

Healthy Aging: Aspetti nutrizionali e ritmi circadiani, la lezione emersa dagli studi sui centenari italiani



Prof. a c. Dr. Damiano Galimberti
Specialista in Scienza dell'Alimentazione
Professore a contratto in Medicina Anti-Aging e Nutrigenomica

Presidente dell' A.M.I.A.
Associazione Medici Italiani Anti-Aging

www.damianogalimberti.it

Email: damiano.galimberti@gmail.com





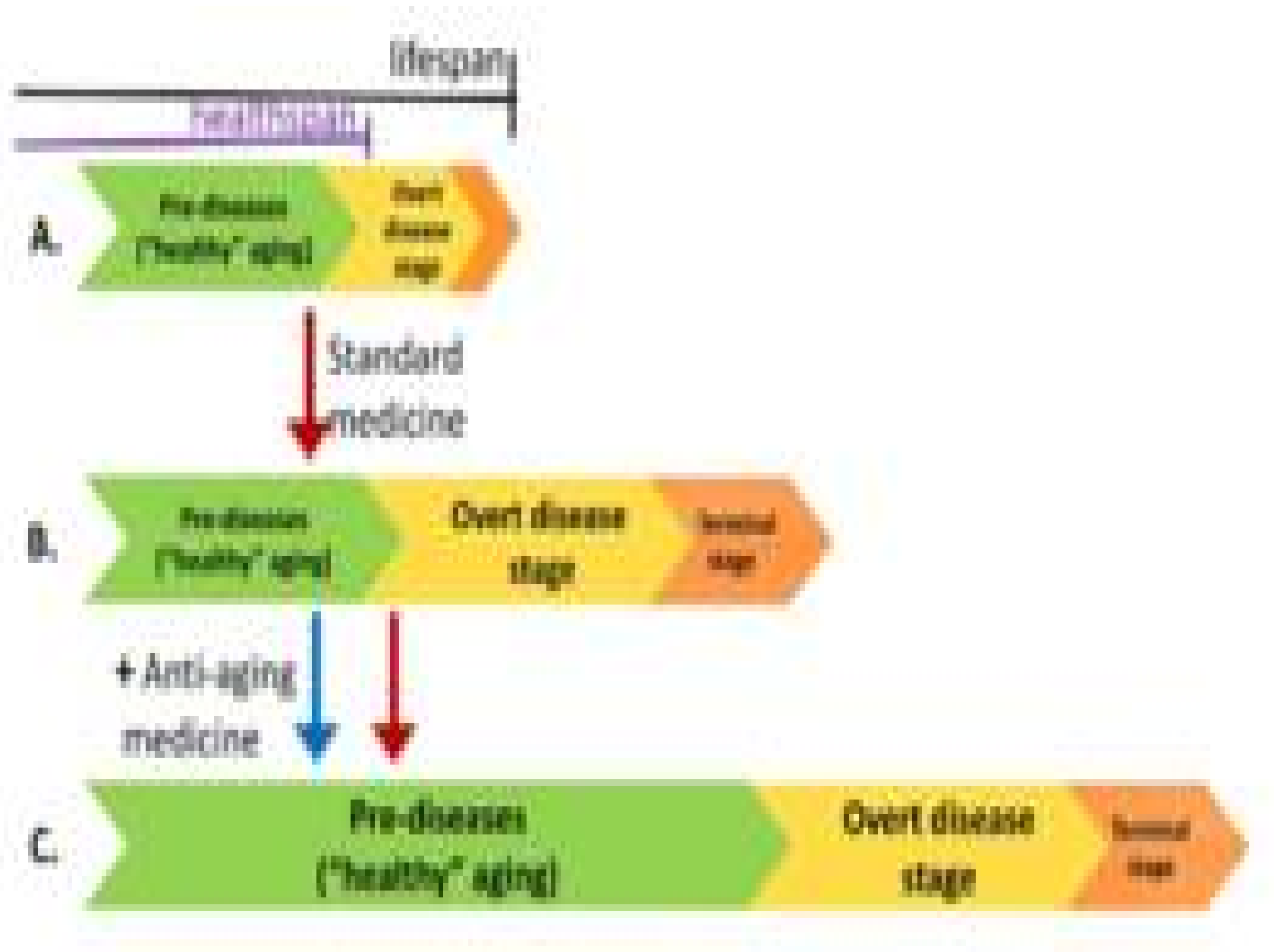
MEDICAL INTERVENTION



ANTI-AGING INTERVENTION

MEDICAL INTERVENTION





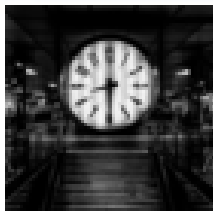
Prima parte clock diet e longevità

1. Dieta ipocalorica (CR)

2. Dieta CR con fattori mimetici (CRM)

3. Dieta mediterranea frugale come CRM

**4. Le evidenze sull' uomo e la relazione epigenetica:
low grade inflammation - ritmi circadiani e crono-
longevity-nutrition**

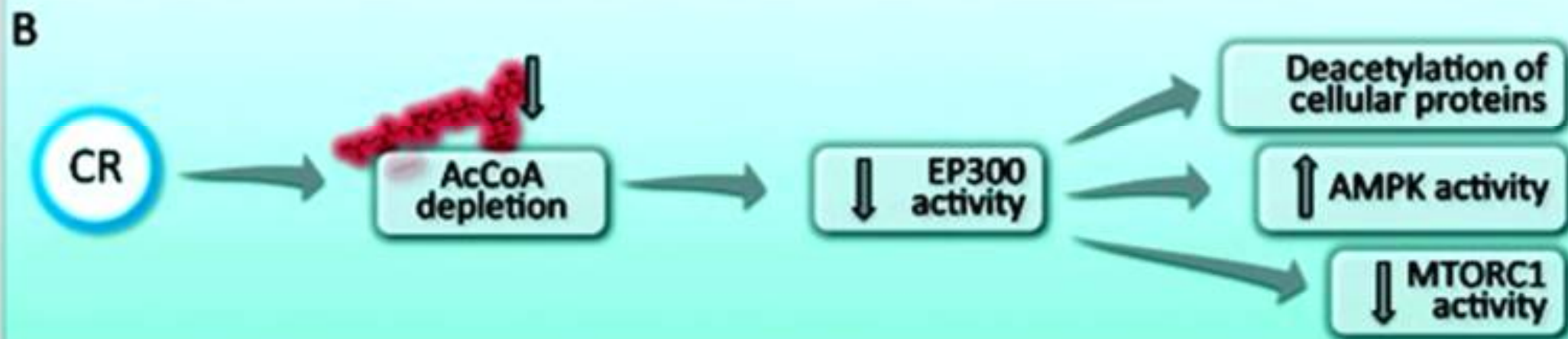
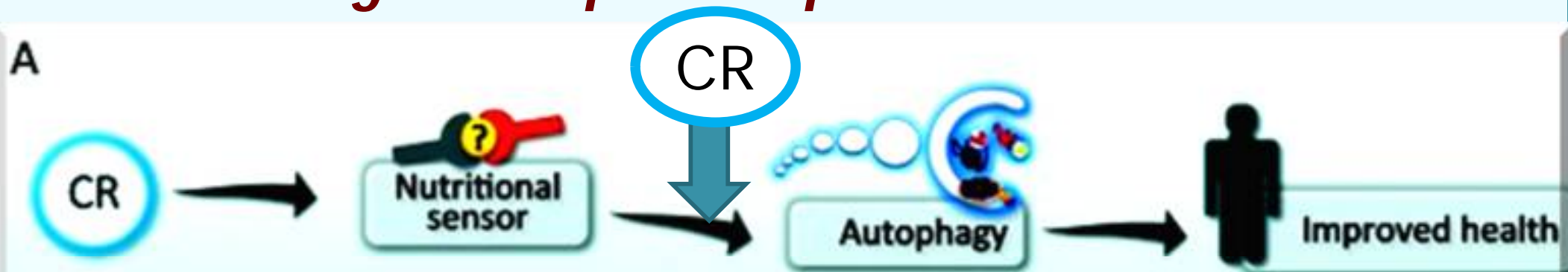


CR per la longevità

1

Ageing Resv. Rev.2015 Mar;20:46-62 Caloric restriction mimetics: can you have your cake and eat it, too? Ingram DK et al

“Strong consensus exists regarding the most robust environmental intervention for attenuating aging processes and increasing healthspan-lifespan: Caloric Restriction”



La "Caloric Restriction"

- Favorisce l'**attivazione di geni che esprimono attività enzimatiche particolari, quali SIRT-1** (la restrizione calorica si è dimostrata in grado di attivare la sequenza genica che codifica per l'enzima Sirt1 deacetilasi, che stabilizza il DNA estendendo la durata della vita) **e Creb-1** (la carenza di CREB riduce drasticamente l'espressione di Sirt-1 e l'induzione di geni importanti per il metabolismo e la sopravvivenza neuronale nella corteccia e nell'ippocampo di animali sotto restrizione calorica: gli studi biochimici rivelano una complessa interazione tra CREB e Sirt-1) ed induce profondi cambiamenti della trascrizione genica: questi cambiamenti nell'espressione dei geni sono i principali responsabili delle conseguenze positive sulla salute e sull'aspettativa di vita ad essa correlabili.

*J Ramis MR et al. **Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases.** Mech Ageing Dev. 2015 Mar 27;146-148C:28-41.*

*Fusco S et al. **A role for neuronal cAMP responsive-element binding (CREB)-1 in brain responses to calorie restriction.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jan 10;109(2):621-6.*

La "Caloric Restriction"

- Stimola l'**autofagia**, che rinnova e mantiene "puliti" tessuti e cellule: **la CR induce autofagia**, un processo di riciclaggio citoplasmatico, che contrasta l'accumulo età-correlato di organelli e proteine danneggiate, in quanto **contribuisce a migliorare l'idoneità e funzionalità metabolica della cellula**; infatti una up-regolazione di vie anti-invecchiamento media l'estensione della durata della vita anche attraverso l'induzione, stimolata appunto dalla CR, di autofagia, che non solo diventa necessaria ma, almeno in alcuni casi, anche sufficiente per aumentare la longevità.

Madeo F et al. **Essential role for autophagy in life span extension.** J Clin Invest. 2015 Jan;125(1):85-93.

Bergamini E et al. **The role of autophagy in aging: its essential part in the anti-aging mechanism of caloric restriction.** Ann NY Acad Sci. 2007 Oct;1114:69-78.

La "Caloric Restriction"

- Ha un **effetto inibitorio sulla cascata mTOR**, regolata energeticamente e dai livelli insulinemici, entrambi modificabili dalla CR, che inoltre diminuisce la fosforilazione della protein-chinasi B e della proteina-ribosomale S6, comportando l'inibizione della cascata mTOR.
- L'inibizione della cascata mTOR a fianco dell'attivazione della Sirt-1 contribuiscono ai benefici della CR nell'invecchiamento. Dato che i **complessi mTORC1 / mTORC2** contribuiscono alla crescita cellulare e alla regolazione/disregolazione del metabolismo, l'attivazione mTORC1 prolungata può portare alla progressione delle malattia età correlate; quindi, l'inibizione mTOR da parte della CR può contribuire ad estendere la durata della vita e a ritardare l'invecchiamento, attraverso **interferenze attive nella regolazione mTORC1**.
- **Modula le correlazioni tra infiammazione cronica, mTOR e autofagia** (i meccanismi già sopra descritti).

Phillips-Farfan BV et al. Caloric restriction protects against electrical kindling of the amygdala by inhibiting the mTOR signaling pathway. Front Cell Neurosci. 2015 Mar 11;9:90.

de Cavanagh EA et al. ANGIOTENSIN II BLOCKADE: HOW ITS MOLECULAR TARGETS MAY SIGNAL TO MITOCHONDRIA AND SLOW AGING. COINCIDENCES WITH CALORIE RESTRICTION AND mTOR INHIBITION. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015 May 1;ajpheart.00459.2014.

Yang F et al. mTOR and autophagy in normal brain aging and caloric restriction ameliorating age-related cognition deficits. Behav Brain Res. 2014 May 1;264:82-90.

APOPTOSI & AUTOFAGIA

- **Apoptosi e autofagia** sono entrambi processi biologici altamente regolamentati, che hanno ruoli importanti nello sviluppo, nella differenziazione, nell'omeostasi, e nella malattia.
- L'autofagia si manifesta grazie all'intervento delle proteine chiamate **sirtuine**: le cellule o le parti delle cellule danneggiate vengono rimpiazzate con cellule o parti di cellule nuove. Se il processo di autofagia o apoptosi viene inibito (es. attraverso mTOR) si possono accumulare sempre più cellule vecchie, che da una parte non svolgono più le loro funzioni e dall'altra inducono una reazione infiammatoria cronica (**low grade inflammation**), che ha lo scopo di ucciderle ed eliminarle (**necrosi**).
- Mentre l'autofagia e l'apoptosi sono processi che non scatenano infiammazione, la necrosi è caratterizzata proprio da questa reazione che, se cronica, eccessiva e diffusa, risulta dannosa.
- Pertanto la coesistenza di cellule vecchie e ipofunzionali e di infiammazione cronica apre la strada alle malattie croniche degenerative ed all'aging.

*Zhao GX et al. **The critical molecular interconnections in regulating apoptosis and autophagy.** Ann Med. 2015 Jun;47(4):305-15.*

*Ryter SW et al. **The impact of autophagy on cell death modalities.** Int J Cell Biol. 2014;2014:502676.*



To determine CR's feasibility, safety, and effects on predictors of longevity, disease risk factors, and quality of life in nonobese humans aged 21–51 years, 218 persons were randomized to a 2-year intervention designed to achieve 25% CR or to Ad Libitum diet (AL = circa 2400 cal/d).

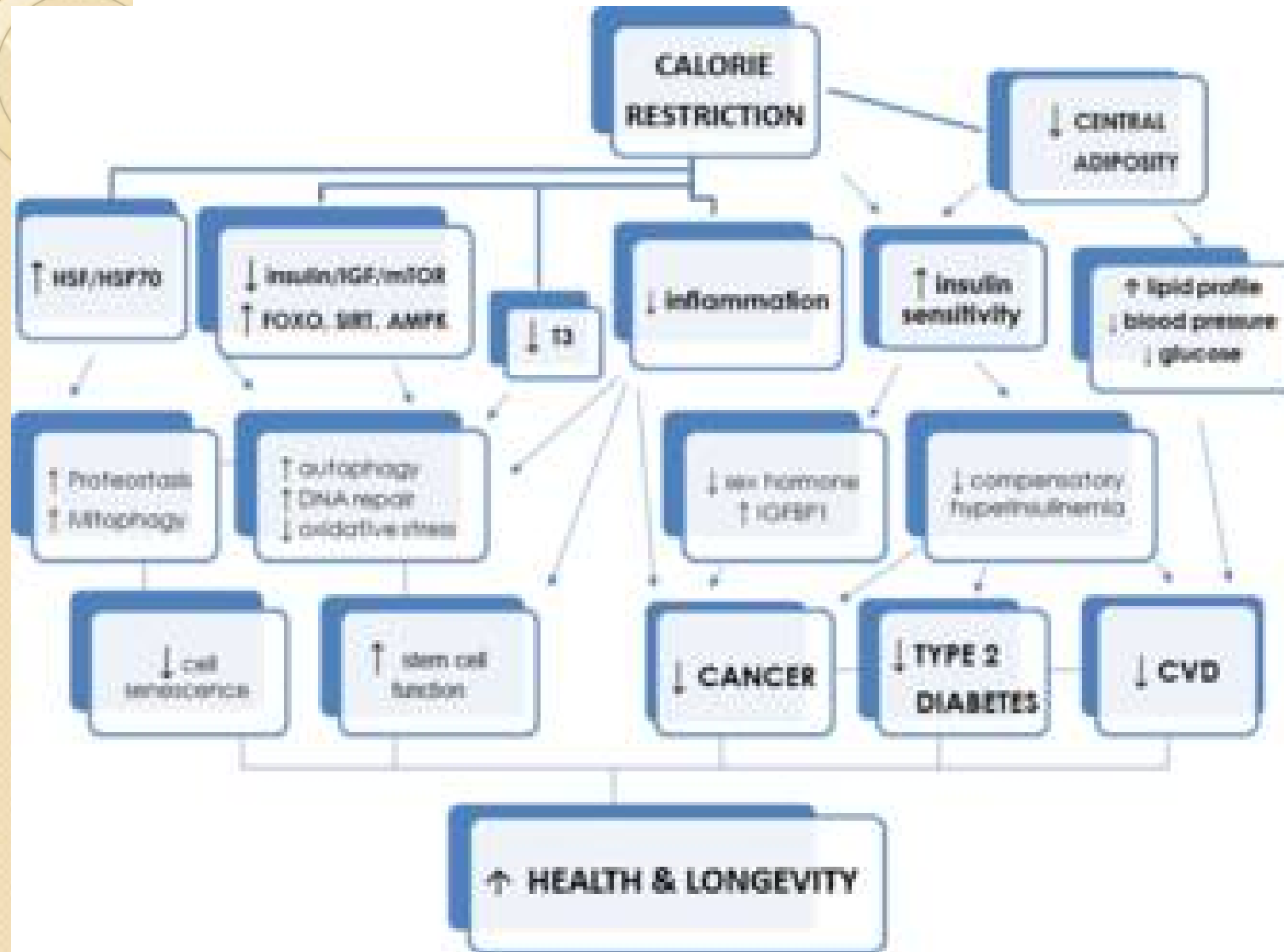
Outcomes:

- RMR adjusted for weight change ("RMR residual")
- Core temperature (primary);
- Plasma triiodothyronine (T3)
- Tumor necrosis factor- α (secondary);
- Physiological and psychological measures.

A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Restriction: Feasibility and Effects on Predictors of Health Span and Longevity.
Eric Ravussin et al.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2015, Vol. 70, No. 9, 1097–1104

Calorie restriction



A proposed hierarchical model for the effects of calorie restriction on health and longevity.

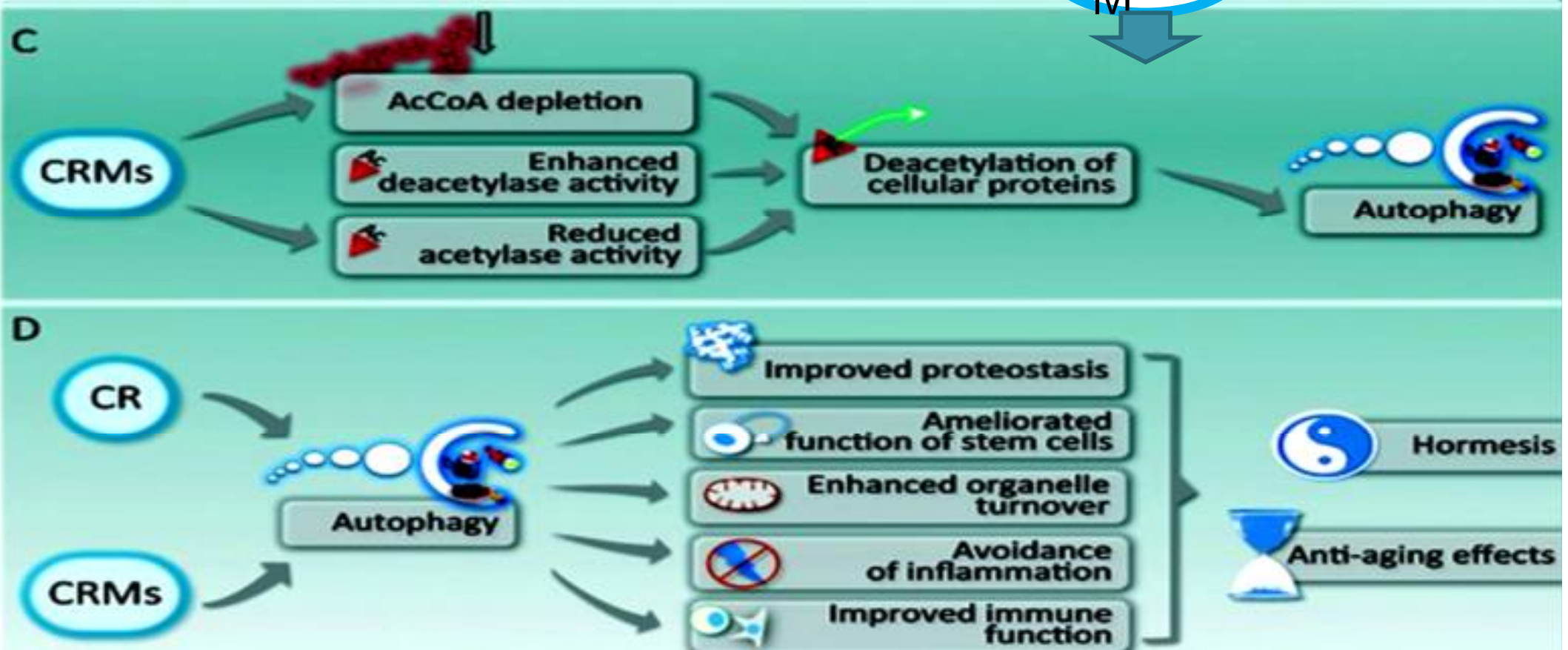
Quindi, CR?

Alcune osservazioni

- 1) Gli studi attuali stabiliscono che il livello di ipocaloricità non deve essere protratto nel tempo: ***no alla Malnutrizione per difetto!***
- 2) Sussistono fattori mimetici negli alimenti – ***nutrienti e non nutrienti***- che riducono la disponibilità di energia intracellulare senza dover aderire a una forte restrizione calorica: ***CRM o Caloric Restriction Mimetic!***
- 3) Osserviamo che le Zone Blù italiane presentano ***una Med Diet frugale***, strettamente legate alla produzione locale: ***quindi una propria CRM !***

Ageing Resv. Rev.2015 Mar;20:46-62 Caloric restriction mimetics: can you have your cake and eat it, too? Ingram DK et al

.... Given that long-term CR can create heavy challenges to compliance in human diets, the concept of CR M



1 **Idrossicitrato** (Garcinia Cambogia)
Estratti di funghi (Lentinula edodes,
Agaricus Blazei, Ganoderma ..)



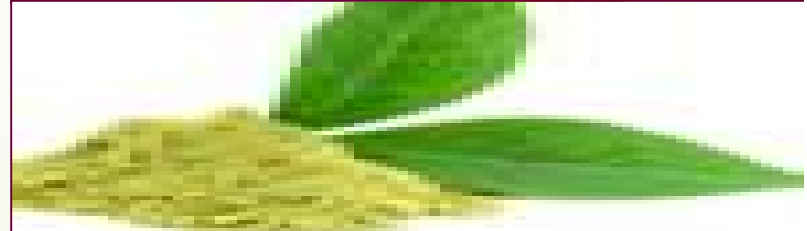
2 - **Acido Anacardico** (Castanha de Caju)



- **Curcumina**, (Curcuma Longa rizoma)
(*enhancers???*)



- **Epigallocatechina** (The Verde)



- **Garcinolo** (Garcinia Indica)

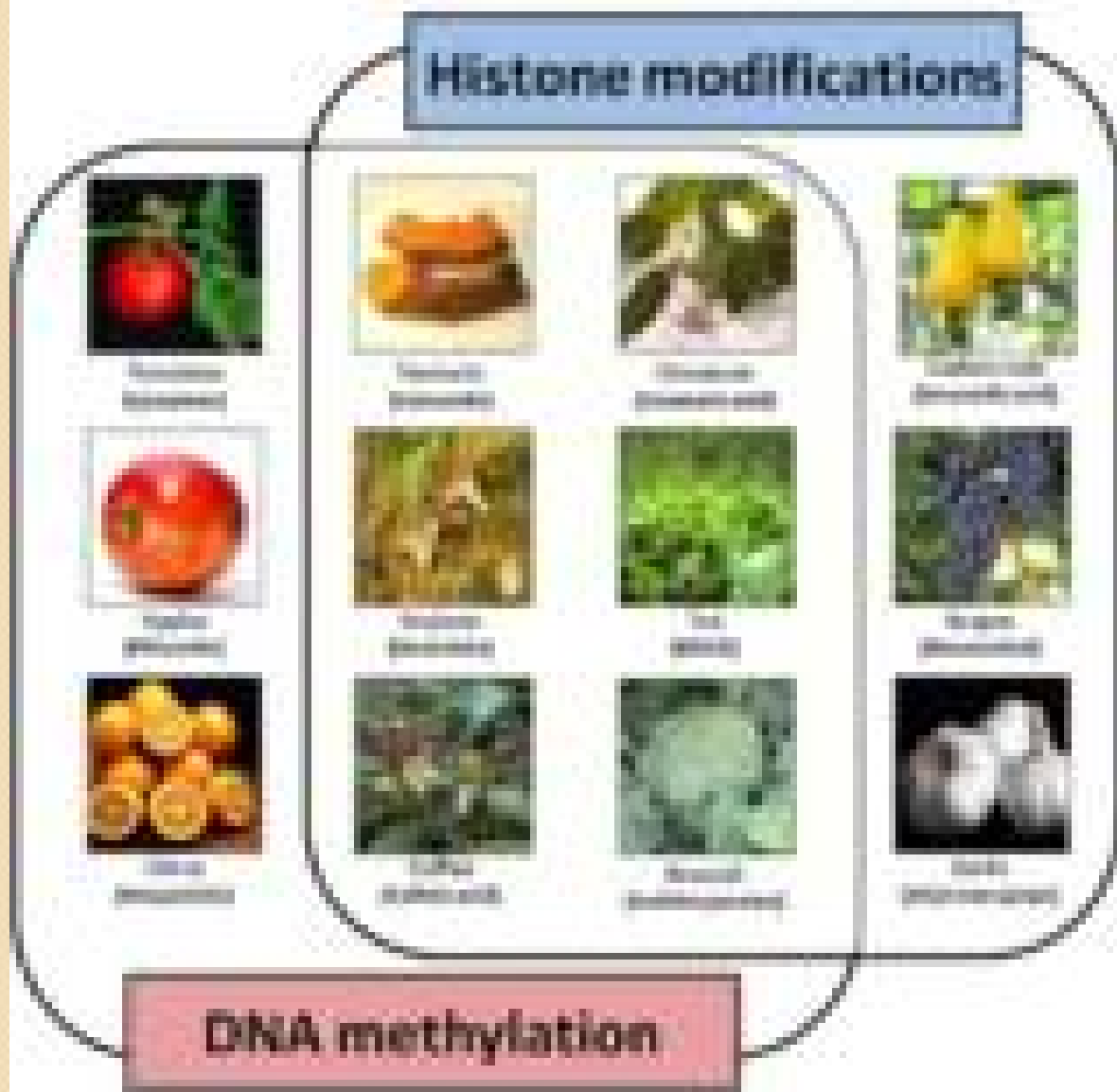
- **Spermidina** (Pepe verde, Germogli
di grano, Trippa..)



3 - **Resveratrolo** (Vino Rosso)

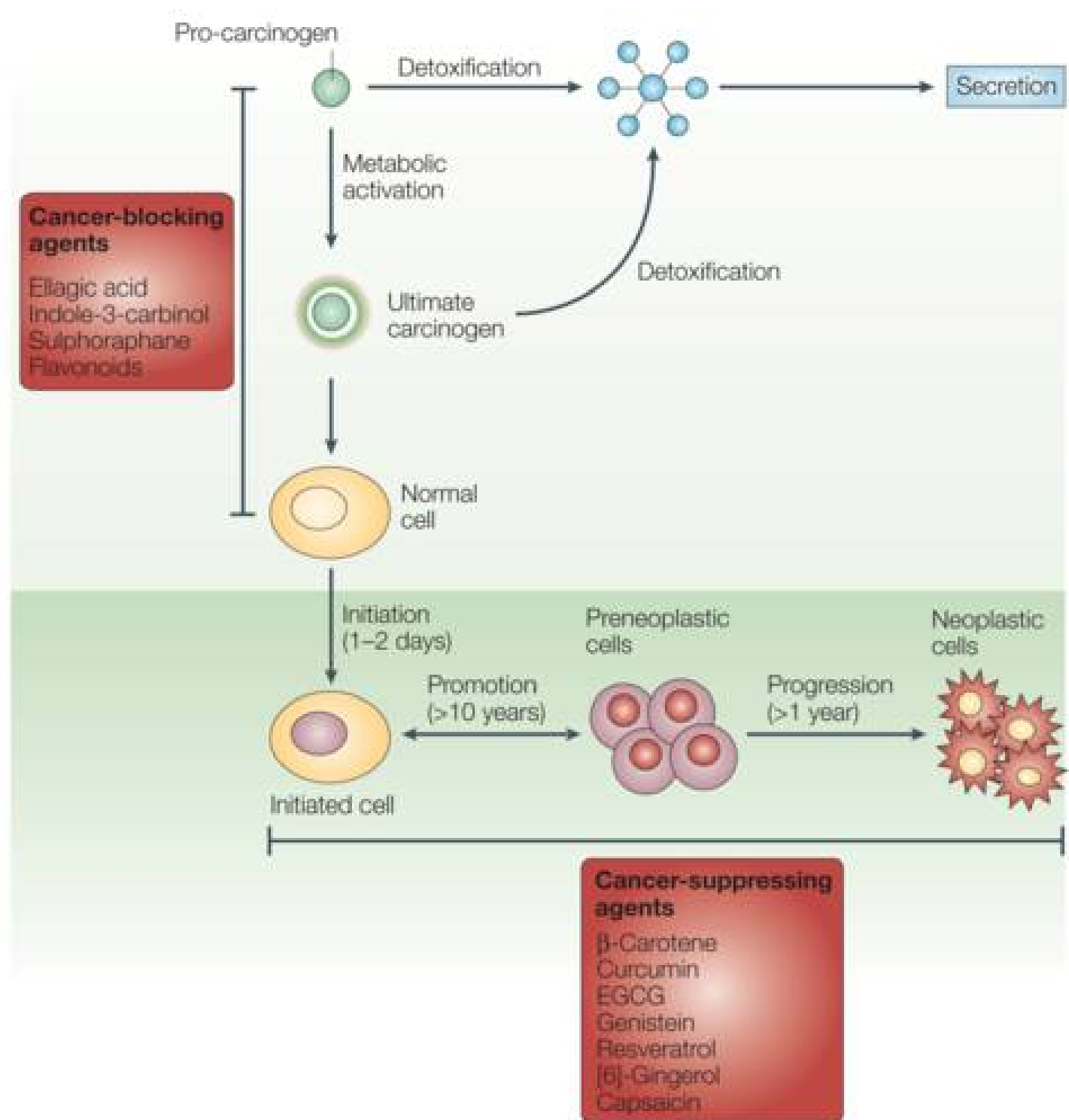


Importance of diet on epigenetics



Foods contain many phytonutrients with epigenetic and chromatin remodeling properties, making nutritional intervention a possible way to **“reprogram” the epigenome** to promote health and prevent disease

Multistage Carcinogenesis



SENOLYTICS

- La dimostrazione in organismi modello che **la senescenza cellulare guida l'invecchiamento e le malattie legate all'età** ha portato a sforzi diffusi per identificare **composti in grado di uccidere selettivamente le cellule senescenti, chiamati senolitici**.
- Gli Senolitici sono fondamentalmente farmaci antitumorali, riproposti per uccidere selettivamente le cellule senescenti. Attualmente, solo due studi hanno dimostrato che i senolitici (fisetina e una combinazione di Dasatinib più quercetina) prolungano la durata della vita nei topi.
- Questi senolitici inibiscono leggermente la via mTOR. Pertanto, l'estensione della vita di questi senolitici può essere spiegata dai loro lievi effetti simili alla rapamicina (gerostatici).

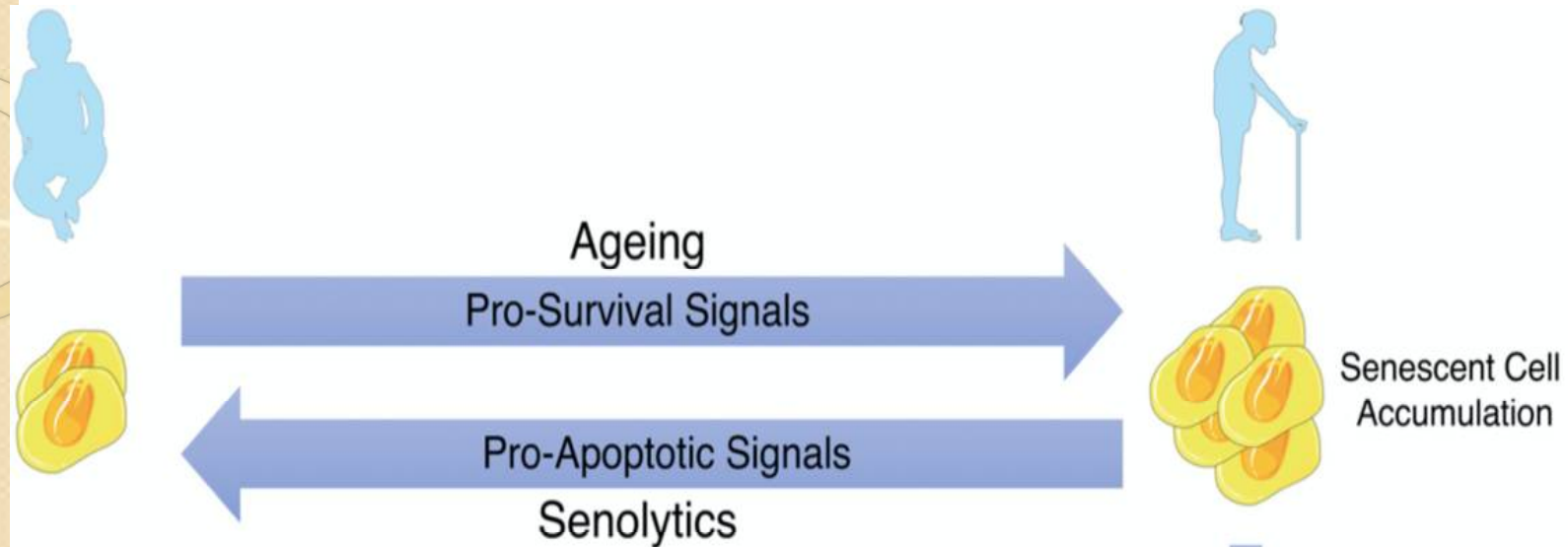
SENOLYTICS

- La senescenza cellulare è un processo eterogeneo **guidato da fattori genetici, epigenetici e ambientali**, che caratterizza molti tipi di cellule somatiche. È stato suggerito come un segno distintivo dell'invecchiamento che si ritiene contribuisca all'invecchiamento e alle malattie croniche.
- Le cellule senescenti (SC) mostrano uno specifico **fenotipo secretorio associato alla senescenza (SASP)**, caratterizzato principalmente dalla produzione di molecole proinfiammatorie e di degradazione della matrice.
- Quando le SC si accumulano, **viene indotta un'inflammatione cronica**, sistemica, di basso grado, nota come infiammazione. A sua volta, questa attivazione cronica del sistema immunitario si traduce in una **ridotta clearance SC, instaurando così un circolo vizioso che alimenta l'inflammatione**. L'accumulo di SC rappresenta un fattore causale per varie patologie legate all'età. Il targeting di diversi segni distintivi dell'invecchiamento è stato suggerito come strategia per migliorare la durata della salute e possibilmente la durata della vita.

SENOLYTICS

- Di conseguenza, **SC** e **SASP** sono visti come **potenziali bersagli terapeutici** attraverso l'uccisione selettiva di SC o il blocco selettivo di SASP, attraverso composti naturali o sintetici. Questi composti sono membri di una famiglia di agenti chiamati senoterapici suddivisi in senolitici e senomorfici.
- Pochi di loro sono già in sperimentazione clinica, che potrebbero rappresentare un futuro trattamento di patologie legate all'età comprese malattie come l'aterosclerosi, l'artrosi, l'osteoporosi, il cancro, il diabete, le malattie neurodegenerative come il morbo di Alzheimer, le malattie cardiovascolari, la steatosi epatica, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, fibrosi polmonare idiopatica e degenerazione maculare senile.

- **Mech Ageing Dev. 2021 Dec;200:111587. Recent advances in the discovery of senolytics. [Lei Zhang](#) et al.**
-
- **Oncotarget. 2021 Aug 31;12(18):1821-1835. Anti-aging: senolytics or gerostatics (unconventional view). [Mikhail V Blagosklonny](#)**
-
- **Nat Med. 2018 Aug;24(8):1246-1256. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. [Ming Xu](#) et al.**
-
- **Free Radic Biol Med. 2021 Aug 1;171:169-190. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. [Sofia M Lagoumtzi](#)¹, [Niki Chondrogianni](#)²**



Compounds	Target
Dasatinib	Tyrosine Kinases
Navitoclax	BCL-2 Family
Quercetin	Tyrosine Kinases
17-DMAG	HSP90
Gal-duocarmycin	SA-β-gal

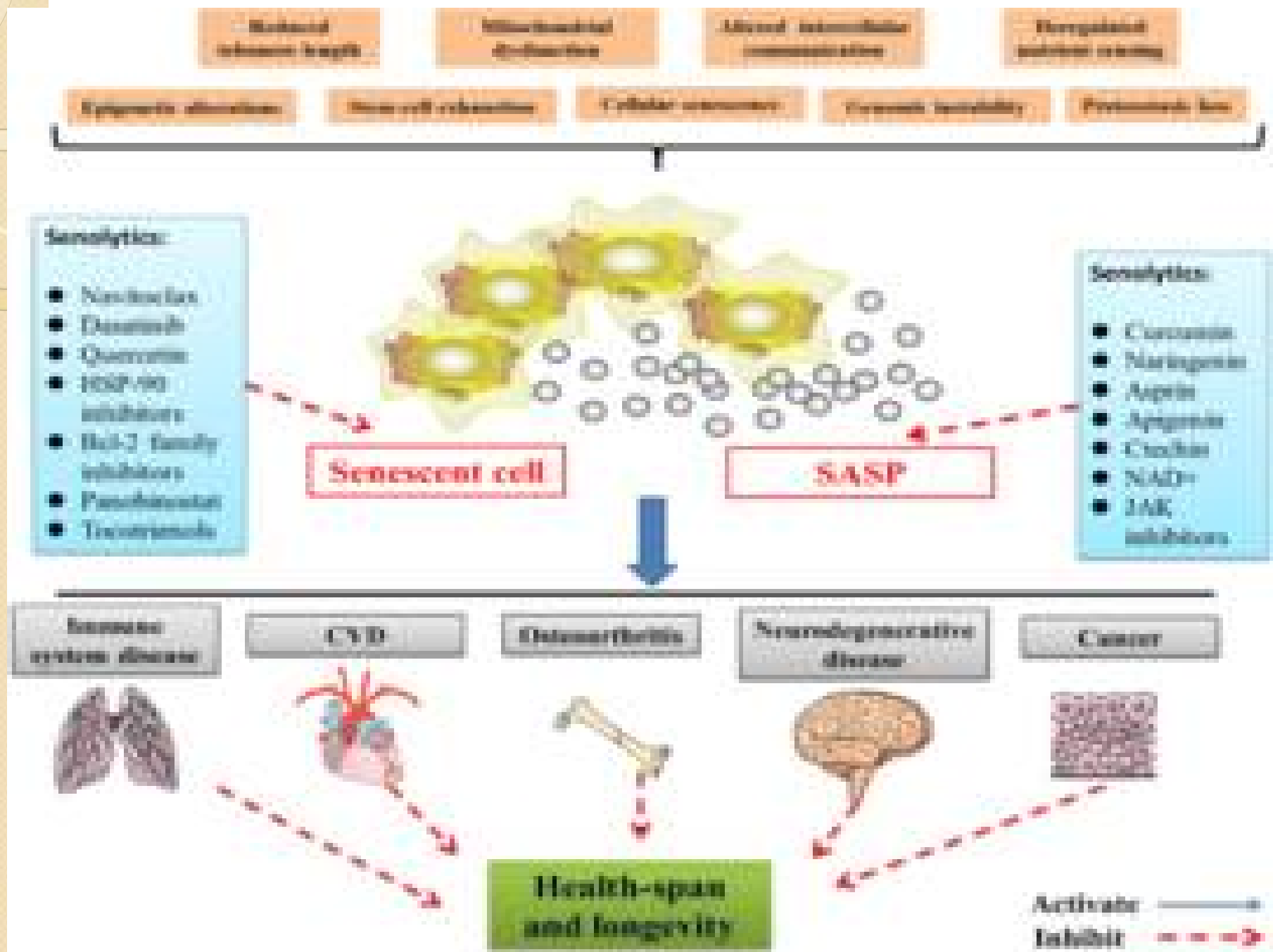
- SASP Factors**
- IL6
 - IP10
 - VCAM1
 - IL7
 - ICAM1
 - HGF
 - VEGF
 - MCP1

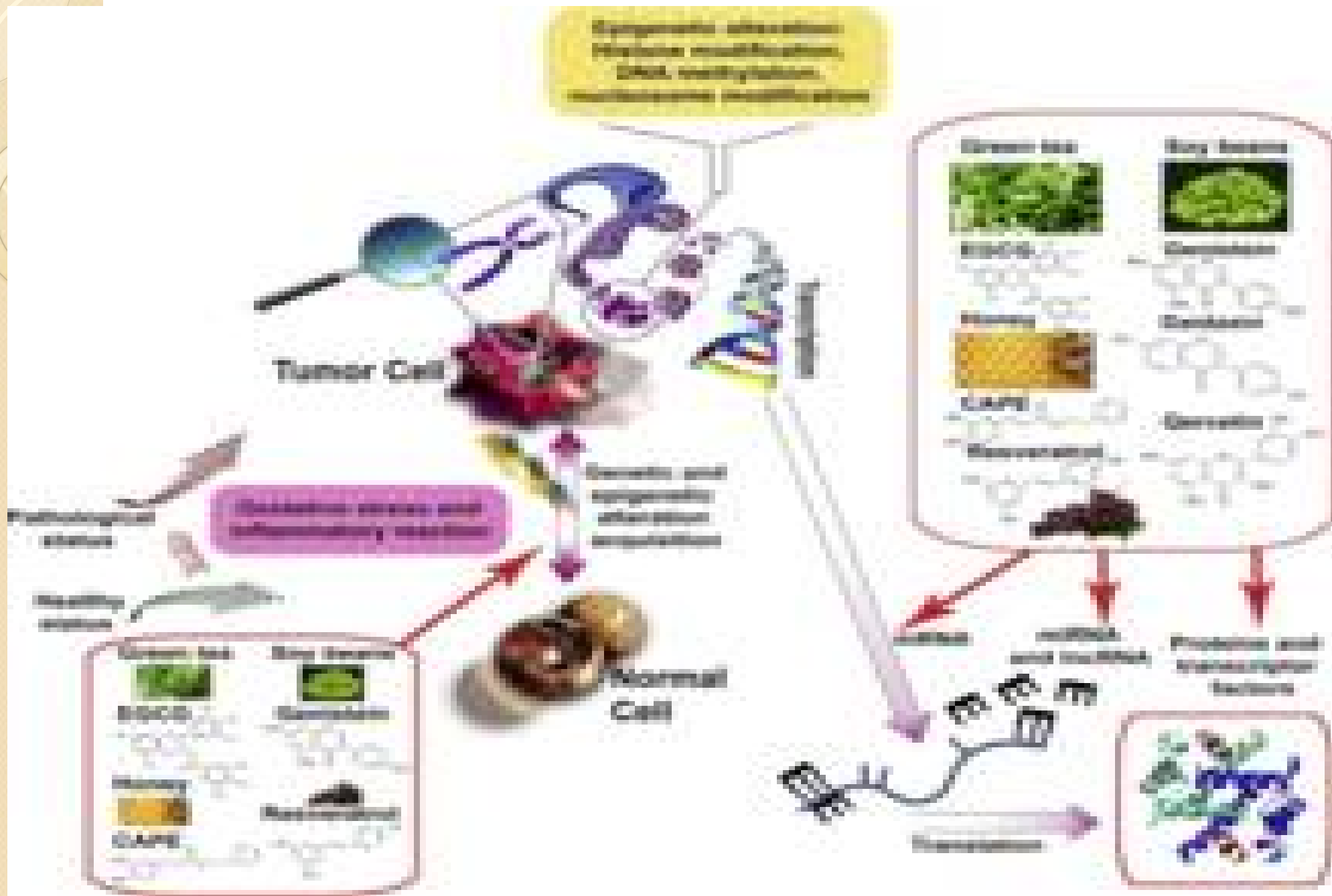
SASP

(Senescence Associated Secretory Phenotype)

Senomorphics

Compounds	Target
Nutlin-3a	MDM2/p53
Ruxolitinib	JAK-STAT
MI-63	MDM2/p53
Apigenin	NF-κB





DIETA MEDITERANEA E SALUTE

- Questa tipologia di dieta è associata ad una bassa mortalità per tutte le cause, andando a contrastare anche i processi e le malattie cronic-degenerative nonché la sindrome metabolica: la dieta mediterranea esercita infatti un miglior controllo della glicemia (bassi livelli di glucosio e di emoglobina glicata), associata con una bassa resistenza all'insulina in parte ascrivibile al consumo di amidi complessi associati ai legumi.

Vasto S et al. Mediterranean diet and longevity: an example of nutraceuticals? Curr Vasc Pharmacol. 2014;12(5):735-8.

DIETA MEDITERRANEA IN CHIAVE ANTI-AGING

- La dieta mediterranea è positivamente **associato con la longevità**. Studi recenti hanno anche associato a questa impostazione nutrizionale il riscontro di una **maggiore lunghezza dei telomeri**, uno dei biomarker dell'invecchiamento.

*Trichopoulou A. **Traditional Mediterranean diet and longevity in the elderly: a review.** Public Health Nutr. 2004 Oct;7(7):943-7.*

*Crous-Bou M et al. **Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study.** BMJ. **2014** Dec 2;349:g6674.*

DIETA MEDITERRANEA – mTOR & FOXO3A

- Il basso contenuto di proteine animali e il basso indice glicemico della MedDiet **modulano direttamente le vie mTOR ed i livelli di IGF-1**, noti per essere coinvolti nel processo di invecchiamento e nella longevità. In particolare, la riduzione di assunzione di proteine animali può ridurre significativamente i livelli sierici di IGF-1 ed inibire l'attività mTOR con una down-regulation del segnale che porta all'attivazione di FOXO3A e, conseguentemente, alla **trascrizione di geni omeostatici che favoriscono la longevità**.

Vasto S et al. Mediterranean diet and healthy ageing: a Sicilian perspective. Gerontology. 2014;60(6):508-18.

caratteri distintivi della dieta mediterranea

- Ridefinizione del ratio grassi saturi/grassi insaturi (mono- e poli-insaturi) a favore di questi ultimi. Parallela riduzione nell'apporto del colesterolo e miglior bilanciamento tra colesterolo "buono" (HDL) e "cattivo" (LDL).
- Ridefinizione del ratio proteine animali/proteine vegetali (in particolare i legumi e l'abbinamento cereali con legumi) a favore di queste ultime.
- Riduzione della quota calorica globale (una specie di implicita caloric restriction).
- Ridefinizione del ratio carboidrati semplici e complessi e del ratio cibi ad alto indice glicemico e a basso indice, a favore di questi ultimi due.
- Maggiore apporto di fibra alimentare.

caratteri distintivi della dieta mediterranea

- Drastica riduzione del consumo di: insaccati, super alcolici, zucchero bianco, burro, margarina, formaggi grassi, maionese, strutto.
- Drastico aumento nell'apporto di verdura e frutta, in particolare colorata, maggiormente ricca in polifenoli, flavonoidi, terpenoidi, antociani e altre attività antiossidanti ed anti-infiammatorie.
- Apporto costante di olio d'oliva (composto ricco di fenoli semplici, polifenoli, acil glucosidi, flavonoidi e squalene), che fornisce una continua riserva di antiossidanti con riduzione dello stress ossidativo tramite l'inibizione della perossidasi lipidica e l'inibizione della formazione di addotti del DNA ossidativo quale gli isoprostani.
- Eliminazione del "junk food" (cibo spazzatura), spesso ricco in acidi grassi idrogenati e non solo.

- Several sources of information suggest that human beings evolved on a diet with a ratio of omega-6 to omega-3 essential fatty acids (EFA) of approximately 1 whereas in Western diets the ratio is 15/1-16.7/1.
- Western diets are deficient in omega-3 fatty acids, and have excessive amounts of omega-6 fatty acids compared with the diet on which human beings evolved and their genetic patterns were established. Excessive amounts of omega-6 polyunsaturated fatty acids (PUFA) and a very high omega-6/omega-3 ratio, as is found in today's Western diets, promote the pathogenesis of many diseases, including cardiovascular disease, cancer, and inflammatory and autoimmune diseases, whereas increased levels of omega-3 PUFA (a low omega-6/omega-3 ratio) exert suppressive effects.
- In the secondary prevention of **cardiovascular disease, a ratio of 4/1** was associated with a 70% decrease in total mortality. A **ratio of 2.5/1 reduced rectal cell proliferation** in patients with colorectal cancer, whereas a ratio of 4/1 with the same amount of omega-3 PUFA had no effect. The lower omega-6/omega-3 ratio in women with breast cancer was associated with decreased risk. **A ratio of 2-3/1 suppressed inflammation in patients with rheumatoid arthritis, and a ratio of 5/1 had a beneficial effect on patients with asthma,** whereas a ratio of 10/1 had adverse consequences.
- **These studies indicate that the optimal ratio may vary with the disease under consideration.**

Sono consolidati gli studi che dimostrano il potenziale antiaging della dieta mediterranea

- *Tognon G. Does the Mediterranean diet predict longevity in the elderly? A Swedish perspective. Age (Dordr). 2011 Sep;33(3):439-50.*

- *Trichopoulou A et al. Traditional Mediterranean diet and longevity in the elderly: a review. Public Health Nutr. 2004 Oct;7(7):943-7.*

...ma i nostri centenari usufruivano del modello MedDiet così tanto evocato attualmente?

Ogni Zona Blù aveva una propria abitudine alimentare

i fattori mimetici, comunque, non rappresentano la risposta lineare ed esaustiva nella relazione Ormesi e Longevità !

Approfondendo l'intake zone blu – vedi *Sicani* – noteremmo un denominatore comune nelle abitudini alimentari con altre popolazioni centenarie: *frutta, legumi, ortaggi e una modesta ipocaloricità rispetto ai LARN.*

Altri denominatori comuni sono la vita all'aperto, l'attività fisica costante e non usurante:

uno stile di vita in linea con i ritmi biologici dell'uomo !!

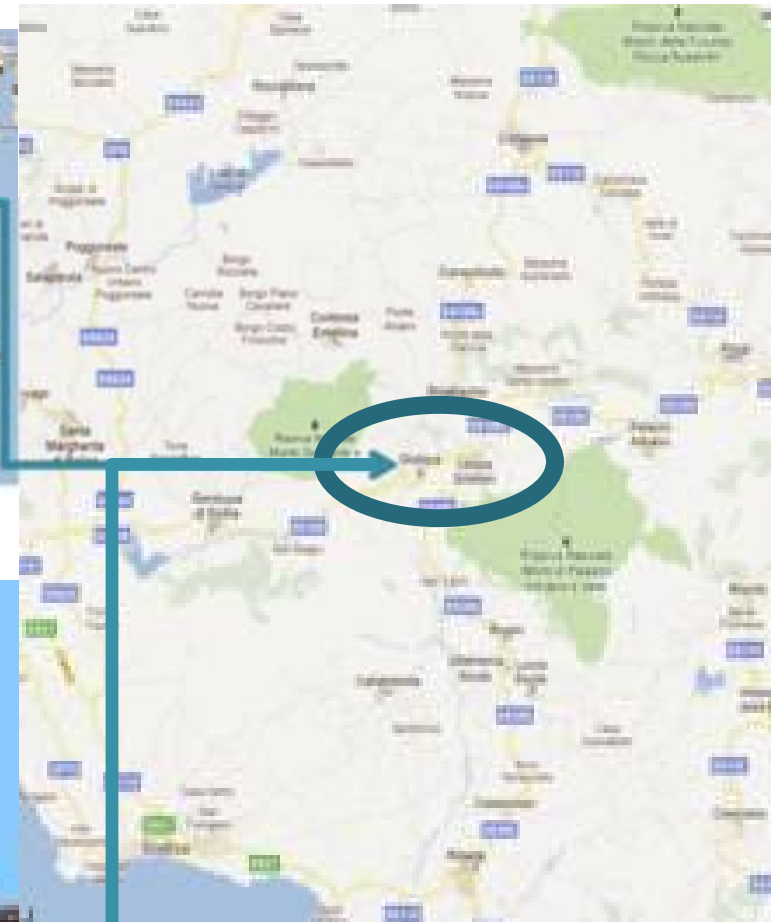
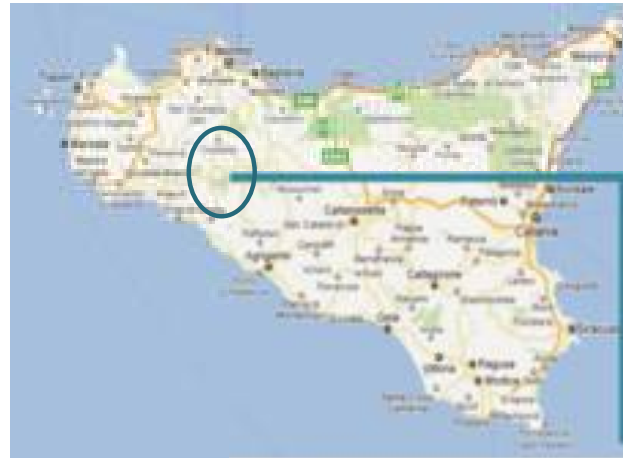


**Stile di vita
che favorisce
la condizione
di Ormesi**

Sicilian Centenarians



in Sicily we have some "blue zone" where the prevalence is higher and the ratio F/M is lower. Those zone are located far from the see as in the mountain area of Sicani Mountains



These areas show low mortality for cancers and cardiovascular disease





L'ESPERIENZA SICILIANA

Genotypic and phenotypic aspects of longevity: results from Sicilian survey and implication for the prevention and the treatment of age-related diseases.

Giulia Accardi^{1*}, Anna Aiello^{2*}, Stefano Aprile³, Calogero Caruso^{1,2}, Rosanna Casimano⁴, Laura Cristaldi⁵, Giovanni Duro⁶, Damiano Galimberti⁷, Caterina Maria Gambino⁸, Maria Emanuela Ligotti⁹, Walter Mazzucco⁹, Sonya Vasto^{10*}, Giuseppina Candore¹¹

¹Department of Pathobiology and Medical Biotechnologies (DEBIMED) - University of Palermo, Corso Tukory 211, 90134, Italy;

²Italian Association of Anti-Ageing Physicians, Via Monte Cristallo, 1, 20159 Milano, Italy.

³Local Health Unit 6, via Giacomo Casimano, 24, 90141 Palermo, Italy

⁴Institute of Biomedicine and Molecular Immunology "Alberto Monroy", National Research Council, Via Ugo La Malfa, 153, 90146 Palermo, Italy;

⁵Department of Science for Health Promotion and Mother to Child Care "G. D'Alessandro", University of Palermo, via del Vespro, 133 Palermo

⁶Department of Biological Chemical and Pharmaceutical Sciences and Technologies, University of Palermo, Viale delle Scienze, Parco d'Orleans, Edificio 16, 90128, Palermo, Italy.

Corresponding author: Prof. Calogero Caruso, Immunosenescence Unit, Department of Pathobiology and Medical Biotechnologies, University of Palermo

*These two authors contributed equally

* These two authors contribu

Running title: Genotypic and

Interventions to slow aging in humans have been the focus of biogerontology in the last decades. Nowadays, we know that different types of dietary restrictions are possible solution to increase lifespan in healthy condition. Moreover, also physical exercise contributes to control body weight and hematobiochemical parameters, maintaining them in the normal ranges. However, human is not a model animal so it is not easy to verify the efficiency of these approaches because few biomarkers have been identified to characterize healthy aging, especially for LLI.

Current Pharmaceutical design

- E' stato condotto uno studio pilota sui Monti Sicani, una catena di montagne situate nell'entroterra siciliano, dove, a quel tempo, il **numero di centenari (persone di età compresa tra 100 e 107) per abitante era fino a quattro volte superiore (10.37 / 10.000) rispetto a quello documentato per l'Italia (2.4 / 10.000)**. In particolare, **i centenari maschi erano 14 volte più che in Italia (12,46 / 10.000 abitanti contro 0,89 / 10.000 abitanti)**.
- La valutazione nutrizionale mostra un'elevata **aderenza alla dieta mediterranea (MedDiet), con basso indice glicemico e bassa assunzione di proteine animali**. I pasti erano frugali composti da piccole quantità di carboidrati e carne, mentre veniva riportato un abbondante consumo di frutta e verdura di stagione condita con olio extra vergine di oliva fatto in casa.
- Nondimeno, deve essere evidenziata l'importanza dell'impegno sociale e dell'attività fisica leggera dovuta al posizionamento del villaggio in aree montane

Mediterranean Diet and Longevity in Sicily: Survey in a Sicani Mountains Population

Sonya Vasto,¹ Giovanni Scapagnini,² Claudia Fizzo,³ Roberto Morabito,⁴
 Antonio Marchese,⁵ and Calogero Caruso¹

TABLE 1. DEMOGRAPHICS, ANTHROPOMETRIC,
 NUTRITIONAL, FUNCTIONAL, AND COGNITIVE SCORES
 OF THE 15 HEALTHY CENTENARIANS

Variables	Mean ± SD
Age (years)	103.3 ± 2.7
Weight (cm)	57.9 ± 11.9
Height (cm)	155.9 ± 7.8
BMI	23.6 ± 3.1
MNA	23.8 ± 2.7
ADL ^a	3.9 ± 2.3
IADL ^b	3.1 ± 2.1
MMSE	26.8 ± 1.1

^aADL—Personal hygiene and grooming; dressing and undressing; self-feeding; functional transfers; bowel and bladder management; ambulation (walking without use of an assistive device [cane, cane, or crutches] or using a wheelchair).

^bIADL—Housework; taking medications as prescribed; managing money; shopping for groceries or clothing; use of telephone or other form of communication; transportation within the community.

SD, Standard deviation; BMI, body mass index; MNA, Mini Nutritional Assessment; ADL, Activities of Daily Living; IADL, Instrumental Activities of Daily Living; MMSE, Mini Mental State Examination.

TABLE 2. HEMATO-CHEMICAL PARAMETERS
 OF CENTENARIANS

Parameters (units)	Mean ± SD
Glucose (mg/100 mL)	76.9 ± 9.5
Urea nitrogen (mg/100 mL)	59.6 ± 21.2
Creatinine (mg/100 mL)	0.93 ± 0.4
AST (U/L)	18.8 ± 4.9
ALT (U/L)	30.0 ± 3.1
GGT52 (U/L)	35.13 ± 42.7
Total cholesterol (mg/100 mL)	196 ± 37.9
HDL-C (mg/100 mL)	54.8 ± 14.3
Triglycerides (mg/100 mL)	123.4 ± 54.2
Total proteins (g/L)	70.0 ± 5.6
Albumin (g/L)	43.4 ± 3.5
Red blood cells (10 ⁶ /μL)	3.78 ± 0.67
Hemoglobin (g/100 mL)	11.81 ± 2.1
Leukocytes (10 ³ /μL)	6.10 ± 0.78
Platelets (10 ³ /μL)	230 ± 69.3
High-sensitivity C-reactive protein (mg/L)	1.1 ± 1.2

SD, Standard deviation; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT52, gamma glutamyl transaminase; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.



Sicilian Centenarians

In this area different kind of olives are growth especially GIARRAFFA. Olive oil freshly squeezed is a natural product, contained high quantity of MUFA and in particular oleic acid that is a constituent of biological membranes and that can substitute gradually polyunsaturated fatty acid. Biological membranes, rich in MUFA, have a good fluidity and a better resistance to oxidative damage (lipidic peroxidation). Extra virgin olive oil contain also alfa-tocoferol, fenolic derivative and coenzyme-Q that have antioxidant function, preventing the formation of reactive oxygen species (ROS) and oleocanthal that has similar properties to ibuprofen

MUFA



increased resistance of
cholesterol LDL
oxidation



Traditional MD as anti-inflammatory diet: experience from Sicilian centenarians

- Eating what is freshest and available locally
 - Quality in food, not quantity
 - Fresh and whole-not processed or refined
 - Primarily plant based
 - Relish experience of eating-savor every bite!
- Also playing key role:
- Regular physical activity at level to promote healthy weight, fitness and well-being



(no white bread, no sweeteners, sweet beverage, etc)

- ~1200 / 1250 Kcal (calorie restriction?)
- Low GI
- Rich of nutraceuticals (phytochemicals in seasonally vegetables) = mimetic CR
- Often low in animal protein intake

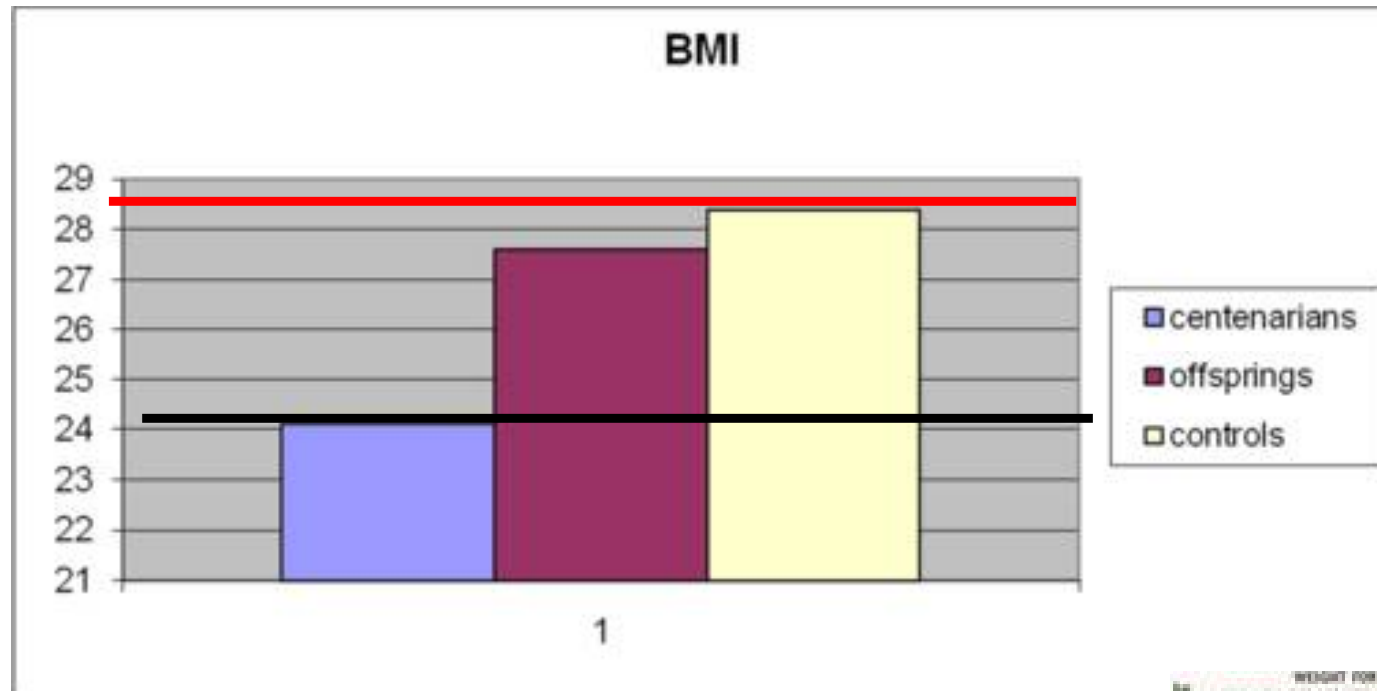


BODY COMPOSITION

We know also that progressive dysfunction of the white adipose tissue is increasingly recognized as an important hallmark of the ageing process, which in turn contributes to metabolic alterations, multi-organ damage and a systemic pro-inflammatory state ('inflammaging' & "adipaging"). On the other hand, obesity, the paradigm of adipose tissue dysfunction, shares numerous biological similarities with the normal ageing process such as chronic inflammation and multi-system alterations. There is an interplay between accelerated ageing related to obesity and adipose tissue dysfunction; 'adipaging' illustrates the common links between ageing and obesity. (Perez 2016).

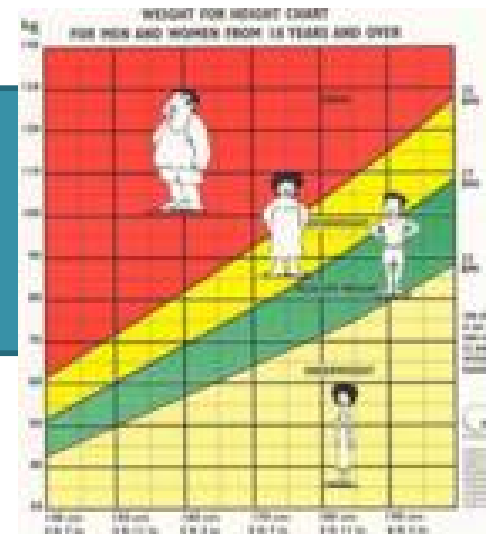
In 16 individuals (mean age of 101.5) we performed anthropometric evaluation with BIA 101 (in Figure 1 the result of a typical study). Preliminary results demonstrate that this population have mean BMI of 24.35 Kg/h², mean Pa of 3.2° (mean ref. val. 6.5°). Na⁺/K⁺ ratio of subjects was above 1. Interestingly, all people followed a strict Mediterranean diet during ageing but no at present. In aged people, abdominal fat accumulation is often a marker of resilience, better functional reserve and lower subclinical diseases prevalence, characterizing the "healthy cohort" effect.

BMI and nutrition...in centenarian, offsprings and control.

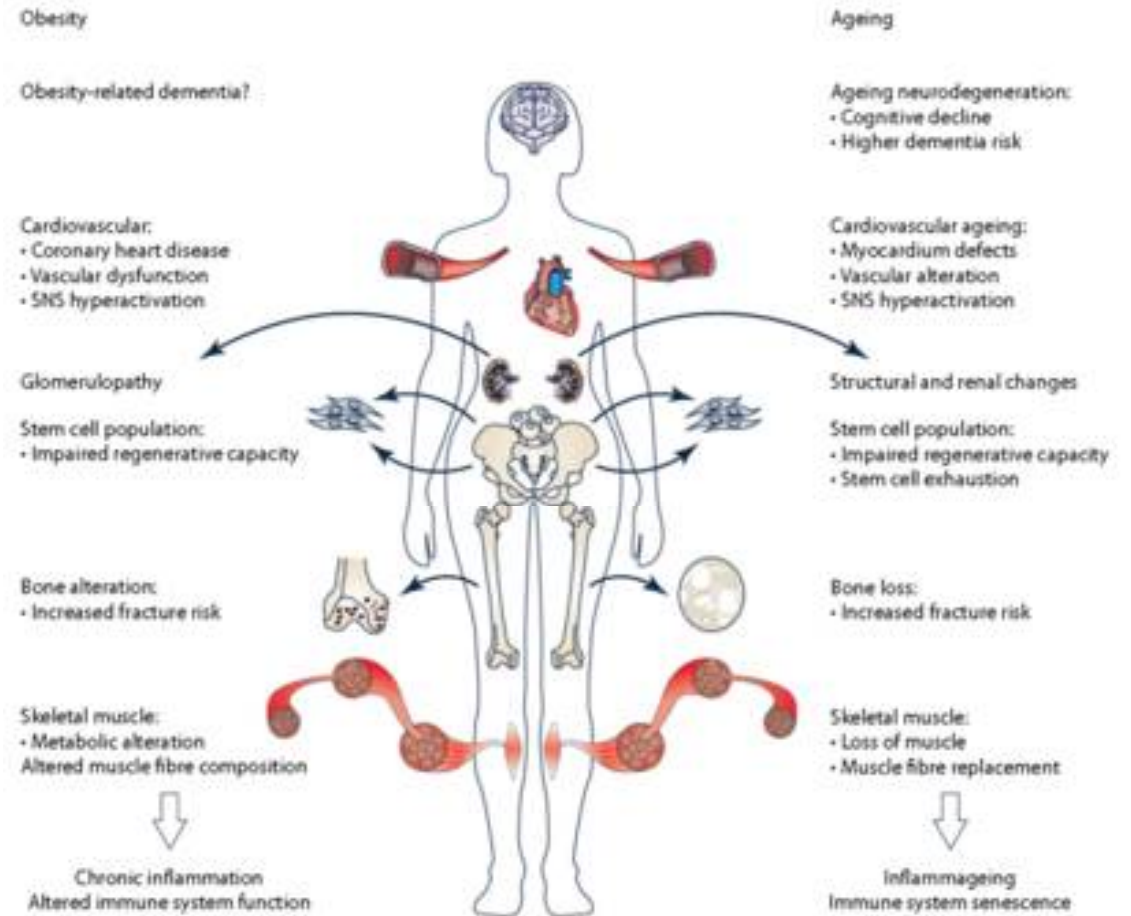
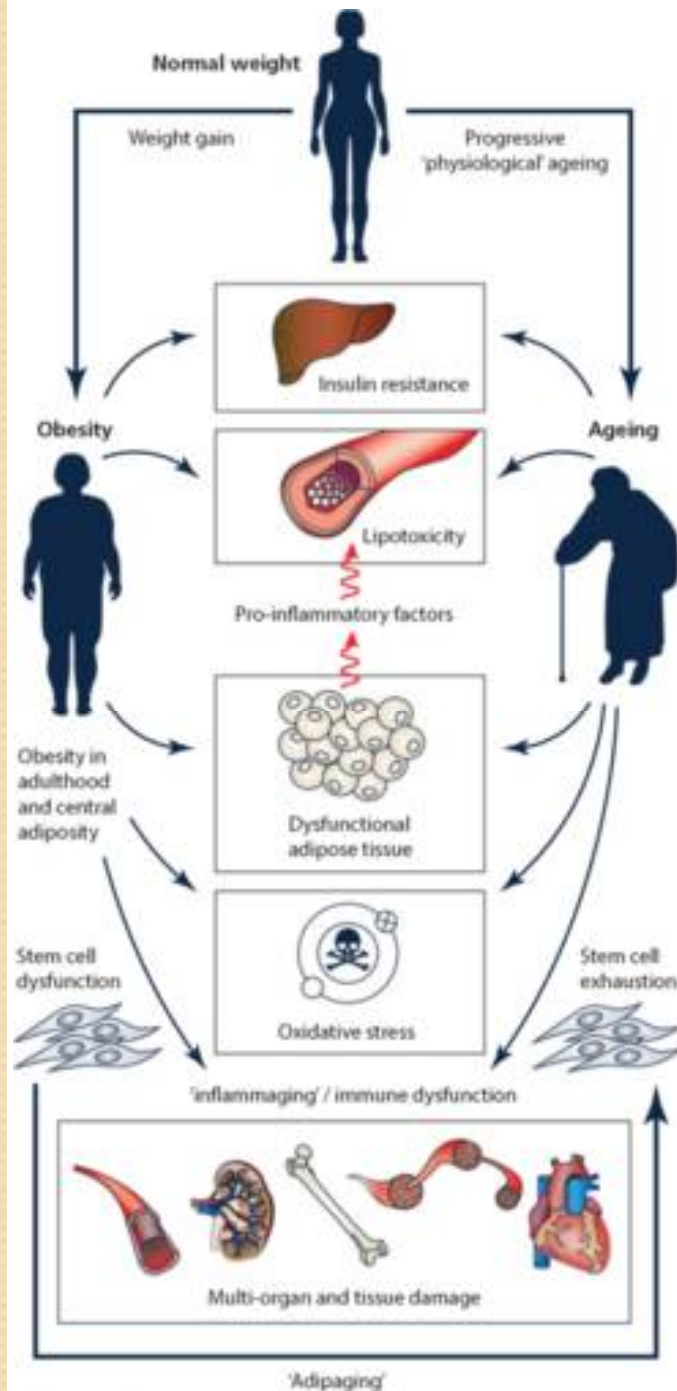


Low BMI (<18) and very high (>30) are associate respectively with high mortality risk for all causes and high risk of CVD

Romero-Corral;Lancet, 2006



'Adipaging': ageing and obesity share biological hallmarks and multi-organ alterations related to a dysfunctional adipose tissue



The Journal of **Physiology**

Pérez et al., J Physiol 594: 3187–3207, 2016

Current Pharmaceutical design

- La longevità riguarda le persone che vivono in piccoli villaggi, senza inquinamento, probabilmente a causa delle diverse condizioni di lavoro, stili di vita diversi, cioè fumo ridotto e abuso di alcool e MedDiet (attualmente o in passato). Il motivo per cui la longevità è stata osservata in particolare nei piccoli comuni non è sorprendente.
- È ben stabilito, infatti, che le persone con un maggiore accesso al supporto sociale e alla rete familiare abbiano una migliore assistenza sanitaria e livelli più bassi di mortalità, in particolare quando sono presenti figlie adulte.
- È interessante notare, quindi, che tutti i longevous studiati in questi due sondaggi vivevano sulle montagne in case a più piani, quindi si può dire che per tutta la loro vita erano costantemente in esercizio fisico. Ciò è in accordo con le evidenze provenienti da studi di alta qualità che sostengono fortemente l'associazione positiva tra livelli più elevati di attività fisica, partecipazione fisica e salute migliorata negli anziani

Current Pharmaceutical design

- L'esercizio intenso prolungato (attività lavorativa) associato a un esercizio breve ripetuto (attività concomitanti) può portare a significative riduzioni del contenuto di mtDNA (DNA mitocondriale) del muscolo scheletrico umano, che potrebbe funzionare come un segnale che **stimola la biogenesi mitocondriale** con l'esercizio fisico e questa componente può influenzare positivamente la salute
- Esistono molti possibili geni candidati per la longevità umana, tuttavia dei molti geni testati, **solo l'APOE e il forkhead box o3 (FOXO3)** sono sopravvissuti all'associazione in popolazioni indipendenti. Il ruolo di FOXO3A nell'uomo possa essere lo stesso, **agendo come una TF su più geni omeostatici** in risposta alla riduzione della segnalazione di insulina / IGF-1 e di conseguenza **aumentando la durata della vita.**

GENETIC FACTORS

ApoE is the principal cholesterol carrier that drives lipid transport and injury repair in brain. Apolipoprotein E plays a central role in plasma lipoprotein metabolism and in lipid transport within tissues. The APOE shows a genetic polymorphism determined by three common alleles known as $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ and $\epsilon 4$ defined by combinations of genotypes of the SNPs rs7412 and rs429358. The APOE $\epsilon 2$ frequency fluctuates with no apparent trend. The APOE $\epsilon 3$ is the most frequent in all the human groups, especially in populations with a long-established agricultural economy. The product of the three alleles differs in several functional properties. The frequency of the ancestral allele, APOE*4, is higher in countries where an economy of foraging still exists, or food supply is (or was until the recent past) scarce and sporadically available. This allele, linked to elevated cholesterol and pro-inflammatory, is strongly associated with Alzheimer's diseases and to a lesser extent, with CVD. On this basis, it has been suggested that this allele could be identified as a thrifty allele. The exposure of people carrying the APOE*4 allele to the new environmental conditions of the Western world should render them more prone to develop AD and CVD. APOE*4 allele emerged as a negative candidate gene in longevity since Schachter et al. showed that French centenarians have a very low frequency of this allele. In addition, an increased frequency of the allele APOE $\epsilon 2$ in centenarians was observed.

Looking at the detrimental APOE*4 allele, we found no presence in our long-living population.

Genotype	Odds ratio (95% CI)*
$\epsilon 3/\epsilon 3$	1.0 [ref]
Single $\epsilon 4$	3.2 (2.9-3.5)
$\epsilon 4/\epsilon 4$	11.6 (8.9-15.4)
$\epsilon 2/\epsilon 3$	0.6 (0.5-0.8)



GENETIC FACTORS

Several studies have noted specific FOXO3 SNPs associated with human longevity, in particular with FOXO3A rs2802292 G-allele (G>T). Several studies support the role of Daf-16, in C.elegans longevity (ortholog of FOXO). Evidence demonstrated that it protects cells from oxidative stress that constitutes a nerve centre in ageing process, increasing life-span (Kenyon 2005). Daf-16 is a transcription factor (TF) that modulates the expression of SOD2, acting as free radical scavenger (Honda et al., 1999). It seems that the role of FOXO3A in human might be the same, acting as a TF on multiple homeostatic genes in response to decreased insulin/IGF-1 signalling and consequently increasing life-span (Aiello et al 2017.). So, it is conceivable to speculate the hyper or hypo activation of these signalling pathways due to genetic mutations that under or overexpress regulative molecules leading to different expression of homeostatic genes.

Diet rich in fruit and vegetables and poor in meat and in refined sugar also targets nutrient sensing pathway responsible for a downregulation of the signals that lead to the inhibition of FOXO, thus favoring the transcription of homeostatic genes involved in survival and longevity.

Review > Annu Rev Nutr. 2018 Aug 21;38:329-356. doi: 10.1146/annurev-nutr-082117-051637.

Epub 2018 May 31.

Nutrition and Inflammation: Are Centenarians Similar to Individuals on Calorie-Restricted Diets?

Claudio Franceschi¹, Rita Ostan², Aurelia Santoro²

Affiliations + expand

PMID: 29852087 DOI: 10.1146/annurev-nutr-082117-051637

Abstract

Individuals capable of reaching the extreme limit of human life such as centenarians are characterized by an exceptionally healthy phenotype—that is, a low number of diseases, low blood pressure, optimal metabolic and endocrine parameters, and increased diversity in the gut microbiota—and they are epigenetically younger than their chronological age. We present data suggesting that such a remarkable phenotype is largely similar to that found in adults following a calorie-restricted diet. Interviews with centenarians and historical data on the nutritional and lifestyle habits of Italians during the twentieth century suggest that as children and into adulthood, centenarians lived in an environment that was nonobesogenic, but at the same time the environment did not produce malnutrition. Centenarians appear to be creatures of habit, and we argue that their habit of eating meals at the same time each day favored the maintenance of circadian rhythms, including their sleep cycle. Finally, we argue that centenarians' chronic inflammatory status, which we dubbed inflammaging, is peculiar, likely adaptive, and less detrimental than in younger people.



A.M.I.A.

ASSOCIAZIONE MEDICI ITALIANI ANTI-AGING

Approfondendo l'intake di coloro che costituiscono un riferimento MedDiet – *vedi quelli del Cilento vs Sicani, o vs Ogliastro* - noteremmo molte differenze nel consumo di alcune categorie alimentari (*pesce, legumi, carne e formaggi*):

il modello MedDiet, quindi, non è così monolitico!

Vi è, comunque un denominatore comune nelle popolazioni centenarie: *si muovono all'aperto, con alto intake di frutta, legumi, ortaggi, e assumono meno calorie rispetto alle attuali raccomandazioni LARN*. E' rivolta a popolazioni attive sino in tarda età (**interazione** con l'attività fisica)

Soprattutto presentano una:

distribuzione circadiana dei pasti che prevede

abbondante colazione, spuntini e cena frugale

la relazione epigenetica con il costume

sociale e il territorio è un plus aggiuntivo a quello

nutrizionale

La dieta anti-aging converge verso un modello frugale e di stampo mediterraneo, ma osservando che ciascuna popolazione dei centenari (zone blu) non ha la medesima dieta, forse occorrerebbe andare oltre alla sola disamina dell'apporto calorico e della qualità del pasto e chiederci

- ❖ Qual è la distribuzione circadiana dell'alimentazione in queste popolazioni?
- ❖ Vi è forse una maggiore aderenza ai ritmi biologici circadiani ?





La crononutrizione: definizione

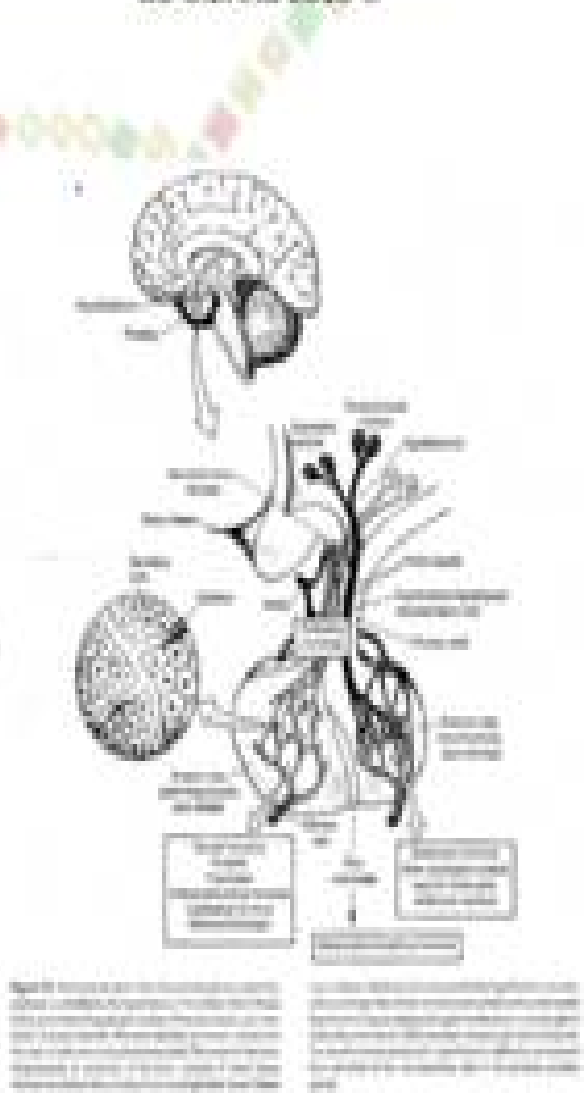
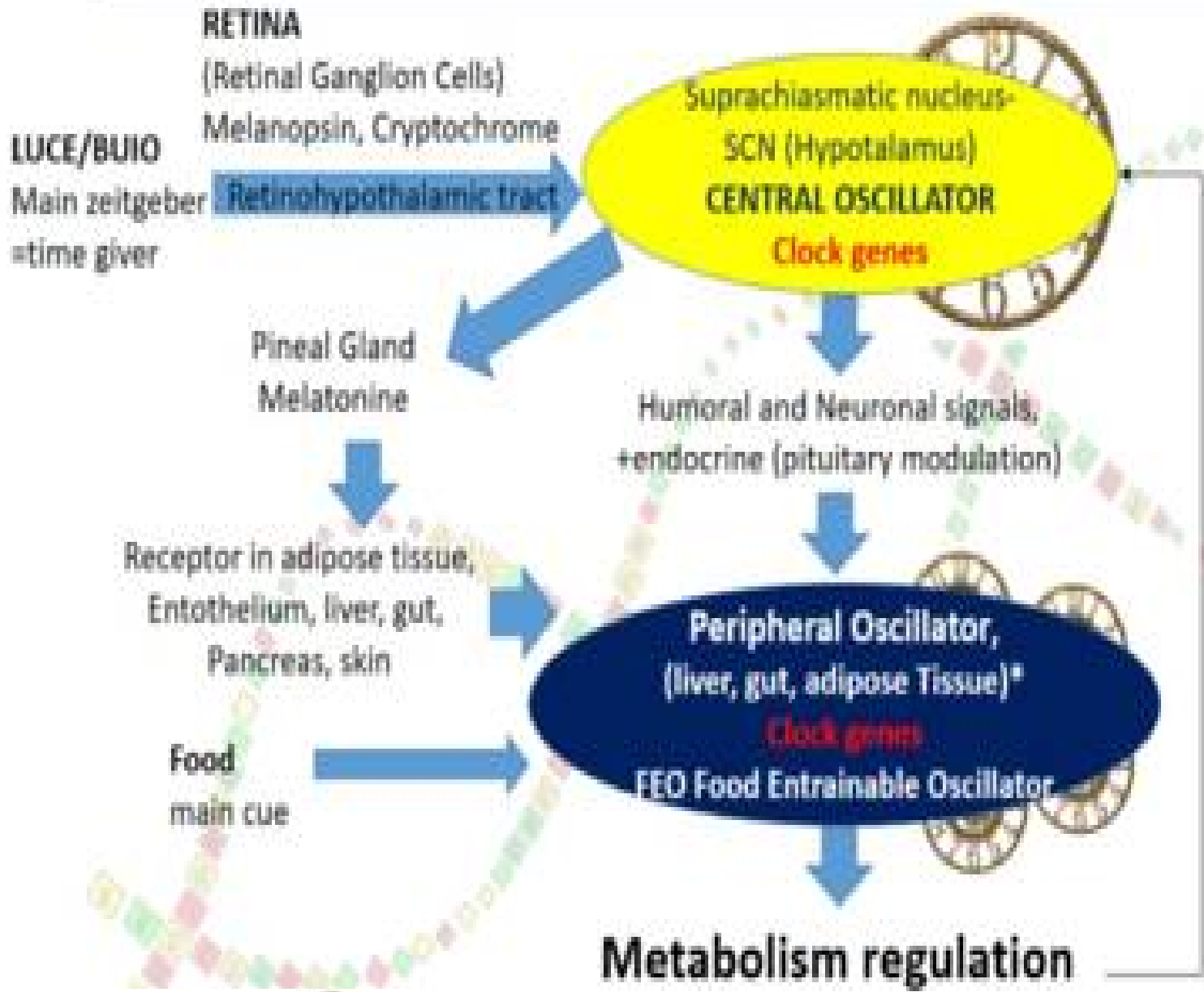
*La **crononutrizione** è quella scienza che indaga le correlazioni esistenti tra l'orario dei pasti, il metabolismo, la fisiologia e il ritmo circadiano.*

E' una branca della **cronobiologia**, che studia i **bioritmi**, ovvero le oscillazioni periodiche dei parametri e delle funzioni biologiche degli organismi viventi.

Johnson C (2004). Chronobiology: Biological Timekeeping. Sunderland, Massachusetts, USA: Sinauer Associates, Inc. pp. 67–105.

Michael D. Breed, Chapter 5 - 1729 Biological Clocks, Conceptual Breakthroughs in Ethology and Animal Behavior, Academic Press, 2017, 15-16, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809265-1.00005-8>.

Central and Peripheral control of rhythm & metabolism



*Ando et al, 2005; Zvonic et al, 2006; Garaulet M et 2009)

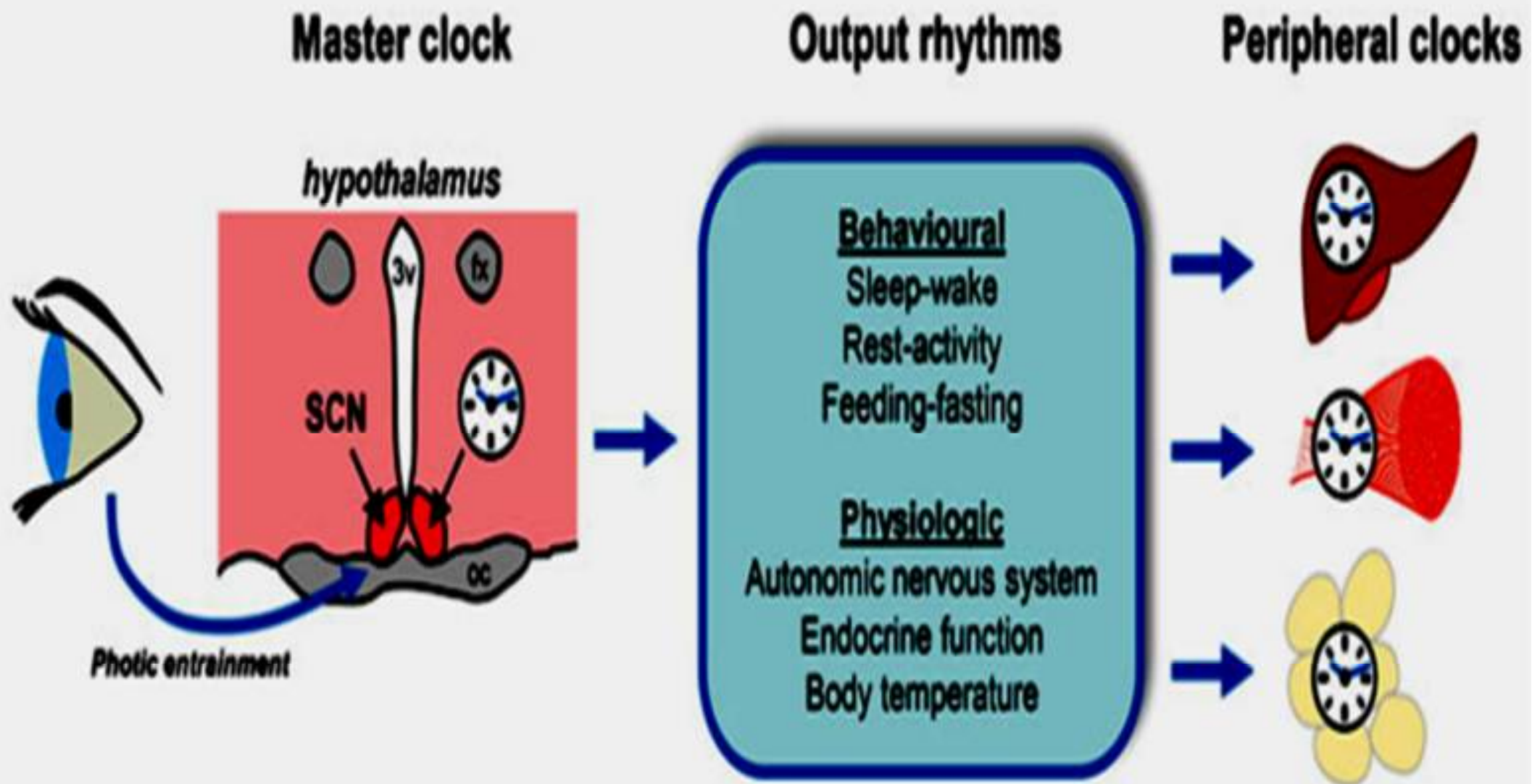


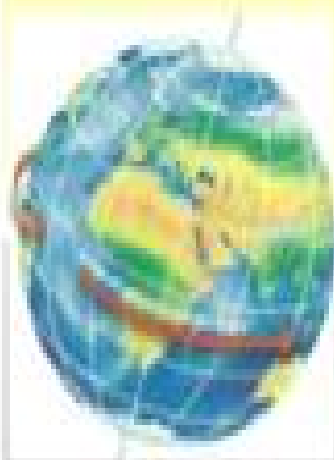
Fig. 2. Organisation of the circadian system. Exposure to the light–dark cycle synchronises the master circadian clock in the suprachiasmatic nucleus (SCN) in the hypothalamus. The SCN clock can synchronise peripheral clocks through its effects on behavioural rhythms (e.g. rest–activity and feeding–fasting cycles), as well as neural and endocrine pathways. 3v, third ventricle; fx, fornix; oc, optic chiasm.

Sleep-wake cycle

GB GIDARO 2018 ©

GB GIDARO 2018 ©

**External
Dark/light cycle**

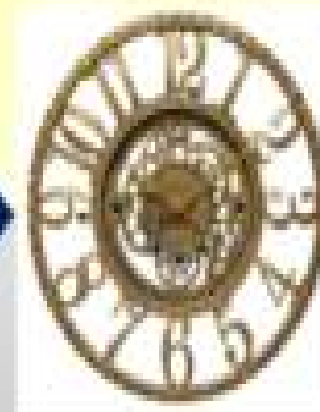


24 hrs

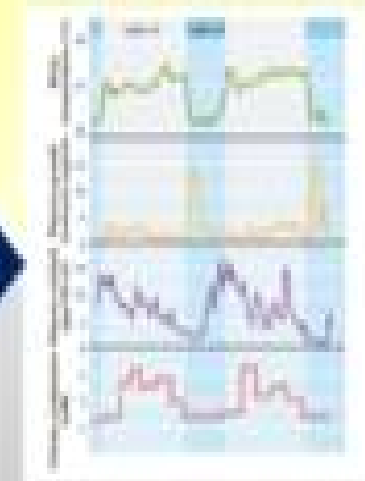
**Internal
Sleep/wake cycle**



**Internal
clock**



**internal
Biorhythms**



- Evolution + natural selection
- Sensors for light or temperature
- Adaptation with internal biorhythms
- Synchronization of metabolism and physiological process

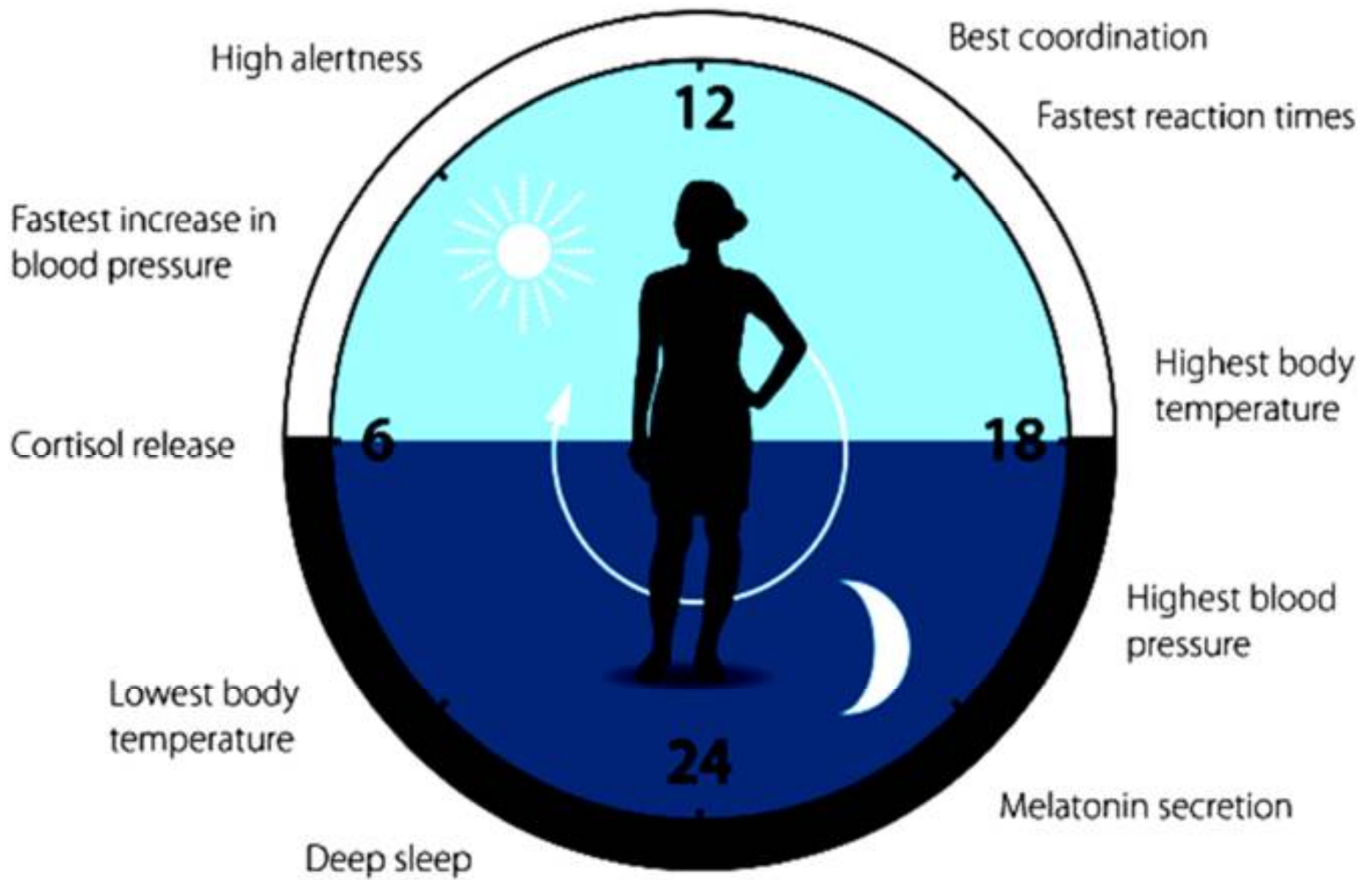


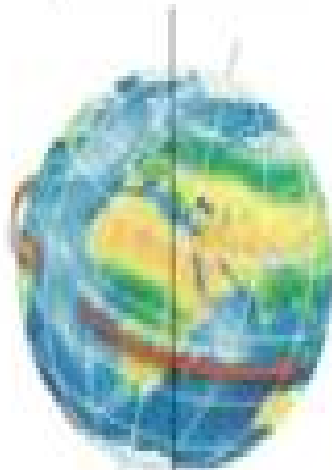
Figure 3. The circadian clock has an impact on many aspects of our physiology.

This clock helps to regulate sleep patterns, feeding behavior, hormone release, blood pressure and body temperature. A large proportion of our genes are regulated by the clock.

Synchronization and desynchronization

GB GIDARO 2018 ©

Synchronization



Fitness = Reproduction

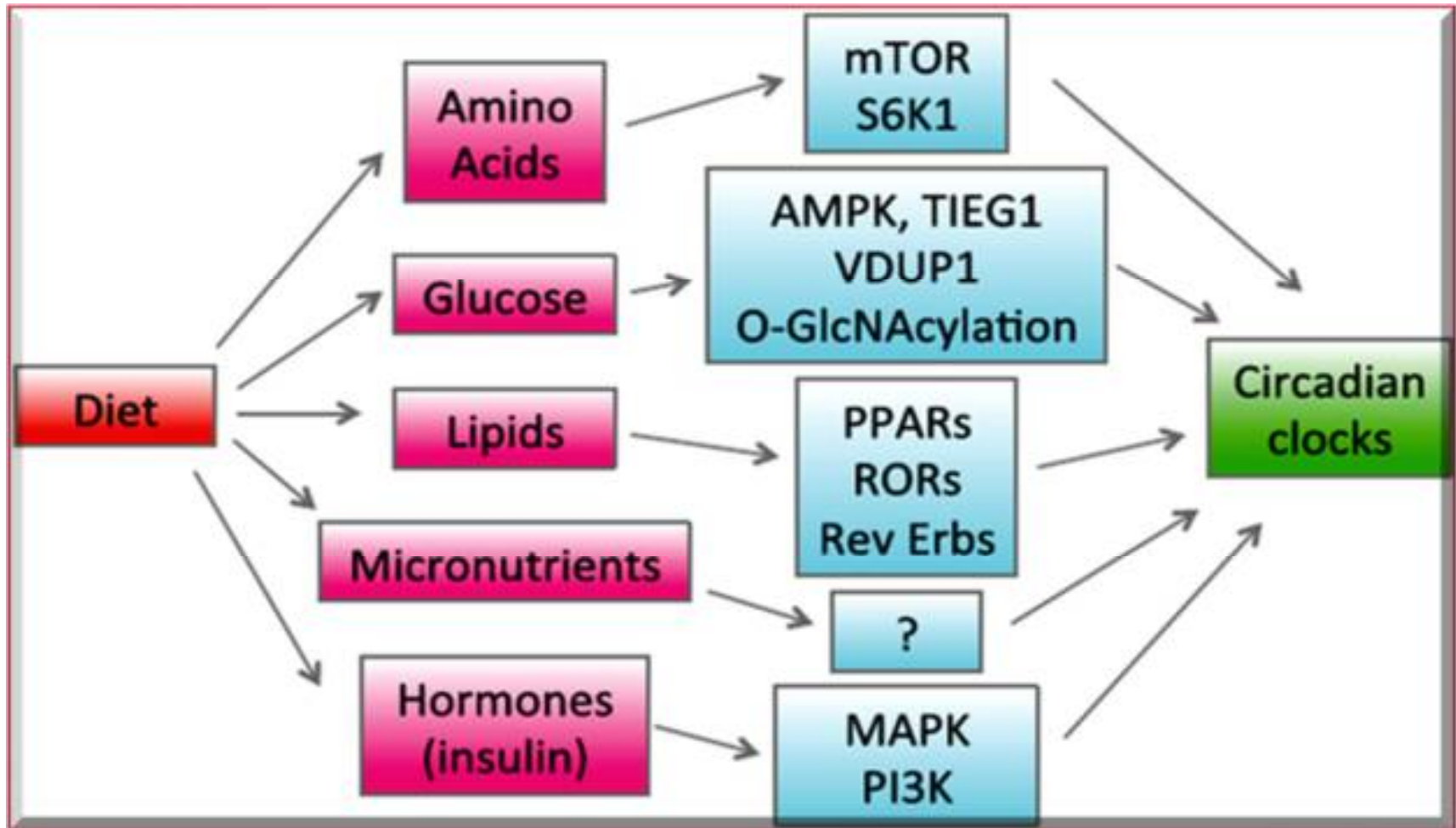
De-Synchronization

GB GIDARO 2018 ©



- Short Term= insomnia, fatigue, disorientation
- Long term=premature aging, cancer, inflammatory diseases

Hormones and nutrients activate different signaling pathways and change gene expression through transcriptional factors, which in turn affects the circadian clocks in the brain and peripheral tissues.



Clock genes

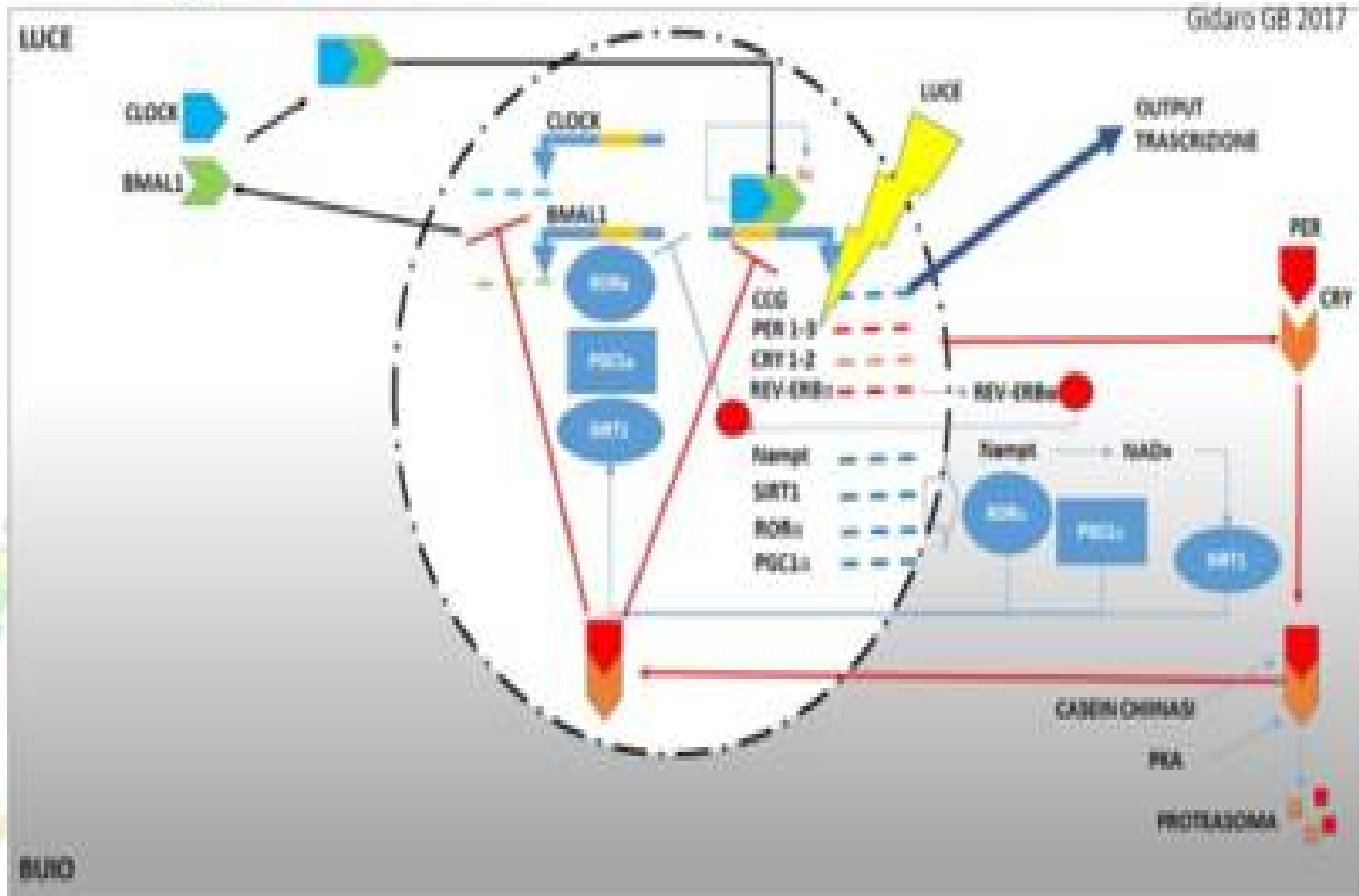
GB GIDARO 2018 ©

GB GIDARO 2018 ©

- **CLOCK** (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) [Chr 4q12]
- **BMAL1** (Brain and Muscle Aryl-Hydrocarbon receptor Nuclear translocator-like1) [Chr 11p15.3]
- **PER 1-2-3** (Period Proteins) [PER1 chr 17p13.1]
- **CRY1-2** (Cryptochrome Proteins) [Cry1 Chr 12q23.3]

L'orologio molecolare

Gidaro GB 2017



In breve, il modello molecolare dominante è composto da due feedback trascrizionali.

Due proteine CLOCK e BMAL1, stimolano l'attività trascrizionale di tre geni Period (*Per*) e due Cryptochrome (*Cry*).

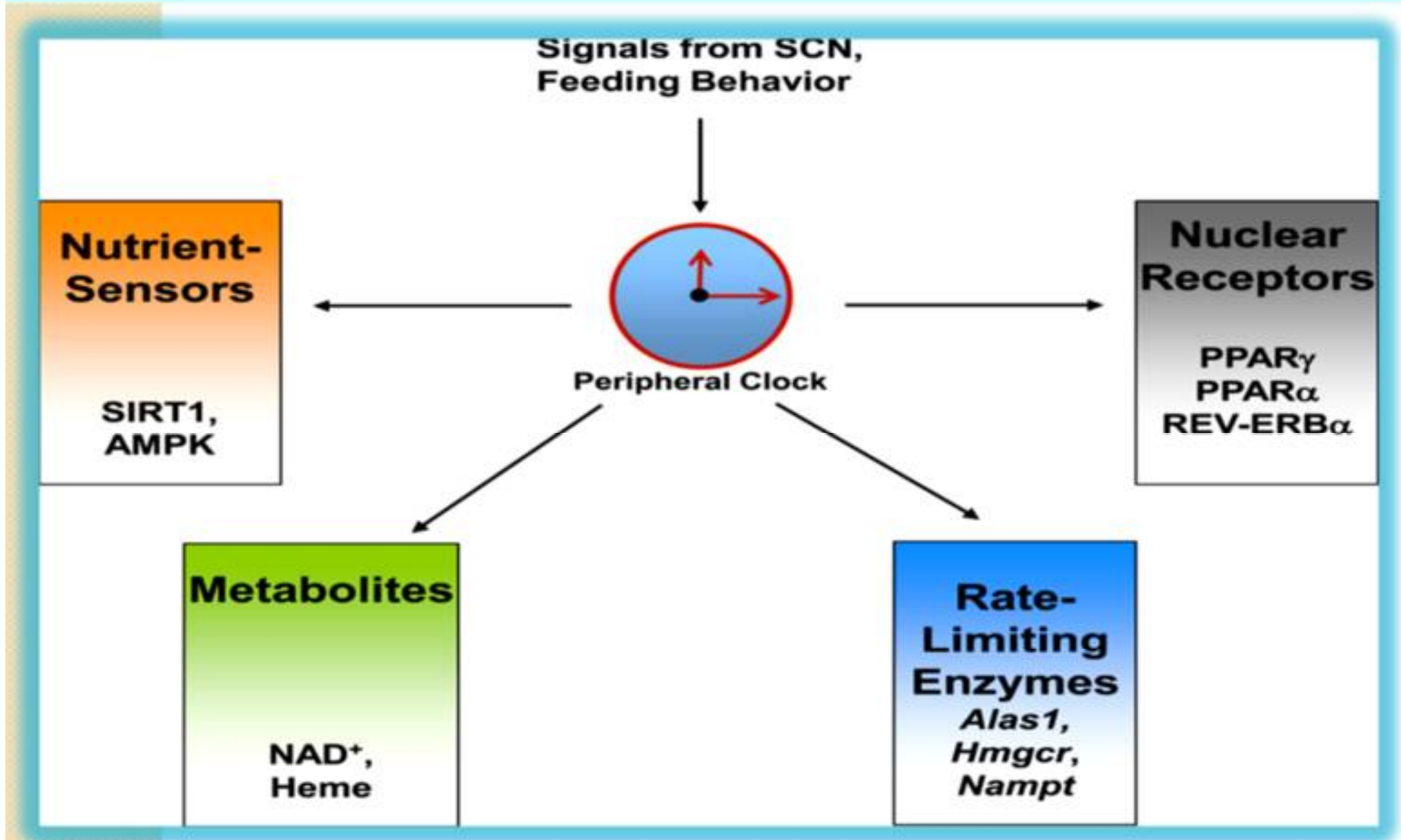
Dopo un ciclo temporale, le proteine PER e CRY, tradotte nel citoplasma, formano complessi proteici (*dimeri*) che ritornano nel nucleo e inibiscono la loro trascrizione, di nuovo attraverso l'interazione con CLOCK e BMAL1.



Le proteine circadiane, nell'orologio periferico presente nei tessuti e negli organi, agiscono come fattori di trascrizione che guidano l'espressione ritmica di ~ 50% dei recettori nucleari metabolici

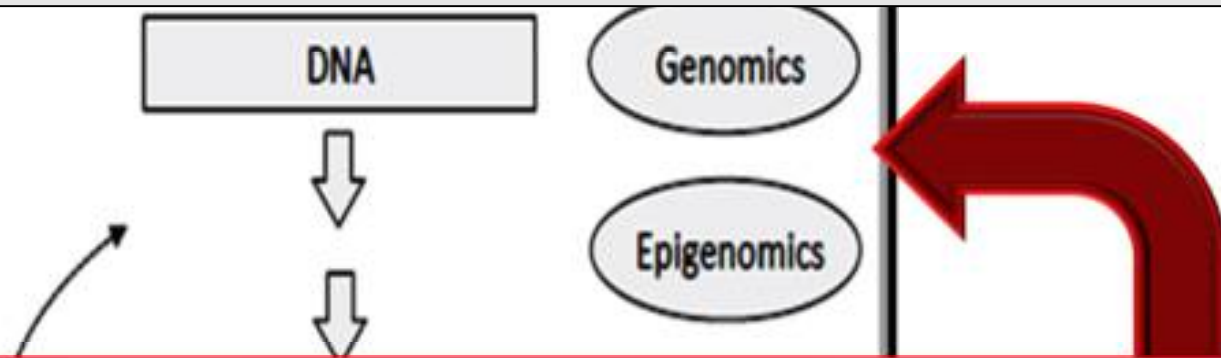
A loro volta, molti di questi recettori nucleari sono in grado di regolare l'espressione dei geni e delle proteine dell'orologio, formando così feedback aggiuntivi

Attraverso segnali endocrini e impulsi nervosi, SCN comunica e coordina in modo sincrono i differenti Clock periferici: negli organi e nei tessuti



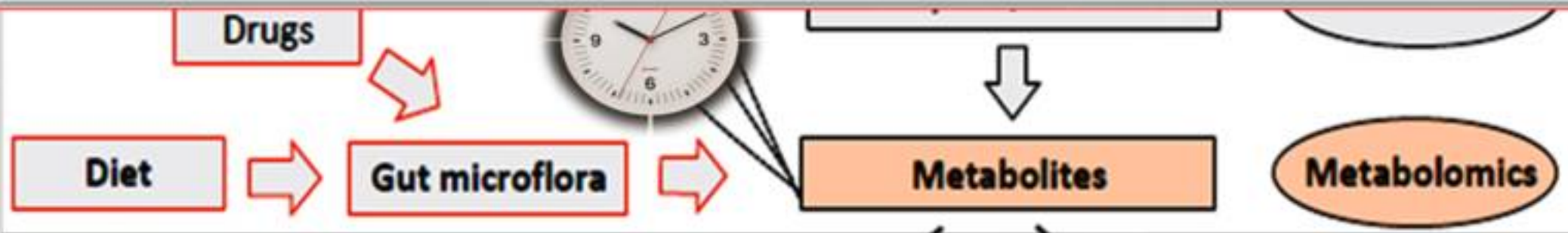
Hall D. Peripheral circadian clocks mediate dietary restriction dependent changes in lifespan and fat metabolism in Drosophila. Cell Metab 2016 Jan 12:23(1>)143-54

Studi recenti dimostrano che l'espressione di una gran parte dei geni è regolata dall'ambiente e dall'orologio circadiano



Inoltre, dal 15 al 70% del metaboloma nell'uomo, esprime variazioni circadiane che dipendono dalla ritmicità nell'assunzione di energia (**distribuzione e qualità dei pasti**) e dal ciclo **sonno e veglia**.

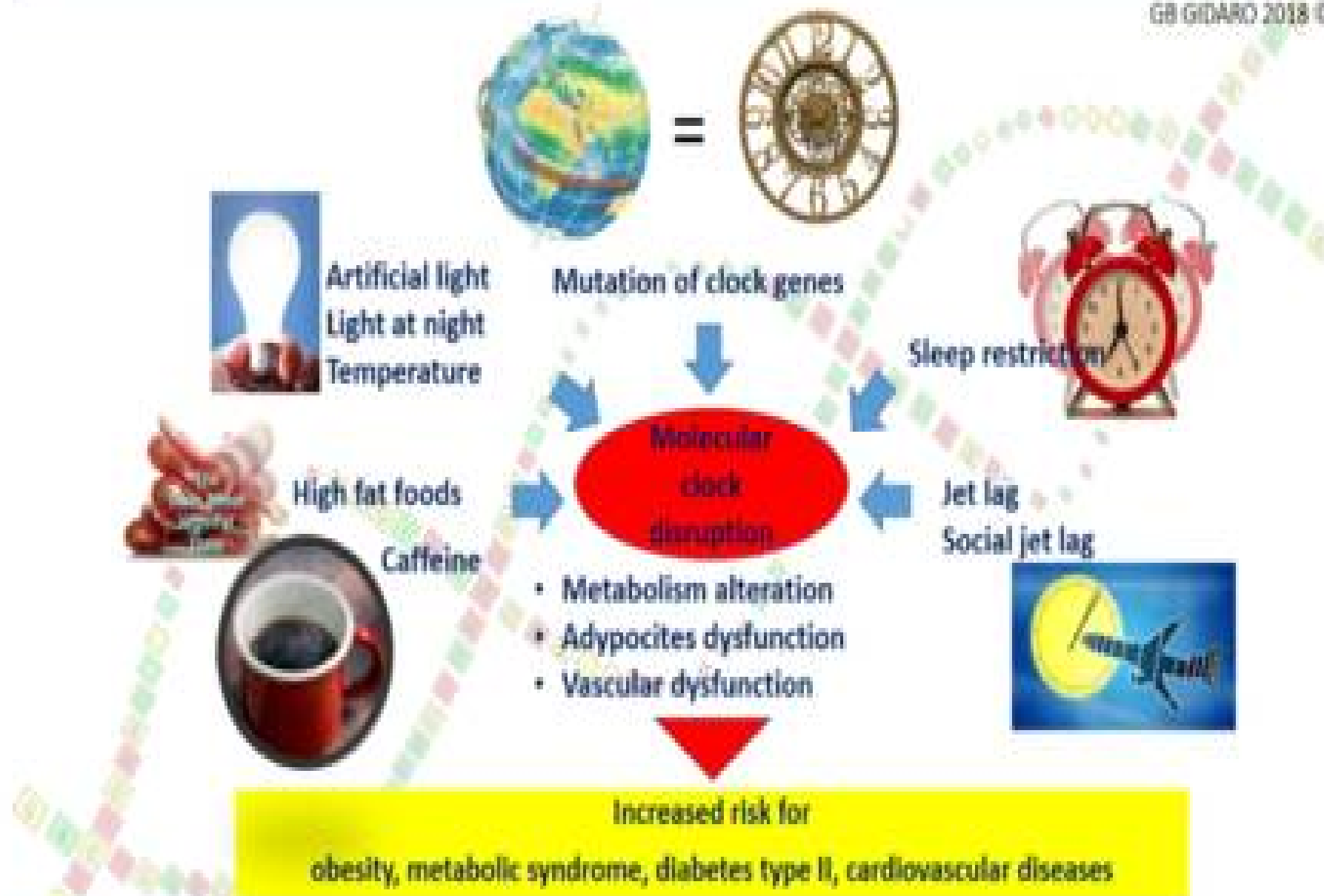
allmann, R., Viola, A.U., Tarokh, L., Cajochen, C., Brown, S.A., 2012. The human circadian metabolome. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 109(7):2625-2629



LifeStyle & Disruption of molecular clock

GB GIDARO 2018 ©

GB GIDARO 2018 ©





Circadian time



Discrete windows of food availability

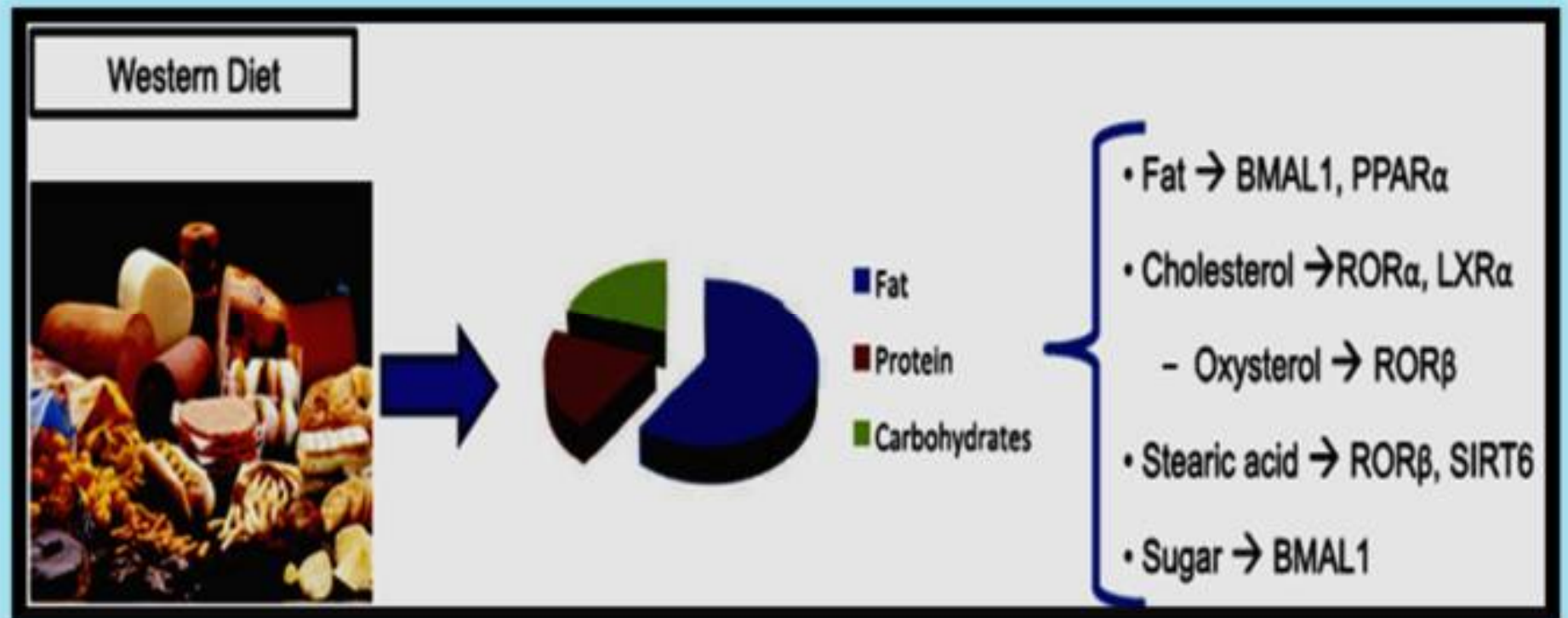


Time-restricted feeding



Beneficial metabolic effects
Reduced insulin resistance
Increased glucose tolerance

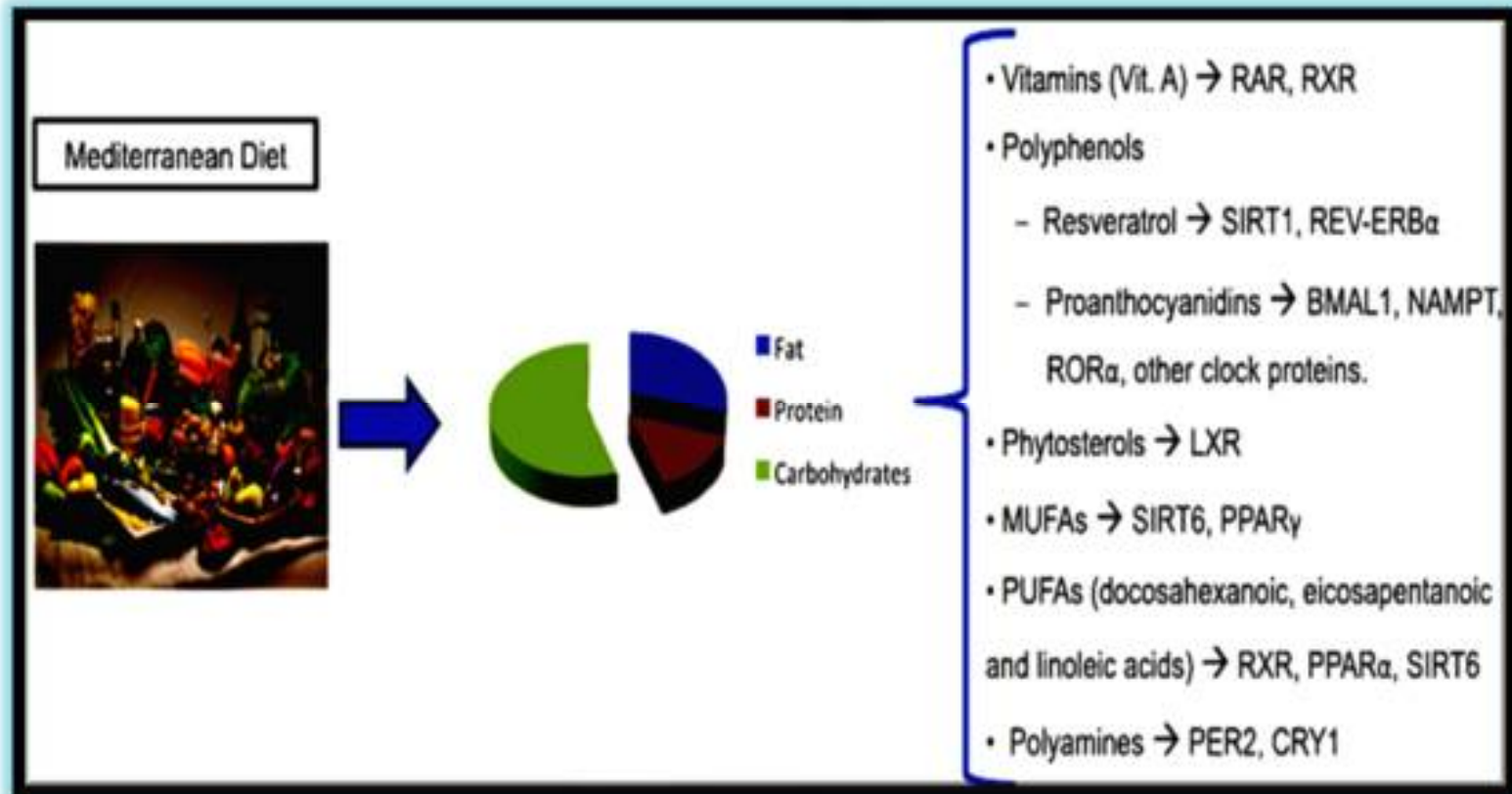
La dieta occidentale, ricca di proteine animali, grassi saturi e zuccheri semplici, caratterizzata da pasti abbondanti alla sera, è un potente zeitgeber, **negativo** del ritmo circadiano

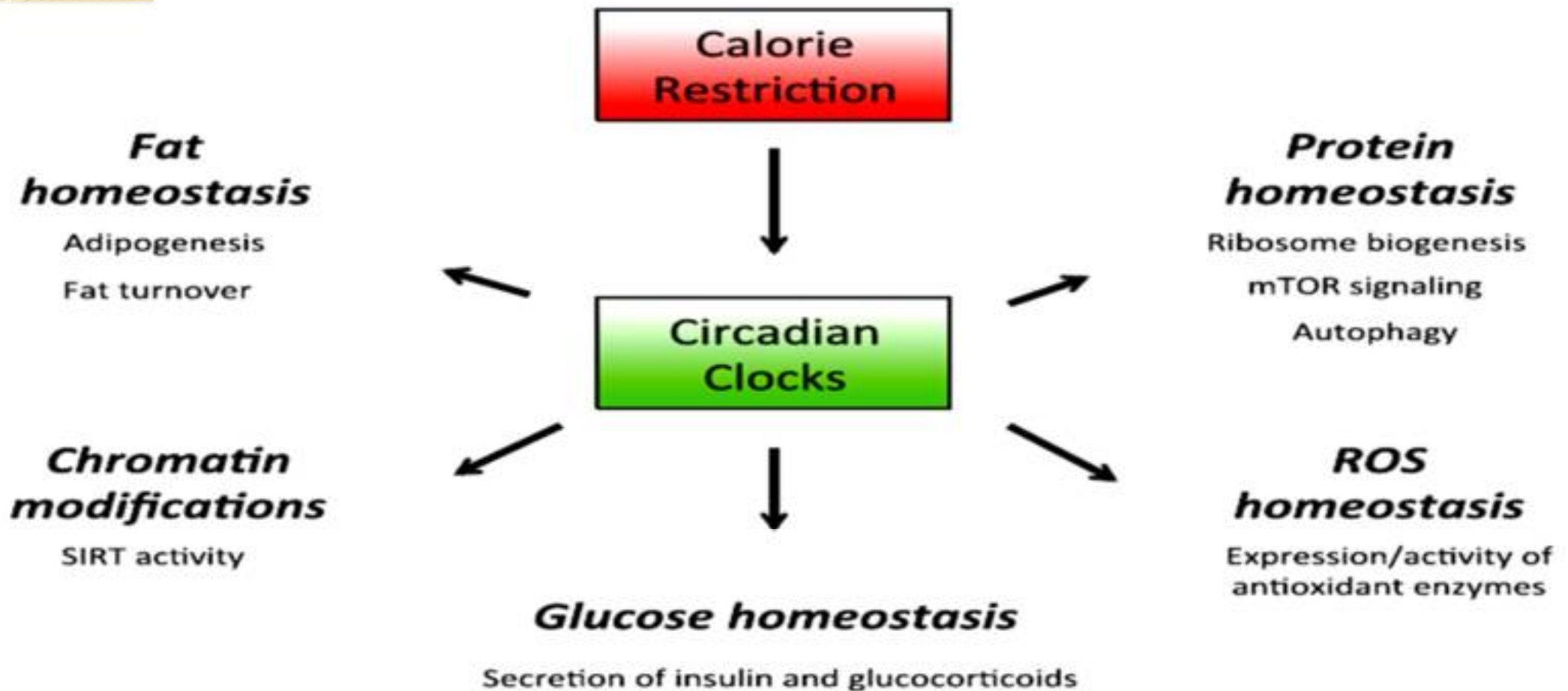


Med Diet frugale = CRM = Ormesi = Ritmi Circadiani

"An increase in potential clock positive zeitgebers"

- vit. A (activator *RAR* and *RXR*), polyphenols (activator of *SIRT1*)
- proanthocyanidins (regulators or modulators of *Bmal1*, *Nampt*, *CCGs*)
- additional ligands of proteins and rhythmic nuclear receptors include polyamines (regulators *PER2:CRY1* complex), MUFA and PUFAs (modulators *SIRT6*, *PPARg*, *RXR*, *PPARa*), phytosterols (modulators *LXR*).





CR leads to optimization of metabolic processes and increases the organism's fitness, which contributes to calorie restriction-mediated longevity benefits!

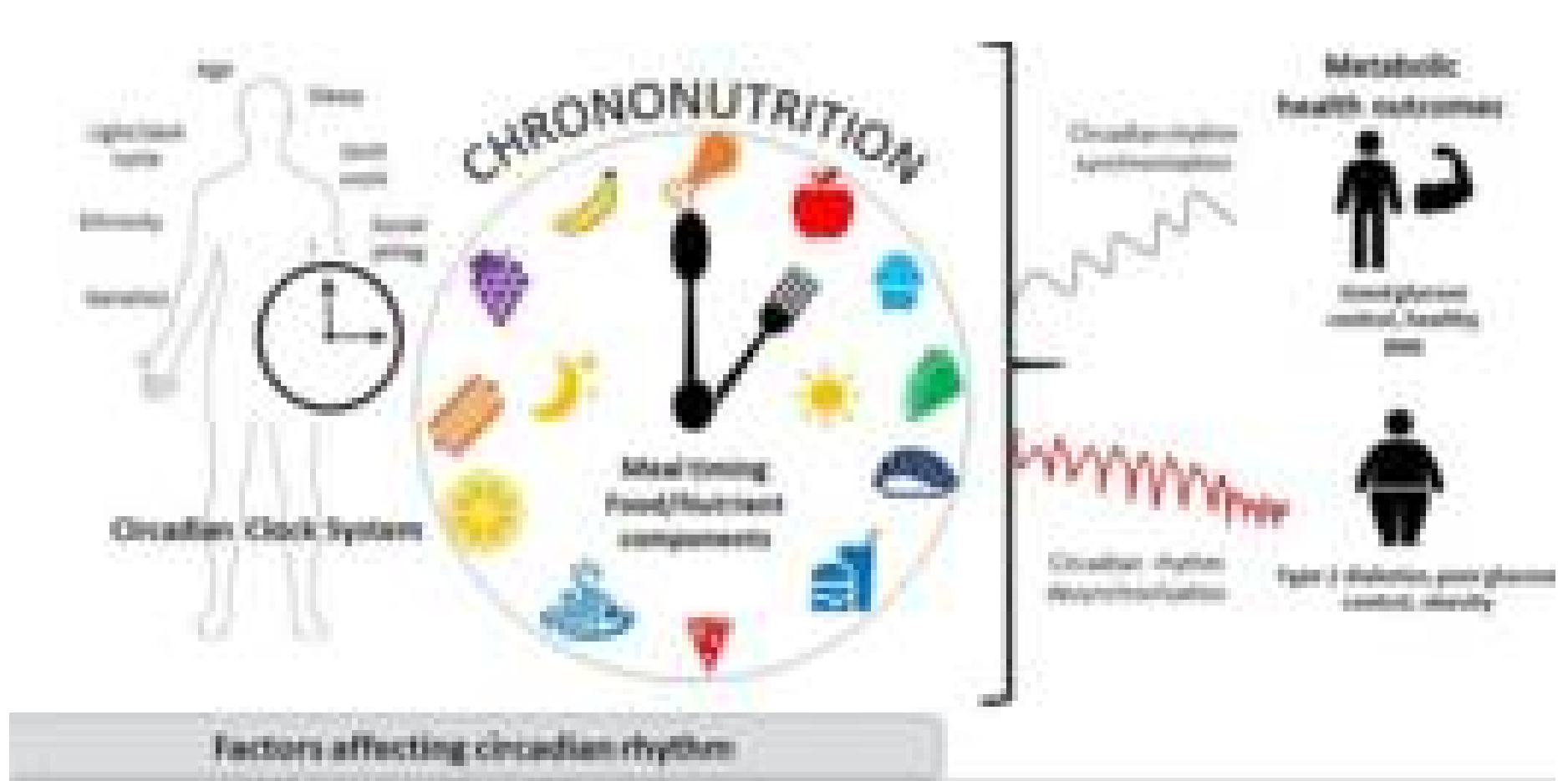


Fig. 1: A schematic representation outlining the factors affecting the circadian clock system. Meal timing and dietary components (chrononutrition) play an important role in regulating circadian clocks, to enhance metabolic health and reduce the risk of type 2 diabetes.

Henry CJ, Kaur B, Quek RYC. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr Diabetes*. 2020;10(1):6. Published 2020 Feb 19. doi:10.1038/s41387-020-0109-6

Le interruzioni circadiane croniche dovute a uno stile di vita irregolare, o al lavoro a turni, compromettono la salute e aumentano il rischio di diverse malattie croniche associate all'invecchiamento

(Castanon-Cervantes et al., 2010; Maywood et al., 2006; Qian and Scheer, 2016; Scheer et al., 2009).

Al contrario, mantenere un ritmo di restrizione giornaliera definita, come nell'alimentazione a tempo limitato (*TRF*),

è in grado di prevenire, o attenuare, molte di queste malattie croniche

(Chaix et al., 2014)





La crononutrizione: evidenze cliniche

L'esposizione alla luce poco intensa durante i turni di lavoro notturno inibisce i meccanismi di adattamento di questi soggetti al nuovo orario, anche dopo anni.

Ciò comporta una netta *restrizione del sonno e deficit di secrezione di melatonina, la quale diminuisce gli stimoli inibitori dell'aumento dei livelli di cortisolo durante le ore notturne.*

Entrambi questi fenomeni sono associati ad un aumento del rischio di diabete di tipo 2, di resistenza all'insulina e di obesità.

Eckel, R.H. et al., 2015. Morning circadian misalignment during short sleep duration impacts insulin sensitivity. *Current Biology*; CB 25(22):3004-3010.
Spiegel K et al. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2005 Nov;99(5):2008-19.
Zvonic S et al. Circadian rhythms and the regulation of metabolic tissue function and energy homeostasis. *Obesity*. 2007 Mar;15(3):539-43.
Boivin DB, James FO. Circadian adaptation to night-shift work by judicious light and darkness exposure. *J Biol Rhythms*. 2002 Dec;17(6):556-67.



La crononutrizione: evidenze cliniche



La luce e la durata del sonno influenzano la resistenza insulinica ma anche la regolazione dell'appetito e l'assunzione di cibo (influenzando sia la grelina che la leptina).

La restrizione del sonno può indurre un aumento della fame al risveglio ed è associato ad un aumento dell'intake calorico giornaliero, del BMI, del rischio di obesità e di diabete di tipo 2.

Spiegel K et al. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 2005 Nov;99(5):2008-19.

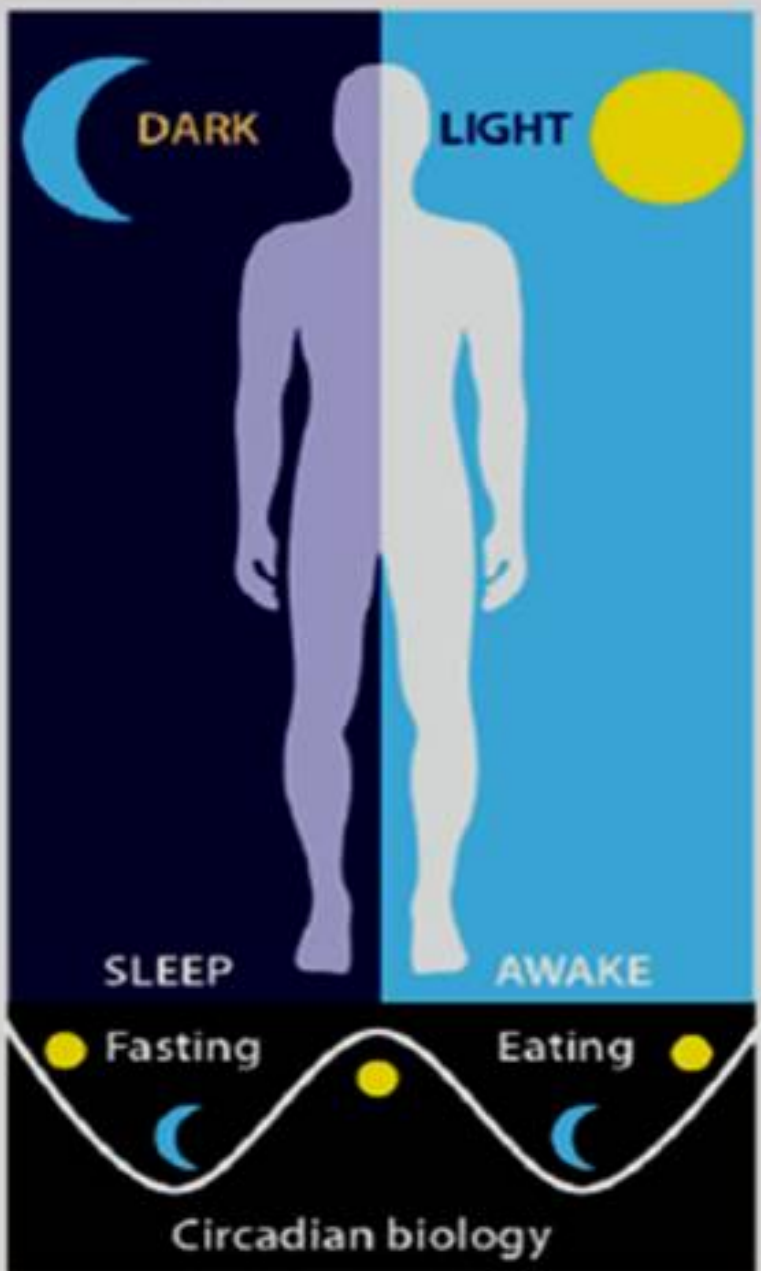
Lauderdale DS et al. Cross-sectional and longitudinal associations between objectively measured sleep duration and body mass index: the CARDIA Sleep Study. *Am J Epidemiol.* 2009 Oct;170(7):805-13.

Taheri S et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004 Dec;1(3):e62.

The Big Breakfast Study: Chrono-nutrition influence on energy expenditure and bodyweight

Ruddick-Collins LC, et al. Nutr Bull. 2018 Jun;43(2):174-183.

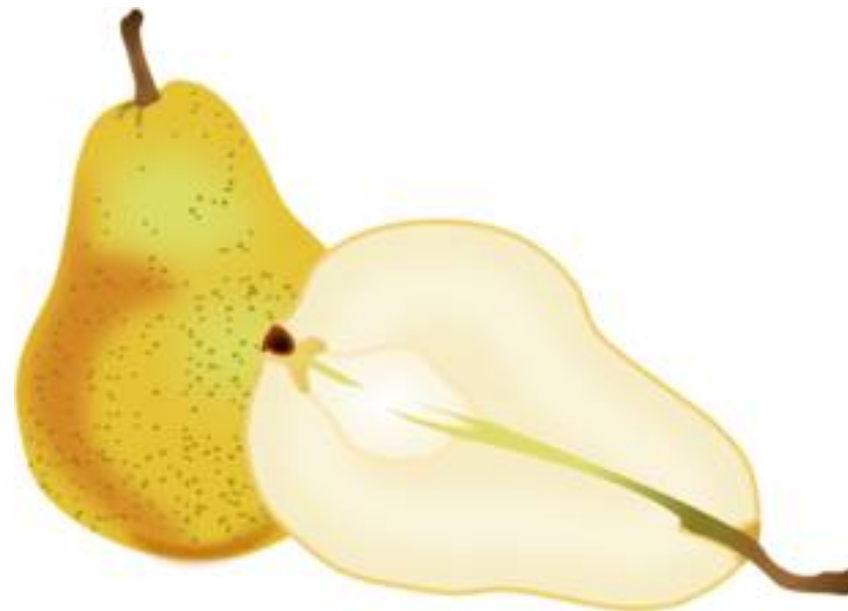
Early evidence supports morning-loaded energy distribution as a beneficial strategy for weight control. The *Big Breakfast Study* aims to explore the mechanistic basis for such findings and determine the contribution of the endogenous circadian system to energy expenditure and energy balance. This under-researched area of nutritional science may lead to innovative knowledge, which could pave new ways of addressing metabolic health and obesity via implementing dietary guidelines directed at meal timing.





La crononutrizione: evidenze cliniche

A recent meta-analysis of prospective studies reported the lowest risk of diabetes for **7–8 hours per day of sleep** and an increased risk by 9% for each 1-h shorter sleep duration [63].



Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.* 2017;15(1):131. Published 2017 Jul 19. doi:10.1186/s12916-017-0901-x



La crononutrizione: studi clinici

Soggetti associati a regimi dietetici caratterizzati dal consumo del pasto principale della giornata in orario serale (**late eaters**) hanno *maggiori livelli di insulinemia, un'alterata tolleranza al glucosio, un profilo del cortisolo alterato e una tendenza alla resistenza al calo ponderale* rispetto a coloro che consumano il pasto principale nella mattinata (**early eaters**).



Wan R, Ahmet I, Brown M, Cheng A, Kamimura N, Talan M, et al. Cardioprotective effect of intermittent fasting is associated with an elevation of adiponectin levels in rats. *J Nutr Biochem.* 2010;21:413–7. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.01.020>.

Mazaki-Tovi S, Kanety H, Sivan E. Adiponectin and human pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2005;5:278–81.



La crononutrizione: studi clinici

Le prove attuali suggeriscono che *l'ora del giorno in cui viene consumato un pasto può influire sul controllo glicemico*. È evidente dalla letteratura che *la risposta glicemica postprandiale è più alta ai pasti notturni rispetto al mattino negli individui sani*.

Uno studio ha riportato che quando la maggior parte del fabbisogno calorico della giornata veniva consumato a cena, vi è un'incidenza di diabete 2 volte maggiore nei più anziani.

Ancora, da un secondo studio recente sembra che anche in soggetti affetti da sindrome metabolica in sovrappeso o obesi mangiare più calorie a colazione (nel contesto di una dieta comunque bilanciata) comporta una riduzione della glicemia e dell'insulina a digiuno.

Henry CJ, Kaur B, Quek RYC. Chrononutrition in the management of diabetes. Nutr Diabetes. 2020;10(1):6. Published 2020 Feb 19. doi:10.1038/s41387-020-0109-6



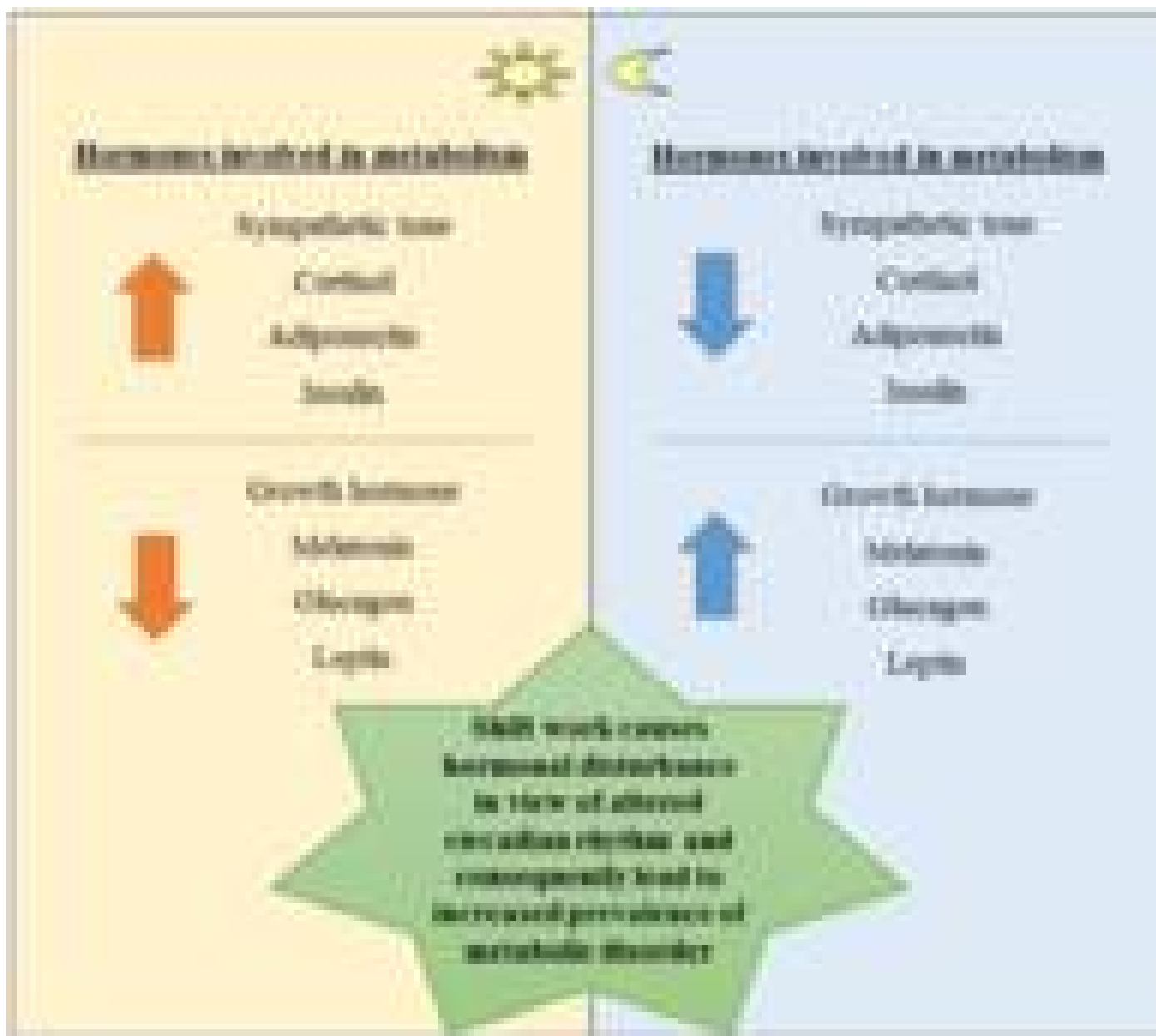
La crononutrizione: studi clinici

Studi epidemiologici hanno dimostrato che prediligere di consumare pasti ricchi di carboidrati e con meno grassi all'inizio della giornata, ha benefici protettivi contro lo sviluppo del diabete.

Collettivamente gli studi hanno dimostrato che consumare un pasto a basso indice glicemico, indipendentemente dalle dimensioni del pasto, migliora la risposta glicemica al mattino ma ha un impatto minimo di notte.



Henry CJ, Kaur B, Quek RYC. Chrononutrition in the management of diabetes. Nutr Diabetes. 2020;10(1):6. Published 2020 Feb 19. doi:10.1038/s41387-020-0109-6



Mohd Azmi NAS, Juliana N, Mohd Fahmi Teng NI, Azmani S, Das S, Effendy N. Consequences of Circadian Disruption in Shift Workers on Chrononutrition and their Psychosocial Well-Being. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6):2043. Published 2020 Mar 19. doi:10.3390/ijerph17062043

SINDROME METABOLICA COME MODELLO DI CRONODISTRUZIONE

2.4. Disrupted Clock Genes Expression in Type 2 Diabetes

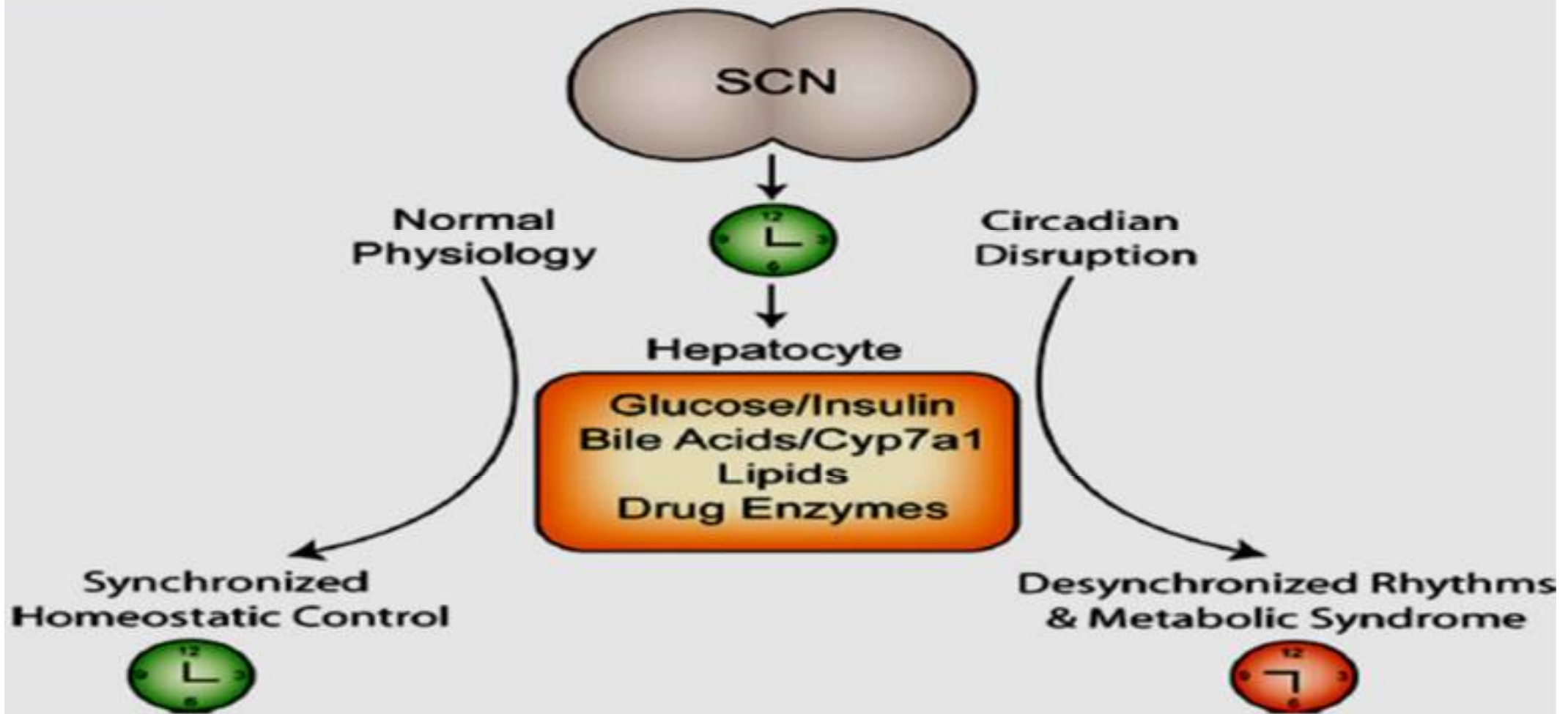
Asynchrony of clock gene expression is essential in the pathophysiology of obesity, metabolic syndrome, and T2D [34,71,72]. It is also associated with circadian misalignment of meal timing or sleeping hours like in shift-workers [34,71,72]. Disrupted clock gene expression is associated with reduced and delayed β -cell response, insulin resistance, and a low rate of β -cell replication [12,27,37,55]. Deficient BMAL1 and CRY2 expression in T2D is associated with PPHG and higher HbA1c levels [15,36,43,54].



Meal composition



Il ripristino dei ritmi degli orologi circadiani, attraverso la luce, l'alimentazione o il farmaco, apre un nuovo target nella terapia anti-aging e giustifica ulteriori studi sull'interazione tra diete, CLOCKS e longevità.





Damiano Galimberti
Giovanni Battista Gidaro
Vittorio Calabrese
Alessandro Gelli
Stefano Govoni

Nutrigenomica ed epigenetica

Dalla biologia alla clinica

Serie editoriale di
Federico Luzzi
Luca Bernabini
Claudio Gentile
Giovanni Minetti

GB GIDARO 2018 ©

Capitolo 12

Cronobiologia e crononutrizione



A.M.I.A. 

ASSOCIAZIONE MEDICI ITALIANI ANTI-AGING

GRAZIE

 www.damianogalimberty.it
e-mail: damiano.galimberty@gmail.com



Anti-Aging