

## Restrizione calorica, dieta mediterranea e longevità

*Leone Arsenio*

Direttore Scientifico Progress in Nutrition

La riduzione della mortalità umana e il conseguente allungamento della vita media è un fenomeno che non ha eguali nel mondo, perché è avvenuta a partire dal XX secolo e ha coinvolto solamente le ultime quattro delle circa 8000 generazioni di esseri umani (1-3). L'Italia, secondo i dati OCSE 2013, è ben posizionata in questa classifica, piazzandosi al quarto posto su base mondiale con circa 80 anni per gli uomini e 85 per le donne; dato sostanzialmente confermato dall'ISTAT nel 2016 (84,6 anni contro gli 80,1 del sesso maschile) (4). L'OMS aggiunge che nel 2015 la speranza di vita per i sessantenni è di ulteriori 23 anni per gli italiani e 27 anni per le italiane (5). Se l'Italia è ben posizionata per l'aspettativa di vita, non altrettanto bene figuriamo nella classifica circa l'aspettativa di vita in buona salute per i 65enni: secondo i dati Eurostat Database 2015, l'Italia ha una posizione tra quelle basse a livello europeo, con 7 anni senza disabilità per le donne e circa 8 anni per gli uomini (6). Secondo gli ultimi dati ISTAT, le donne, rispetto agli uomini, hanno maggiori limitazioni funzionali (7,1% contro il 3,8%): confinamento (3,4% contro 1,5%), limitazione nelle funzioni (4,5% contro il 2,3%), limitazioni nel movimento (3,5% contro 1,7%) limitazioni di vista, udito e parole (1,8% rispetto all'1,2%) e la depressione, infine, ha una prevalenza quasi doppia nelle donne (4). Il problema è dovuto al progressivo e concomitante aumento delle patologie cronic-degenerative. Tra queste, non spaventano tanto le due principali cause di morte (tumori e malattie cardiovascolari), che sono in calo, quanto soprattutto il rapido aumento delle demenze, dalle forme di declino cognitivo fino all'Alzheimer. La Fondazione BRF Onlus - Alzheimer rivela che attualmente ci sono circa 600mila malati in Italia, il che vuol dire altrettante famiglie con una cattiva qualità di vita.

Una durata della vita molto più lunga della media ha sicuramente una componente genetica, come confermato dal caso di Jeanne Calment, la persona più longeva mai vissuta della quale si abbiano documenti certi che ne attestino la data di nascita, scomparsa nel 1997 a 122 anni e 164 giorni, e ritratta mentre festeggiava il suo 117° compleanno, fumando e bevendo, quindi con uno stile di vita non impeccabile. 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 (7). È evidente, invece, che lo stile di vita influenzi l'invecchiamento: il fumo di sigaretta, l'obesità, 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 (8). Una serie di ricerche ha confermato il ruolo svolto dall'obesità sulle patologie metaboliche correlate e quindi sulla (9-15), anche se altri studi sembrano smentire o almeno ridimensionare questa correlazione (16-18). Uno studio molto recente, però, su oltre 2 milioni di adolescenti israeliani di leva, con 40 anni di follow-up, ha evidenziato che già un BMI a 17 anni tra 50 e 74 percentile dei normopeso, è associato con un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare (CV) e totale, confermando che il sovrappeso è strettamente associato alla mortalità CV nell'adulto (19).

Questo dato ha rilanciato l'idea che l'invecchiamento sia dovuto al mangiare troppo: la Restrizione Calorica (CR), ipotesi avanzata già nel 1995 da Eaken e Witten (20), che hanno ripreso studi degli anni 30 (21), favorirebbe la longevità e ostacolerebbe il declino. Un identico rapporto CR-longevità è emerso in espe-

rimenti di laboratorio su batteri, ragni, vermi, cani. Nel marzo del 2016 alcuni funzionari del Guinness dei Primati si sono recati ad Haifa, Israele, per fare visita ad un venditore di dolci in pensione, Ysrael Kristal, con lo scopo di dichiarare l'uomo, che aveva 112 anni e 178 giorni, l'individuo più vecchio nel mondo. Nel passato dell'uomo, era presente la permanenza per oltre 1 anno nei lager nazisti e proprio la fame di quel lungo periodo avrebbe favorito la sua eccezionale longevità. A sostenere l'applicabilità della tesi CR-longevità agli esseri umani è stato un gruppo di scienziati guidati dal geriatra dell'Ucla Roy Walford, autore del libro di grande successo "The 120-year diet". Questi nel 1991 si è auto-esiliato, insieme ad altri 7 soggetti, in una enorme bolla di vetro nel deserto dell'Arizona (Biosfera 2), costruita per studiare le possibilità di sopravvivenza sul pianeta Marte, vivendo per due anni in un ecosistema autosufficiente che produceva il minimo indispensabile per sopravvivere. Uscirono magri da far paura, arrabbiati e stressati; Walford è morto 12 anni dopo questa esperienza, a 79 anni, a seguito di una malattia neuromotoria, ben lontano dai 120 anni promessi dal suo libro, nonostante i due anni di semidigiuno. Gli studi sono stati continuati dal gruppo che fa capo al biochimico Valter Longo, sostenitore del digiuno intermittente, senza malnutrizione, mediante l'uso di integratori, forniti dalla Fondazione dello stesso Longo: 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. La "dieta mima-digiuno" (FMD), composta da vegetali (con zuppe e barrette di noci), prevede un'alimentazione a basso contenuto di proteine e bassissimo livello di zuccheri per cinque giorni ogni 3/6 mesi. In realtà, le modalità previste 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. Su 100 soggetti di 20-70 anni, alcuni sovrappeso o obesi, seguiti con dieta-mimadigiuno (FMD-Fondazione Longo) ipocalorica (800-1100kcal/die), ipoglicidica, ipoproteica e iperlipidica (grassi insaturi), rispetto a soggetti che hanno continuato la dieta abituale, 71 hanno completato 3 mesi di FMD (5+2) con calo di peso (2,6kg), PA, glicemia, IGF-1, TG, CT e LDL e PCR (22). La CR, inoltre, porterebbe a numerosi effetti metabolici positivi (23-25).

Contro questa ipotesi alcuni studi: se la CR non è stabile e continuativa, ma intermittente, 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 (26); dopo la perdita di peso da dieta, il microbiota nei topi collabora alla riconquista di peso quando questi tornano ad alimentarsi (27). Altri studi suscitano dubbi sull'automatismo CR e longevità (28-32). Viceversa, l'arricchimento dell'alimentazione porterebbe al miglioramento del declino (33).

Nel 2009 è stato scoperto che un farmaco, chiamato rapamicina, allunga la durata della vita nei topi, interferendo con l'attività di una proteina detta TOR (mTOR nei mammiferi), che funziona da sensore dei nutrienti. Quando il cibo è abbondante, la sua attività aumenta spingendo le cellule a incrementare la produzione complessiva di proteine e a dividersi. Quando il cibo è scarso, l'attività cala e la risultante riduzione della produzione di proteine e della divisione cellulare fa conservare risorse. Allo stesso tempo aumenta un processo detto autofagia: la cellula degrada componenti difettosi come proteine malformate o mitocondri che non funzionano a dovere, producendo composti più semplici che possono essere usati come carburante o come materiale da costruzione. I topi appena nati usano l'autofagia come fonte energetica prima di cominciare a succhiare il latte materno. Quando il cibo torna disponibile, l'altalena tra TOR e autofagia torna indietro. Negli animali le vie di segnalazione tra TOR e insulina sono intrecciate tra loro. L'insulina è un fattore di crescita, che contribuisce a stimolare la via di segnalazione TOR, cosa che induce molte cellule a crescere e proliferare in risposta all'assunzione di nutrienti. Tra le due esiste un anello di retroazione negativa: la stimolazione di TOR rende le cellule meno sensibili ai segnali portati dall'insulina. Un'alimentazione cronicamente eccessiva attiva in modo eccessivo TOR e rende le cellule meno sensibili all'insulina: l'insulino-resistenza porta al diabete. In generale l'attività di TOR diminuisce ogni volta che le cellule percepiscono una minaccia per la sopravvivenza. Il rallentamento della produzione delle proteine e della proliferazione, libera risorse incanalate verso la riparazione del DNA e altre misure difensive (34).

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) (35-37). La "criminalizzazione" di latte e latticini è stata, però, smentita da numerosi studi, anche molto recenti, che hanno evidenziato l'effetto protettivo di questi alimenti (38-44). Un'altra importante azione si svolge a livello dell'osso: i soggetti che consumavano un bicchiere (237 mL) di latte (scremato, parzialmente scremato o intero); 1 tazza da 237 g di yogurt; 118 g di ricotta o cottage-cheese (formaggio in fiocchi); 1 fetta da 30 g di altro formaggio; 118 g di gelato; 15 g di panna (1 cucchiaino), supplementati con vitamina D, hanno visto aumentare in 4 anni la densità ossea femorale dello 0,23% per ogni porzione settimanale in più di latte+yogurt+formaggi (45). L'osso nei topi libera la lipocalina 2 (LCN2), di origine osteoblastica, che attraversa la barriera ematoencefalica, si lega ai recettori melanocortina 4 (MC4R) nei neuroni dei nuclei ipotalamici paraventricolare e ventromediale e attiva la via anoressigena MC4R-dipendente (46). Da ricordare, infine, che i prodotti fermentati influenzano la composizione del microbiota, che, a sua volta, esercita un ruolo importante nella longevità: negli ultracentenari si riscontra una parallela proliferazione di specie antiinfiammatorie e di batteri anti-obesità (47).

Il legame CR-longevità, che sembrava assodato, oltre che su fermenti e vermi, anche su mammiferi, come topi e ratti, peraltro 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 (48), nel Maryland, e il Wisconsin National Primate Research Center (WNPRC) (49) 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 controllo 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. Questi studi sono stati condotti su animali in cattività, una condizione che altera gravemente la fisiologia perché, tra l'altro, sono alimentati regolarmente dall'uomo e non hanno quindi il problema più assillante per un animale libero, cioè il cibo quotidiano. Un accurato monitoraggio tra il 1995 e il 2016 di una comunità di scimpanzè liberi ha permesso di evidenziare che la loro sopravvivenza nella foresta di Ngogo in Uganda è di quasi 33 anni, pari a quella degli uomini cacciatori-raccoglitori, superiore a quella di altre comunità di scimpanzè ed è stata associata alla mancanza di predatori e, soprattutto, a una maggiore e migliore disponibilità di cibo (50).

È necessario tenere presente che il metabolismo umano può seguire vie alternative a quelle dei topi. Uno studio su 218 normopeso, 21-51 anni, mantenuti per 2 anni in dieta ipocalorica (-11,7% rispetto ai fabbisogni e calo ponderale -10,4%) ha evidenziato che, contrariamente a quanto visto sugli animali, nell'uomo non si sono verificati né un rallentamento del metabolismo né una variazione della temperatura corporea, anche se comunque si sono avuti effetti apprezzabili su molti parametri biologici (PA -4%, CT -6%, PCR -47%, T3 -20%) (51). Al contrario dei roditori, l'uomo non-obeso non risponde alla restrizione calorica con la riduzione dell'IGF-1 e l'aumento della cortisolemia, ma anzi aumenta significativamente e persistentemente l'IGFBP-1 (52).

Nell'uomo risultano evidenti e significative correlazione tra quoziente intellettivo (QI) e longevità.

Nel 1932, il governo scozzese fece somministrare, in uno stesso giorno, un test di intelligenza a quasi tutti i bambini di 11 anni che frequentavano tutte le scuole scozzesi; più di 60 anni dopo, un vantaggio di 15 punti nel QI si era tradotto in un +21% di probabilità di sopravvivenza (53). Il legame tra QI e la mortalità è stato riconfermato da altri studi (54-56). Tutto questo porta a considerare l'importanza del cervello, anche alla luce delle profonde differenze tra il cervello umano e quello murino, che è privo di una superficie corticale ricca di pieghe, e potrebbe spiegare perché un enorme mole di dati e di studi fatti sui topi abbia portato a pochi passi in avanti nella terapia di gravi patologie cerebrali, come schizofrenia o demenze (57): soltanto tre neuroni si prolungano in entrambi gli emisferi del cervello dei topi, e uno dei tre percorre tutta la circonferenza dell'organo (58). Il gene della proteina osteocrina è attivo soprattutto nei muscoli e nelle ossa di tutti i mammiferi, ma nelle scimmie e nell'uomo risulta attivo anche nella neocorteccia cerebrale, soprattutto quando il cervello sta imparando qualcosa, mediante la regolazione delle ramificazioni dendritiche dei bottoni sinaptici che permettono il contatto tra neuroni diversi (59). Il quoziente di encefalizzazione (rapporto tra cervello e corpo) nell'uomo raggiunge valori medi di 7,4-7,8, mentre nello scimpanzé è di 2,2-2,5; nel cervello di un uomo adulto sono presenti 86 miliardi di neuroni e 85 miliardi di cellule non neuronali (60). Con l'evoluzione il profilo metabolico (metaboloma) della corteccia prefrontale umana ha avuto il quadruplo dei cambiamenti riscontrabili nello scimpanzé, mentre il muscolo ha ridotto di 8 volte la forza muscolare nei confronti dei primati. Il cervello umano consuma molta più energia rispetto ai cervelli delle altre specie (61). A 4 anni, il consumo arriva al valore di picco, circa 66% del consumo totale dell'organismo, e, insieme, il tasso di crescita corporea rallenta, fino al suo minimo. In termini assoluti, il massimo valore di consumo energetico del cervello si raggiunge a 5 anni, ed è pari al doppio di quello di un soggetto adulto (62). Il cervello brucia solo glucosio, perché la barriera emato-encefalica non lascia passare i grassi, anche se i corpi chetonici (ac. acetico, acetoacetico, beta-idrossibutirrico) passano e sono bruciati nel ciclo di Krebs. In condizione di stress energetico, condizione frequente durante il periodo dell'uomo cacciatore-raccogliatore,

con elevata attività fisica e quantità di cibo irregolare, la lipolisi del tessuto adiposo immette in circolo acidi grassi e glicerolo che raggiungono il fegato, innescando la neoglucogenesi e la neolipogenesi, immessi a loro volta in circolo. Il glucosio è indirizzato prevalentemente al cervello e gli acidi grassi ai muscoli. Questo è possibile perché durante l'attività fisica crolla la liberazione d'insulina e i recettori del glucosio sono Glut 1, insulino-indipendenti, a livello dei neuroni, e Glut 4, insulino-dipendenti, a livello epatico, muscolare e adiposo. Nella vita odierna è molto più facile che il cibo sia ricco di grassi, che, assorbiti, vanno in circolo, simulando uno stress energetico e innescando la gluconeogenesi e la neolipogenesi. La necessità del rifornimento cerebrale è dimostrato da uno studio sul funzionamento della giustizi americana, in cui le sentenze favorevoli agli imputati crollavano, allontanandosi nel tempo il pasto (63). L'afflusso continuo di glucosio al cervello è prioritario, perché i neuroni non sintetizzano glicogeno e non hanno scorte di glucosio: 12 obesi con diete a 22 (HPLC) o 182 (HPMC) gr di glucosio: le quantità di glucosio arrivate al cervello differivano di poco, circa il 5% e l'assorbimento di glucosio da parte delle cinquantaquattro regioni del cervello analizzate con la PET è rimasta simile per le due diete (64). L'insulino-resistenza, quindi, è un meccanismo fisiologico che risparmia glucosio per il cervello in caso di stress energetico (65). L'attivazione preferenziale di una o altra via metabolica nel muscolo in attività si verifica attraverso il ciclo di Randle (FFA/glucosio), grazie al quale l'utilizzo preferenziale di un nutriente inibisce l'altro in maniera diretta e senza mediazioni ormonali. In caso di digiuno o sforzi protratti, gli FFA diventano il carburante principale per la respirazione ossidativa. L'ipoglicemia può provocare anche conseguenze molto gravi: in 37 soggetti con diabete di tipo 1 sotto i 50 anni, 62,2% hanno sperimentato almeno un episodio di ipoglicemia notturna, durata molto più a lungo della diurna (60 contro 44 minuti), con una tendenza a valori più bassi e con bradicardia oltre 6 volte più frequente, confermandone l'effetto proaritmogeno e innescando la sindrome della morte nel letto (66). Uno studio su oltre 33mila pazienti, età media 70 anni, non diabetici (70%) e diabetici (30%), ospedalizzati per ipoglicemie (sia spontanee sia insulino-correlate, sia moderate sia severe) ha evidenziato un significativo

aumento del rischio di mortalità tra non diabetici con ipoglicemie severe rispetto ai diabetici con ipoglicemie severe (67). Anche la condizione opposta, cioè l'iperglicemia risulta dannosa per il cervello (68-70).

In definitiva l'aderenza alla Dieta Mediterranea (MeDi), che garantisce una corretta ed equilibrata alimentazione, rappresenta il modo migliore per evitare problemi a livello cerebrale (71-73), metabolico (74-81), e, in definitiva, per una migliore longevità (82). Sono state pubblicate recentemente due ricerche sui rapporti tra consumi alimentari e mortalità. Nel 2012, su 702.308 morti cardiometaboliche negli USA, la mortalità è risultata correlata da un lato ad un eccessivo consumo di sodio, carni processate, bevande zuccherate e carni rosse, e dall'altro a un insufficiente consumo di verdura e di frutta, di cereali integrali, di noci/semi, di omega-3 del pesce (83). Fra 960 uomini di oltre 45 anni, seguiti in Francia per quasi 15 anni, registrati 150 decessi, e i gruppi di alimenti indipendentemente predittivi di un minore rischio di mortalità sono risultati un'assunzione oltre la media di latte (-39% per chi consumava più di un bicchiere al giorno), il consumo di 5 porzioni al giorno di frutta e verdura (-32%) e un moderato consumo (1 porzione al giorno) di yogurt e formaggi (2 porzioni) e pane (5 porzioni) (84). Sulla base di questi dati, non deve meravigliare che le nuove linee-guida alimentari per gli americani, per il periodo 2015-2020, prevedano la raccomandazione a un incremento dei consumi di frutta, verdura, latte e derivati del latte (85).

Ultima riflessione: la tecnica dei giorni di digiuno alternati a giorni di alimentazione normale potrebbe provocare, da un lato, un'ulteriore aumento dei disturbi del comportamento alimentare, che sono già in forte crescita, e, dall'altro, favorire la sedentarietà almeno nei giorni di CR, mentre la presenza di un buon livello di massa muscolare è fondamentale per una buona salute (86-89), come conferma la curva di sopravvivenza in presenza di sarcopenia negli anziani (90).

L'emergenza longevità deve essere considerata come una medaglia con due facce: da un lato potrebbe permettere una vita più lunga e più operosa, dall'altra una società affollata da vecchi pensionati e invalidi rappresenterebbe un incubo. È necessario ricordare le parole di Lifshitz-Guinzburg A ed Estrada MC (1998) "...la vecchiaia di per sé non è un problema:

il problema consiste nell'emarginazione, nelle malattie e nella povertà che non permettono di vivere con dignità.... per questo è necessario ritornare al senso della vita, che come tale deve essere vissuta con tutti i suoi diritti inalienabili". Numerosi studi hanno rivelato che, unitamente a una discreta attività fisica e a un soddisfacente stato socio-economico, proprio un'alimentazione equilibrata e adeguata, come garantito dalla MeDi, prevenga le patologie croniche non-trasmissibili, ostacoli il declino, ritardi l'invecchiamento e favorisca una longevità operosa.

## Bibliografia

1. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009 Oct 3; 374(9696): 1196-208. doi: 10.1016/S0140-6736 (09) 61460-4.
2. Colchero F, Rau R, Jones OR et al. The emergence of longevous populations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Nov 29;113(48):E7681-E7690.
3. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ez-zati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 2017 Apr 1; 389(10076): 1323-1335
4. Osservasalute 2016
5. World Health Statistics 2015
6. Eurostat Database 2015
7. Gierman HJ, Fortney K, Roach JC et al. Whole-genome sequencing of the world's oldest people. *PLoS One*. 2014 Nov 12;9(11):e112430.
8. Li K, Hüsing A, Kaaks R. Lifestyle risk factors and residual life expectancy at age 40: a German cohort study. *BMC Med*. 2014 Apr 7;12:59. doi: 10.1186/1741-7015-12-59.
9. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016 Aug 20; 388 (10046): 776-86. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
10. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Feb;3(2):114-22. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70229-3
11. Bardenheier BH, Lin J, Zhuo X, et al. Disability-Free Life-Years Lost Among Adults Aged ≥50 Years With and Without Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Jul;39(7):1222-9. doi: 10.2337/dc15-1095
12. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, et al. Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17; 375(20): 1961-1971.
13. Arnold M, Jiang L, Stefanick ML, et al. Duration of

- Adulthood Overweight, Obesity, and Cancer Risk in the Women's Health Initiative: A Longitudinal Study from the United States. *PLoS Med.* 2016 Aug 16; 13(8): e1002081. doi: 10.1371/journal.pmed.1002081. eCollection 2016.
14. Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort Tze Pin Ng, Liang Feng, Ma Shwe Zin Nyunt, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):456-463. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4899
  15. Zhang J, Chen C, Hua S, Liao H, Wang M, Xiong Y, Cao F. An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Feb;124:41-47. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.024.
  16. Liu XM, Liu YJ, Zhan J, He QQ. Overweight, obesity and risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2015 Jan;30(1):35-45. doi: 10.1007/s10654-014-9973-5.
  17. Afzal S, Tybjærg-Hansen A, Jensen GB, Nordestgaard BG. Change in Body Mass Index Associated With Lowest Mortality in Denmark, 1976-2013. *JAMA.* 2016 May 10;315(18):1989-96. doi: 10.1001/jama.2016.4666.
  18. Dhana K, Berghout MA, Peeters A, Ikram MA, Tiemeier H, Hofman A, Nusselder W, Kavousi M, Franco OH. Obesity in older adults and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Int J Obes (Lond).* 2016 Oct;40(10):1535-1540. doi: 10.1038/ijo.2016.94.
  19. Twig G, Yaniv G, Levine H, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med.* 2016 Jun 23; 374(25): 2430-40. doi: 10.1056/NEJMoa1503840. Epub 2016 Apr 13.
  20. Eakin T, Witten M. How square is the survival curve of a given species? *Exp Gerontol.* 1995 Jan-Feb; 30(1):33-64.
  21. McGay CM, Crowell MF, Maynard LA. Calorie restriction (without nutritional deficiency) extends life in all species tested. *J Nutrition* 1935, 10: 63-79
  22. Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Science Translational Medicine* 15 Feb 2017: Vol. 9, Issue 377, eaai8700 DOI: 10.1126/scitranslmed.aai8700
  23. A Brandhorst S, Choi IY, Wei M, Cheng CW, et al. Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan. *Cell Metab.* 2015 Jul 7; 22(1): 86-99.
  24. Fabbiano S, Suárez-Zamorano N, Rigo D, et al. Caloric Restriction Leads to Browning of White Adipose Tissue through Type 2 Immune Signaling. *Cell Metab.* 2016 Sep 13;24(3): 434-46. doi: 10.1016/j.cmet.2016.07.023.
  25. Cheng CW, Villani V, Buono R, et al. Fasting-Mimicking Diet Promotes Ngn3-Driven  $\beta$ -Cell Regeneration to Reverse Diabetes. *Cell.* 2017 Feb 23;168(5):775-788.e12. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.040.
  26. Higginson AD, McNamara JM. An adaptive response to uncertainty can lead to weight gain during dieting attempts. *Evol Med Public Health.* 2016 Dec 5; 2016(1): 369-380.
  27. Thaiss CA, Itav S, Rothschild D, et al. Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting weight regain. *Nature.* 2016 Nov 24. doi: 10.1038/nature20796. [Epub ahead of print]
  28. Forster MJ, Morris P, Sohal RS. Genotype and age influence the effect of caloric intake on mortality in mice. *FASEB J.* 2003 Apr; 17(6):690-2.
  29. Brown-Borg HM. The somatotrophic axis and longevity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015 Sep 15;309(6): E503-10. doi: 10.1152/ajpendo.00262.2015.
  30. Baar MP, Brandt RMC, et al. Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging. *Cell, Volume 169, Issue 1, p132-147.* e16, 23 March 2017 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.031>
  31. Hernández EÁ, Kahl S, Seelig A, et al. Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2017 Feb 1;127(2):695-708. doi: 10.1172/JCI89444.
  32. Lauretti E, Li JG, Di Meco A, Praticò D. Glucose deficit triggers tau pathology and synaptic dysfunction in a tauopathy mouse model. *Transl Psychiatry.* 2017 Jan 31;7(1):e1020. doi: 10.1038/tp.2016.296.
  33. Lemon JA, Aksenov V, Samigullina R, et al. A multi-ingredient dietary supplement abolishes large-scale brain cell loss, improves sensory function, and prevents neuronal atrophy in aging mice. *Environ Mol Mutagen.* 2016 Jun;57(5):382-404. doi: 10.1002/em.22019.
  34. Una nuova strada verso la longevità D. Stipp le scienze marzo 2012
  35. Solon-Biet SM, McMahan AC, Ballard JW, et al. The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. *Cell Metab.* 2014 Mar 4; 19(3): 418-30. doi: 10.1016/j.cmet.2014.02.009.
  36. Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, et al. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab.* 2014 Mar 4; 19(3): 407-17. doi: 10.1016/j.cmet.2014.02.006.
  37. Klement RJ, Fink MK. Dietary and pharmacological modification of the insulin/IGF-1 system: exploiting the full repertoire against cancer. *Oncogenesis.* 2016 Feb 15;5:e193. doi: 10.1038/oncsis.2016.2.
  38. Crichton GE, Murphy KJ, Howe PR, Buckley JD, Bryan J. Dairy consumption and working memory performance in overweight and obese adults. *Appetite.* 2012 Aug;59(1):34-40. doi: 10.1016/j.appet.2012.03.019.
  39. Birnie K, Ben-Shlomo Y, Gunnell D, et al. Childhood milk consumption is associated with better physical performance in old age. *Age Ageing.* 2012 Nov;41(6):776-84. doi: 10.1093/ageing/afs052.
  40. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology.* 2013 Jun;144(7):1394-401, 1401.e1-4. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.043.

41. Rautiainen S, Wang L, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Sesso HD. Dairy consumption in association with weight change and risk of becoming overweight or obese in middle-aged and older women: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):979-88. doi: 10.3945/ajcn.115.118406.
42. Fekete AA, Givens DI, Lovegrove JA. Can milk proteins be a useful tool in the management of cardiometabolic health? An updated review of human intervention trials. *Proc Nutr Soc*. 2016 Aug;75(3):328-41. doi: 10.1017/S0029665116000264.
43. Thorning TK, Raben A, Tholstrup T, et al. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food Nutr Res*. 2016 Nov 22;60:32527. doi: 10.3402/fnr.v60.32527.
44. Nilaweera KN, Cabrera-Rubio R, Speakman JR, et al. Whey protein-effects on energy balance link the intestinal mechanisms of energy absorption with adiposity and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017 Mar 21;ajpendo.00356.2016. doi: 10.1152/ajpendo.00356.2016. [Epub ahead of print]
45. Sahni S, Mangano KM, Kiel DP, Tucker KL, Hannan MT. Dairy Intake Is Protective against Bone Loss in Older Vitamin D Supplement Users: The Framingham Study. *J Nutr*. 2017 Apr;147(4):645-652. doi: 10.3945/jn.116.240390.
46. Mosialou I, Shikhel S, Liu JM, et al. MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2. 2017 Mar 16;543(7645):385-390. doi: 10.1038/nature21697. Epub 2017 Mar 8.
47. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S et al. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol*. 2016 Jun 6;26(11):1480-5. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.016.
48. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*. 2012 Sep 13; 489(7415): 318-21. doi: 10.1038/nature11432.
49. Beasley M, Kemnitz JW, et al. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys Colman RJ, T. Article number: 3557 (2014) doi:10.1038/ncomms4557
50. Wood BM, Watts DP, Mitani JC. Favorable ecological circumstances promote life expectancy in chimpanzees similar to that of human hunter-gatherers. Langergraber KE *Journal of Human Evolution* Volume 105, April 2017, Pages 41-56
51. Ravussin E, Redman LM, Rochon J, et al. A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Restriction: Feasibility and Effects on Predictors of Health Span and Longevity. CALERIE Study Group. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Sep; 70(9): 1097-104. doi: 10.1093/gerona/glv057.
52. Fontana L, Villareal DT, Das SK, et al. Effects of 2-year calorie restriction on circulating levels of IGF-1, IGF-binding proteins and cortisol in nonobese men and women: a randomized clinical trial. *Aging Cell*. 2016 Feb;15(1):22-7. doi: 10.1111/acel.12400.
53. Whalley LJ, Deary IJ. Longitudinal cohort study of childhood IQ and survival up to age 76. *BMJ*. 2001 Apr 7; 322(7290): 819.
54. Schmidt FL, Hunter J. General mental ability in the world of work: occupational attainment and job performance. *J Pers Soc Psychol*. 2004 Jan;86(1):162-73.
55. Calvin CM, Deary IJ, Fenton C, Roberts BA, Der G, Leckey N, Batty GD. Intelligence in youth and all-cause-mortality: systematic review with meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2011 Jun;40(3):626-44. doi: 10.1093/ije/dyq190.
56. Arden R, Luciano M, Deary IJ, et al. The association between intelligence and lifespan is mostly genetic. *Int J Epidemiol*. 2016 Feb; 45(1): 178-85. doi: 10.1093/ije/dyv112.
57. Knoblich JA. Cervelli in laboratorio. *Le Scienze*, marzo 2017
58. Reardon S. A giant neuron found wrapped around entire mouse brain. *Nature*. 2017 Feb 24;543(7643): 14-15. doi: 10.1038/nature.2017.21539.
59. Ataman B, Boulting GL, Harmin DA, et al. Evolution of Osteocrin as an activity-regulated factor in the primate brain. *Nature*. 2016 Nov 10;539(7628):242-247. doi: 10.1038/nature20111.
60. Kappelman J. The evolution of body mass and relative brain size in fossil hominids. *Journal of Human Evolution* Volume 30, Issue 3, March 1996, Pages 243-276
61. Bozek K, Wei Y, Yan Z, et al. Exceptional evolutionary divergence of human muscle and brain metabolomes parallels human cognitive and physical uniqueness. *PLoS Biol*. 2014 May 27;12(5):e1001871. doi: 10.1371/journal.pbio.1001871.
62. Kuzawa CW, Chugani HT, Grossman LI, et al. Metabolic costs and evolutionary implications of human brain development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Sep 9;111(36):13010-5. doi: 10.1073/pnas.1323099111
63. Danziger S, Levav J, Avnaim-Pesso L. Extraneous factors in judicial decisions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Apr 26; 108(17): 6889-92. doi: 10.1073/pnas.1018033108
64. Lobley GE, Johnstone AM, Fyfe C, et al. Glucose uptake by the brain on chronic high-protein weight-loss diets with either moderate or low amounts of carbohydrate. *Br J Nutr*. 2014 Feb;111(4):586-97. doi: 10.1017/S0007114513002900.
65. Chakravathy MV, Booth FW. Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* (1985). 2004 Jan;96(1):3-10.
66. Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E, et al. Diurnal Differences in Risk of Cardiac Arrhythmias During Spontaneous Hypoglycemia in Young People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Feb 17. pii: dc162177. doi: 10.2337/dc16-2177. [Epub ahead of print]
67. Akirov A, Grossman A, Shochat T, Shimon I. Mortality among hospitalized patients with hypoglycemia: insulin-related and non-insulin related. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Feb 1;102(2):416-424.
68. Hoscheidt SM, Kellawan JM, Berman SE, et al. Insulin resistance is associated with lower arterial blood flow and reduced cortical perfusion in cognitively asymptomatic middle-aged adults. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Jan 1: 271678X16663214. doi: 10.1177/0271678X16663214. [Epub ahead of print]
69. Fusco S, Leone L, Barbati SA, et al. A CREB-Sirt1-Hes1 Circuitry Mediates Neural Stem Cell Response to Glucose Avail-

- ability. *Cell Rep.* 2016 Feb 9;14(5):1195-205. doi: 10.1016/j.celrep.2015.12.092. Epub 2016 Jan 21.
70. Pappas C, Andel R, Infurna FJ, Seetharaman S. Glycated haemoglobin (HbA1c), diabetes and trajectories of change in episodic memory performance. *J Epidemiol Community Health.* 2017 Feb;71(2):115-120. doi: 10.1136/jech-2016-207588.
  71. Wengreen H, Munger RG, Cutler A, Quach A, Bowles A, Corcoran C, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension- and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging. *Am J Clin Nutr.* 2013 Nov; 98(5): 1263-71. doi: 10.3945/ajcn.112.051276.
  72. Gu Y, Brickman AM, Stern Y, et al. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Neurology.* 2015 Nov 17; 85(20): 1744-51. doi: 10.1212/WNL.0000000000002121
  73. Luciano M, Corley J, Cox SR, et al. Mediterranean-type diet and brain structural change from 73 to 76 years in a Scottish cohort. *Neurology.* 2017 Jan 31;88(5):449-455. doi: 10.1212/WNL.0000000000003559.
  74. Gopinath B, Russell J, Kifley A, Flood VM, Mitchell P. Adherence to Dietary Guidelines and Successful Aging Over 10 Years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016 Mar; 71(3): 349-55. doi: 10.1093/gerona/glv189.
  75. van Lee L, Geelen A, Kiefte-de Jong JC, et al. Adherence to the Dutch dietary guidelines is inversely associated with 20-year mortality in a large prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Feb;70(2):262-8. doi: 10.1038/ejcn.2015.163.
  76. Devore EE, Kang JH, Stampfer MJ, Grodstein F. The association of antioxidants and cognition in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2013 Jan 1;177(1):33-41. doi: 10.1093/aje/kws202.
  77. Nobre AC, Rao A, Owen GN. L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17 Suppl 1:167-8.
  78. Romeo L, Intriери M, D'Agata V, Mangano NG, Oriani G, Ontario ML, Scapagnini G. The major green tea polyphenol, (-)-epigallocatechin-3-gallate, induces heme oxygenase in rat neurons and acts as an effective neuroprotective agent against oxidative stress. *J Am Coll Nutr.* 2009 Aug;28 Suppl:492S-499S.
  79. Scapagnini G, Vasto S, Abraham NG, Caruso C, Zella D, Fabio G. Modulation of Nrf2/ARE pathway by food polyphenols: a nutritional neuroprotective strategy for cognitive and neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol.* 2011 Oct;44(2):192-201. doi: 10.1007/s12035-011-8181-5.
  80. Scapagnini G, Colombrita C, Amadio M, D'Agata V, Arcelli E, Sapienza M, Quattrone A, Calabrese V. Curcumin activates defensive genes and protects neurons against oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2006 Mar-Apr; 8(3-4): 395-403.
  81. Grossi C, Rigacci S, Ambrosini S, Ed Dami T, Luccarini I, Traini C, Failli P, Berti A, Casamenti F, Stefani M. The polyphenol oleuropein aglycone protects TgCRND8 mice against A $\beta$  plaque pathology. *PLoS One.* 2013 Aug 8; 8(8): e71702. doi: 10.1371/journal.pone.0071702.
  82. Crous-Bou M, Fung TT, Prescott J, et al. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study. 2014 Dec 2;349:g6674. doi: 10.1136/bmj.g6674.
  83. Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, et al. Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States. *JAMA.* 2017;317(9):912-924. doi:10.1001/jama.2017.0947 March 7, 2017
  84. Bongard V, Arveiler D, Dallongeville J, et al. Food groups associated with a reduced risk of 15-year all-cause death. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Jun;70(6):715-22 doi: 10.1038/ejcn.2016.19.
  85. Dietary Guidelines for Americans 2015-2020
  86. Spahillari A, Mukamal KJ, DeFilippi C, et al. The association of lean and fat mass with all-cause mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 Nov;26(11):1039-1047. doi: 10.1016/j.numecd.2016.06.011.
  87. Shadyab AH, Macera CA, Shaffer RA, et al. Associations of Accelerometer-Measured and Self-Reported Sedentary Time With Leukocyte Telomere Length in Older Women. *Am J Epidemiol.* 2017 Feb 1;185(3):172-184. doi: 10.1093/aje/kww196.
  88. O'Donovan G, Lee IM, Hamer M, Stamatakis E. Association of "Weekend Warrior" and Other Leisure Time Physical Activity Patterns With Risks for All-Cause, Cardiovascular Disease, and Cancer Mortality. *JAMA Intern Med.* 2017 Mar 1;177(3):335-342. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.8014.
  89. Krell-Roesch J, Pink A, Roberts RO, et al. Timing of Physical Activity, Apolipoprotein E 4 Genotype, and Risk of Incident Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2016 Dec;64(12):2479-2486. doi: 10.1111/jgs.14402.
  90. Hirani V, Blyth F, Naganathan V, et al. Sarcopenia Is Associated With Incident Disability, Institutionalization, and Mortality in Community-Dwelling Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Am Med Dir Assoc.* 2015 Jul 1;16(7):607-13. doi: 10.1016/j.jamda.2015.02.006.

---

Correspondence:  
Prof. Leone Arsenio  
E-mail: leonearsenio@libero.it