

RESTRIZIONE CALORICA E SIRTUINE: IL RUOLO ANTIAGING DEL RESVERATROLO

Per spiegare i meccanismi biologici dell'invecchiamento fisiologico e ottenere una maggiore aspettativa di vita sono state formulate numerose ipotesi e sono stati condotti numerosi studi in diversi organismi, dai batteri all'uomo. Tra i diversi approcci di ricerca e interventi antiaging, la riduzione dell'*intake* calorico rimane la via più accreditata. Il regime restrittivo implica una riduzione del 30-40% rispetto all'assunzione considerata "normale" per la specie in questione (Ingram, Zhu et al., 2006).

Studi in numerose specie (lieviti, elminti, mammiferi) hanno mostrato che la restrizione calorica (CR) può ridurre l'incidenza e rallentare l'insorgenza di patologie legate all'età (malattie cardiovascolari e neurodegenerative), migliorare la resistenza allo stress e decelerare il declino funzionale e anche aumentare il *lifespan* (Everitt, Roth, 2005). L'efficacia di tale approccio è documentata da una letteratura piuttosto corposa. La ricerca è ora finalizzata a stabilire se tale intervento nutrizionale sia rilevante anche ai fini dell'invecchiamento dell'uomo.

L'isola giapponese di Okinawa da tempo affascina gli studiosi coinvolti nella ricerca antiaging. Tra i suoi abitanti, vi è un inusuale alto numero di centenari, poco soggetti a morte da malattie come cancro e infarto. Alcuni suggeriscono che il segreto di questi isolani risieda nella loro dieta frugale. Uno studio condotto nel 1978 su abitanti di Okinawa ha mostrato che l'*intake* energetico tra gli adulti era circa pari al 80% della media dei giapponesi. Alcuni Autori ipotizzano che la restrizione calorica possa essere uno dei fattori responsabili della più lunga vita degli abitanti di Okinawa (Willcox et al., 2006).

Altri fattori potrebbero contribuire alla loro eccezionale longevità: fattori genetici, alto contenuto di antiossidanti nella dieta (verdure a foglia verde, patate dolci e soia come proteina principale, supplementata da basse quantità di carne e pesce).

Effetti fisiologici della restrizione calorica (CR)

La riduzione dell'*intake* calorico evoca numerosi cambiamenti ormonali: in generale si osserva un calo dei livelli insulinici e nell'attività della tiroide e dell'asse gonadotropo e somatotropo, mentre quella dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene risulta stimolata. Inoltre, CR altera vari parametri fisiologici: in risposta al deficit energetico, nell'animale da laboratorio si osserva una diminuzione significativa della massa adiposa, della temperatura corporea e della pressione sistolica e diastolica (Roth, Lane et al. 2005). La CR altera l'espressione genica e favorisce l'espressione di geni coinvolti nella riparazione cellulare, nel turnover e sintesi proteica, nella resistenza allo stress e nel metabolismo del glucosio. Numerosi geni implicati nei meccanismi di stress ossidativo e nell'infiammazione risultano downregolati (Ingram, Anson et al., 2004). In sintesi, il declino delle funzioni cellulari associato all'invecchiamento è attenuato dalla CR (Dirks e Leeuwenburg, 2006).

I già citati abitanti dell'isola di Okinawa mostrano in effetti il fenotipo caratteristico della restrizione calorica.

Meccanismi della CR

Negli ultimi settant'anni sono state elaborate almeno dieci plausibili teorie per spiegare gli effetti della restrizione calorica, ma i meccanismi biologici da essa indotti sono troppo complessi per essere descritti da singole ipotesi (Sinclair, 2005).

Originariamente si pensava che CR estendesse il *lifespan* rallentando la crescita e lo sviluppo dell'animale.

Anche se numerosi studi hanno mostrato che animali in CR hanno velocità metaboliche uguali o superiori dopo un calo iniziale nelle prime sei settimane di dieta, una delle possibili prime ipotesi meccanicistiche della CR era quella della riduzione della velocità metabolica.

Tra le ipotesi più recenti, quella della cascata dei glucocorticoidi, che afferma che tali ormoni, che giocano un ruolo essenziale nella risposta allo stress, siano causa di invecchiamento e che quindi la restrizione calorica operi attenuandone le vie di sintesi.

Importante è il rapporto tra CR e obesità: sia nell'animale da laboratorio che nell'uomo, un'elevata massa grassa è causa di maggiore morbilità e mortalità, attribuibili a diversi fattori patologici, tra cui l'insulino-resistenza (Barzilai e Gabriely, 2001). Le cellule adipose secernono fattori umorali (peptidi, citochine i.e. TNF- α , fattori del complemento) che sembrano promuovere l'invecchiamento e le patologie ad esso legate, quando in eccesso. La marcata riduzione della massa grassa è la principale espressione fenotipica della CR negli animali. La riduzione di massa grassa induce una riduzione dell'insulino-resistenza periferica ed epatica. Tuttavia non esiste ancora sufficiente evidenza per supportare il fatto che sia il ridotto contenuto di grasso a estendere il *lifespan* massimo negli animali in restrizione calorica.

Tra gli altri meccanismi di CR, un ridotto stress ossidativo, un'attenuazione della perdita cellulare e un rallentamento del declino del turnover proteico legato all'età. Inoltre, gli animali in restrizione calorica mostrano livelli di glucosio leggermente minori e livelli di insulina molto più bassi. La restrizione calorica altera i livelli di alcuni ormoni - ad esempio riduce l'IGF-1 (*insulin growth factor-1*) - e alcuni di questi cambiamenti ormonali sono associati a maggiore longevità.

Ma l'ipotesi che meglio spiega gli effetti di CR e che assomma tutte le precedenti è l'ipotesi dell'*Hormesis*, che afferma che la restrizione calorica induce un leggero stress che provoca una risposta di sopravvivenza nell'organismo, che si rafforza nei confronti delle avversità mediante cambiamenti metabolici, riuscendo così a contrastare le cause di invecchiamento.

Solo venti anni fa pochi ricercatori sospettavano l'esistenza di singoli geni che potessero regolare il *lifespan*, in virtù del fatto che l'invecchiamento è un processo incredibilmente complesso che coinvolge numerosi tessuti e sistemi, influenzato da migliaia di geni.

Tra i geni che possono estendere la lunghezza della vita, quelli coinvolti nei segnali insulinici e nella resistenza allo stress. In questa sede ci focalizziamo sulla famiglia delle sirtuine.

La famiglia delle sirtuine

Una famiglia di enzimi recentemente individuati è quella delle sirtuine, enzimi deacetilasi NAD dipendenti coinvolti nel silenziamento genico (Denu, 2005).

Il gene Sir2 (*Silent information regulator 2*), da cui deriva il nome dell'intera famiglia, è stato uno dei primi geni della longevità ad essere identificato negli organismi inferiori (elminti, come il nematode *C. elegans* e moscerini). Varie specie, dai lieviti all'uomo, esprimono varianti di questo gene, la cui attivazione estende l'aspettativa di vita.

Nei mammiferi sono stati identificati sette geni appartenenti a questa famiglia (SIRT1-7). In particolare, il gene omologo a Sir2 è il SIRT1 (*Sir2 homolog 1*). Esso codifica per la proteina Sirt1, in grado di deacetilare proteine nucleari e citoplasmatiche che controllano processi cellulari critici, come l'apoptosi e il metabolismo. SIRT1 regola la produzione di insulina e glucosio, il metabolismo lipidico e la sopravvivenza cellulare, da cui la speculazione che le sirtuine possano mediare gli effetti della restrizione calorica nei mammiferi (Cohen, Miller et al., 2004).

Dunque, il potenziale ruolo antiaging del gene Sir2, identificato per i lieviti, sembra essere valido anche per i mammiferi con meccanismi più complessi che coinvolgono un ricco pattern proteico, tra cui anche p53 e vari enzimi implicati nei meccanismi di riparazione cellulare. Dunque, la restrizione calorica promuove la sopravvivenza cellulare mediante induzione della deacetilasi Sirt1.

Caloric restriction mimetics

Anche se fosse certo che l'uomo potesse beneficiare degli effetti antiaging della restrizione calorica, l'adozione di un regime dietetico di durata cronica non sarebbe un approccio fattibile. I ricercatori si dedicano dunque da tempo a studi che permettano di individuare molecole che possano mimare gli effetti della restrizione calorica. Tra i composti da tempo noti, il 2-deossiglucosio (2DG), un analogo sintetico del glucosio che inibisce l'enzima glicolitico fosfoesoso isomerasi. Nel ratto,

questa molecola è in grado di riprodurre importanti indici fisiologici del fenotipo CR senza ridurre significativamente l'apporto calorico (Roth, Lane et al., 2005). Sfortunatamente, il composto mostra una certa tossicità per somministrazione cronica, anche se esiste un parziale disaccordo sul grado e sulla specie-specificità di tale effetto tossico. La metformina, un farmaco utilizzato nel trattamento del diabete tipo II, appartenente alla categoria delle biguanidi, induce un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi e un maggiore uptake cellulare del glucosio, oltre ad una riduzione della lipogenesi e della sintesi epatica di glucosio.

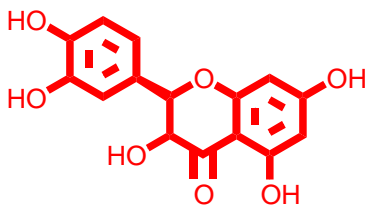
Studi recenti indicano che essa agisca attivando protein chinasi AMP dipendenti (chinasi AMPK) nelle cellule epatiche. La sicurezza a lungo termine delle biguanidi nell'uomo risulta però piuttosto dibattuta a causa del rischio di induzione di acidosi lattica. Nel complesso, questi dati indicano che potrebbe essere possibile mimare gli effetti della restrizione calorica nei mammiferi alterando il metabolismo di glucosio e insulina, anche se non si può escludere l'eventualità che un'interferenza con vie metaboliche normali nell'adulto sano possa non risultare mai completamente sicura.

Esiste tuttavia una nuova classe di mimetici di CR che risultano promettenti e privi di effetti tossici. Tali molecole non interagiscono direttamente con enzimi metabolici ma stimolano l'attività di geni regolatori di longevità.

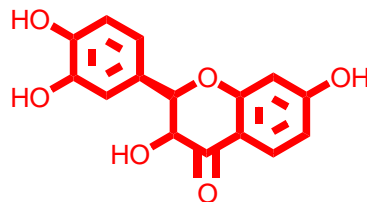
Alcuni di questi composti modulano l'attività delle sirtuine e vengono indicati come STACs: *sirtuin-activating compounds*.

Nuovi mimetici della restrizione calorica

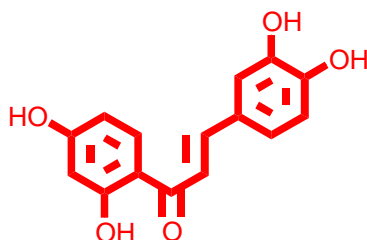
Nel 2003, il team di Sinclair ha descritto 18 molecole derivate da piante in grado di attivare le sirtuine nei lieviti e ne ha studiato gli effetti su SIRT1, l'omologo umano di Sir2. I flavoni quercetina e fisetina, gli stilbeni piceatannolo e resveratrolo e il calcone buteina stimolavano SIRT1 da 5 a 13 volte.



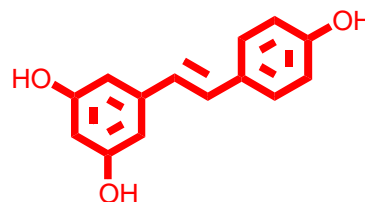
Quercetina



Fisetina



buteina



resveratrolo

La maggioranza di questi composti mostra un gruppo ossidrilico in meta sull'anello fenolico A, trans-orientato ad un anello B. Quando l'anello A non presenta un OH in meta (fisetina), un anello catecolico B è necessario per mantenere un'attività significativa. Un altro fattore importante per l'attività risulta essere la coplanarità tra gli anelli idrossilati A e B.

L'attivatore più potente risulta essere il **resveratrolo**, un composto sintetizzato da un gran numero di piante in risposta allo stress e presente in quantità apprezzabili nell'uva e nel vino rosso. Questa molecola è già nota per il suo ruolo protettivo nei confronti di numerose patologie, tra cui quelle cardiovascolari, neoplastiche e neurodegenerative.

Alcuni Autori hanno ipotizzato che le piante sintetizzino composti come il resveratrolo in risposta allo stress e restrizione di nutrienti, in maniera da attivare vie metaboliche che vedono coinvolte le sirtuine e che funghi e animali in simbiosi con le piante stimolino le proprie sirtuine utilizzando composti fenolici derivati dalle piante stesse.

Il resveratrolo e altri STACs attivano le sirtuine nel nematode *Caenorhabditis elegans* e nella *Drosophila melanogaster*, oltre che nel lievito *S. cerevisiae*

Uno studio apparso su Nature nel 2004 mostrava che la somministrazione di resveratrolo a questi organismi, oppure l'utilizzo di una dieta ristretta in calorie, estende la lunghezza della loro vita, ma solo se essi possiedono il gene Sir2 (Wood, Sinclair et al., 2004). In *S. cerevisiae*, il resveratrolo è in grado di aumentare il *lifespan* fino al 70% e non mostra alcun effetto sull'aspettativa di vita di un mutante privo di Sir2, e questo fa pensare che l'effetto sulla longevità sia dovuto ad una stimolazione diretta di Sir2.

Anche nell'animale da laboratorio il resveratrolo è in grado di aumentare il *lifespan* stimolando l'attività dell'enzima deacetilasiico NAD-dipendente Sirt1.

La maggior parte delle conoscenze attuali sugli effetti di CR si basa su modelli sperimentali (roditori). Per esplorarne gli effetti sugli altri mammiferi sono tuttora in corso studi su primati non umani. Anche se saranno necessarie diverse decadi prima che si possano discernere gli effetti della restrizione calorica condotta per tutta la lunghezza della vita sulla longevità, gli adattamenti fisiologici e biochimici osservati sino ad ora sono consistenti con gli adattamenti pro-longevità osservati nei roditori.

Per quanto riguarda altre malattie correlate all'invecchiamento, studi recenti hanno rivelato l'attività neuroprotettiva delle sirtuine. Il resveratrolo sembra promuovere la via non-amiloidogena della proteina precursore dell'amiloide, modulando la patogenesi della malattia di Alzheimer (Thimmappa e Anekonda, 2006).

Resveratrolo, obesità e diabete

Negli obesi le cellule adipose brune mostrano una scarsa attività mitocondriale; pertanto tutte le sostanze nutritive ingerite si trasformano in grasso corporeo. L'obesità è anche associata a insulino-resistenza e ridotta fosforilazione ossidativa.

Nei mammiferi, il gene SIRT1 modula l'attività di PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator*), un coattivatore di recettori nucleari ormonali che promuove la biogenesi mitocondriale nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo bruno. Due nuovi studi condotti dal gruppo di ricercatori guidati da Auwerx (Lagouge et al., 2006) e Sinclair (Baur et al, 2006) dimostrano che il resveratrolo migliora il bilancio energetico, aumentando la sensibilità all'insulina e aumenta la funzione mitocondriale nel topo stimolando la deacetilazione di PGC-1 α , mediata da Sirt1.

Queste osservazioni hanno implicazioni importanti per il trattamento dell'obesità, del diabete tipo II e possibilmente per altre patologie associate all'invecchiamento.

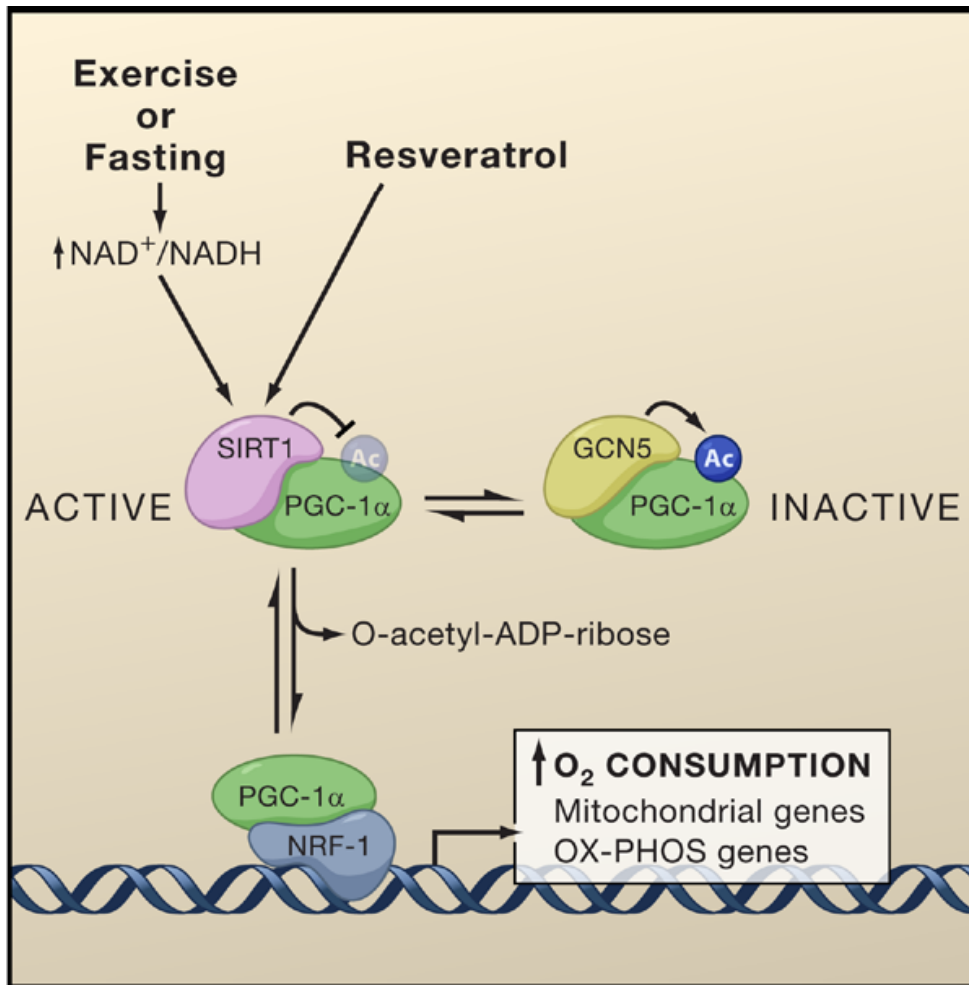


Figura tratta da: Hoi Koo S. e Montminy M., In vino veritas: A tale of Two Sirts?, *Cell* 127: 1091-93, 2006

In condizioni basali PGC-1 α risulta inattivo; un aumento dei livelli di NAD in condizioni di digiuno o restrizione calorica o in risposta a esercizio fisico induce una deacetilazione Sirt-1 mediata di PGC-1 α . La proteina deacetilata stimola alcuni geni coinvolti nella fosforilazione ossidativa, in parte funzionando da coattivatore del fattore respiratorio nucleare-1 (NRF-1). Nell'animale da laboratorio, il resveratrolo stimola anche l'attivazione di Sirt1 in presenza di una dieta ricca di grassi, aumentando l'affinità di Sirt1 per NAD^+ e per PGC-1 α acetilato (Hoi Koo e Montminy, 2006).

I due gruppi di studio citati hanno saggiato questa idea in topi nutriti con dieta ad alto contenuto di grassi, che promuove l'insulino resistenza ed entrambi i gruppi hanno rilevato effetti benefici del resveratrolo sui livelli circolanti di glucosio e insulina, ma con meccanismi diversi.

I giovani animali trattati dal gruppo di Auwerx per 15 giorni risultavano protetti dall'obesità; i livelli di tessuto adiposo risultavano significativamente ridotti in parte a causa dell'aumentato consumo di grassi nel tessuto adiposo bruno arricchito in mitocondri. Il resveratrolo migliorava anche la funzione muscolare, aumentando l'espressione di geni coinvolti nella fosforilazione ossidativa. La temperatura corporea risultava più elevata nei topi trattati con resveratrolo.

Il gruppo di Sinclair evidenziava che un trattamento cronico (1 anno) con resveratrolo somministrato a topi meno giovani ad una dose pari a 1/10 di quella utilizzata da Auwerx (due dosi, medie 5,2 e 22,4 mg/Kg/d, simili a quelle ottenibili nell'uomo) non solo migliorava la sensibilità all'insulina, ma aumentava l'aspettativa di vita in topi nutriti con una dieta ricca di grassi. Al contrario di Auwerx, non si osservavano effetti sull'aumento di peso, sull'adiposità o temperatura corporea ma il resveratrolo migliorava il metabolismo glucidico e lipidico a livello epatico e preveniva lo sviluppo di steatosi epatica, spesso associata a obesità e resistenza insulinica.

Entrambi gli studi mettevano in evidenza un aumento di PGC-1 α attivo nel fegato e un abbassamento dei livelli glucosio in seguito a somministrazione di resveratrolo. Si postulava un'attivazione della chinasi AMPK, un regolatore metabolico che promuove la sensibilità all'insulina e l'ossidazione degli acidi grassi, un potente inibitore della gluconeogenesi. Nei regimi di CR si verifica un'attivazione cronica di AMPK, e questa sembra essere una strategia di longevità per mammiferi.

Ci si potrebbe chiedere perché Auwerx osservasse una diminuzione del peso corporeo e un miglioramento della funzione muscolare che non venivano invece osservati da Sinclair.

Le differenze tra i due studi si possono spiegare tenendo conto del fatto che:

- la dose più elevata (usata da Auwerx) risultava sufficiente a stimolare l'attivazione di Sirt1 nel muscolo e nel tessuto adiposo bruno, a differenza delle dosi minori usate da Sinclair, tenendo presente che il resveratrolo è velocemente glucuronidato e inattivato quando viene somministrato per via orale.

- Risultava importante l'età dell'animale, in virtù del fatto che nei roditori la quantità di tessuto adiposo declina con l'età e si verificano alterazioni nel suo funzionamento.

Gli studi citati evidenziavano che piccole dosi di resveratrolo possono ridurre molte delle conseguenze negative dell'eccessivo intake calorico, con un miglioramento nello stato di salute e nella sopravvivenza dell'animale da laboratorio.

Studi sull'uomo

Alcuni studi riguardanti la restrizione calorica sono stati condotti anche nell'uomo.

Tra gli studi a breve termine, un esperimento che ha suggerito effetti benefici sulla salute è stato condotto nella Biosfera 2, uno spazio ecologico chiuso nel deserto dell'Arizona. Nel 1991, 8 individui (4 donne e 4 uomini) sono entrati in tale spazio per 2 anni senza l'intenzione di seguire uno studio di CR. A causa di inaspettati problemi con la crescita del raccolto, l'intake calorico di questi individui risultò ridotto del 30% circa. Misurazioni fisiologiche e biochimiche furono condotte durante il periodo di permanenza e 18 mesi dopo l'uscita e il ritorno ad una dieta normale, osservando alterazioni biochimiche e fisiologiche simili a quelle osservate nei roditori e nei primati (Dirks e Leeuwenburg, 2006).

Numerosi nuovi studi a breve termine, sponsorizzati dal *National Institute on Aging*, sono stati recentemente iniziati in diverse università americane. Questi studi, noti come CALERIE, intendono saggiare, mediante diversi designs di restrizione calorica, gli effetti di tale regime sulla salute e sui biomarkers di longevità.

I risultati preliminari di uno studio CALERIE, condotto per 6 mesi su 48 individui soprappeso, non obesi, in restrizione calorica con o senza esercizio fisico suggeriscono che 2 biomarkers di longevità (i livelli circolanti di insulina a digiuno e la temperatura corporea) risultano diminuiti, a supporto della teoria secondo cui la velocità metabolica risulta diminuita al di sotto del livello aspettato in virtù della riduzione della massa metabolica (Heilbronn, De Jonge et al., 2006).

Sono stati anche condotti studi a lungo termine. Ad esempio, alcuni Autori hanno verificato che una restrizione calorica della durata di 3-15 anni (media 6 anni con intake pari a 1112-1958 Kcal/d) si mostrava altamente efficace nella riduzione del rischio di malattia aterosclerotica, modificando parametri biochimici, ormonali e metabolici, con una riduzione dei livelli plasmatici di glucosio e insulina e una diminuzione della pressione arteriosa, oltre ad un migliore profilo lipidico e una riduzione della proteina C-reattiva (Fontana, Meyer et al., 2004).

Una domanda chiave risulta essere la seguente: questi cambiamenti potrebbero portare ad un aumento dell'aspettativa di vita se continuati per periodi più lunghi? Uno studio di follow-up, il Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) è stato condotto per 25 anni su individui sani che mostravano tre biomarkers del fenotipo CR: bassi livelli di insulina, bassa temperatura corporea e un più lento declino dell'ormone diidroepiandrosterone solfato (DHEA-S). Tale studio ha rivelato una sopravvivenza più elevata degli individui coinvolti (Roth et al., 2002). Risultati simili sono stati osservati nell'Honolulu Heart Program cohort.

Solo un lungo studio epidemiologico prospettico di follow-up (36 anni) ha indagato la relazione tra intake calorico e longevità nell'uomo. Lo studio riporta una debole tendenza ad una minor mortalità per tutte le cause in Giapponesi-Americani sani non-fumatori in moderata CR (Willcox et al., 2004).

Tuttavia, per confermare questi risultati preliminari e per determinare se la CR possa attenuare l'invecchiamento nell'uomo sono necessari ulteriori studi di maggior durata, e alcuni sono già in corso.

Dobbiamo limitare l'intake calorico? Sì, ma attenzione!

Alcuni ricercatori nel campo dell'antiaging suggeriscono che sia improbabile che la massima aspettativa di vita dell'uomo possa essere estesa da singoli interventi come la restrizione calorica. E' stato pure detto che mentre gli effetti benefici di CR sulla aspettativa di vita potrebbero essere quasi universali, il beneficio per l'uomo sarebbe piccolo, anche adottando un regime di CR per lunghi periodi di tempo (Phelan and Rose, 2005). Questa affermazione deriva dall'osservazione delle complesse differenze tra specie, tra cui la quantità di energia preposta alla riproduzione, e il fatto che i meccanismi fisiologici che determinano la longevità non sono necessariamente gli stessi nelle varie specie.

Inoltre, esistono potenziali preoccupazioni per la salute, in particolare se CR è praticata in maniera scorretta (troppo severa!) o da soggetti a rischio (bambini, anziani o donne in gravidanza). Gli Autori citati sottolineano che individui in CR possono andare incontro a ipotensione (le cui cause non sono completamente chiare), perdita della libido, irregolarità mestruali (a causa dell'eccessiva perdita di grasso corporeo e del declino concomitante degli ormoni steroidei), infertilità femminile, osteoporosi (da bassi livelli di estrogeni), eccessiva sensibilità al freddo e debolezza. Si osserva anche una cicatrizzazione rallentata (a causa della ridotta biosintesi di collagene e minor proliferazione cellulare), e condizioni psicologiche come depressione, ansia e irritabilità. Dunque, uno stile di vita improntato alla restrizione calorica deve essere iniziato con estrema cautela e sotto stretta supervisione medica.

Conclusioni

La CR rappresenta la principale strategia per il mantenimento della salute, delle capacità funzionali e per ottenere un allungamento del *lifespan* nel roditore e possibilmente anche nei mammiferi. Il regime di CR utilizzato sperimentalmente non risulta però fattibile per l'uomo e i benefici sulla salute e sulla longevità sono numerosi, ma non senza potenziali effetti negativi.

Alternative al classico regime di CR sono in fase di valutazione. Dirks et al. hanno rilevato che una restrizione calorica dell'8% ha già effetti benefici su specifici biomarkers biochimici e infiammatori.

Lo sviluppo di mimetici della CR potrebbe rappresentare una pratica strategia anti-aging. Un candidato è il resveratrolo, anche se alcuni Autori sottolineano che la safety del resveratrolo nell'uomo alle alte dosi utilizzate in alcuni studi nel roditore non è nota, soprattutto nell'utilizzo cronico.

Una combinazione di sostanze ad attività mimetica, rispetto all'utilizzo di singole molecole, potrebbe rappresentare l'approccio più efficace, soprattutto in virtù del fatto che gli effetti anti-aging della CR coinvolgono numerose vie metaboliche.

Lo sviluppo di farmaci in grado di mimare gli effetti di CR sembra essere per molti ricercatori un obiettivo molto lontano, anche se non necessariamente irraggiungibile. Nel frattempo, possiamo sicuramente affermare che qualche sacrificio alimentare e l'assunzione di cibi ricchi dal punto di vista nutrizionale ma poveri in calorie (frutta, verdura, legumi) ha sicuramente dei benefici provati scientificamente.

“Hara hachi-bu” ovvero: “Mangia sino a quando sei quasi sazio” è uno dei consigli che le nonne diell'isola giapponese di Okinawa hanno dato per anni ai loro nipoti, e la scienza sembra provare ancora una volta che la saggezza degli anziani non tramonterà mai.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Barzilai N., Gabriely I., The role of fat depletion in the biological benefits of caloric restriction, *J. Nutr.* 131 (3): 903S-906S, 2001
- Baur J.A., Pearson K.J et al, *Nature* 444: 337-42, 2006
- Cohen H.J., Miller C. et al., Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase, *Science* 305: 390-92, 2004
- Denu J.M., The Sir2 family of protein deacetylases, *Current Opinion in Chemical Biology* 9:431-40, 2005
- Dirks A.J., Leeuwenburg C., Caloric restriction in humans: potential pitfalls and health concerns, *Mech. Ageing and Development* 127: 1-7, 2006
- Everitt AV, Roth GS et al., Caloric restriction versus drug therapy to delay the onset of aging diseases and extend life, *Age* 27: 39-48, 2005
- Fontana L., Meyer T.E. et al., Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans, *PNAS* 101 (17): 6659-63, 2004
- Heilbronn L.K., de Jonge L. et al., Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation and oxidative stress in overweight individuals: a randomised controlled trial, *JAMA* 295 (13): 1539-48, 2006
- Hoi Koo S. e Montminy M., In vino veritas: A tale of Two Sirts?, *Cell* 127: 1091-93, 2006
- Ingram D.K., Anson R.M., Development of calorie restriction mimetics as a prolongevity strategy, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1019: 412-423, 2004
- Ingram D.K., Zhu M. et al., Calorie restriction mimetics : an emerging research field, *Aging Cell* 5 : 97-108, 2006
- Lagouge M., Argmann C. et al., *Cell* 127: 1109-22, December 2006
- Roth G.S, Lane M.A. et al, Caloric Restriction Mimetics, the next phase, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1057: 365-71, 2005
- Phelan J.P, Rose M.R., Why dietary restriction substantially increases longevity in animal models but won't in humans, *Ageing Res. Rev.* 4: 339-50, 2005
- Roth G.S. et al., Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans, *Science* 297: 811, 2002
- Sinclair D.A., Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation, *Mechanism of Ageing and Development* 126: 987-1002, 2005
- Thimmappa S.A., Resveratrol- A boon for treating Alzheimer's disease?, *Brain Res. Rev.* 52: 316-26, 2006
- Willcox D.C., Willcox B.J. et al., Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawans?, *Biogerontology* 7: 173-77, 2006
- Willcox B.J. et al., How much should we eat? The association between energy intake and mortality in a 36-year follow-up study of Japanese American men, *J. Gerontol. Biol. Sci.* 59: 789-95, 2004
- Wood J.G, Sinclair D. et al., Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans, *Nature* 430, August 2005