

## ADI FLASH N. 25

### Restrizioni caloriche e longevità

*Dott. Leone ARSENIO*

*Responsabile della SSD di Malattie del Ricambio e Diabetologia, Parma*

#### **Introduzione**

La riduzione della mortalità umana e il conseguente allungamento della vita media è un fenomeno che non ha eguali nel mondo biologico perché è avvenuta a partire dal XX secolo e ha coinvolto solamente le ultime quattro delle circa 8000 generazioni di esseri umani. Una durata della vita molto più lunga della media ha sicuramente una componente genetica, ma l'analisi del genoma di 17 (su un totale di 74) anziani con più di 110 anni di età indica fortemente che non esiste alcuna singola variante genica in grado di assicurare ai portatori una longevità fuori dal comune (Gierman, PLoSOne 2014). Un dato evidente, invece, è che lo stile di vita influenza l'invecchiamento: il fumo di sigaretta, l'adiposità, la dieta scorretta, l'eccessivo consumo di alcol e l'inattività fisica, presi insieme, sono associati con circa la metà delle morti premature nelle popolazioni occidentali (Li, BMC Med 2014). Recentemente si è diffuso il concetto che l'invecchiamento sia dovuto al mangiare troppo: la Restrizione Calorica (CR), ipotesi avanzata già nel 1995 da Eaken e Witten (Experimental Gerontology 1995), che hanno ripreso studi degli anni 30 (McCay J Nutrition 1935) favorirebbe la longevità e ostacolerebbe il declino.

#### **Ultimi dati in letteratura consolidati**

La CR porterebbe ad un preferenziale uptake di glucosio nel grasso bianco, aumenterebbe la risposta immunitaria di tipo 2 e l'espressione di SIRT1; il segnale tipo 2 è necessario per la trasformazione in grasso bruno con perdita di grasso e miglioramento metabolico (Fabbiano, Cell Metab. 2016). Secondo il team di Longo, l'eccessivo consumo di proteine non è soltanto collegato ad un importante aumento della mortalità per cancro, ma le persone di mezza età che si nutrono in abbondanza di carne, latte e formaggio (principali fonti di proteine animali) sono più in generale esposte a morte prematura (+74 per cento in più delle probabilità di morte per varie patologie, fra cui il diabete) (Solon Biet Cell Metabolism, 2014, Levine, Cell Metabolism, 2014). La "criminalizzazione" di latte e latticini è stata smentita da numerosi studi: il consumo regolare attraverso lo yogurt di probiotici, determina su 36 donne sane (18 e i 55 anni) maggiore connettività neurale associata all'attività cognitiva: le donne che non hanno consumato yogurt hanno mostrato maggiore attività cerebrale nella regione emotiva e sensoriale, mentre le donne che hanno consumato yogurt senza probiotici hanno mostrato un valore medio tra i due (Tillisch, Gastroenterology 2013); in 38 soggetti sovrappeso a dieta con basso consumo di latticini, l'aumento dei latticini ha significativamente migliorato la memoria di lavoro (Crichton, Appetite 2012); è stata evidenziata una relazione diretta tra il consumo di latte da bambini e la performance fisica dai 65 anni in poi, misurata come velocità della camminata e capacità di equilibrio; in particolare un elevato consumo di latte durante l'infanzia è risultato associato ad una maggiore velocità (+5%) e alla riduzione del rischio (del 25%) di perdere l'equilibrio nell'età avanzata (Bimie, Age Ageing 2012).

Un'ipotesi di CR è quella del digiuno intermittente, cioè di alternare giorni in cui si mangia regolarmente a periodi durante i quali si limita notevolmente l'apporto calorico o non si consuma del tutto cibo. Le modalità sono varie: 5 su 2, restrizione calorica di 2 giorni non consecutivi la settimana, 5 giorni di "magra" ogni 3-6 mesi o altre varianti. Se, però, la CR non è stabile e continuativa, ma intermittente, e il cibo è razionato spesso, un animale 'ottimale', cioè uno che ha le migliori possibilità di trasmettere i suoi geni alla progenie, tenderà ad aumentare di peso tra una 'carestia' e l'altra, per cui l'aumento medio di peso di chi fa le diete risulta superiore a quello di coloro che non si sottopongono mai ad una dieta (A. D. Higginson and J. M. McNamara. EMPH 2016). Dopo la perdita di peso da dieta, il microbiota nei topi collabora alla riconquista di peso quando questi tornano ad alimentarsi (Thaiss Nature. 2016). Viceversa, l'arricchimento

dell'alimentazione porterebbe al miglioramento del declino: in un modello murino di invecchiamento accelerato e grave declino cognitivo, una combinazione di vitamine, minerali e nutraceutici, come beta-carotene, bioflavonoidi, olio di fegato di merluzzo, semi di lino, aglio ed estratto di tè verde non soltanto mantiene numero e massa delle cellule cerebrali e funzionalità cognitiva, ma previene anche il deterioramento di vista ed odorato (Lemon, Environ Mol Mutagen 2016).

La CR continuativa allungherebbe di per sé la vita di numerose specie, compresi i mammiferi. Questo legame, che sembrava assodato ed era stato verificato sperimentalmente oltre che su fermenti e vermi, anche su topi e ratti, mammiferi però notevolmente distanti nella scala evolutiva dai primati, è stato rimesso in discussione da due studi indipendenti, durati oltre 20 anni, sui macachi, iniziati alla fine degli anni ottanta presso il National Institute on Aging (NIA) di Bethesda (Mattison, Nature 2012), nel Maryland, e il Wisconsin National Primate Research Center (WNPRC) (Colman, Nature 2014) a Madison. La scelta è caduta su questa specie perché raggiunge la maturità sessuale intorno ai 4-5 anni e le statistiche di longevità indicano una mediana di 27 anni. Nello studio del NIA, non solo non è emersa alcuna differenza in termini di longevità tra gli animali del gruppo a dieta stabilmente ristretta (-30% di calorie) e il gruppo controllo a dieta normale, ma anche i principali parametri metabolici (colesterolo, trigliceridi, glicemia) non hanno mostrato variazioni significative e omogenee. Anche nel WNPRC non sono stati rilevati effetti significativi della CR sulla longevità complessiva, ma le proiezioni indicherebbero una maggiore sopravvivenza degli animali a dieta rispetto ai controlli. La contraddizione è solo apparente perché i protocolli erano differenti: nello studio del NIA, le scimmie del gruppo di controllo avevano a disposizione porzioni studiate per evitare l'insorgere di obesità, mentre in quello del WNPRC i controlli potevano nutrirsi a piacimento con eccessi quali-quantitativi. Il saccarosio, per esempio, rappresentava il 28,5% dell'introito calorico nella dieta del WNPRC e solo il 3,9% di quella del NIA, per cui il diabete ha colpito il 40% degli animali di controllo nello studio WNPRC e solo il 12,5% nello studio del NIA.

### **Highlights dietetico-clinico-nutrizionali e pratica clinica**

Nell'uomo l'aspettativa massima di vita è sostanzialmente maggiore rispetto ai primati e i cambi del trascrittoma dei topi indotti dalla CR sono arricchiti da pattern di geni collegati ai segnali insulinici nei primati. Questi dati indicano che l'evoluzione della longevità umana è indipendente dalla CR (Zhao, PLOS ONE 2014). Un'aderenza maggiore alle raccomandazioni alimentari permette una migliore longevità (Gopinath, J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2016). L'adesione a corretti schemi nutrizionali protegge, nel lungo periodo, dal declino cognitivo correlato all'età: una maggiore adesione al modello DASH o alla Dieta mediterranea hanno ottenuto punteggi più elevati (Wengreen, Am J Clin Nutr. 2013). L'aderenza alla dieta mediterranea si legherebbe in modo diretto alla lunghezza dei telomeri, senza tuttavia un'associazione diretta con un singolo alimento (Crous-Bou, BMJ 2014).

### **Considerazioni conclusive**

Numerosi studi hanno rivelato che, nell'ambito di un corretto stile di vita, proprio un'alimentazione equilibrata e adeguata ostacola il declino, ritarda l'invecchiamento e favorisce una longevità operosa.