

# Nutraceutica e terza età

*Il processo d'invecchiamento deriva dall'interazione individuo-ambiente: diversi fattori possono rallentare o accelerare il calo età-correlato determinando il numero di anni vissuti in disabilità. Con la nutrizione si può agire sia in prevenzione sia nel controllo di molte patologie legate all'invecchiamento*

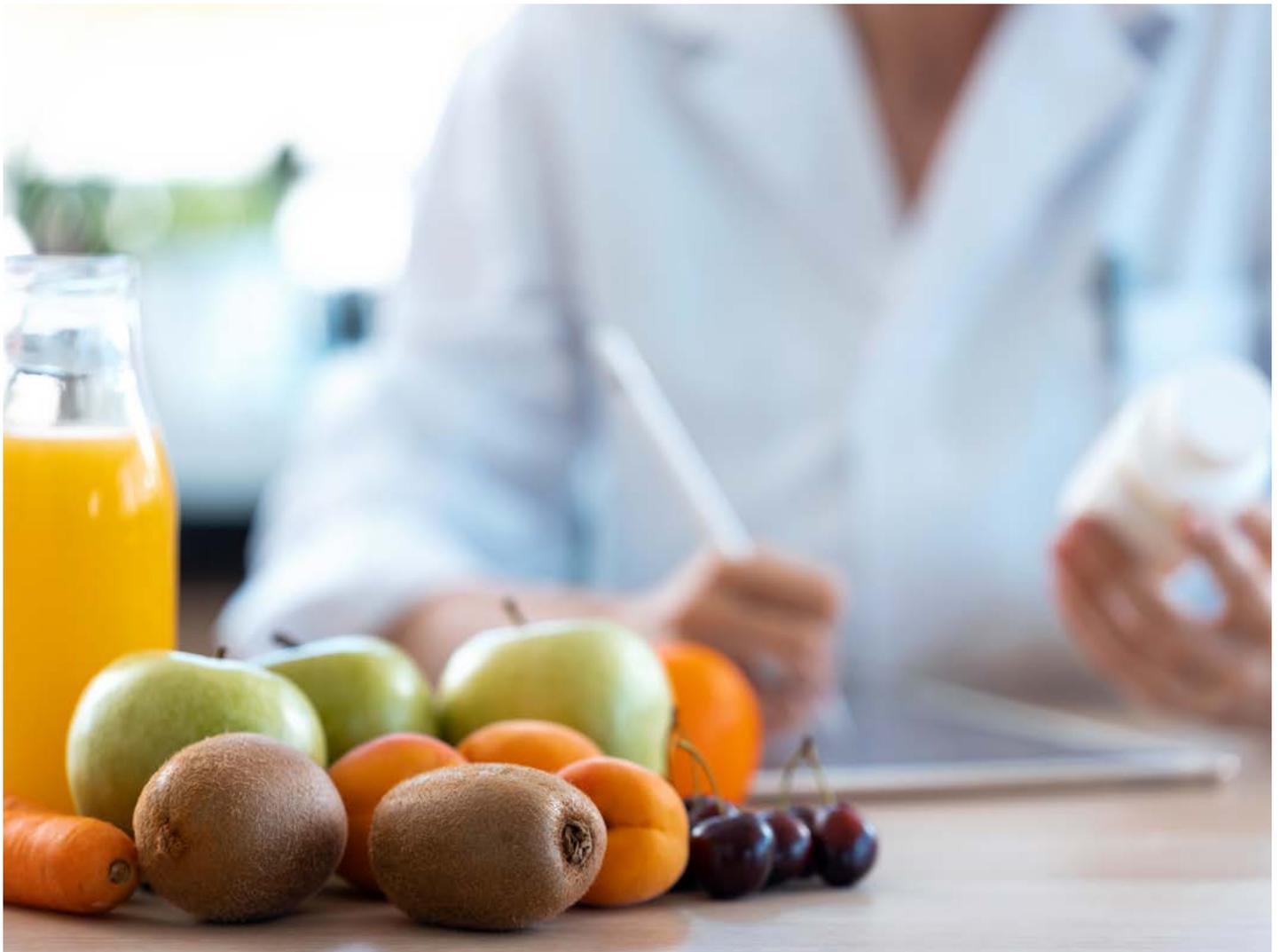
**A**nche se esiste un'influenza "genetica" sull'invecchiamento, oggi si ritiene che il processo sia influenzato da fattori ambientali e dallo stile di vita, in grado di incidere negativamente su crescita e sviluppo, scatenare malattie croniche e accelerare l'invecchiamento attraverso processi chiave quali Ossidazione, Metilazione, Infiammazione e Glicazione.

## Ossidazione

All'avanzare dell'età si determinano alterazioni crescenti dello stato redox (coinvolto nella trasduzione del segnale

cellulare e nella risposta infiammatoria) che comporta un eccesso di radicali liberi, con cambiamenti metabolici ed energetici che influiscono su tutti i meccanismi cellulari. La prima difesa contro il danno da radicali è endogena ed è rappresentata da sistemi proteici di difesa (enzimi, metalloproteine); la seconda è costituita da composti antiossidanti non proteici, capaci di inattivare i radicali già formati, rallentarne e/o bloccarne la formazione in eccesso e le successive reazioni. Secondo la "Teoria del Network" (1989) che associa dati di studi di biologia cellulare e molecolare con le teorie evuzionistiche sull'invecchiamento degli anni '70, l'invecchiamento è controllato da un network di meccanismi di difesa

cellulari, dove l'ossido nitrico (NO) ha un ruolo cruciale: la sua produzione controllata assicura il rispetto di condizioni omeostatiche in molti apparati e tessuti, mentre una produzione in eccesso comporta danno tissutale e morte cellulare. In quest'ambito può essere utile l'arginina, precursore naturale di NO, la cui somministrazione è associata al rilassamento della muscolatura liscia dei vasi sanguigni. L'arginina è contenuta in alcuni alimenti (albume, noci, farina di soia, legumi, pesce ecc.); anche il tè verde (bevanda e integratore) può ridurre il processo di formazione di radicali liberi sugli epatociti, inibendo l'effetto carcinogenetico indotto dal danno ossidativo sul DNA epatico



e migliorando il metabolismo lipidico, riducendo l'assorbimento intestinale dei grassi. Per ridurre l'ossidazione, occorre inoltre limitare l'introito di cibi processati e/o con grassi industriali, che determinano un aumento di radicali liberi nell'organismo.

### Metilazione

La ricerca recente suggerisce che i fattori di invecchiamento hanno una radice comune nella perdita graduale di gruppi metilici dal DNA; stress ossidativo, tossine ambientali, carenze vitaminiche e/o di nutrienti sembrano accelerare tale perdita. Il marcatore chimico del sangue per il danno alla metilazione del DNA è l'aumento dell'omocisteina e alti livelli accelerano anche l'accorciamento dei telomeri. Abbassare i livelli ematici di omocisteina ha il doppio effetto di preservare – e anche aumentare – la metilazione del DNA e di mantenere la lunghezza dei telomeri. Si può intervenire assumendo alimenti ricchi di folati (legumi, spinaci, broccoli, avocado, uova, asparagi) e in particolare la barbabietola, contenente trimetilglicina (betaina) che elargisce un gruppo metilico all'omocisteina e incrementa la produzione di Sadenosilmetionina (SAME) e contiene ottimi nitrati che inducono rilassamento e vasodilatazione endoteliale, con aumento del flusso sanguigno.

### Inflammation e inflamm/aging

Tra le cause dell'inflamm/aging ci sono l'alimentazione e lo stress; quest'ultimo ha un ruolo riconosciuto e interattivo tra infiammazione e insorgenza del disturbo di depressione maggiore.

La dieta - tra i fattori ambientali di maggiore impatto sui livelli dei marker infiammatori - se ricca in vitamine, minerali, fibre, antiossidanti, folati, flavonoidi e acidi grassi  $\Omega$ -3 e povera in acidi grassi trans e colesterolo correla in modo inversamente proporzionale a elevati livelli di PCR IL6-18 TNF $\alpha$  ed è proporzionale ai livelli di adiponectina. In particolare gli acidi grassi  $\Omega$ -3 a catena lunga (EPA e DHA) presenti nel sito dell'infiammazione hanno dimostrato una attività "resolvinica" nei processi infiammatori, poiché sono convertiti enzimaticamente in sostanze quali resolvine, maresine e protectine specializzate nella risoluzione dell'infiammazione stessa. Fonti naturali di omega-3 sono semi e olio di lino, pesce, noci, spinaci, legumi; le alghe verdi-azzurre contengono DHA.

Anche l'olio EVO è un'ottima fonte di acidi grassi e sostanze antinfiammatorie: l'oleocantale in esso contenuto è un potente inibitore di COX-1 e COX-2, enzimi coinvolti nella risposta infiammatoria e bersaglio dei FANS (aspirina, acetaminofene ecc.). Tutti i polifenoli (gruppo biochimico

ampiamente diffuso nei vegetali, fruibili sia come alimento che come supplementazione) contrastano il processo di inflamm/aging.

### Glicazione

In questa reazione chimica non enzimatica le molecole di zucchero reagiscono con proteine, lipidi e DNA dando luogo a prodotti di glicazione. La dieta è la prima fonte di AGE (prodotti della glicazione avanzata) consistenti in proteine o lipidi modificati: le "tossine" introdotte con i cibi si sommano a quelle interne, favorendo ulteriormente la glicazione in un effetto domino che le porta ad accumularsi nei tessuti. Moltissimi cibi contengono AGE, che aumentano con la lavorazione, metodi di cottura di frequente uso o dolcificanti artificiali. In questo senso l'effetto protettivo dei glucidi non disponibili (fibre) è riconducibile a una riduzione del tempo di transito intestinale del cibo; inoltre attivano la flora intestinale. La recente ricerca sul microbiota intestinale ne ha dimostrato il coinvolgimento anche nello sviluppo e progressione di disturbi cardiovascolari (CVD): il Trimetil-N-ossido (TMAO), metabolita prodotto dalla flora batterica a partire da coline e fosfatidilcoline, è stato associato alla progressione di lesioni aterosclerotiche: diminuirne quindi

la sintesi agendo ad esempio sui ceppi batterici produttori sembrerebbe una valida strategia. *Lactobacillus plantarum* ZDY04 ed *Enterobacter aerogenes* ZDY01 hanno dimostrato, ad esempio, di ridurre molto i livelli di TMAO associati a colina e i livelli di TMAO sierici in vivo. Il resveratrolo ha dimostrato di ridurre i livelli di TMAO aumentando la produzione di acidi biliari e rimodellando il microbiota, oltre ad essere un attivatore di sirtuine con effetto anti-aging in modelli animali di dieta ipercalorica. La berberina, estratta da *Berberis vulgaris*, riduce la resistenza all'insulina, aumenta il metabolismo del glucosio nelle cellule (glicolisi) nonché l'attività dell'AMPK causando un aumento dal 20 al 30% della durata di vita. Riduce poi l'immagazzinamento dei grassi a livello viscerale, aumenta la sensibilità all'insulina, riduce colesterolo e trigliceridi, sopprime l'infiammazione cronica e attiva l'enzima SIRT1 (così come agisce il resveratrolo) e il gene P53 (soppressore tumorale). In conclusione il "modello" più adatto per un invecchiamento favorevole sembra quello della *MediterrAsian diet*.

Rosaria Ferreri

Referente scientifico Struttura Regionale per la medicina integrata nel percorso ospedaliero AUSL Toscana sud est

## Bibliografia

- Libertini G. Prospects of a Longer Life Span beyond the Beneficial Effects of a Healthy Lifestyle, Ch. 4 in *Handbook on Longevity: Genetics, Diet & Disease*, Nova Science Publishers Inc., New York, 2009.
- Di Massimo C., Scarpelli P., Di Lorenzo N., et al. Impaired plasma nitric oxide availability and extracellular superoxide dismutase activity in health humans with advancing age. *Life Sciences*, 78(11):1163-7,2006.
- Sezgin Z et al. Alzheimer's disease and epigenetic diet. *Neurochem Int*. 2014 Dec;78:105-16.
- Liao Y.F., Wang B.J., Cheng H.T., et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and interferon-gamma stimulate gamma-secretase-mediated cleavage of amyloid precursor protein through a JNK-dependent MAPK pathway. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: pp. 49523-49532
- Chen X., Zhang H., Ren S., Ding Yet al. Gut microbiota and microbiota-derived metabolites in cardiovascular diseases. *Chinese Medical Journal* 136(19):p 2269-2284, October 5, 2023.
- Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol* Jul 1999;277(1 Pt 1):E1-10.
- Viollet B, Mounier R, Leclerc J, Yazigi A, Foretz M, Andreelli F. Targeting AMP-activated protein kinase as a novel therapeutic approach for the treatment of metabolic disorders. *Diabetes Metab* Dec 2007;33(6):395-402.