisi un bicchiere di vino al giorno riduce il rischio di demenza e di Alzheimer.

All'inizio del 2012 si è anche parlato di clamorose frodi scientifiche nella presentazione dei dati in molti lavori pubblicati sull'efficacia del resveratrolo.

RESVERATROLO

- Rallenta il processo di invecchiamento riducendo l'attività della telomerasi.
- Aumenta l'espressione di Nrf2.

Ci sono prove che l'attenuazione dello stress ossidativo e l'induzione delle citochine mediate da Nrf2 sono responsabili dell'effetto del resveratrolo sulla **regolazione della vita cellulare e dell'invecchiamento.**

RESVERATROLO

- Regola il metabolismo estrogenico
- induce l'apoptosi delle cellule tumorali.
- modula la neurotrasmissione colinergica e migliora la cognizione.

**Il resveratrolo regola geni coinvolti
nella funzione mitocondriale,
(studi sugli animali)**

RESVERATROLO

Risultati contrastanti?

Secondo un recente studio olandese (*Cell Metabolism*, 2011) 150 mg di resveratrolo al giorno per un mese permettono agli obesi di ridurre i markers infiammatori, l'accumulo di grassi nel fegato, i trigliceridi plasmatici, la glicemia e la pressione massima, aumento del metabolismo muscolare: l'effetto sarebbe quello di una restrizione calorica.

**Il vino però ne contiene troppo poco
(1 mg/bicchiere) per essere efficace!**

RICERCA DEL MAGGIO 2014

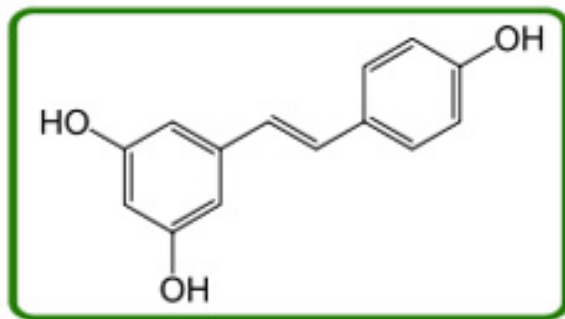
Uno studio della Johns Hopkins University pubblicato su Jama Internal Medicine ha studiato una fetta di popolazione italiana. La concentrazione di resveratrolo non è risultata associata con marcatori dell'infiammazione. È la componente alcolica quella protettiva e non le altre componenti. Gli studi indicano che dosi moderate di alcol possono avere effetti cardiovascolari favorevoli.

Conclusione:

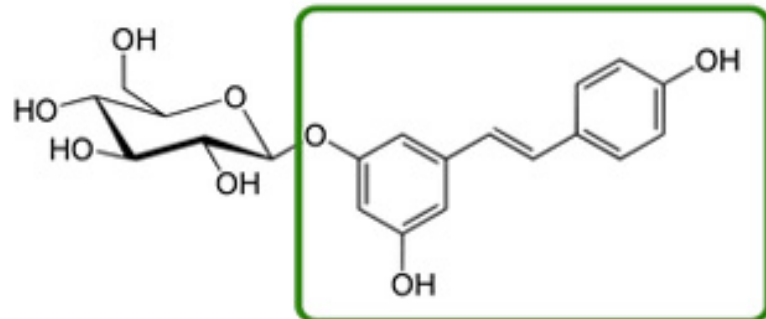
il resveratrolo celebrato come un «toccasana» per la salute non avrebbe tutti questi benefici.

LA POLIDATINA

La polidatina è data dall'unione di una molecola di glucosio e di resveratrolo. È **cinquanta volte più efficace del resveratrolo** poiché è totalmente assorbibile essendo idrosolubile. Si trasforma in resveratrolo dentro le cellule, esplicando al massimo le potenzialità di questa molecola.



molecola di Resveratrolo



molecola di polidatina: glucosio + resveratrolo

LE VIRTÙ DELLA POLIDATINA

- Agisce contro tutti i radicali liberi e inibisce l'ossidazione lipidica riduce LDL.
- Formidabile attività antinfiammatoria.
- Attività antitumorale: attività antimutagena.
- Inibisce l'aggregazione piastrinica.
- Potente effetto immunomodulante
- Azione antivirale e antibatterica.
- Spiccate doti anti-invecchiamento e neuroprotettive.
- Potente effetto antidepressivo e anti ansia.

Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 6236309. Published online 2016 Feb 29.

Ageing-Associated Oxidative Stress and Inflammation Are Alleviated by Products from Grapes

K. S. Petersen and C. Smith *

Advanced age is associated with increased incidence of a variety of chronic disease states which share oxidative stress and inflammation as causative role players. Furthermore, data point to a role for both cumulative oxidative stress and low grade inflammation in the normal ageing process, independently of disease. Therefore, arguably the best route with which to address premature ageing, as well as age-associated diseases such as diabetes, cardiovascular disease, and dementia, is preventative medicine aimed at modulation of these two responses, which are intricately interlinked.

RESVERATROL BENEFITS:

- Suppresses Cancer-promoting Inflammation
- Promotes Cancer Cell Death
- Allows for DNA Repair
- Puts the Brakes on Tumor Growth

WILL RESVERATROL BE THE
NEXT **CHEMOTHERAPY?**

The TRUTH About
CANCER
educate • expose • eradicate

SULFORAFANO (SFN)

- Attiva gli enzimi di disintossicazione di fase II e inibisce gli enzimi della fase I, che attivano agenti cancerogeni.
- Attraverso l'induzione di enzimi di fase 2 dipendenti da Nrf2, protegge il cervello dai danni ipossici-ischemici e migliora la funzione cognitiva da lesioni cerebrali traumatiche.
- Protegge il cervello da neurodegenerazione e dall'accumulo di amiloide (malattia di Alzheimer).

EGCG

Stimola l'attività anti-ossidante Nrf2 in cellule immunitarie, fegato e cellule intestinali, modulando: la proliferazione delle cellule tumorali, la differenziazione, l'apoptosi, l'adesione, l'angiogenesi e le metastasi.

Uno studio del dicembre 2004 in Cancer Research dimostra che EGCG nel tè verde ha diminuito il fattore di crescita IGF-1 (IGF-1), aumentando i livelli di IGF-binding protein-3, che lega IGF-1. Ciò riduce il rischio di tumore del seno, del colon, della prostata e del polmone.

EGCG E APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO

Cardiovascular & Hematological Disorders Drug Targets:

"Le catechine possono essere efficaci nei confronti dei problemi cardiovascolari modulando il metabolismo dei lipidi nel sangue, proteggendo l'endotelio vascolare e riducendo la pressione sanguigna".

Erin Palinski-Wade, dietista: "EGCG può anche stimolare il metabolismo, contribuendo a rendere più facile perdere e mantenere un peso ottimale. In più il tè verde migliora la funzione delle cellule endoteliali nei vasi sanguigni".

ALTRI ATTIVATORI DI Nrf2

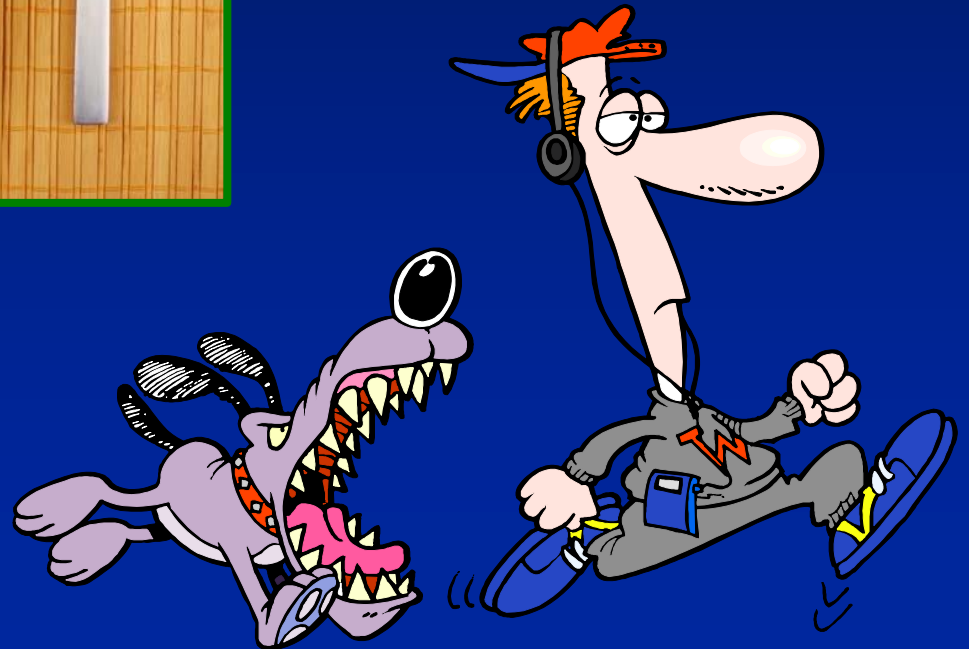
- **Pomodori:** elevata concentrazione di licopene.
- **Patate dolci:** vegetale arancione ricco di beta-carotene.
- **Mele:** quercetina, catechina, acido clorogenico.
- **Cipolle:** vitamina C, ac. folico, quercetina,.
- **Broccoli:** flavonoidi, kampferolo, quercetina, carotenoidi luteina, la zeaxantina e il beta-carotene.
- **Mirtilli:** ottima fonte di antiossidanti.
- **Uve:** antociani.
- **Avocado:** vit C e vit. E, grasso insaturo (cuore).
- **Spinaci:** beta-carotene, vitamina C, luteina.
- **Curcuma:** curcumina

Nrf2 È ATTIVATO ANCHE DA...

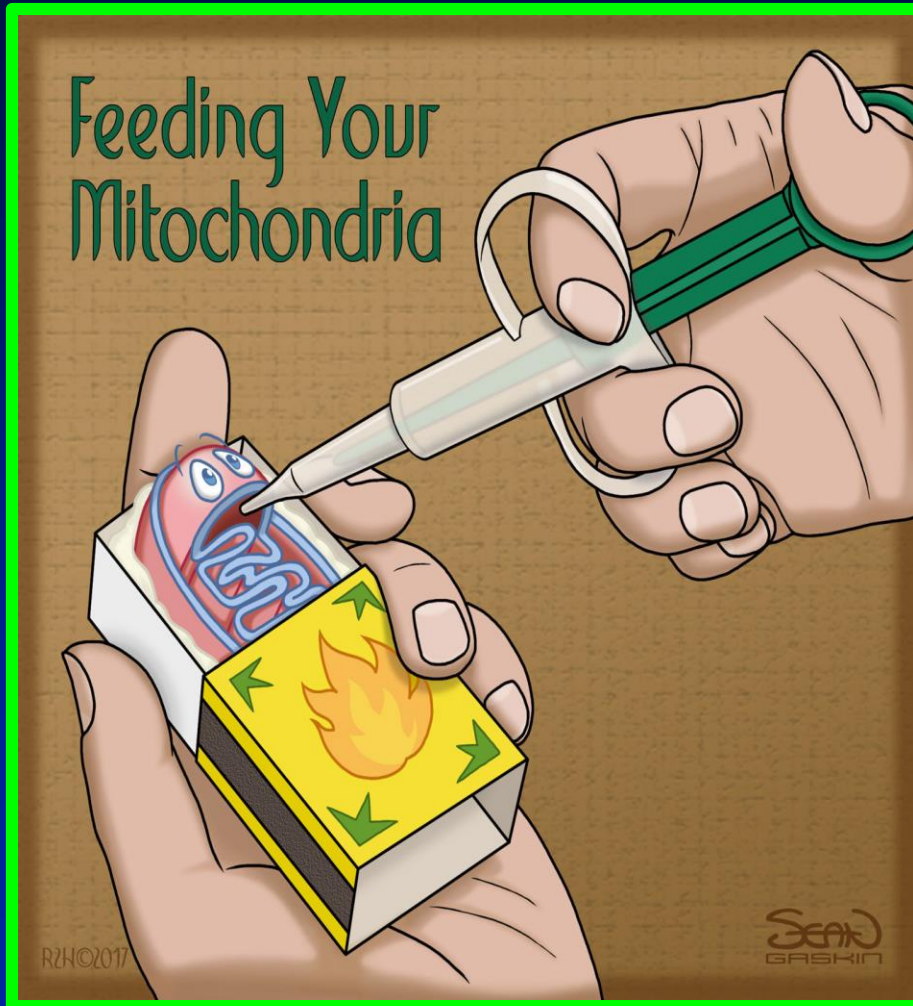


**DIGIUNO
INTERMITTENTE**

**ESERCIZIO
FISICO**



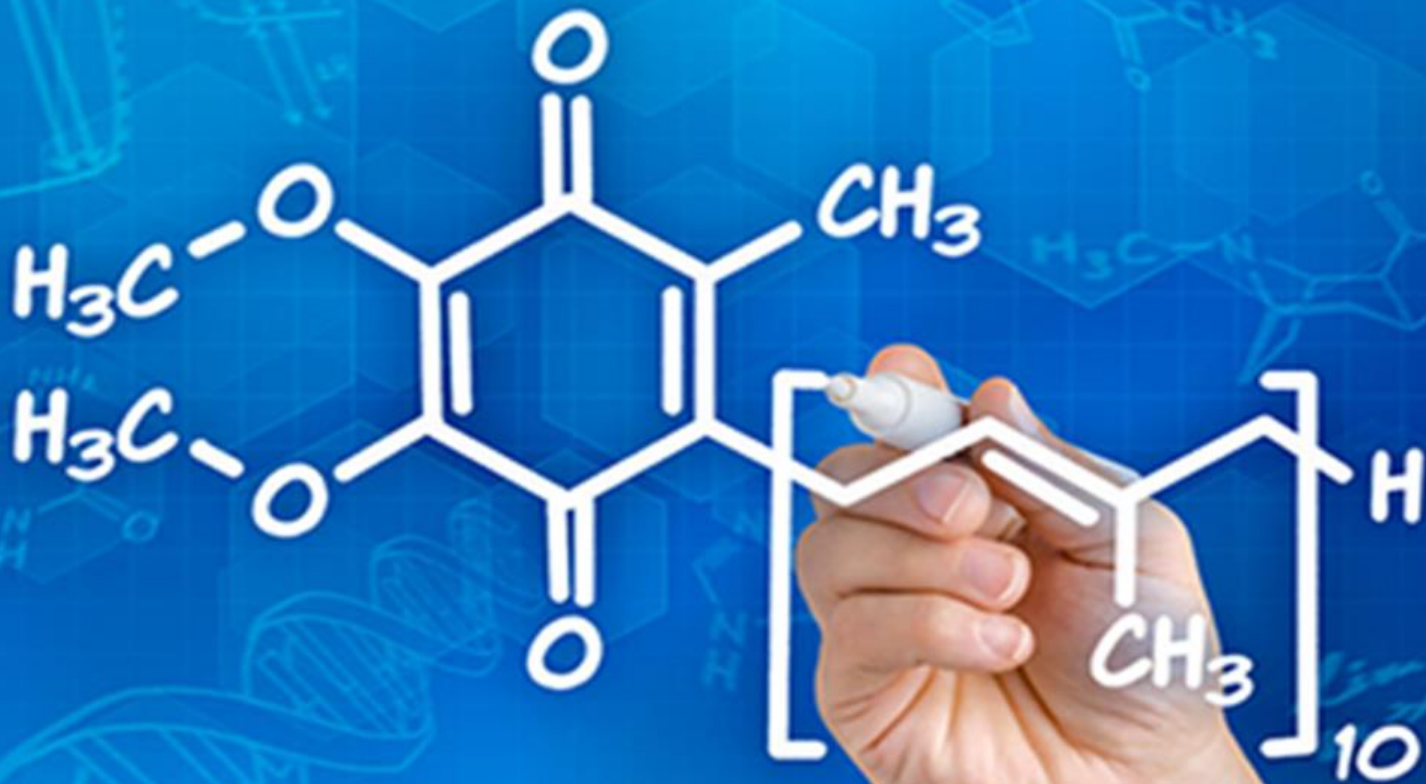
NUTRIRE IL MITOCONDRIO



- **Coenzima Q10**
- Quercetina
- EGCG
- Acetil carnitina
- Resveratrolo
- Acido alfa lipoico
- Omega 3
- Glucosamina
- N-acetil cisteina (NAC)
- Creatina monoidrato
- Nicotinamide riboside

L'ANTIOSSIDANTE PER ECCELLENZA

COENZYME Q₁₀



COENZIMA Q 10

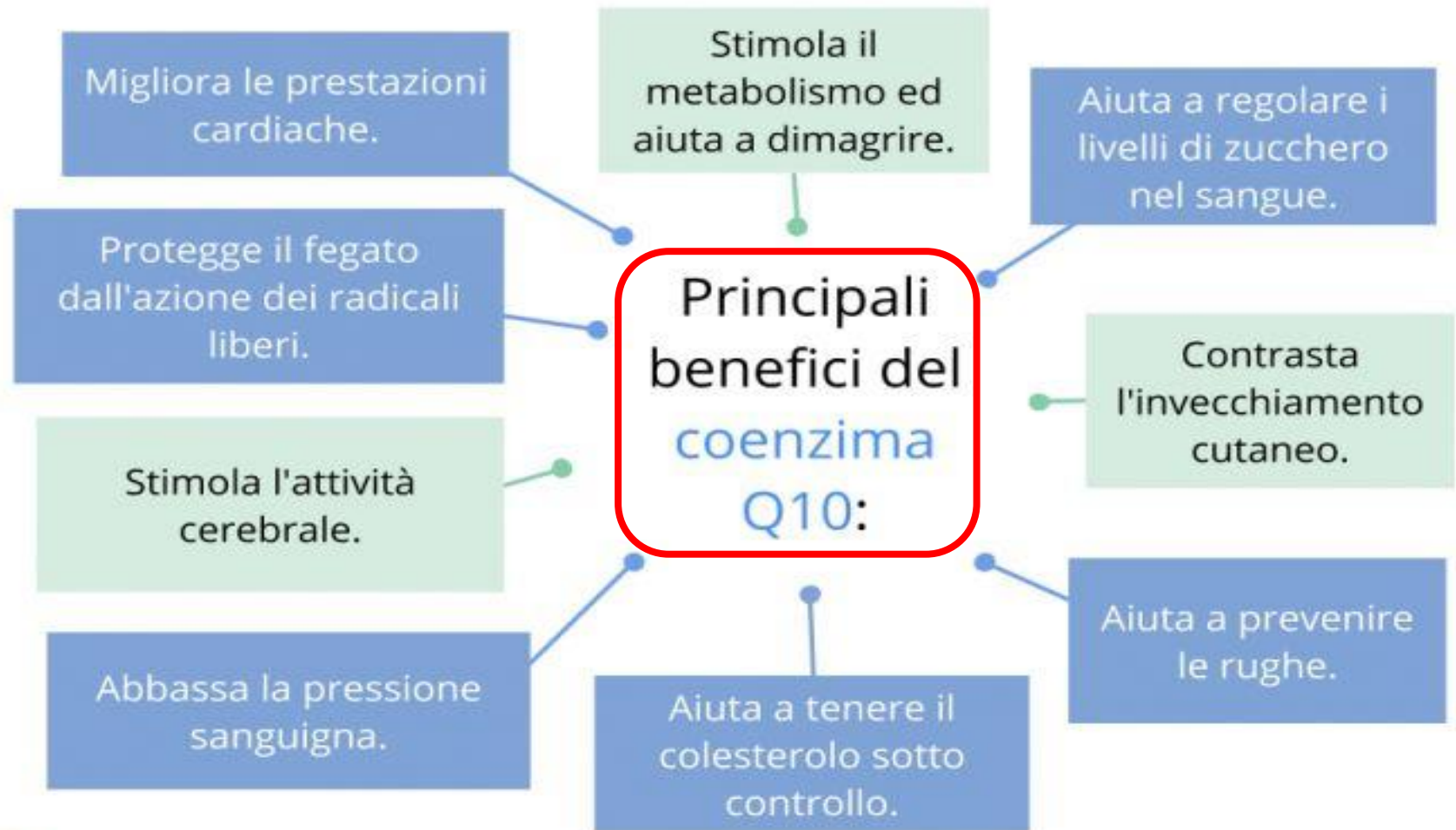
È particolarmente concentrato in:

soia, cereali integrali, germe di grano, frutta secca, in particolare noci; vegetali, soprattutto spinaci e negli olii vegetali; pesce, in particolare nelle sardine.

- protegge dall'invecchiamento cutaneo;
- riduce la sensazione di debolezza e astenia;
- favorisce il mantenimento della forza muscolare;
- contrasta lo stress cellulare indotto dai radicali liberi.

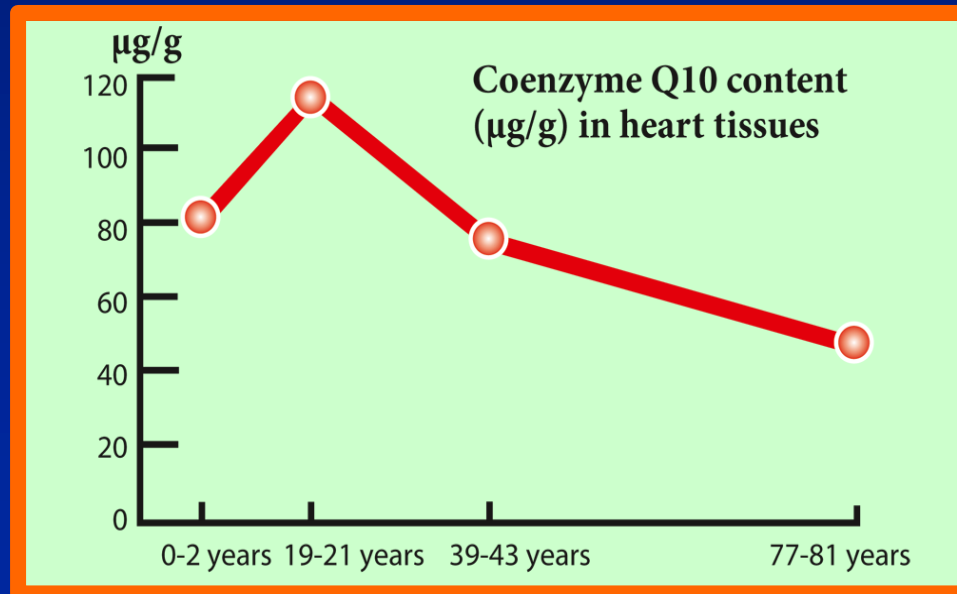
Potere antiossidante protettivo nei confronti del morbo di Parkinson.

CoQ10 BENEFICI



CoQ10 ED ETÀ

La concentrazione di Coenzima Q10 tende a diminuire con l'invecchiamento; bassi livelli si registrano anche in presenza di particolari malattie croniche, come quelle derivanti da problemi cardiaci, morbo di Parkinson, distrofia muscolare, diabete, cancro, AIDS e terapia con statine.



CoQ10 BENEFICI

- **Malattie cardiache:** previene la degenerazione del cuore attraverso la prevenzione dei danni ossidativi. La mancanza del Co Q10 è comune in pazienti cardiopatici e che assumono statine.
- **Pressione Arteriosa Alta:** il 39% dei pazienti con pressione arteriosa alta hanno mancanza del Co Q10. Integratori riducono la P.A. fino 10%.

CoQ10 BENEFICI

- **Diabete:** pazienti che assumono integratori di CoQ10 e vit. E hanno meno complicazioni e danni al pancreas. Incremento nel metabolismo dei carboidrati che aiuta a controllare i livelli glicemici.
- **Obesità:** il 52% delle persone obese ha mancanza di CoQ10. Alti livelli di CoQ10 fanno bruciare il grasso e riducono il peso.

COMBATTERE L'INFIAMMAZIONE



**CIBI
ANTINFIAMMATORI**

CONSIGLI DIETA ANTI-AGE

gli alimenti antiossidanti, quali?



ALIMENTI ANTINFIAMMATORI

Aglione	Cannella	Fagioli	Olio EVO
Ananas	Cioccolato	Funghi	Peperoncino
Asparagi	Cipolla	Mandorle	Salmone
Avena	Crucifere	Mirtilli	Tè verde
Avocado	Curcuma	Limone	Zenzero



BREVI NOTE

- **Amarene:** studio condotto dalla Oregon & Science University di San Francisco, le amarene, possiedono ottime proprietà antinfiammatorie. Il dott. Muraleedharan Nair, professore di chimica presso la Michigan State University sostiene che **l'estratto di amarene è dieci volte più efficace dell'aspirina nell'alleviare le infiammazioni.**
- **Fragole**, more e lamponi: simili alle amarene, questi frutti rossi hanno notevoli effetti antinfiammatori.

BREVI NOTE

- **Sedano:** accentuate virtù terapeutiche. Ricco di vitamina C, calcio, fosforo, ferro, rame e sodio e poi, oli essenziali depurativi, diuretici e disinfettanti. Fra i più di venti composti antinfiammatori, spicca la apigenina. Le alte temperature infatti annullano le sue proprietà.
- **Mirtilli:** un'ottima fonte di flavonoidi, ottimi per inibire i marcatori di infiammazione nei macrofagi (cellule del sangue deputate alla risposta infiammatoria).

BREVI NOTE

- **Olio di pesce:** fonte alimentari di omega3. Azione benefica, sul sistema immunitario, riduce infiammazioni di circa il 40/50 %, riduce i trigliceridi.
- **Verdure a foglia verde scuro:** crucifere e quelli a foglia verde, come gli **spinaci**. Alte dose di minerali alcalinizzanti riequilibrano il ph dell'organismo e scongiurano l'acidosi, fattore chiave nelle infiammazioni.
- **Semi di lino e olio di lino.** ricchi di omega3, contrastano le infiammazioni. Tritarli prima di consumarli per migliorarne l'assorbimento.

BREVI NOTE

- **Semi di chia:** fonte preziosa di omega 3 e vitamina E. Non necessario tritarli per assimilarli. Consumarli come snack o in aggiunta a insalate, cereali, pasta e zuppe.
- **Zenzero:** il meccanismo di azione simile ai FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei). Fra le sue proprietà, digestive, antiemetiche, stimolanti la circolazione, spiccata azione antiossidante e antinfiammatoria. Ottimo per la nausea da mal di mare, il raffreddore e per lenire dolori articolari e reumatismi.

BREVI NOTE

- **Curcuma:** attività antinfiammatoria della curcumina sovrapponibile a quella dei farmaci antinfiammatori come il cortisone, senza effetti collaterali. Non è gastrolesiva come questi ultimi. Ottima per curare il colon irritabile, l'ulcera gastrica e morbo di Alzheimer.
- **Noci e mandorle:** come i semi di lino e i semi di chia, contengono buone dosi di omega3, ottime per lenire dolori articolari e infiammazioni.

MORBO DI ALZHEIMER

- Patologia neurodegenerativa progressiva caratterizzata da un calo della memoria e del pensiero, problemi comportamentali.
- Quasi 50 milioni di persone in tutto il mondo sono affette dalla malattia. Entro il 2050, si ritiene che questo numero possa salire a 131,5 milioni.
- Le cause precise della malattia di Alzheimer rimangono poco chiare, ma si ritiene che la beta-amiloide svolga un ruolo chiave. Questa proteina "vischiosa" può compattarsi, formando placche che alterano la comunicazione tra le cellule nervose.

ANTIOSSIDANTI E MALATTIE DEGENERATIVE

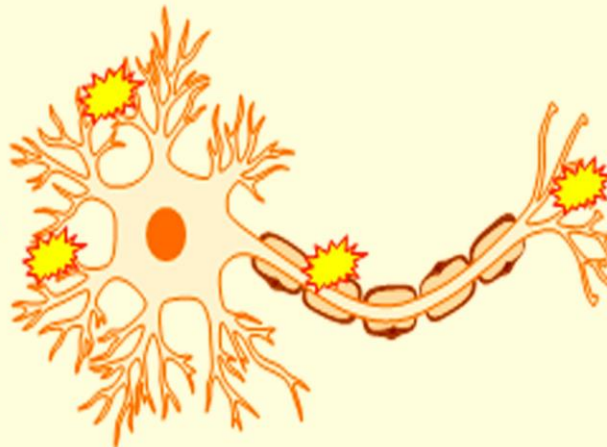


POLIFENOLI

Toxins, aging, A β



Mitochondrion



Neuron

Diseases

e.g., Alzheimer's

M. di ALZHEIMER

DIABETE DI TIPO 3

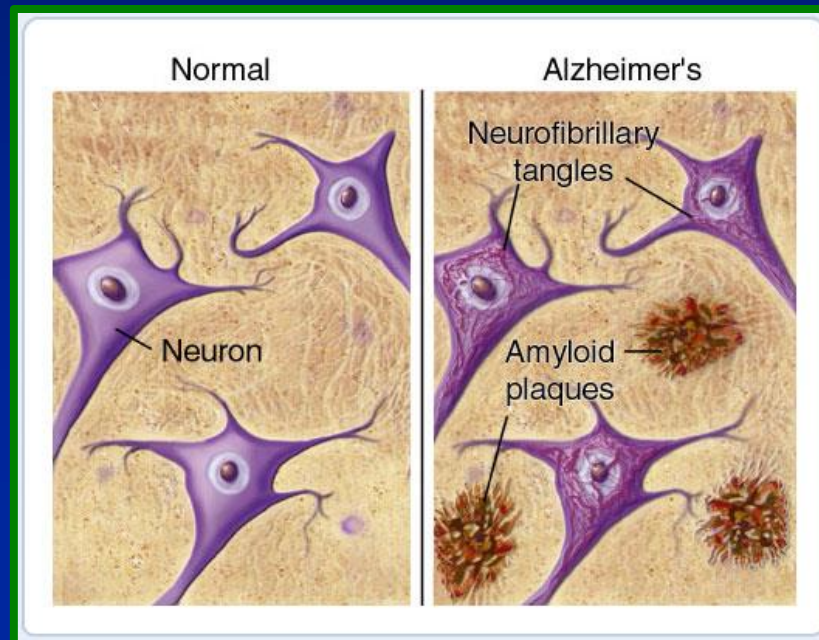
- Termine proposto per il m. di Alzheimer deriva dalla resistenza insulinica nel cervello.
- L'insulina è prodotta dal pancreas e dal cervello .
- Resistenza insulinica e fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) fondamentali per la progressione della malattia di Alzheimer.
- Il morbo di Alzheimer può svilupparsi senza la presenza di significativa iperglicemia nel cervello.

University of Pennsylvania, 2012

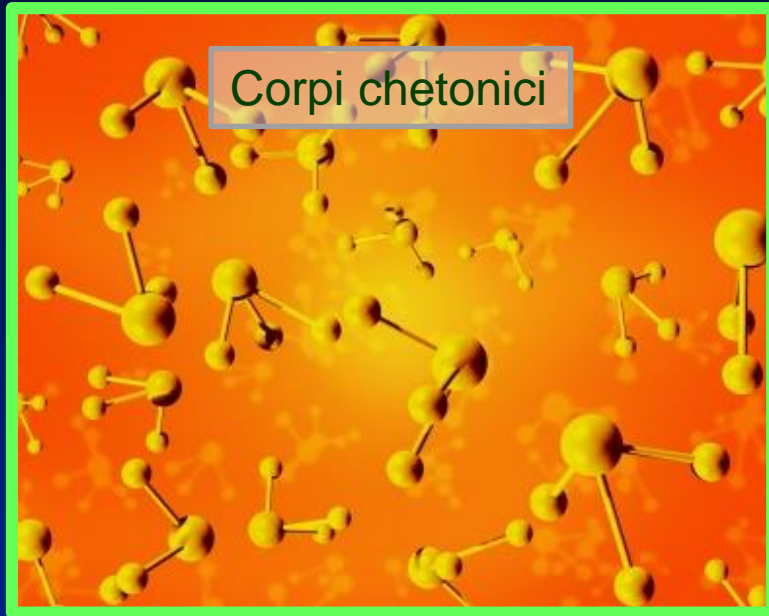
M. di ALZHEIMER

DIABETE DI TIPO 3

- Le persone con insulino-resistenza e diabete di tipo 2 hanno un rischio maggiore, tra il 50% e il 65% in più.
- Molti diabetici di tipo 2 hanno depositi di una proteina chiamata beta-amiloide nel pancreas, simile a quella presente nel cervello dei malati di Alzheimer.



CHETONI COME ENERGIA



I **chetoni** possono essere utilizzati dai neuroni che non dispongono di glucosio

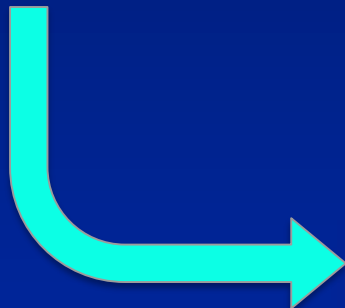
I CHETONI SI CONVERTONO IN ENERGIA NEL NEURONE



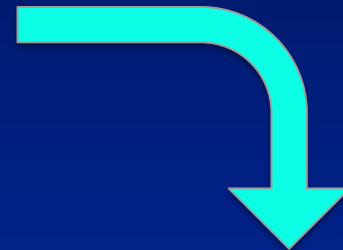
Acetone

Acetacetato

β -idrossibutirrato



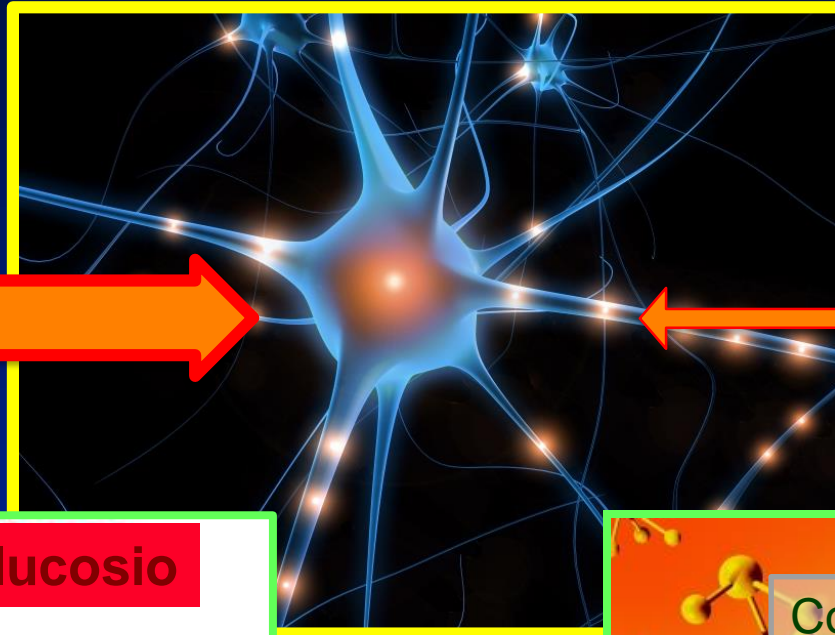
Ciclo di Krebs



IL NEURONE RECUPERA LE SUE FUNZIONI



NORMALMENTE I NEURONI UTILIZZANO IL GLUCOSIO, SE DISPONIBILE



Glucosio



straight chain
formula



ring
formula

Corpi chetonici



EFFETTI DEI CHETONI

- Anche a bassi livelli aumentano il flusso sanguigno cerebrale fino al 39%
- All'interno dei mitocondri attivano reazioni a catena che producono ATP
- Riducono la produzione di radicali liberi e allo stesso tempo aumentano la sintesi di molecole anti-radicali collegate al sistema NADP, come il **glutathione**.
- Attivano meccanismi anti-infiammatori

How a green tea compound could prevent Alzheimer's

Published Friday 13 October 2017 By Honor Whiteman

Studies have tied green tea to a reduced risk of Alzheimer's, but the mechanisms underlying this link have been unclear. Now, a new study reveals how a compound in the popular beverage disrupts the formation of toxic plaques that contribute to the disease.

Researchers found that the green tea polyphenol epigallocatechin gallate (EGCG) stops the formation of beta-amyloid plaques — a hallmark of Alzheimer's disease — by interfering with the function of beta-amyloid oligomers.

Nutr Cancer. 2009;61(6):807-10.

Dietary polyphenols, inflammation, and cancer.

Guo W¹, Kong E, Meydani M.

A considerable amount of evidence indicates that tumorigenesis is associated with inflammation. Nuclear factor-kappa B (NF-kappa B), a master regulator of infection and inflammation, has been identified as a key modulator in which inflammation could develop into cancer. Dietary polyphenols have been shown to have anti-inflammatory and anticancer activity partially through inhibition of NF-kappa B activation. This review summarizes the effect of polyphenols on inflammation and cancer; avenanthramides, a unique polyphenol from oats, are especially focused.

Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 6475624. Published online 2015 Nov 16.

Polyphenols as Modulator of Oxidative Stress in Cancer Disease: New Therapeutic Strategies

Anna Maria Mileo and Stefania Miccadei *

Cancer onset and progression have been linked to oxidative stress by increasing DNA mutations or inducing DNA damage, genome instability, and cell proliferation and therefore antioxidant agents could interfere with carcinogenesis. It is well known that conventional radio-/chemotherapies influence tumour outcome through ROS modulation. Since these antitumour treatments have important side effects, the challenge is to develop new anticancer therapeutic strategies more effective and less toxic for patients. To this purpose, many natural polyphenols have emerged as very promising anticancer bioactive compounds.

Int J Mol Sci. 2015 Jul; 16(7): 15727–15742. Published online 2015 Jul 10.

Phytochemicals as Innovative Therapeutic Tools against Cancer Stem Cells

Emanuele-Salvatore Scarpa and Paolino Ninfali*

The theory that several carcinogenetic processes are initiated and sustained by cancer stem cells (CSCs) has been validated, and specific methods to identify the CSCs in the entire population of cancer cells have also proven to be effective. This review aims to provide an overview of recently acquired scientific knowledge regarding phytochemicals and herbal extracts, which have been shown to be able to target and kill CSCs.

10 MIGLIORI FITONUTRIENTI

- **Curcumina:** polifenolo principale della curcuma
- **Sulforafano:** crucifere
- **Epigallocatechina-3-gallato (EGCG):** tè verde
- **Resveratrolo:** uva, arachidi, poligono del Giappone
- **Licopene:** anguria, pompelmo rosa, e pomodori
- **Acido ellagico:** melagrana
- **Luteolina:** peperoni e varie verdure verdi
- **Genisteina:** soia, trifoglio rosso, caffè
- **Piperina:** pepe nero
- **β-carotene:** carotenoide arancione, vari ortaggi

PIRAMIDE DELLA LONGEVITÀ



SONNO E INVECCHIAMENTO



LA PERDITA DI SONNO

La qualità del sonno comincia a peggiorare a partire dai 30 anni, aprendo la strada a disturbi cognitivi e fisici nella mezza età.

La perdita di sonno aumenta il rischio di perdita di memoria e di altri disturbi fisici e psicologici.

"Quasi ogni malattia che ci uccide in tarda età ha un nesso di causalità con la mancanza di sonno", spiega Matthew Walker, professore di psicologia e neuroscienze all'Università a Berkeley, e autore di una ricerca pubblicata Neuron.

SONNO E SENESCENZA

NEURON 2017.02.004

Sleep and Human Aging

Bryce A. Mander, Joseph R. Winer, Matthew P. Walker

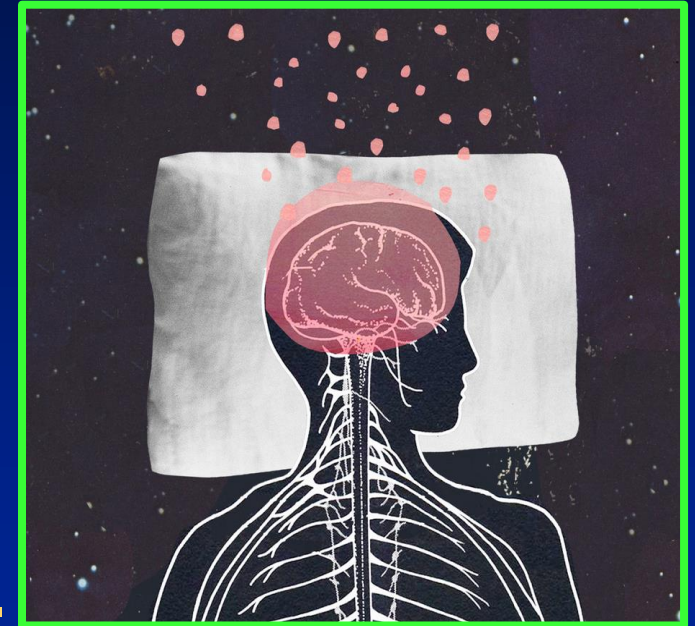
Older adults do not sleep as well as younger adults. Why? What alterations in sleep quantity and quality occur as we age, and are there functional consequences? What are the underlying neural mechanisms that explain age-related sleep disruption? This review tackles these questions. First, we describe canonical changes in human sleep quantity and quality in cognitively normal older adults. Second, we explore the underlying neurobiological mechanisms that may account for these human sleep alterations. Third, we consider the functional consequences of age-related sleep disruption, focusing on memory impairment as an exemplar.

DEPRIVAZIONE DI SONNO

"La maggiorparte delle persone ha bisogno di circa 7, 8 ore di sonno per notte.

La mancanza di sonno provoca :

- **calo di nitidezza mentale,**
- **ridotta concentrazione,**
- **problemi di salute fisica,**
- **invecchiamento accelerato,**
- **calo delle funzioni immunitarie.**



"Il sonno è la base essenziale per una buona salute e per le prestazioni cognitive"

IL SEGRETO PER VIVERE BENE E A LUNGO

- **Mangiare la metà**
- **Camminare il doppio**
- **Ridere il triplo**
- **Amare senza misura.**

Proverbio tibetano



Aubrey de Grey, Michael Rae

03

LA FINE DELL'INVECCHIAMENTO

Come la scienza potrà esaudire
il sogno dell'eterna giovinezza



**PER CHI
VOLESSE
APPROFONDIRE**



**Grazie per la vostra
attenzione!
Domande?**

