HEALTHY AGING

PREDITTIVITÀ E DIAGNOSI PRECOCE IN OSTETRICIA E GINECOLOGIA

XIX Congresso Nazionale A.G.E.O.

Napoli 6-7 giugno 2019

Prof. a c. Dr. Damiano Galimberti
Specialista in Scienza dell'Alimentazione
Prof a c. in Nutrigenomica & Antiaging Medicine
Università di Catania
Direttore Scuola di Nutrigenomica&Epigenetica
International School of Medical Sciences – EMFCSC - Erice
Presidente dell' A.M.I.A.
Associazione Medici Italiani Anti–Aging

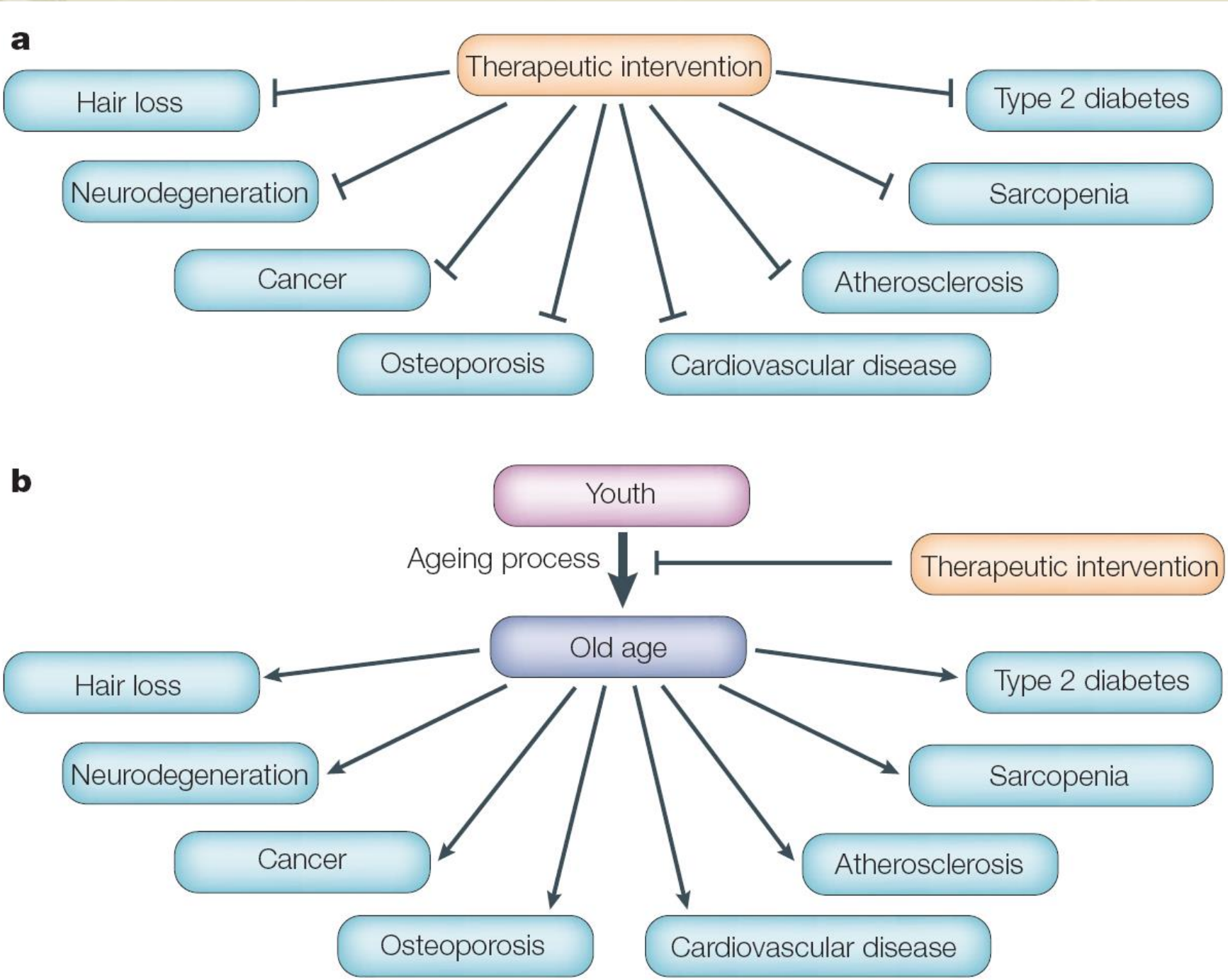
www.mediciantiaging.it

Medicina curativa e Medicina anti-aging

- **La medicina "curativa"** aspetta che una malattia cominci a manifestarsi per mettere in moto interventi di identificazione e di contrasto. Anche il concetto di "check-up", costruito su esami biochimici e strumentali (ecografia, scopie, radiologia, etc) di base mira a identificare segnali dell'esistenza di fattori scatenanti un processo patologico; non a prevenirli.

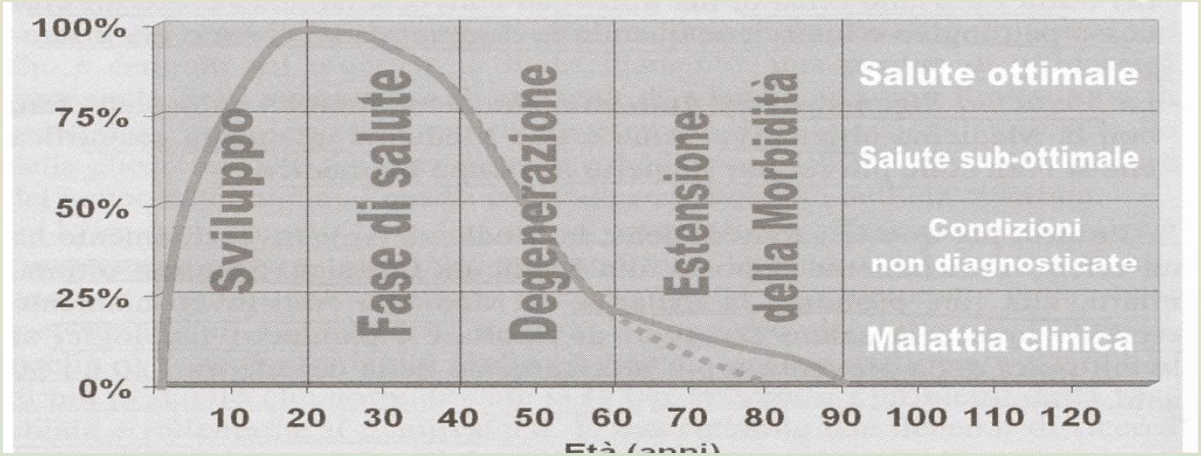
- Il classico approccio della medicina tradizionale per anni si è basato sulla capacità del medico di identificare, il più precocemente possibile, l'esistenza di un processo-malattia già in atto e nella successiva cura dell'evento patologico. Il medico che pertanto interviene quando la malattia è in corso.

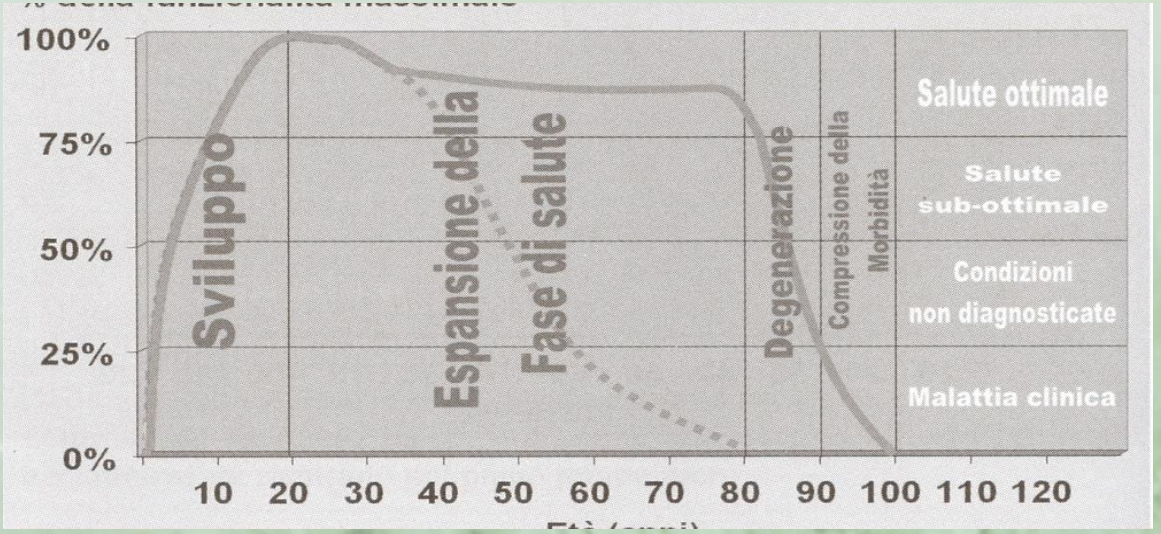
- **La medicina preventiva** invece "investe in salute", attuando strategie preventive, volte ad allontanare il rischio malattia o ad invertire il processo cronico degenerativo che porta alla malattia


a
Therapeutic intervention
Hair loss
Type 2 diabetes
Neurodegeneration
Sarcopenia
Cancer
Atherosclerosis
Osteoporosis
Cardiovascular disease
b
Youth
Ageing process
Therapeutic intervention
Old age
Hair loss
Type 2 diabetes
Neurodegeneration
Sarcopenia
Cancer
Atherosclerosis
Osteoporosis
Cardiovascular disease

Medicina curativa e Medicina anti-aging

- **La medicina preventiva** invece "investe in salute", attuando strategie preventive, volte **ad allontanare il rischio malattia o ad invertire il processo cronico degenerativo** che porta alla malattia.
- **La medicina anti-aging** altro non è che la terminologia nata negli Stati Uniti per inquadrare una medicina preventiva, una healthy aging medicine, **finalizzata al mantenere il paziente il più a lungo possibile sano ed in condizione di effettivo benessere**.
- La medicina anti-aging si inserisce in questo contesto in quanto rilancia un approccio olistico da parte del medico e adotta il termine "wellness", letteralmente "benessere", come passaggio obbligato per la conquista e il mantenimento della salute, in linea con la moderna visione del concetto di salute primaria, per il quale non resta che fare riferimento alla definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanita' (OMS), che recita: **"stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non semplice assenza di malattia".**


100%
75%
50%
25%
0%
Sviluppo
Fase di salute
Degenerazione
Estensione della Morbidità
Salute ottimale
Salute sub-ottimale
Condizioni non diagnosticate
Malattia clinica
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120


100%
75%
50%
25%
0%
Sviluppo
Espansione della Fase di salute
Degenerazione
Compressione della Morbidità
Salute ottimale
Salute sub-ottimale
Condizioni non diagnosticate
Malattia clinica
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120

La MEDICINA PREVENTIVA o la MEDICINA DELLE LE “4 P”

PERSONALIZZATA: VARIAZIONI GENETICHE E AMBIENTALI GUIDANO IL TRATTAMENTO INDIVIDUALE

PREDITTIVA: STABILIRE UNA STRATEGIA SU MISURA PER LA SALUTE, IN BASE ALLA MAPPA PERSONALIZZATA DEI RISCHI PER LA SALUTE CON BIOMARCATORI TRADIZIONALI E NUOVI

PREVENTIVA: APPROCCI PROATTIVI VS. REATTIVI CHE SPOSTANO L'ATTENZIONE DALLA MALATTIA AL BENESSERE, DAL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AL MIGLIORAMENTO FUNZIONALE

PARTECIPATIVA: RENDERE PARTECIPI E AUTONOMI I PAZIENTI

Medicina curativa e Medicina anti-aging

La medicina anti-aging è una medicina **predittiva** in quanto, grazie ai tests genetici, può predire lo sviluppo di un processo patologico, in qualsiasi cellula dell'organismo; è una medicina **integrale** perchè analizza globalmente ed in tempo reale i fenomeni fisiologici e/o patologici delle nostre cellule; è una medicina **preventiva** perchè grazie alla conoscenza di ciò che sta o può verificarsi nell'immediato o prossimo o lontano futuro, può consentire di mettere in atto interventi capaci di prevenire, modificare, rallentare, annullare o spostare nel tempo, tali fenomeni biologici; è una medicina **rigenerativa** in quanto capace di intervenire direttamente sui meccanismi di rigenerazione cellulare; è medicina **complementare** e integrativa perchè si collega direttamente alla medicina convenzionale, con tempi e modalità di estrinsecazione diverse.

“PRE” MALATTIA

- PRE-DIABETE
- PRE-IPERTENSIONE
- PRE-DEMENZA
- PRE-MALATTIA AUTOIMMUNE

O

- LA CONTINUAZIONE DELLA DISFUNZIONE?

Yes ….

we're living longer,

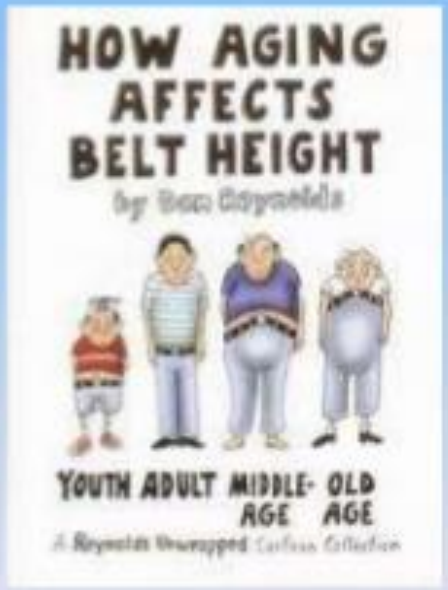
but we're living sicker

THE AGING MYTH

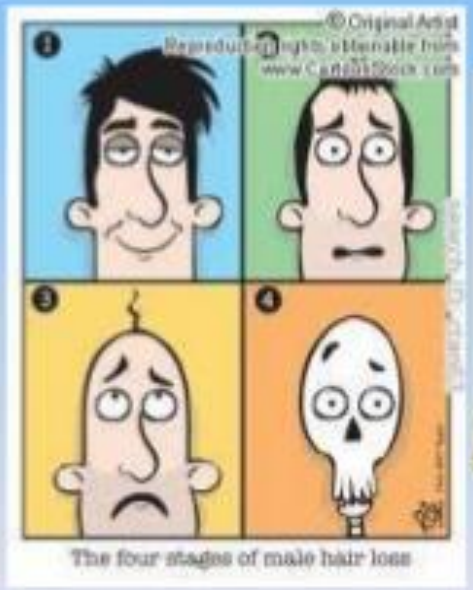
- Symptoms of Aging:

Skin Wrinkles

Weight Gain



Hair Loss



Vitality Loss

IL TRASCORRERE del TEMPO…

- è un **PROCESSO** fisiologico e naturale
- È impossibile **FERMARLO**, è possibile **CONDIZIONARLO**
- Esiste un **MOTORE BIOLOGICO** in grado di esprimere la migliore prestazione del nostro **ORGANISMO**.

  Questo motore, come qualsiasi altro motore, necessita di manutenzione per prevenire i **GUASTI** futuri e mantenere la macchina in ottime condizioni

SANA MANUTENZIONE…

Questo è **HEALTHY AGING**

Una **MEDICINA PREVENTIVA** che interviene attivamente sui **MECCANISMI REGOLATORI** dell' **INVECCHIAMENTO,** ovvero rende sereno il trascorrere degli anni.

La senescenza: concetto di età e di "successful aging"

- **invecchiamento associato a malattia**, che è quello che riguarda la maggior parte delle persone una volta raggiunta l'età avanzata (terza e quarta età secondo l'inquadramento OMS);
- **invecchiamento "usuale",** che è quello che si riscontra nella maggior parte degli individui in assenza di concomitanti malattie;
- **invecchiamento "di successo",** che è quello proprio di soggetti che, in assenza di malattia, hanno in età avanzata prestazioni fisiche e mentali non dissimili da quelle di soggetti di età giovane/adulta.

Depp CA et al. ***Recent advances in research on successful or healthy aging.*** *Curr Psychiatry Rep. 2007 Feb;9(1):7-13.*

La **medicina dell'invecchiamento** si configura così come una sorta di "*rivoluzione copernicana*", il cui obiettivo diventa quello di "*condizionare l'invecchiamento*", ovvero di rendere sereno il trascorrere degli anni in una condizione di essere umano sano, autonomo, libero, il più possibile, dalla patologie cronico-degenerative tipiche dell'età avanzata, dove il rischio personale di sviluppare una malattia dipende essenzialmente dall'interazione tra l'individuo, l'ambiente circostante e la suscettibilità individuale.

Rattan SI, ***Healthy ageing, but what is health?*** *Biogerontology. 2013 Dec;14(6):673-7.*

Rattan SI. ***Aging is not a disease: implications for intervention.*** *Aging Dis. 2014 Jun*

“successful aging”

Alice Tillinghast, 102 anni

Bill Hargrowe, 105 anni

Frank Sheare, 101 anni

Images source: Internet

All rights reserved

- La ricerca in **gerontologia molecolare** ha lo scopo di comprendere la **regolazione genetica ed epigenetica** dei meccanismi di sopravvivenza e di manutenzione a livello di trascrizione, trattamento post-trascrizionale, modificazioni post-traduzionali, e le interazioni tra i vari prodotti genici.
- L'*epigenoma*, in un certo qual senso, decide quale gene debba essere "on" (acceso), oppure "off" (spento) in una singola cellula, comportando un segnale di specifica espressione genica. L'epigenoma è inoltre suscettibile di una varietà di stimoli ambientali, quali l'alimentazione: ogni volta che si mangia, in pratica si cambia la composizione del sangue in funzione delle molecole ingerite attraverso i cibi e **si genera uno stato metabolico, ormonale, genico, che rende diverso l'organismo da quello che era prima del pasto o dell'introduzione del nutraceutico.**

Sut S et al. ***Nutraceuticals, a new challenge for medicinal chemistry.*** *Curr Med Chem. 2016 Jun 14.*

Espin JC et al. ***Nutraceuticals: facts and fiction.*** *Phytochemistry. 2007 Nov-Dec;68(22-24):2986-3008.*

BLUE ZONES®

Live Longer, Better

ABOUT | LIVE LONGER | BE HAPPIER | BLUE ZONES CITIES | BLOG | PRESS

- Sardinia (Italy)
- Okinawa (Japan)
- Ikaria (Greece)
- Nicoya (Costa Rica)
- Loma Linda (Ca – USA)

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

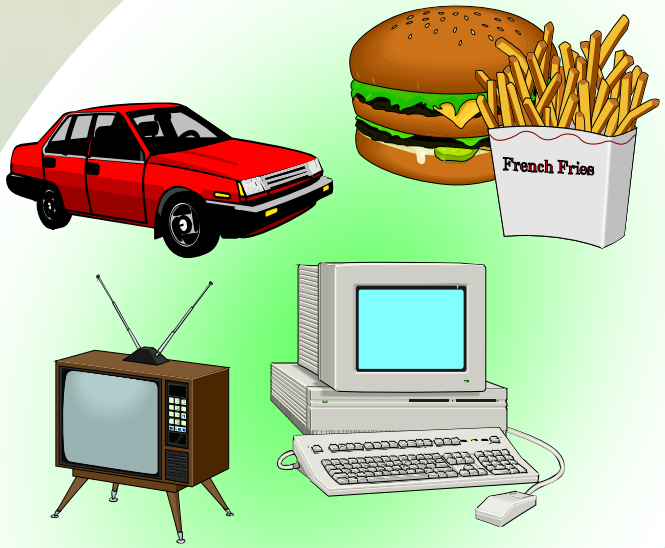
Giulia Accardi[1*], Anna Aiello[1*], Stefano Aprile[1], Calogero Caruso[1,2], Rosanna Cusimano[3], Laura Cristaldi[1,4], Giovanni Duro[4], **Damiano Galimberti[2]**, Caterina Maria Gambino[1], Mattia Emanuela Ligotti[1], Walter Mazzucco[5], Sonya Vasto[3,6 §], Giuseppina Candore[1 §]

It is well known that long living individuals are a model of successful ageing and that the identification of **both genetic variants and environmental factors that predispose to long and health life** is of tremendous interest for translational medicine. In this review, we describe the preliminary results obtained in our survey in Sicily and their meaning. So, we review the characteristics of longevity in Sicily, taking into account genetics, hematochemical values, body composition and immunophenotype. In addition, we discuss the possible implications of our data for the prevention and/or treatment of age-related diseases.

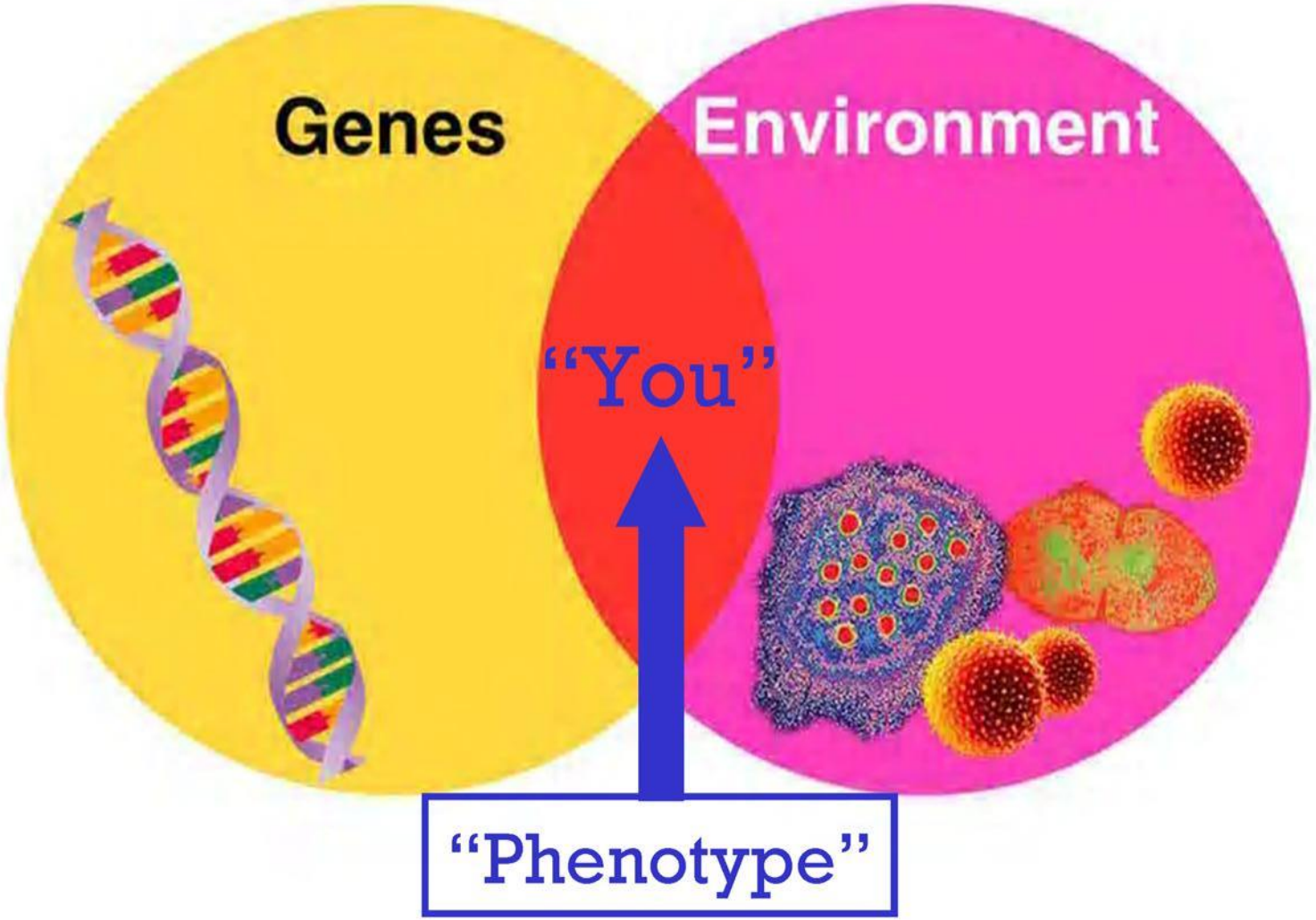
Interaction between genes and the environment

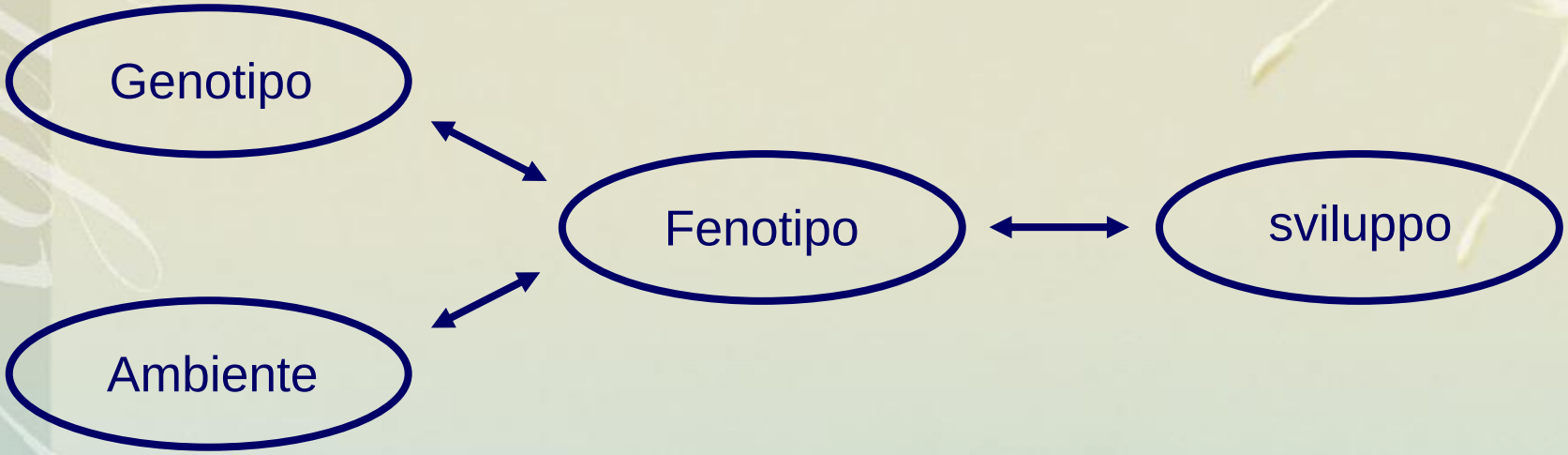
GENE

ENVIRONMENT



In 100 years
drastic changes
in lifestyle and diet

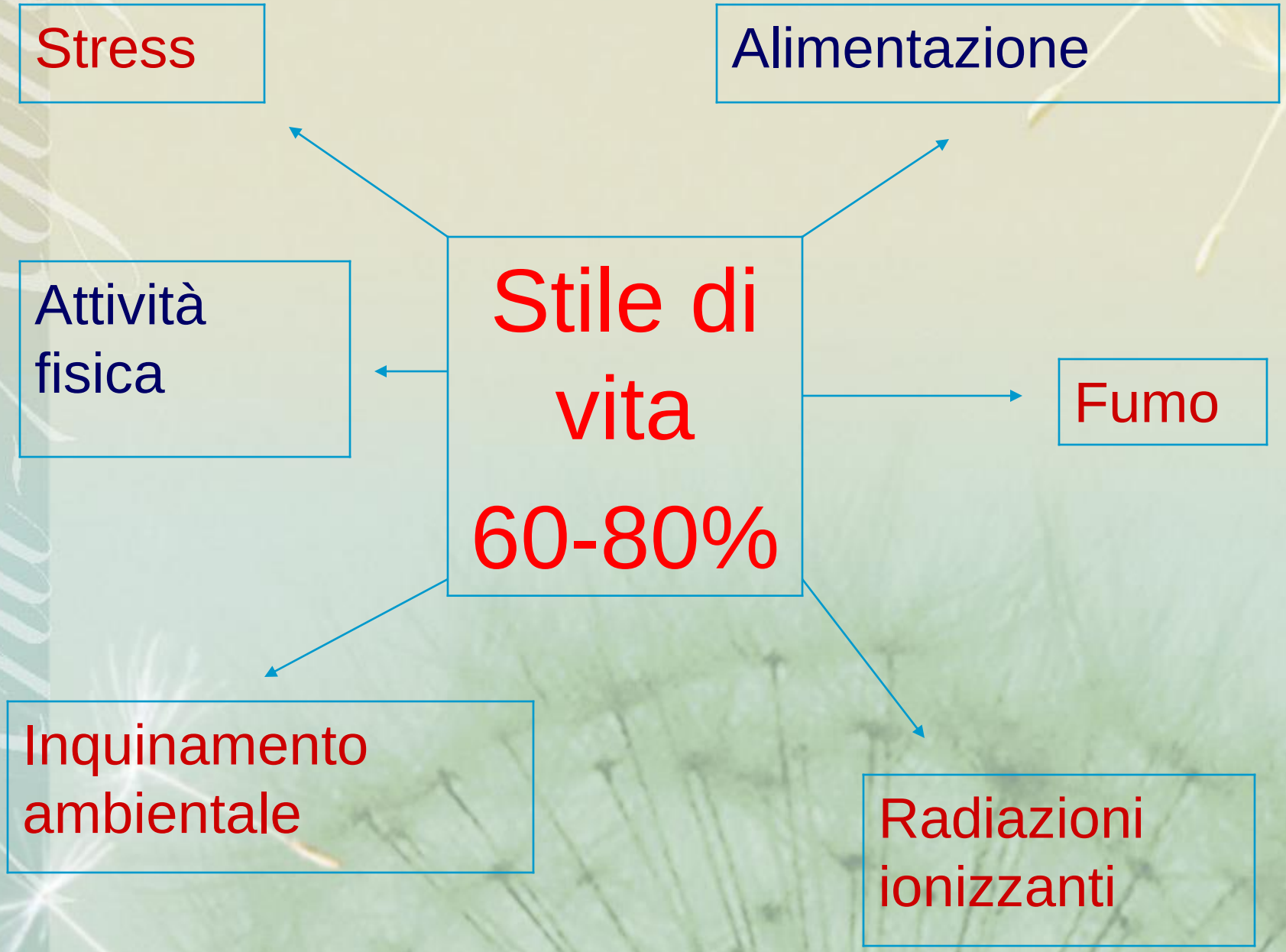

Genes
Environment
"You"
"Phenotype"



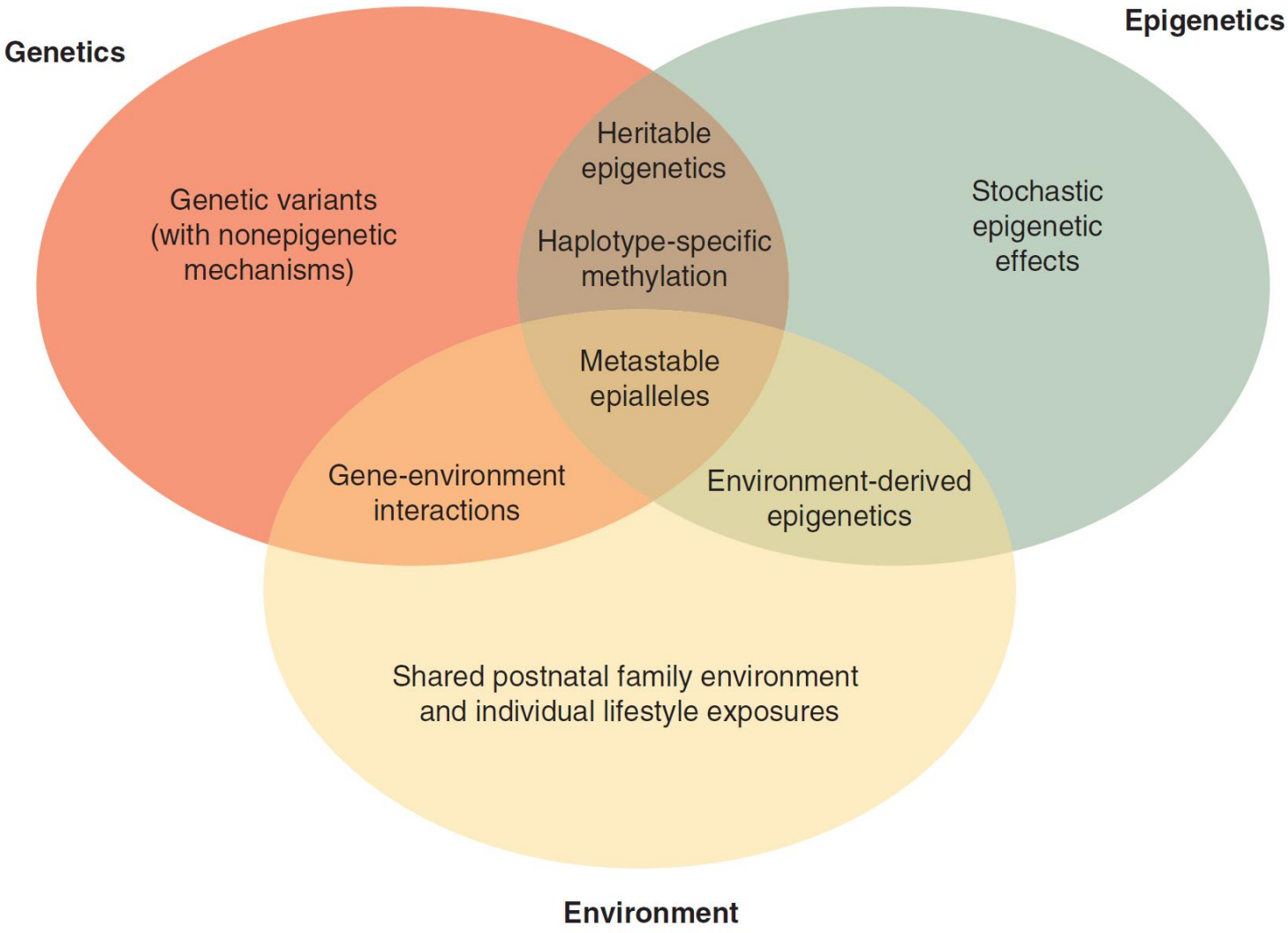
Fattori responsabili invecchiamento

GENETICI

20-40%

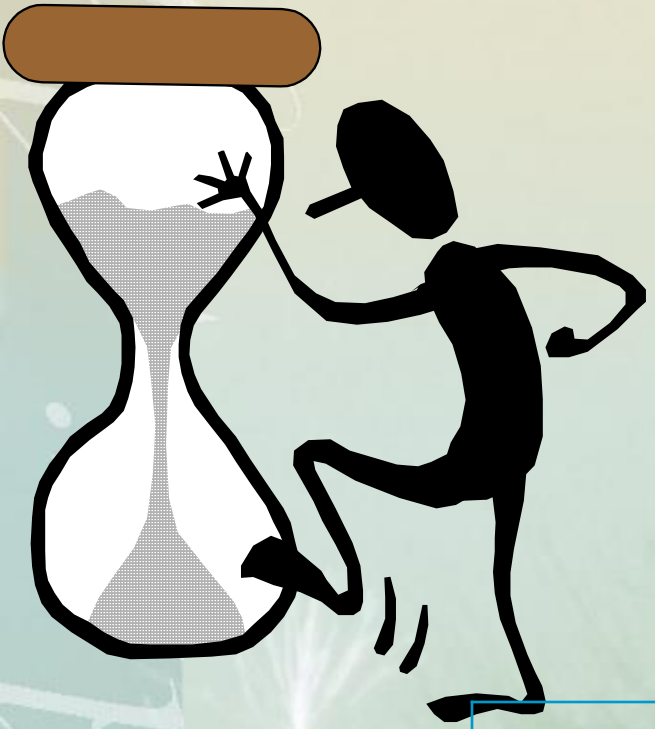

Stress
Alimentazione
Attività fisica
Stile di vita
60-80%
Fumo
Inquinamento ambientale
Radiazioni ionizzanti

The complex relationship among genetics, epigenetics, and the environment in the susceptibility to obesity and type 2 diabetes



Drong et al., Clin Pharmacol & Ther 92: 707-715, 2012

Ogni individuo è responsabile per il 70% del proprio invecchiamento



FISIOLOGICO

NORMALE EVOLUZIONE DEI PROCESSI BIOLOGICI

PATOLOGICO

COMPARSA PRECOCE O ABNORME DI SEGNI E SINTOMI DI DECADIMENTO PSICO-FISICO

WellnessCare Training Assessments Detect and Identify Risk Factors

Genotype

Managing your Internal Environment

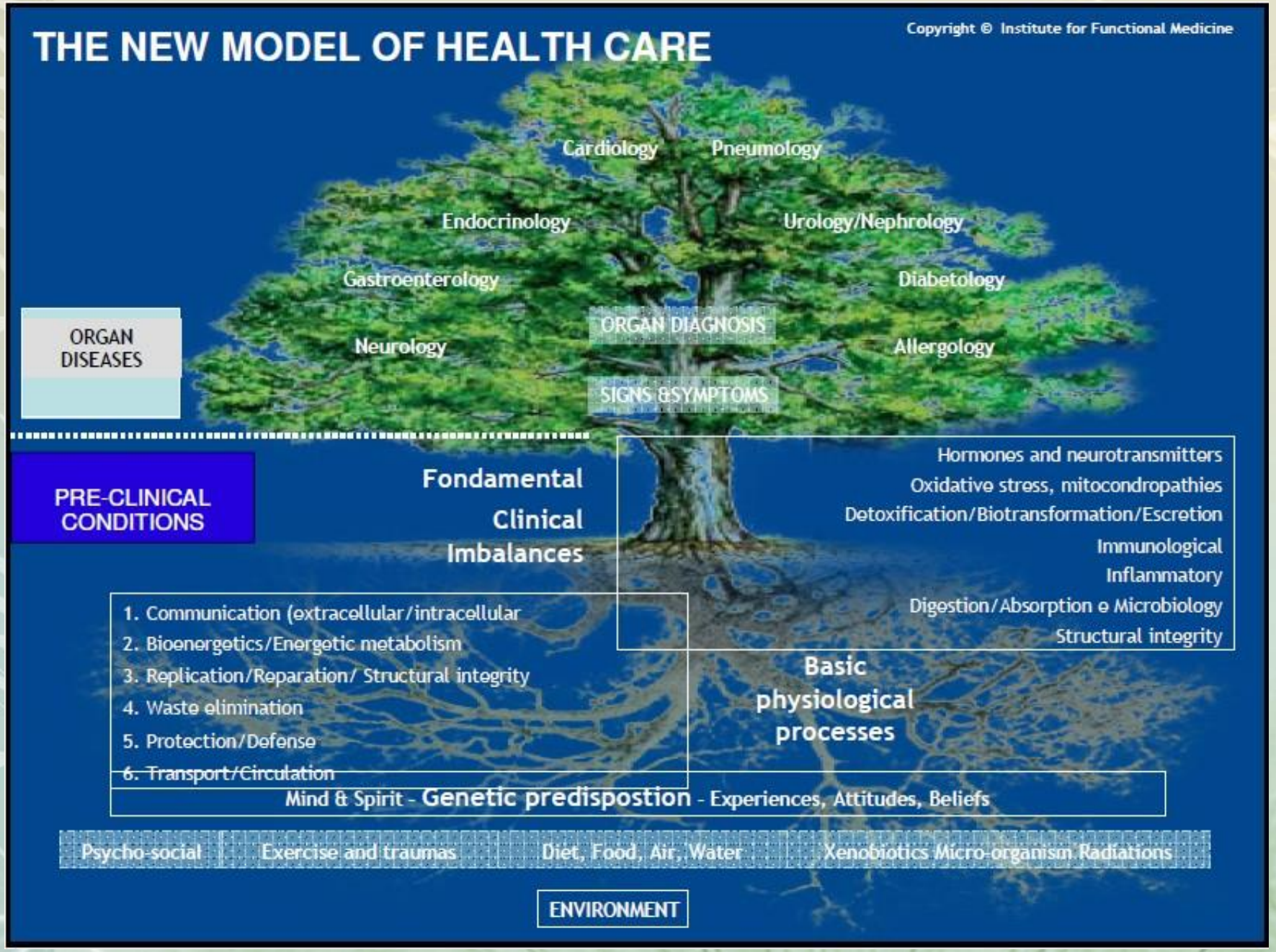
Disease

You are Locked into Your Genotype

Phenotype

WellnessCare Strategies

detect phenotypic expression and the environments that influence it. Balance is restored through therapeutic lifestyle changes.


THE NEW MODEL OF HEALTH CARE
Copyright © Institute for Functional Medicine
Cardiology
Pneumology
Endocrinology
Urology/Nephrology
Gastroenterology
Diabetology
ORGAN DISEASES
ORGAN DIAGNOSIS
Neurology
Allergology
SIGNS &SYMPTOMS
PRE-CLINICAL CONDITIONS
Fondamental Clinical Imbalances
Hormones and neurotransmitters
Oxidative stress, mitocondropathies
Detoxification/Biotransformation/Escretion
Immunological
Inflammatory
Digestion/Absorption e Microbiology
Structural integrity
1. Communication (extracellular/intracellular
2. Bioenergetics/Energetic metabolism
3. Replication/Reparation/ Structural integrity
4. Waste elimination
5. Protection/Defense
6. Transport/Circulation
Basic physiological processes
Mind & Spirit - Genetic predispostion - Experiences, Attitudes, Beliefs
Psycho-social
Exercise and traumas
Diet, Food, Air, Water
Xenobiotics Micro-organism Radiations
ENVIRONMENT

Polygenic control of Longevity by the Homeodynamic Vitagene Network

Molecular control

- **Antioxidant defence**
- DNA repair systems
- Transfer of genetic information
- Macromolecular turnover
- **Stress protein synthesis**

Cellular control

- Stability of cell membrane
- Stability of intracellular milieu
- **Proteasomal dysfunction**
- **Uncoupling Protein System**
- **Mitochondrial and metabolic control of energy thresholds**

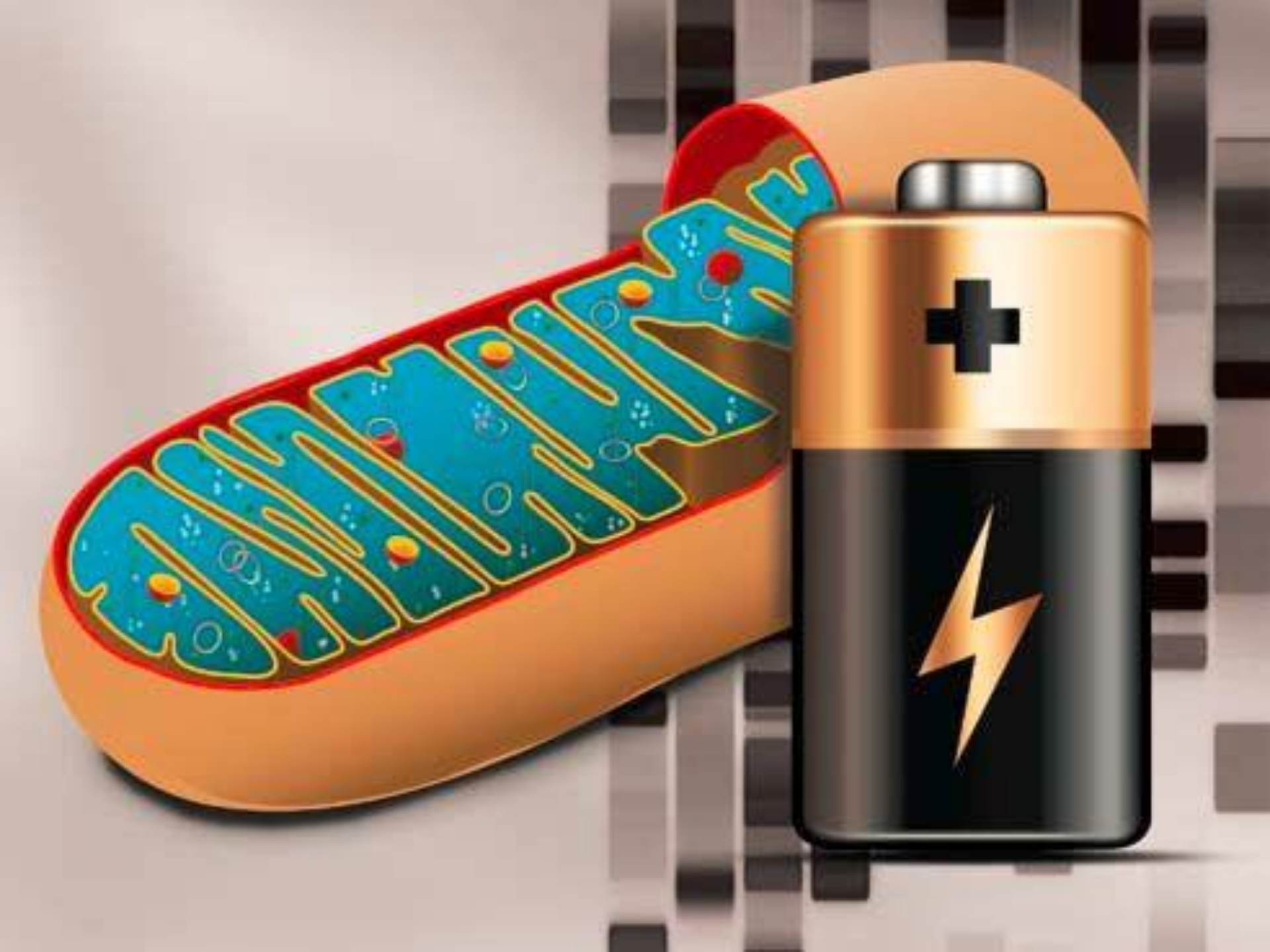
Tissue and organ control

- Removing of toxic chemicals
- Tissue regeneration
- Tumor suppression
- Cell proliferation and differentiation
- Cell death and cell replacement

Physiological control

- Hormonal response
- Immune response
- **HO Pathway and Cell stress Response**
- **Thioredoxin /TRX Reductase**
- **Sirtuins**

Calabrese V. et al., *Antioxid. Redox Signal.* 2006



“L’uomo ha l’età dei suoi mitocondri”?
Il Dna mitocondriale decide la longevità

PRINCIPALI TEORIE SULL'INVECCHIAMENTO

- **La teoria del declino mitocondriale**. I mitocondri sono le strutture cellulari che producono energia, attraverso la produzione di adenosina-trifosfato (ATP), grazie a complessi processi biochimici, che si attuano nel contesto della funzionalità della "catena respiratoria" (ciclo di Krebs).
- I mitocondri devono essere sempre al meglio della loro efficienza metabolica ai fini di produrre continuativamente l'ATP necessario alla funzionalità dell'organismo. Senza questa costante formazione di ATP da parte del mitocondrio la cellula non può svolgere le proprie attività funzionali, sia riparatrici che rigenerative.
- Così come altre strutture cellulari, i mitocondri difettano di sistemi di difesa, per cui, con l'avanzare degli anni, subiscono continui danni ossidativi, diventando meno efficienti e meno numerosi [37,38]; infatti differentemente dal DNA del nucleo, il DNA mitocondriale non possiede meccanismi naturali rigenerativi, per cui la sua protezione ed il suo rafforzamento dovrebbero essere fatti rientrare in qualsiasi programma finalizzato a rallentare l'invecchiamento.

PRINCIPALI TEORIE SULL'INVECCHIAMENTO

- **La teoria del declino mitocondriale**. In conclusione i mitocondri sono essenziali per i processi di riparazione e riproduzione di ogni tipo di cellula e /o organo. Se i mitocondri di un organo fallissero nello svolgimento del loro ruolo funzionale, anche la cellula/organo non potrebbe conseguentemente funzionare, per cui si "ammalerebbe" o morirebbe [39,40]. Differentemente dal DNA del nucleo, il DNA mitocondriale non possiede meccanismi naturali rigenerativi, per cui la sua protezione ed il suo rafforzamento sono parte essenziale di qualsiasi programma teso a rallentare l'invecchiamento.

Barja G. ***The mitochondrial free radical theory of aging.*** *Prog Mol Biol Transl Sci. 2014;127:1-27.*

Kong G et al. ***Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and the mitochondria theory of aging.*** *Interdiscip Top Gerontol. 2014;39:86-107.*

Brand MD. ***The role of mitochondria in longevity and healthspan.*** *Longev Healthspan. 2014 May 22;3:7.*

Cadenas E et al. ***Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging.*** *Free Radic Biol Med. 2000 Aug;29(3-4):222-30.*

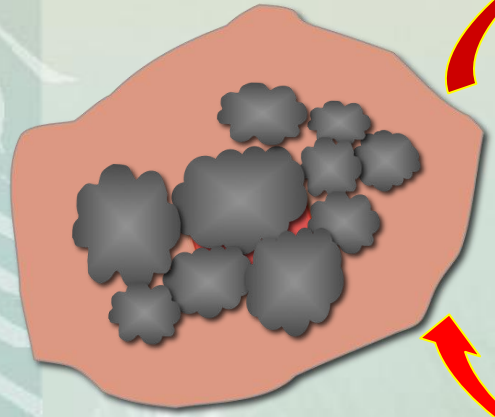
Navarro A et al. ***The mitochondrial energy transduction system and the aging process.*** *Am J Physiol Cell Physiol. 2007 Feb;292(2):C670-86.*

Wei Y et al. ***The role of mitochondria in mTOR-regulated longevity.*** *Biol Rev Camb*

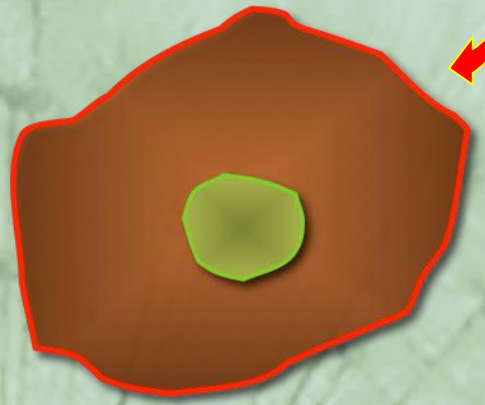
….MEMO:

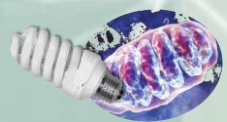
DANNO MITOCONDRIALE

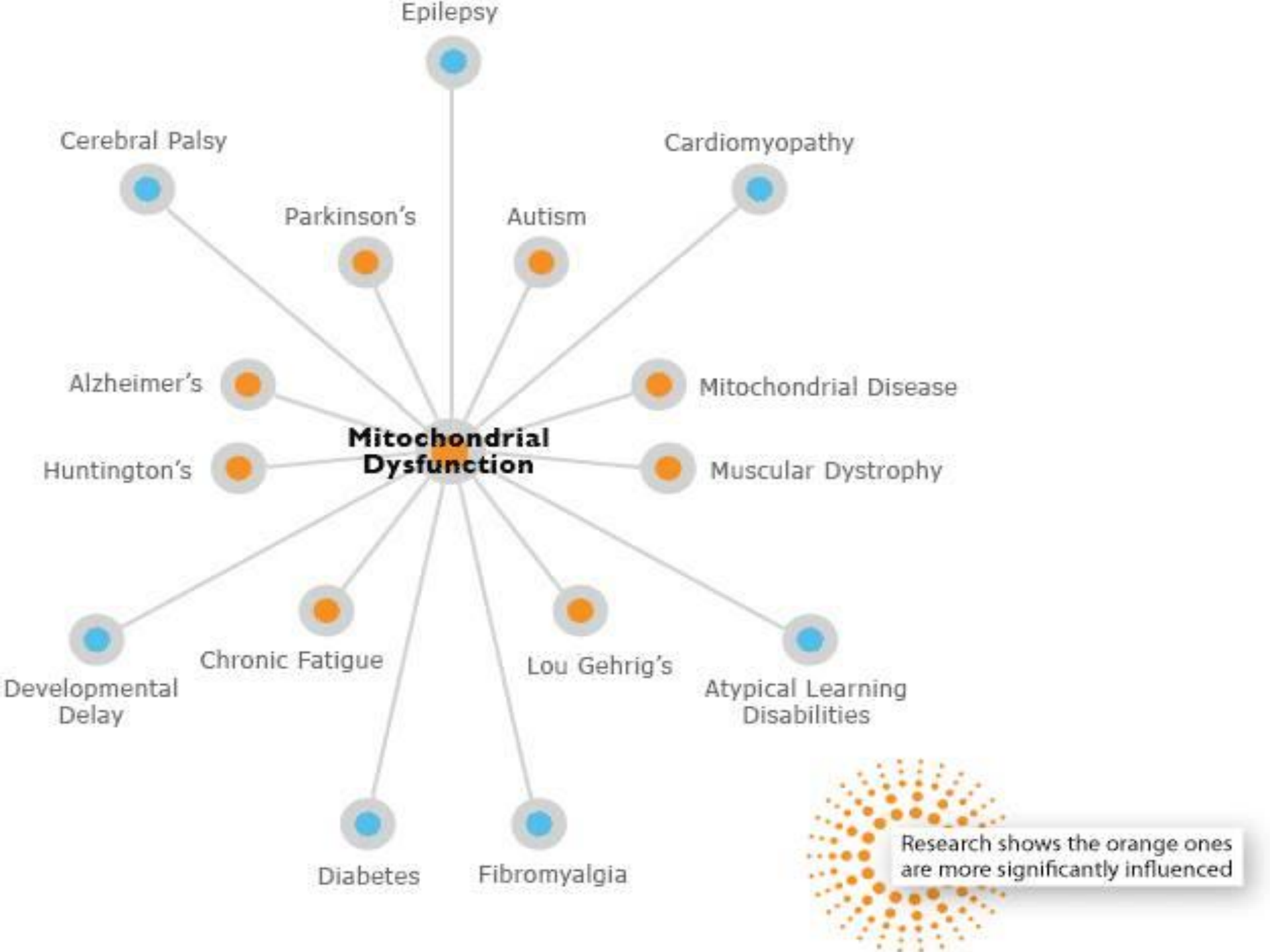
STRESS OSSIDATIVO



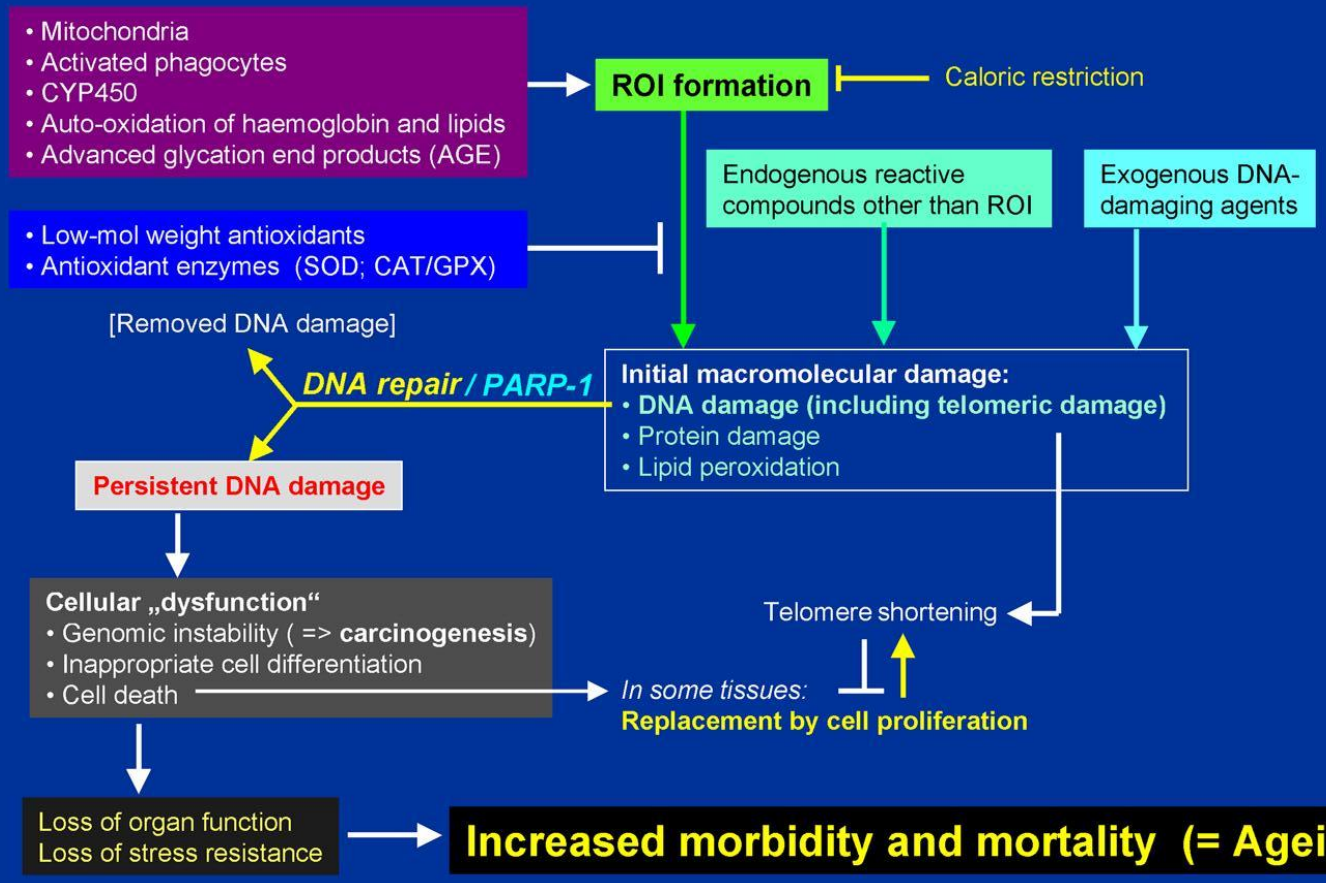
DEFICIT ENERGETICO






Epilepsy
Cerebral Palsy
Cardiomyopathy
Parkinson's
Autism
Alzheimer's
Mitochondrial Disease
Mitochondrial Dysfunction
Huntington's
Muscular Dystrophy
Developmental Delay
Chronic Fatigue
Lou Gehrig's
Atypical Learning Disabilities
Diabetes
Fibromyalgia
Research shows the orange ones are more significantly influenced

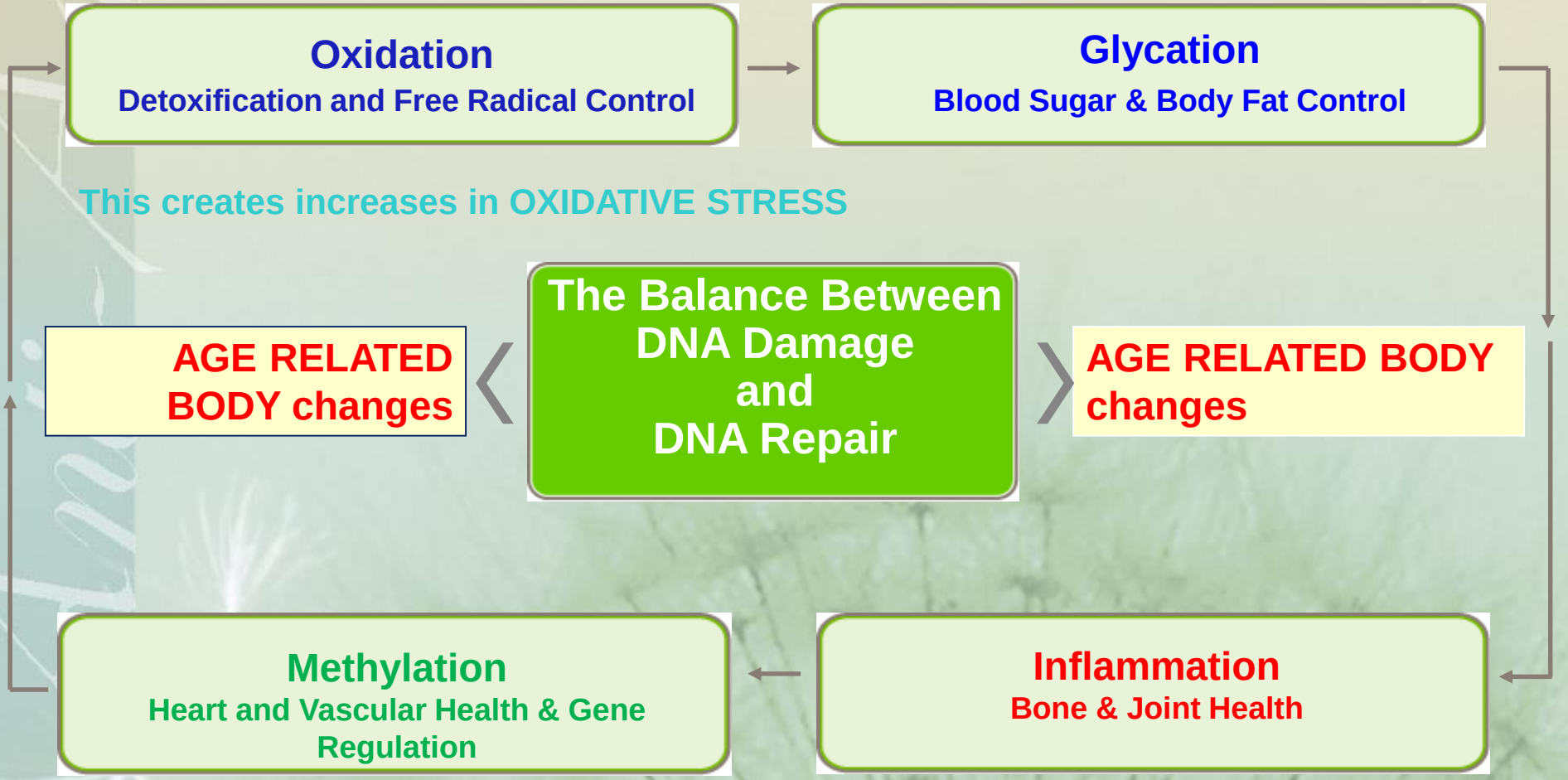
Mechanisms of Cellular Ageing



Bürkle A. Mechanisms of ageing. Eye. 2001;15:369-70.

The Aging Equation

– at the cellular level



***EACH PROCESS SETS IN PLACE A SERIES OF EVENTS THAT INCREASES THE OTHER RELATED REACTIONS UTIMATELY CAUSING A CHANGE IN GENE EXPRESSION**

Integration of Theories of Aging at the Cellular Level

Inadequate balance of antioxidants to inhibit free radical damage

GLYCATION

Changes in cell membranes and in the intracellular environment

Compromised gene expression and DNA integrity

i.e. DNA damage, DNA repair, DNA copying errors

Suboptimal levels and Imbalance of Hormones

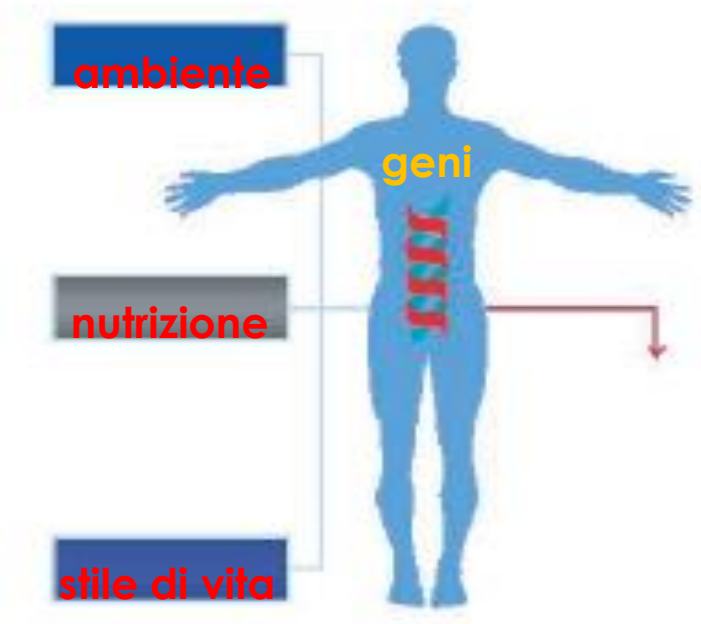
Increased INFLAMMATORY PROCESS

Altered METHYLATION

This creates increases in OXIDATIVE STRESS

*EACH PROCESS SETS IN PLACE A SERIES OF EVENTS THAT INCREASES THE OTHER RELATED REACTIONS, ULTIMATELY CAUSING A CHANGE IN GENE EXPRESSION

NUTRIGENOMICA ED EPIGENETICA



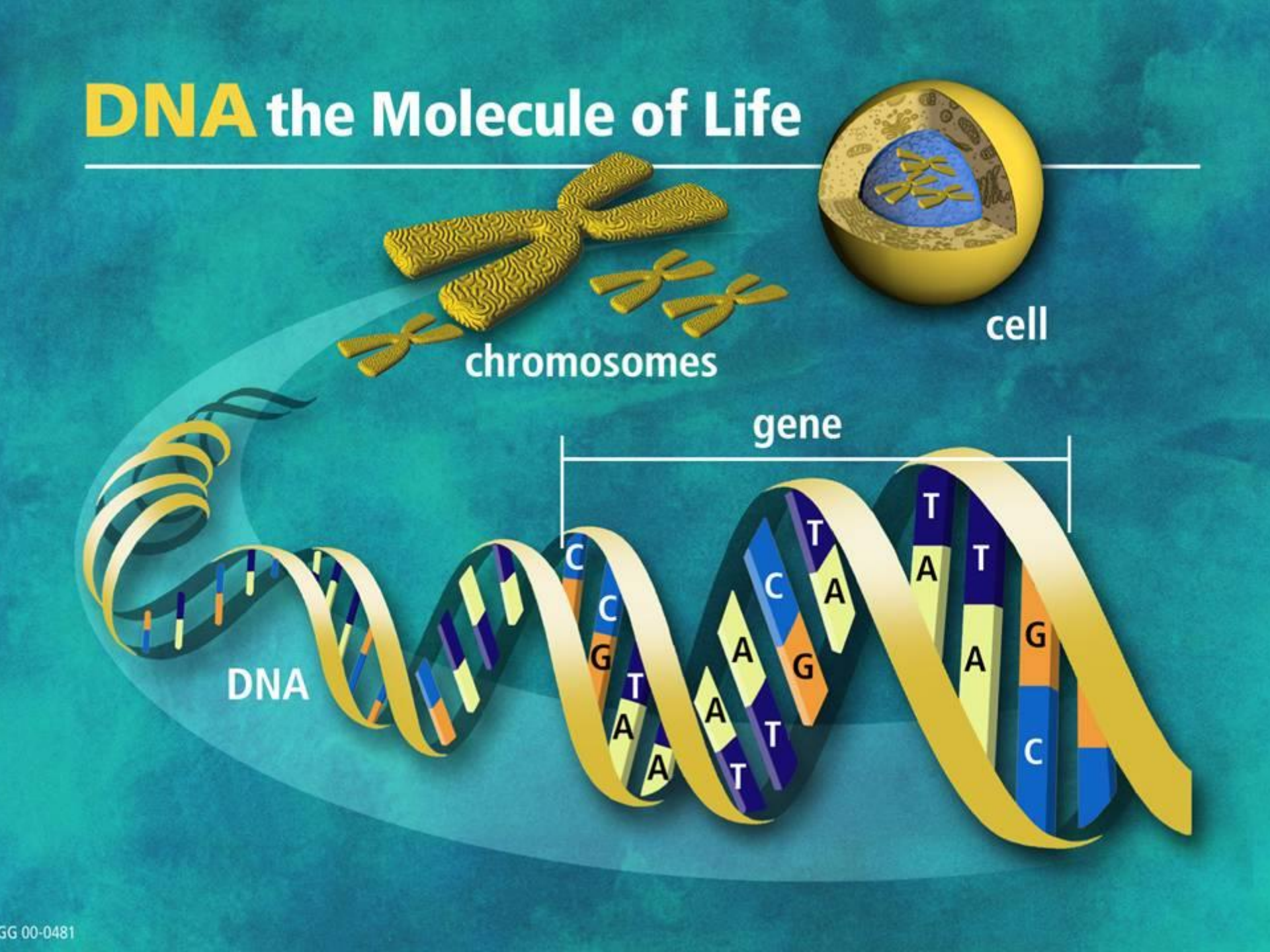
1. Componenti nutrizionali sono in grado di alterare l'espressione genica o la struttura del genoma

2. L'influenza della dieta sulla salute dipende dal "profilo genetico" individuale

3. I geni, la cui espressione è regolata dall'alimentazione, hanno un ruolo importante nell'emergenza e nella gravità di patologie cronico-degenerative

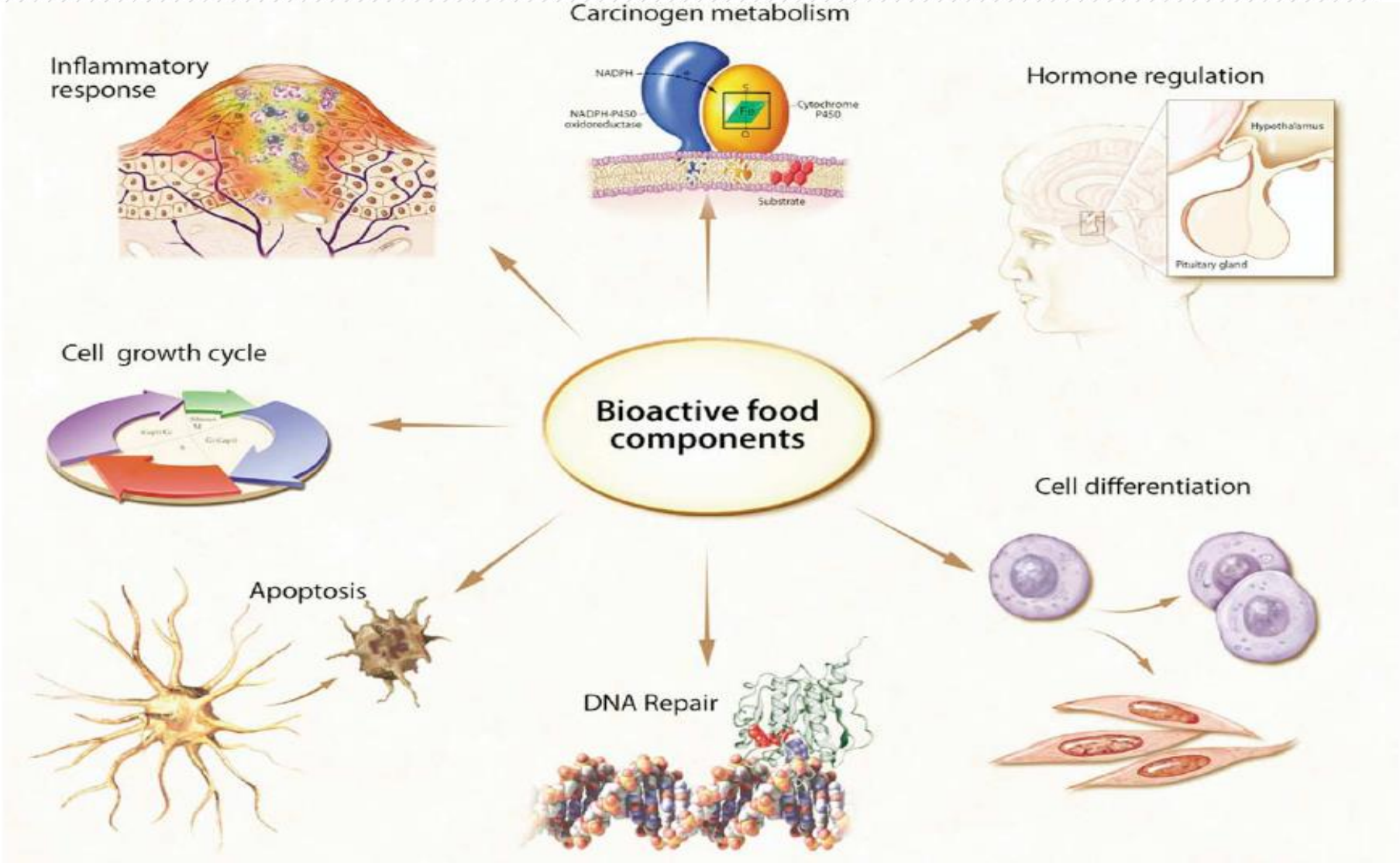
5. Lo studio del genotipo individuale può fornire al **CLINICO** una terapia dietetica, per il singolo individuo, in grado di prevenire o ritardare l'insorgenza di patologie correlate all'alimentazione.

DNA the Molecule of Life



GG 00-0481

In nutrigenomics, nutrients are viewed as signals that tell the body how to behave. Cells respond to these signals by changing gene expression, which can in turn change protein expression and alter metabolism.



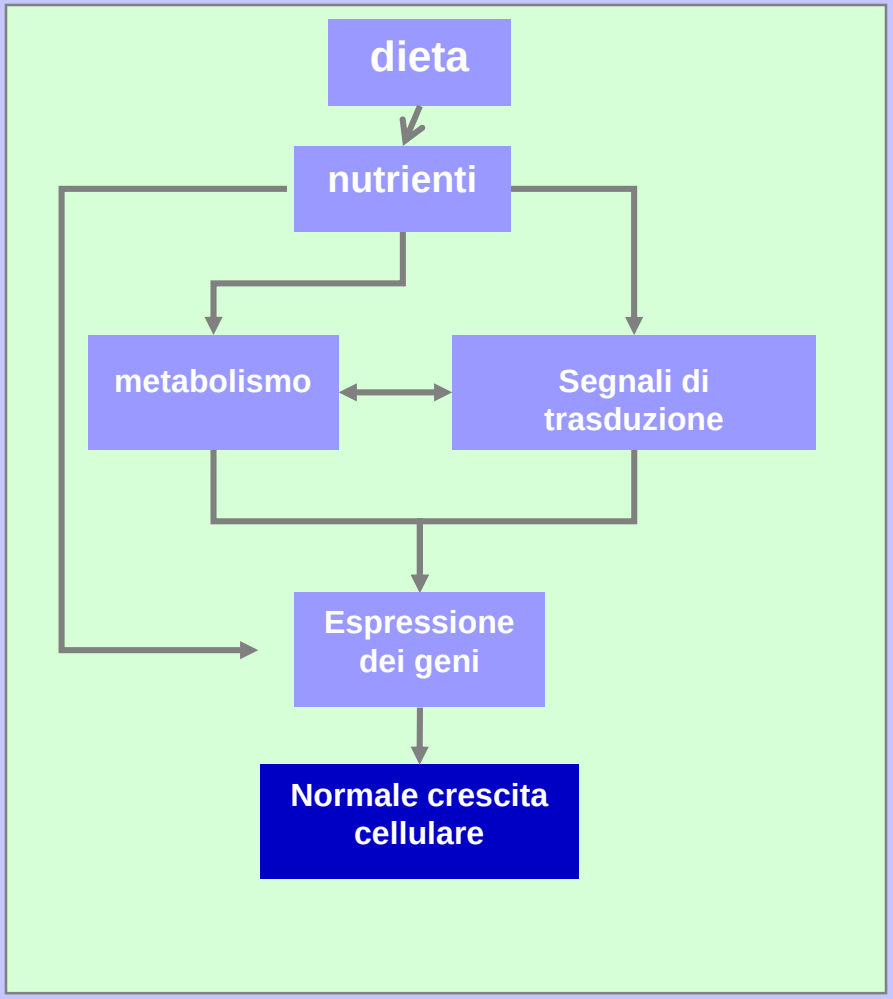
MECCANISMO D'AZIONE DEI NUTRIENTI

Le sostanze chimiche dietetiche possono influenzare l'espressione genica direttamente o indirettamente. A livello cellulare i nutrienti possono:

A. Agire come ligandi per recettori di fattori di trascrizione;

B. Essere metabolizzati da vie metaboliche primarie o secondarie e perciò alterare la concentrazione di substrati o intermedi;

C. Influenzare positivamente o negativamente le vie di trasduzione di segnali cellulari.



Transcription-factor pathways mediating nutrient-gene interaction

Nutrient	Compound	Transcription factor
Macronutrients		
Fats	Fatty acids Cholesterol	PPARs, SREBPs, LXR, HNF4, ChREBP SREBPs, LXRs, FXR
Carbohydrates	Glucose	USFs, SREBPs, ChREBP
Proteins	Amino acids	C/EBPs
Micronutrients		
Vitamins	Vitamin A Vitamin D Vitamin E	RAR, RXR VDR PXR
Minerals	Calcium Iron Zinc	Calcineurin/NF-ATs IRP1, IRP2 MTF1
Other food components		
	Flavonoids Xenobiotics	ER, NFκB, AP1 CAR, PXR

EPIGENOMA

L'*epigenoma*, in un certo qual senso, **decide quale gene debba essere "on" (acceso), oppure "off" (spento) in una singola cellula, comportando un segnale di specifica espressione genica**.

L'epigenoma è inoltre suscettibile di una varietà di stimoli ambientali, quali l'alimentazione: ogni volta che si mangia, in pratica si cambia la composizione del sangue in funzione delle molecole ingerite attraverso i cibi e si genera uno stato metabolico, ormonale, genico, che rende diverso l'organismo da quello che era prima del pasto o dell'introduzione del nutraceutico.

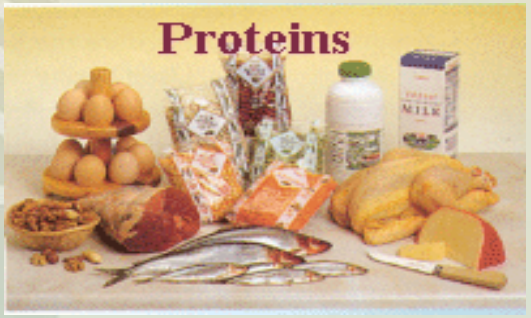
ENDOMODULATORI GENOMICI

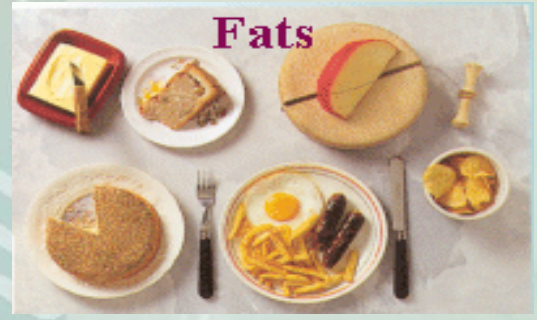
- Concetto di **nutraceutico**, evoluzione moderna del vecchio termine di integratore. Un mix di sostanze in grado di interagire con il proprio assetto costituzionale (genotipo) in funzione della sua interazione con l'ambiente (fenotipo). **Assumono pertanto il ruolo di modulatori cellulari** e funzionali in grado di assicurare un'ottimizzazione dei processi fisiologici dell'organismo umano.
- Questa rivoluzione ha portato alla nascita di una nuova disciplina, la **nutrizione molecolare**. La nutrizione molecolare ci porta a diete in cui il nutriente non è visto solo in qualità di sapore e appetibilità, ma anche come il protagonista nella prevenzione di determinate patologie, divenendo esso stesso una specie di farmaco.
- **Fitochimici alimentari**: i nutraceutici, sono emersi, nel contesto della letteratura medico-scientifica, come una fonte promettente di **molecole in grado di invertire le stesse alterazioni epigenetiche, e di regolare attivamente l'espressione genica e molecolare grazie a modulazioni epigenetich**e.

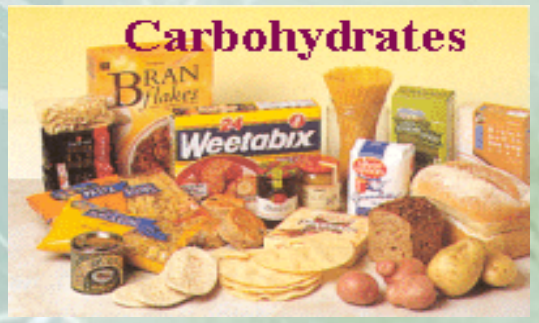
Sut S et al. ***Nutraceuticals, a new challenge for medicinal chemistry.*** *Curr Med Chem. 2016 Jun 14.*

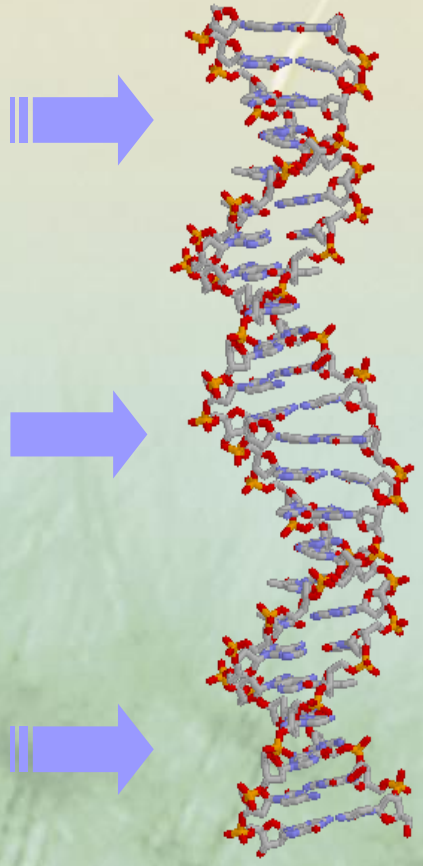
Espin JC et al. ***Nutraceuticals: facts and fiction.*** *Phytochemistry. 2007 Nov-Dec;68(22-24):2986-3008.*

Molecular nutrition









POLYGONUM CUSPIDATUM & RESVERATROLO

- Oltre al suo diretto effetto antiossidante, il resveratrolo **regola anche l'espressione genica degli enzimi pro-ossidanti e anti-ossidanti; SOD1 e GPX1** sono rafforzati dal resveratrolo in modo concentrazione-dipendente. Pertanto, la **soppressione dell'espressione dei geni pro-ossidativi** (come la NADPH ossidasi) e **l'induzione di enzimi antiossidanti** (come la SOD1 e la GPX1) risulta essere una componente importante dell'effetto protettivo antiossidante indotto dal resveratrolo [20].
- Le proprietà antiossidanti del resveratrolo in vivo hanno invece maggiori probabilità di essere attribuibili al suo effetto come **regolatore dell'espressione genica**. Il resveratrolo induce una downregulation (riduzione/inibizione) della NADPH-ossidasi con conseguente riduzione delle specie reattive dell'ossigeno. Inoltre, iperstimolando la tetraiddrobiopterina-GTP-cicloiddrolasi, aumenta l'espressione di una varietà di enzimi antiossidanti. Parte degli effetti dei geni che regolano del resveratrolo sono mediati dall'attivazione del network delle sirtuine, con benefici anche a livello cardio-vascolare [21].

- *[20] Spanier G et al.* ***Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4).*** *J Physiol Pharmacol. 2009 Oct;60 Suppl 4:111-6.*
- *[21] Xia N et al.* ***Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system.*** *Br J Pharmacol. 2016 Apr 5. doi: 10.1111/bph.13492.*

POLYGONUM CUSPIDATUM & RESVERATROLO

■Fondamentale il suo ruolo di **"modulatore dell'apoptosi cellulare".** L'apoptosi cellulare promossa da questo stilbene può infatti risultare mediata da molteplici meccanismi: attivazione dei mitocondri e della cascata delle caspasi; upregulation degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti, delle citochine apoptosi-inducenti e dei relativi recettori; downregulation di proteine di sopravvivenza cellulare, quali survivina, cFLIP, cIAPs XIAP, Bcl-2, Bcl-XL; inibizione della chinasi di sopravvivenza delle cellule (ad esempio, MAPKs, AKT/phosphoinositide 3-chinasi (PI3K), PKC, EGFR chinasi) e di fattori di sopravvivenza della trascrizione (fattore nucleare-kB, AP-1, HIF-1alfa, trasduttore di segnale e attivatore della trascrizione (STAT3), etc). L'induzione di una di queste vie da parte del resveratrolo porta alla morte cellulare (apoptosi).

■*Shakibaei M et al.* ***Resveratrol addiction: to die or not to die.*** *Mol Nutr Food Res. 2009 Jan;53(1):115-28.*

RESVERATROLO

- Un numero limitato di studi indicano come il resveratrolo moduli la metilazione del DNA in diversi geni correlati al cancro. In un recente studio [24] il resveratrolo si è dimostrato **in grado di ripristinare lo stato ipometilato e ipermetilato rispettivamente di geni chiave oncosoppressori e oncogeni**. In questo studio, le alterazioni di metilazione erano concordanti con i cambiamenti nella espressione di mRNA. potenziali nuovi target terapeutici per una effettiva terapia epigenetica.
- Alla luce di quanto sopra, il resveratrolo può essere considerato come **un epidrug dietetico (letteralmente: "*farmaco epigenetico*")** in grado di esercitare la sua attività anti-tumorale, modificando lo stato di metilazione di geni correlati a svariati tipi di cancro, rappresentando un potenziale valido agente chemio-preventivo.
- Il resveratrolo **promuove anche l'attivazione delle sirtuine** [25], in sinergia con la melatonina. Il fatto che la melatonina ed il resveratrolo siano presenti in vari alimenti comporta possibili effetti sinergici, suggerendone l'uso abbinato per promuovere salute e longevità [26].
- *[24] Medina-Aguilar R et al.* ***Methylation Landscape of Human Breast Cancer Cells in Response to Dietary Compound Resveratrol.*** *PLoS One. 2016 Jun 29;11(6):e0157866.*
- *[25] Borra MT et al.* ***Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol.*** *J Biol Chem. 2005 Apr 29;280(17):17187-95.*

Slow aging diets

Encyclopedia of Gerontology and Population Aging

The book will include more than 1,200 entries – bringing more than

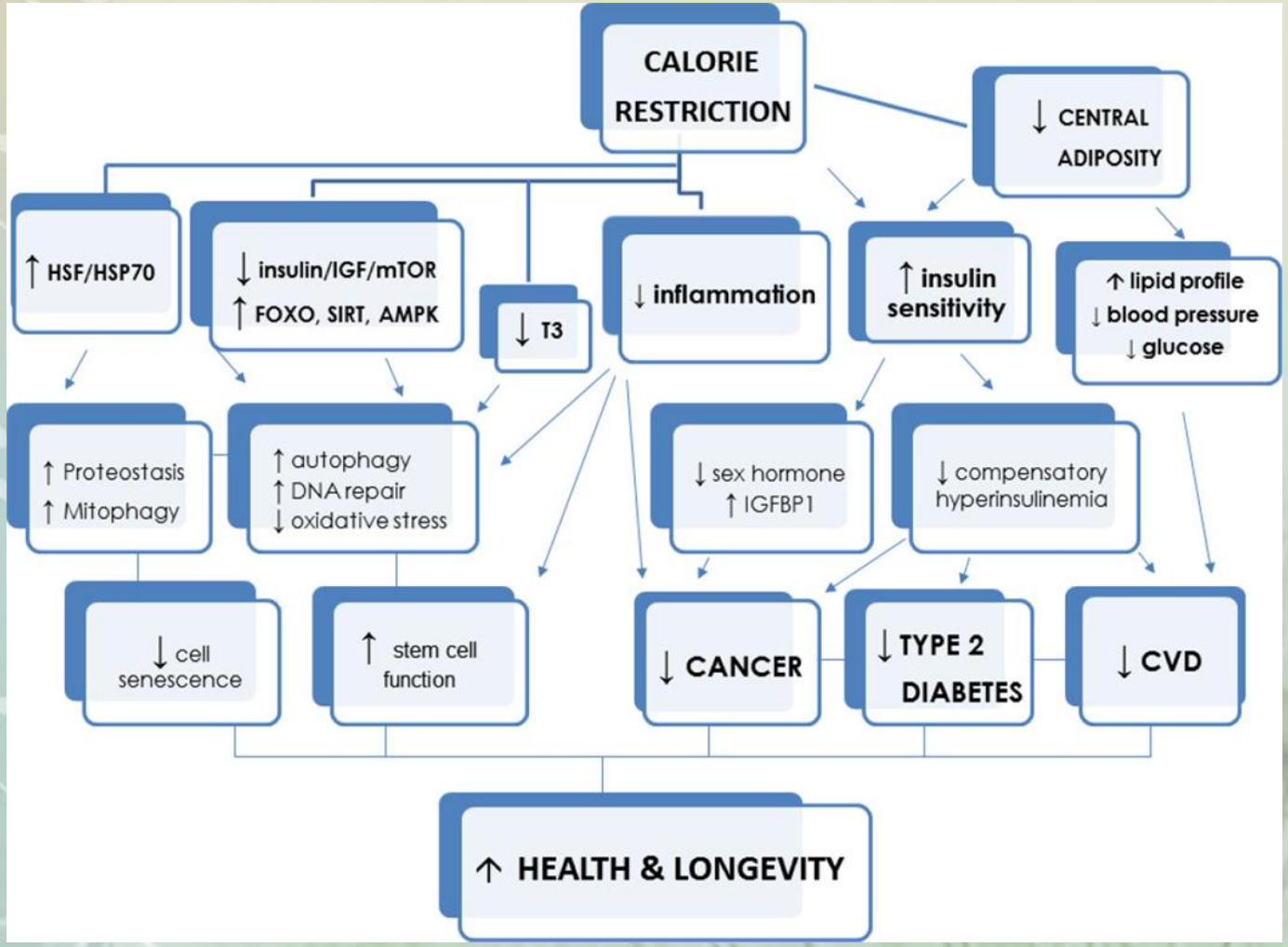
50 Section Editors and more than 400 cross-disciplinary contributors

worldwide – to provide a comprehensive, in-depth, and multi-volume

collection of work that highlights established research and emerging science in population health, aging, and

and gerontology.

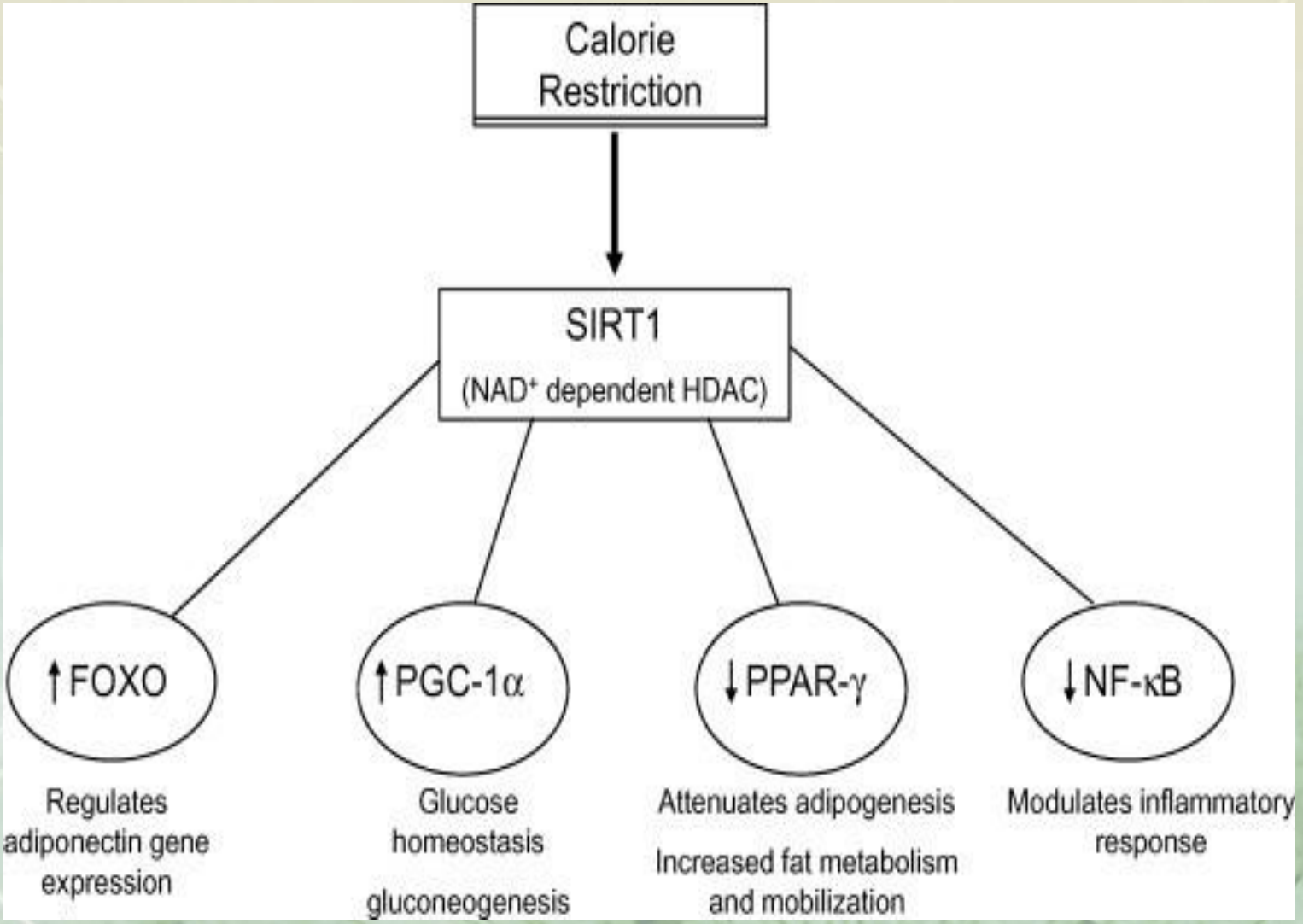
Calorie restriction



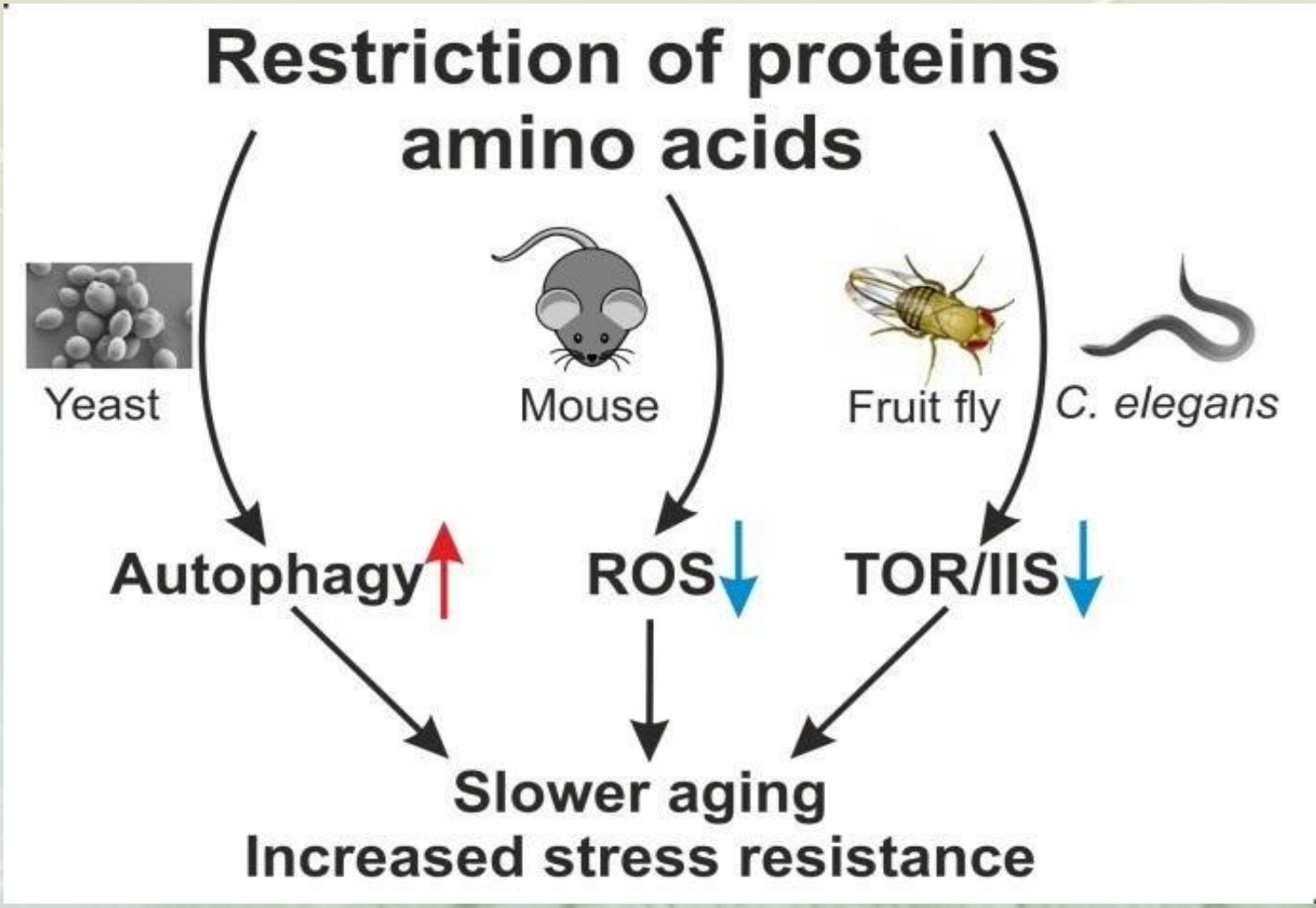
A proposed hierarchical model for the effects of calorie restriction on health and longevity.

Most J, et al. Calorie restriction in humans: An update. Ageing Res Rev. 2017 Oct;39:36-45.

Calorie restriction and SIRT-1

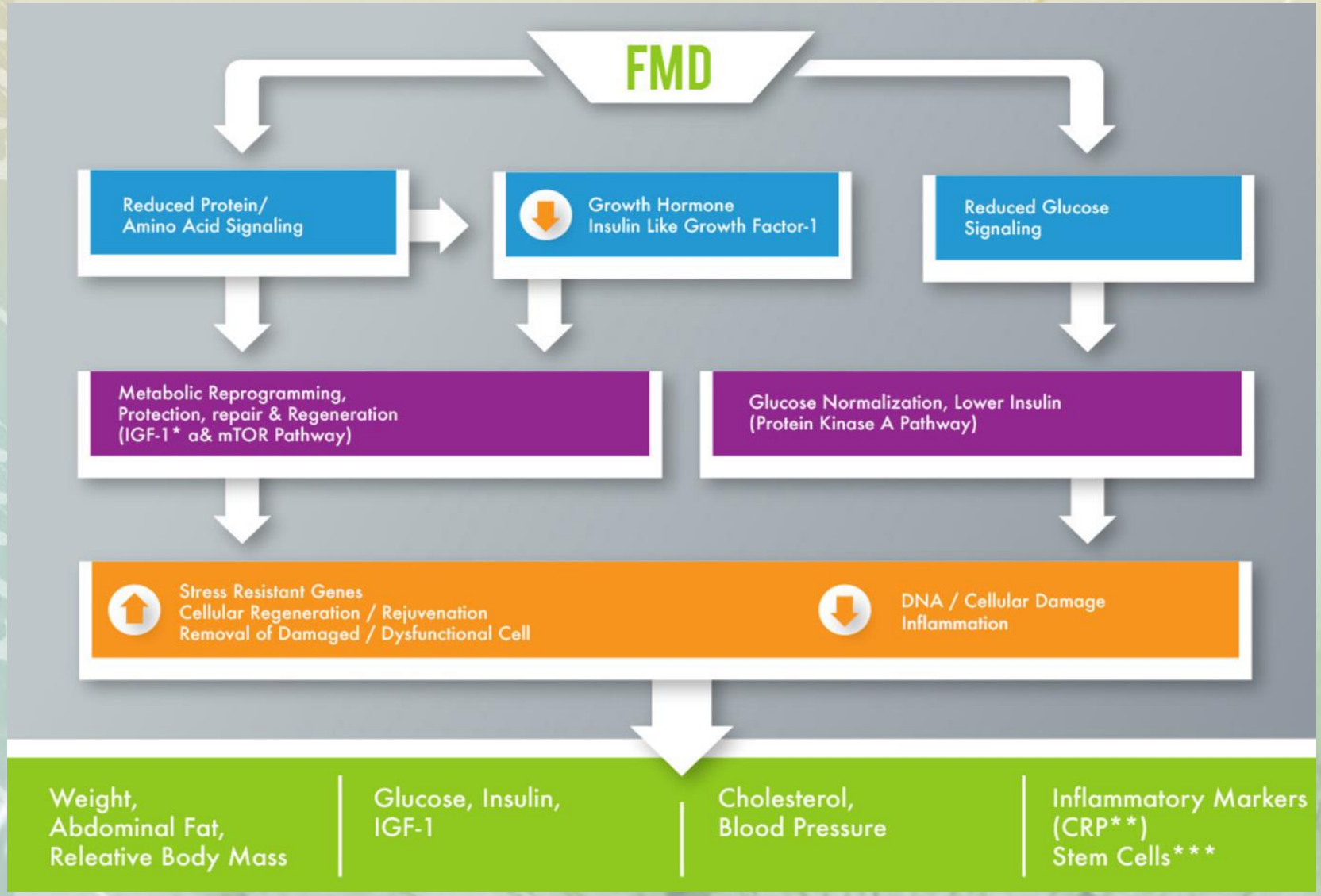


Protein/aa restriction and ageing



LUSHCHAK, 2015

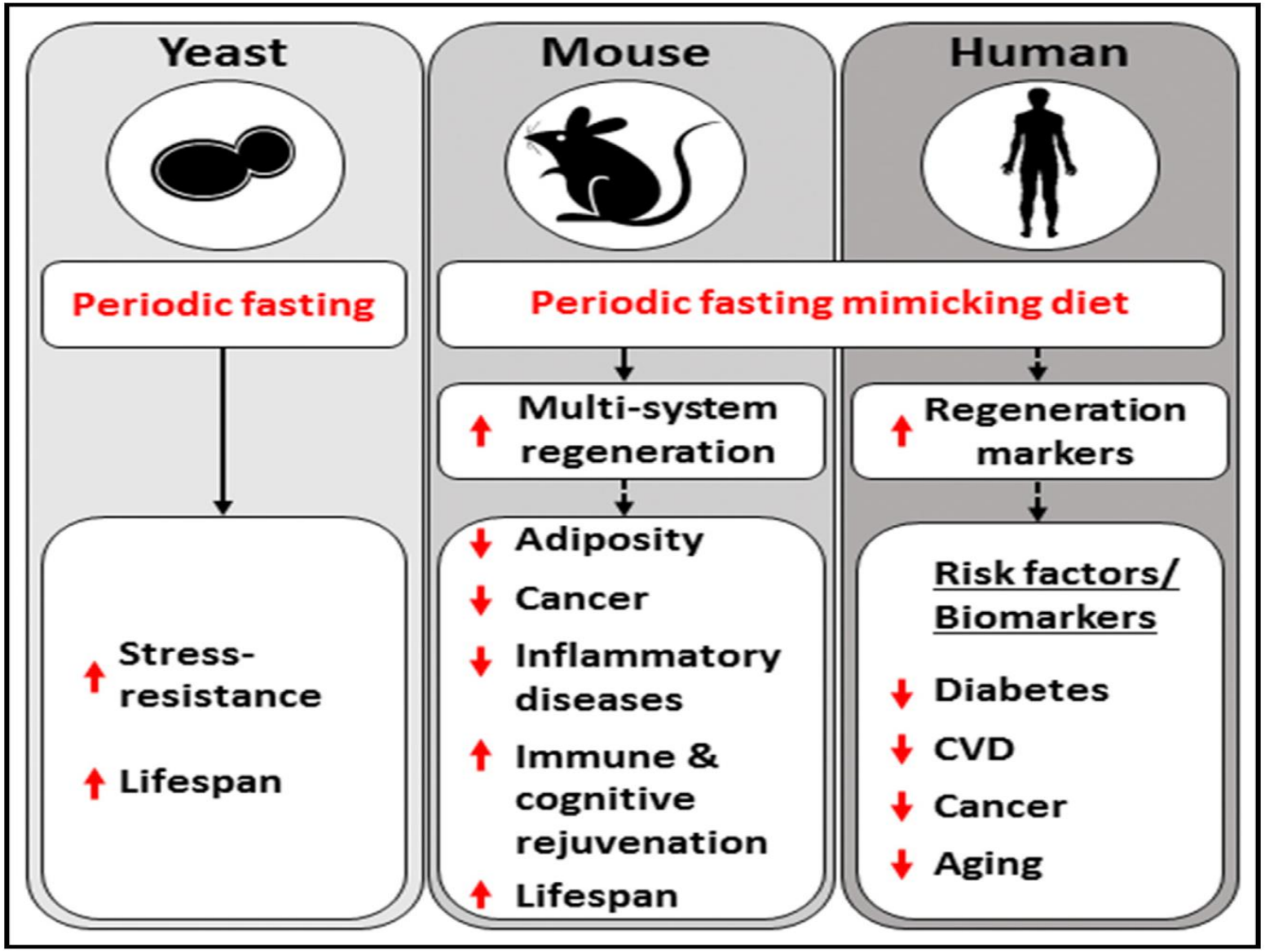
Fasting Mimicking Diet



La dieta mima digiuno

- **Pescetariana**
- **Basso consumo di proteine fino a 65-70 anni**
- **Alto consumo di legumi, verdure, grassi “sani” (olio d’oliva, frutta a guscio, pesce)**
- **Adeguato apporto di nutrienti essenziali (acidi grassi omega-3s, vitamine, minerali, ecc)**
- **Limitazione oraria dei pasti**
- **Mangiare 2 pasti al giorno + 2 spuntini (crono-nutrizione)**
- **Da uno a 12 periodi di dieta mima digiuno (DMD) all’anno**

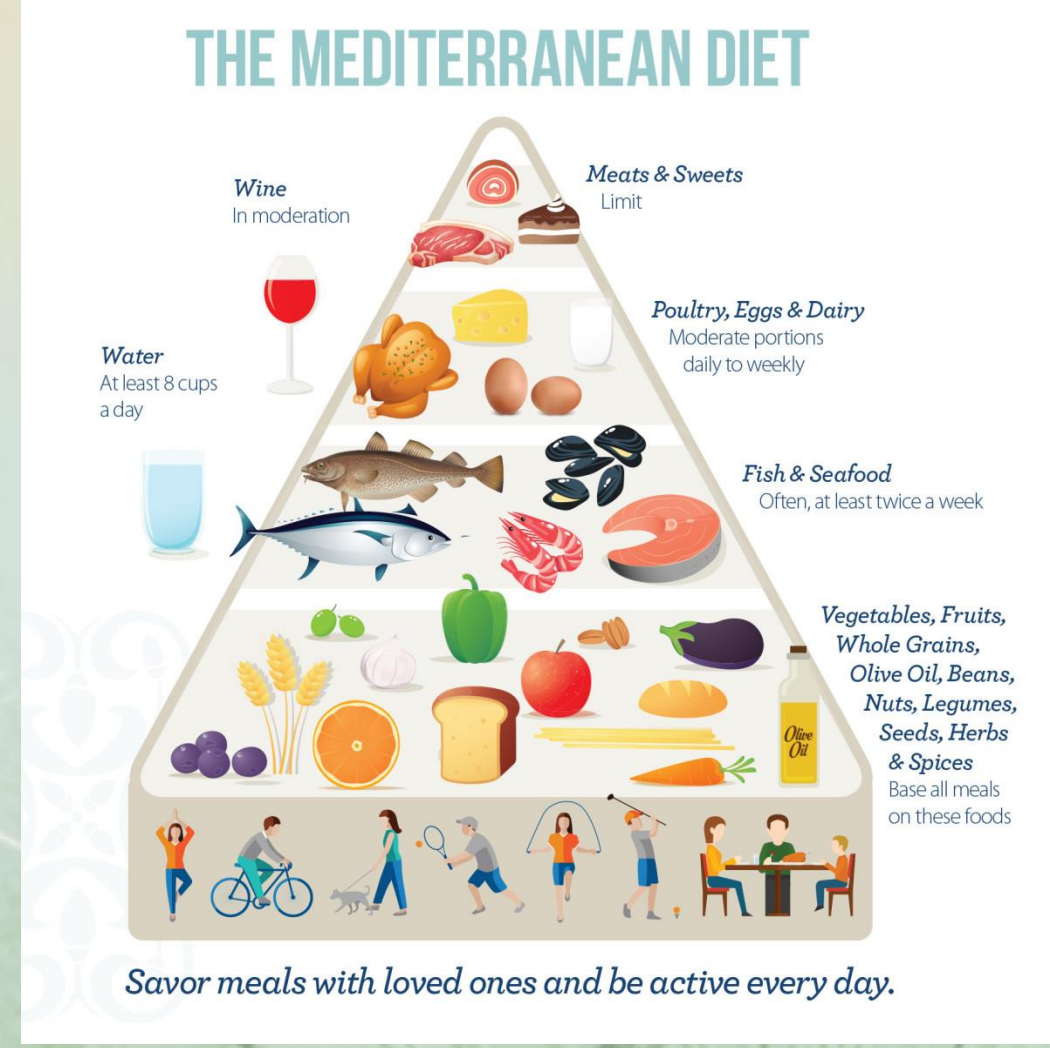
Graphical Abstract



Brandhorst S, Choi I, et al., Cell Metabolism 2015

Plant-based pyramid

Mediterranean pyramid

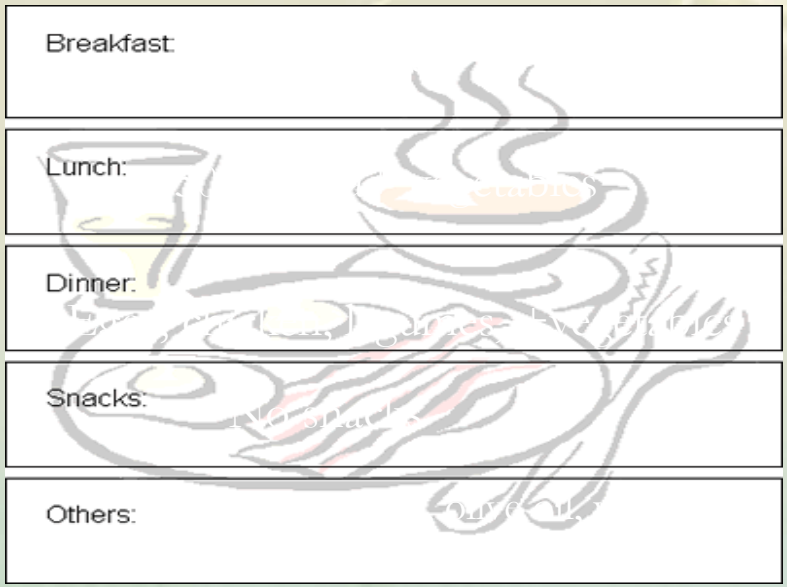


Traditional MD as anti-inflammatory diet: experience from Sicilian centenarians

- 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)

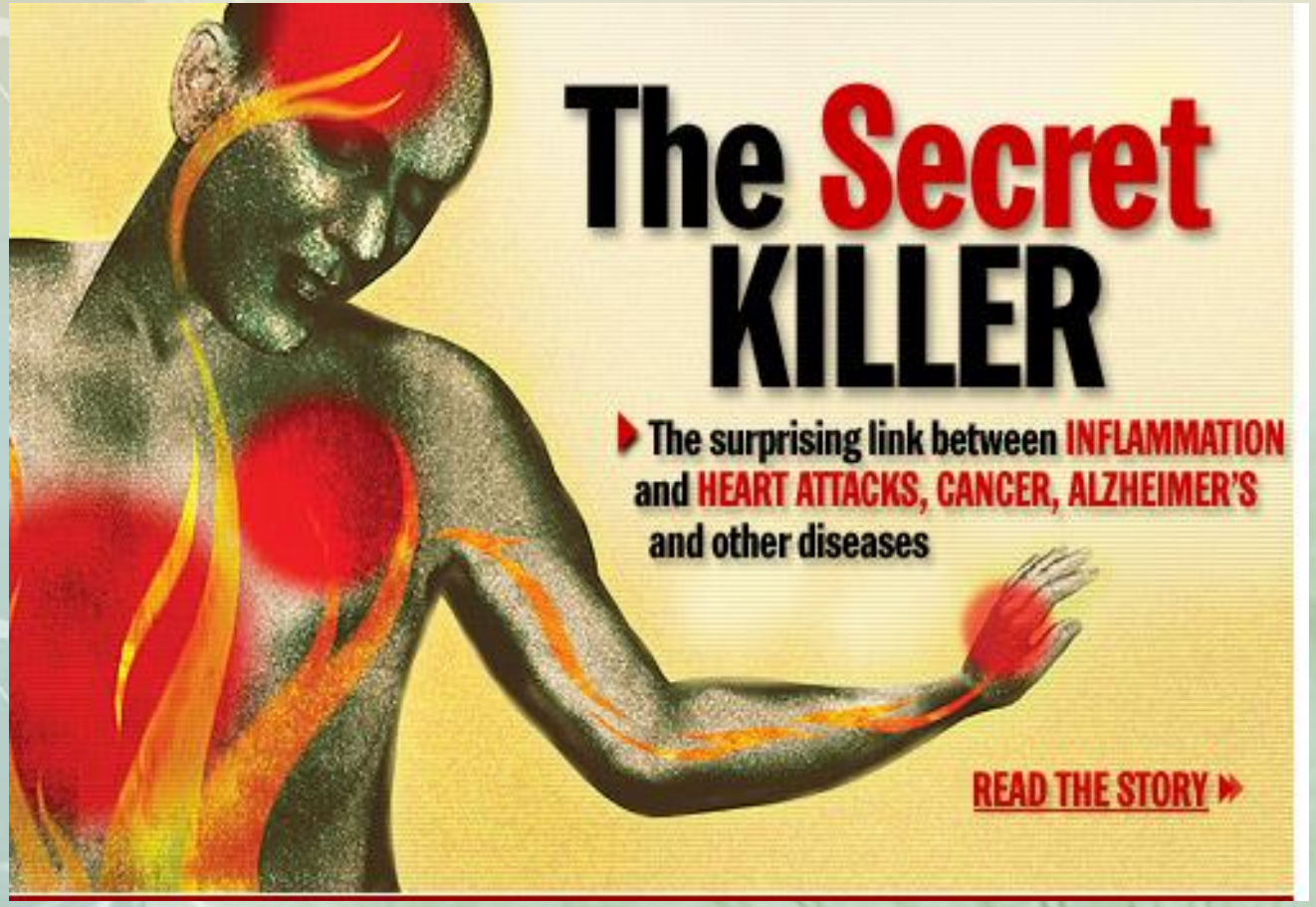
•~1200 Kcal (calorie restriction?)
•Low GI
•Rich of nutraceuticals (phytochemicals in seasonally vegetables)
•Often low in animal protein intake

Vasto S, et al. Centenarians and diet: what they eat in the Western part of Sicily. Immun Ageing. 2012

THE 10 MOST IMPORTANT MODIFIABLE AGING FACTORS

1. IMPAIRED DETOXIFICATION
2. OXIDATIVE DAMAGE
3. GLYCATION
4. CHRONIC INFLAMMATION
5. IMPAIRED CARDIOVASCULAR FUNCTION AND METHYLATION
6. INSULIN RESISTANCE
7. GENETIC DAMAGE
8. DECLINING HORMONE FUNCTION
9. IMMUNE SYSTEM DECLINE
10. NEURODEGENERATION

INFLAMMATION



Acute & chronic inflammation

- Acute inflammation occurs when, for example, we fight infections or heal wounds
- When visible, there are classic signs and symptoms: swelling, redness, heat and pain
- Chronic inflammation is an ongoing **low grade type of inflammation** that is not noticeable externally but can be assessed by specific laboratory tests
- Cumulative damage from oxidative stress and chronic inflammation leads to illness
- What is damaged? Carbohydrates, proteins, lipids, cell membranes, DNA
- Inflammation oxidative stress

INFLAMMAGING

- Il termine **"Inflammaging"** (infiammazione associata all'invecchiamento) è stato coniato per definire lo stato infiammatorio cronico, acuto o subclinico sistemico comune a molte malattie età-correlate. Concausa dell'invecchiamento umano è pertanto una condizione latente di infiammazione cronica.
- L'inflammaging costituisce un fattore di rischio altamente significativo sia per la morbilità che per la mortalità.
- La chiave per invecchiare con successo è innanzitutto collegata alla necessità di diminuire l'infiammazione cronica, senza compromettere una risposta acuta in caso di esposizione dell'organismo verso gli agenti patogeni.

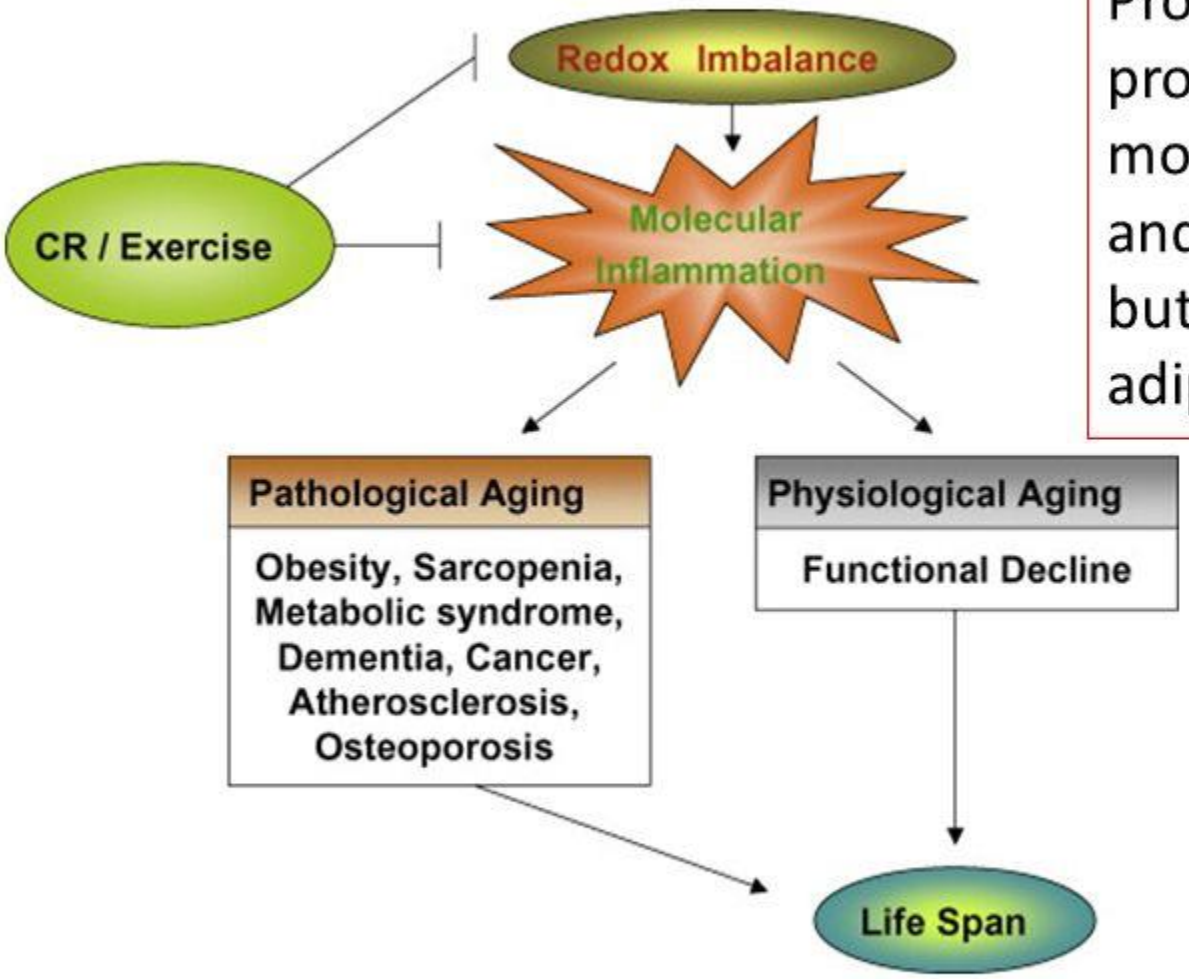
Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? Nutr Rev. 2007 Dec;65(12 Pt 2):S173-6.

Franceschi C et al. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9.

Franceschi C et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. Mech Ageing Dev. 2007 Jan;128(1):92-105.

« Inflammaging »

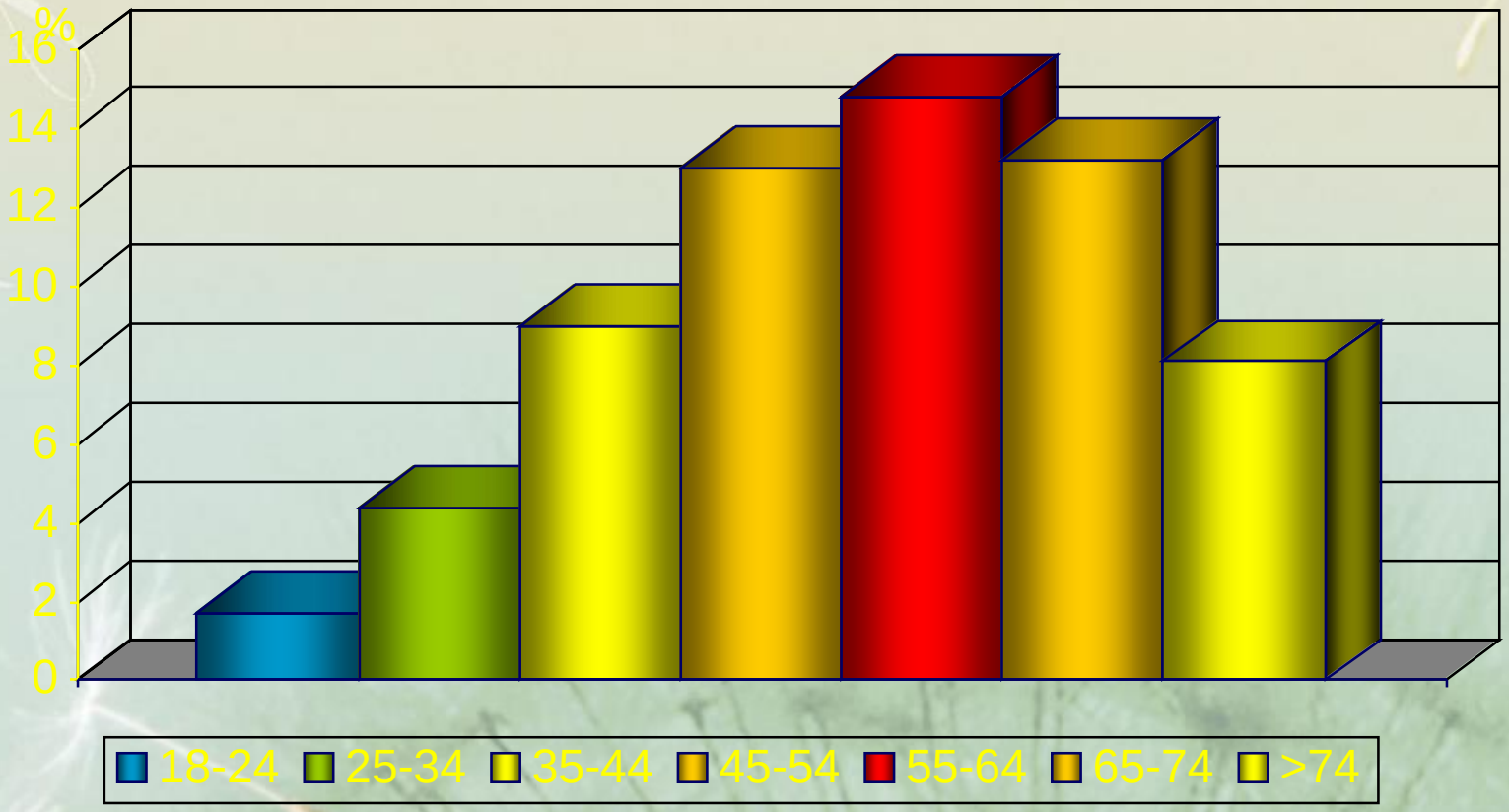
« Immune activation »
Proinflammatory cytokines produced by immune cells: monocytes/macrophages and T lymphocytes
but also endothelial cells, adipocytes, epithelial cells



HY Chung Aging Research Reviews 2008,9;8:18

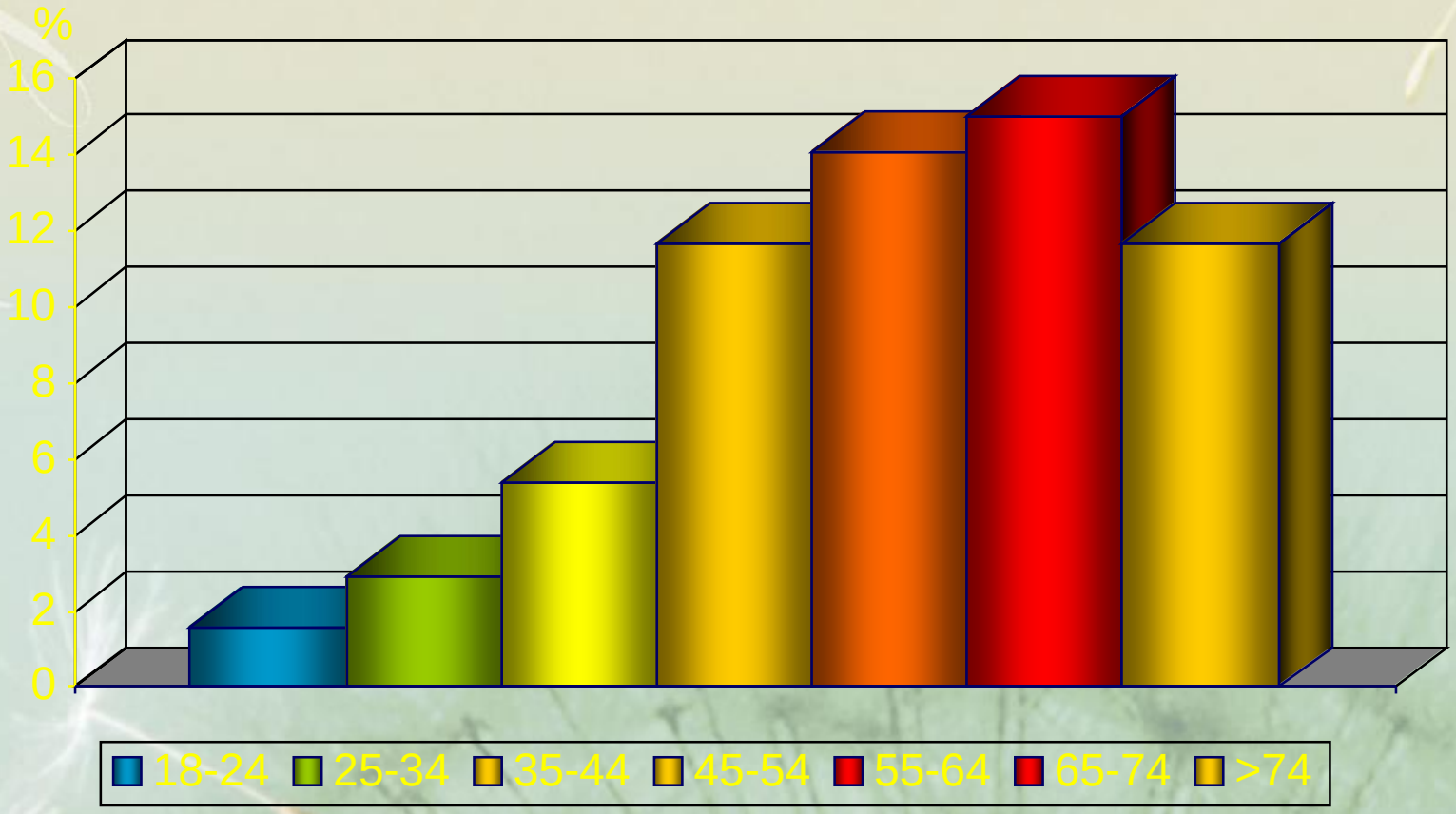
Il tessuto adiposo viscerale diviene sede di un processo flogistico cronico con ripercussioni locali e sistemiche

Prevalenza dell'obesità (IMC>30) in funzione dell'età negli **UOMINI**



Fonte: ISTAT, 4° Rapporto sull'Obesità in Italia. Istituto Auxologico Italiano, 2002

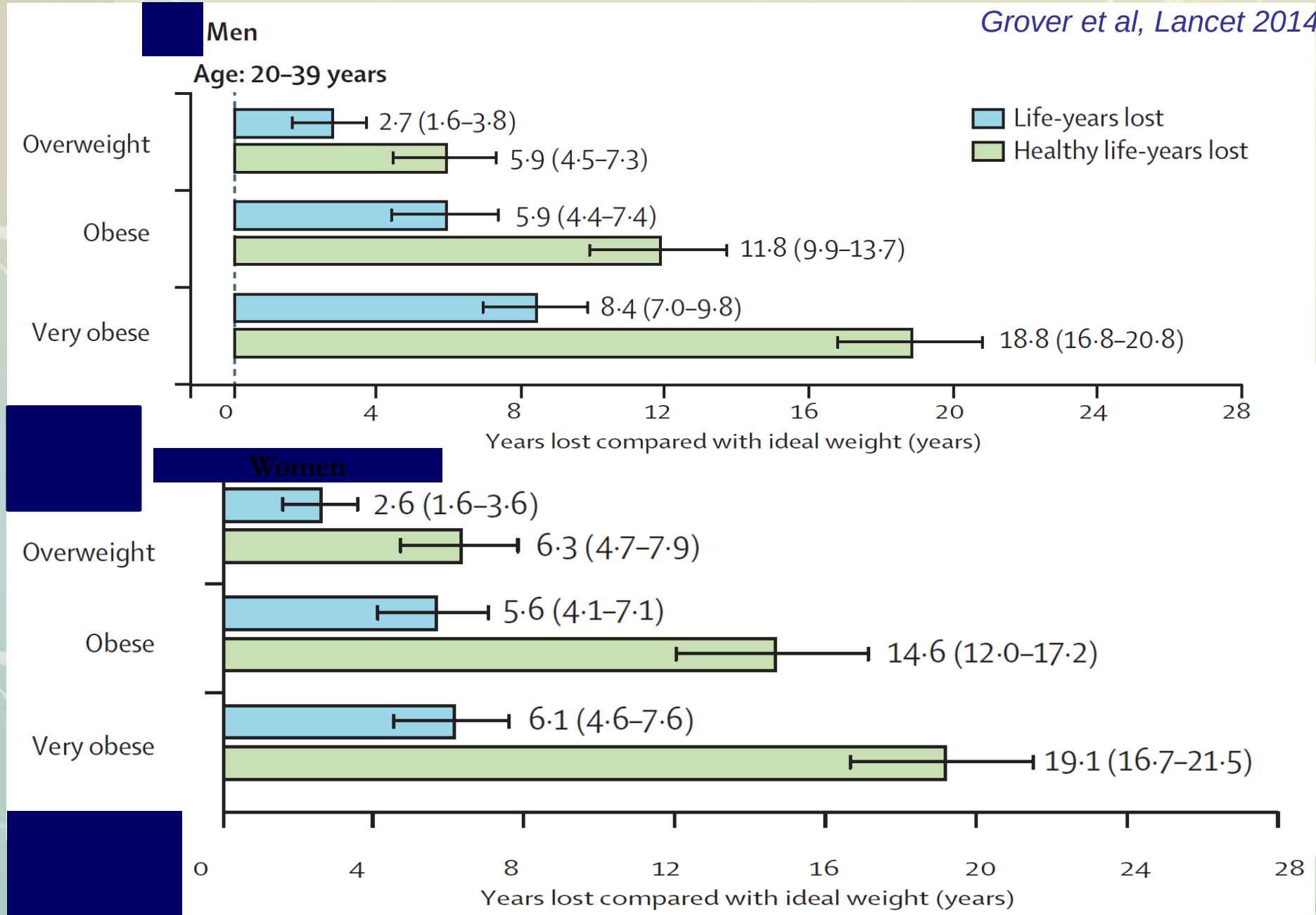
Prevalenza dell'obesità (IMC>30) in funzione dell'età nelle **DONNE**



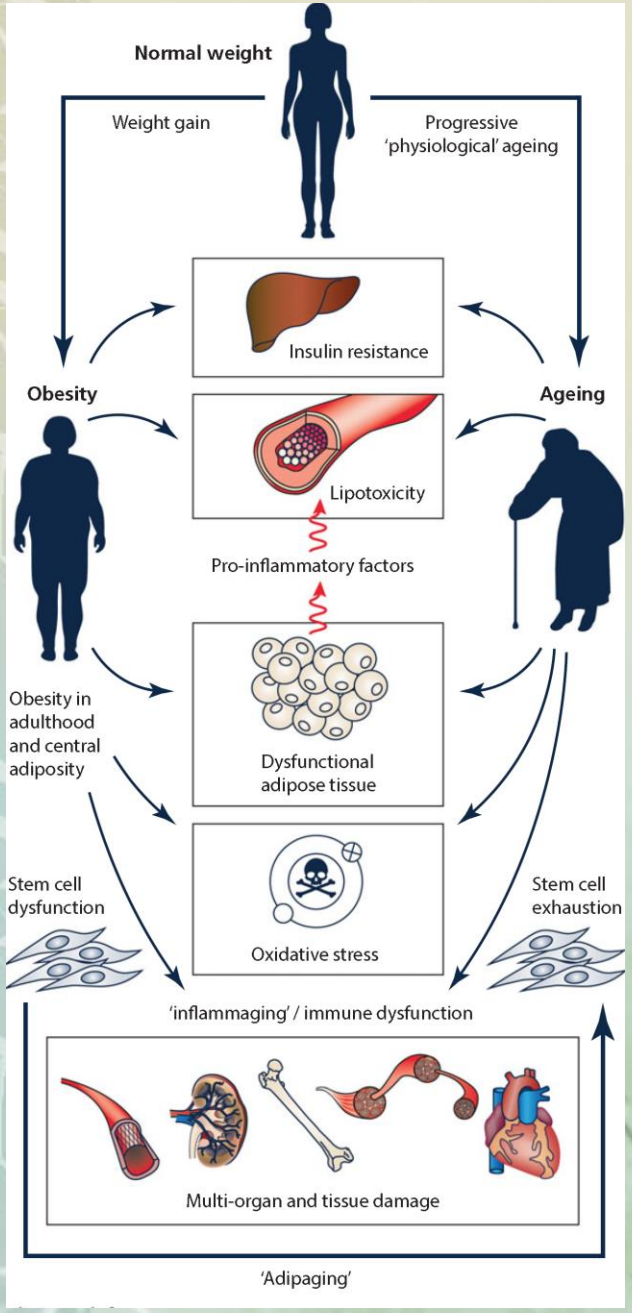
Fonte: ISTAT, 4° Rapporto sull'Obesità in Italia. Istituto Auxologico Italiano, 2002

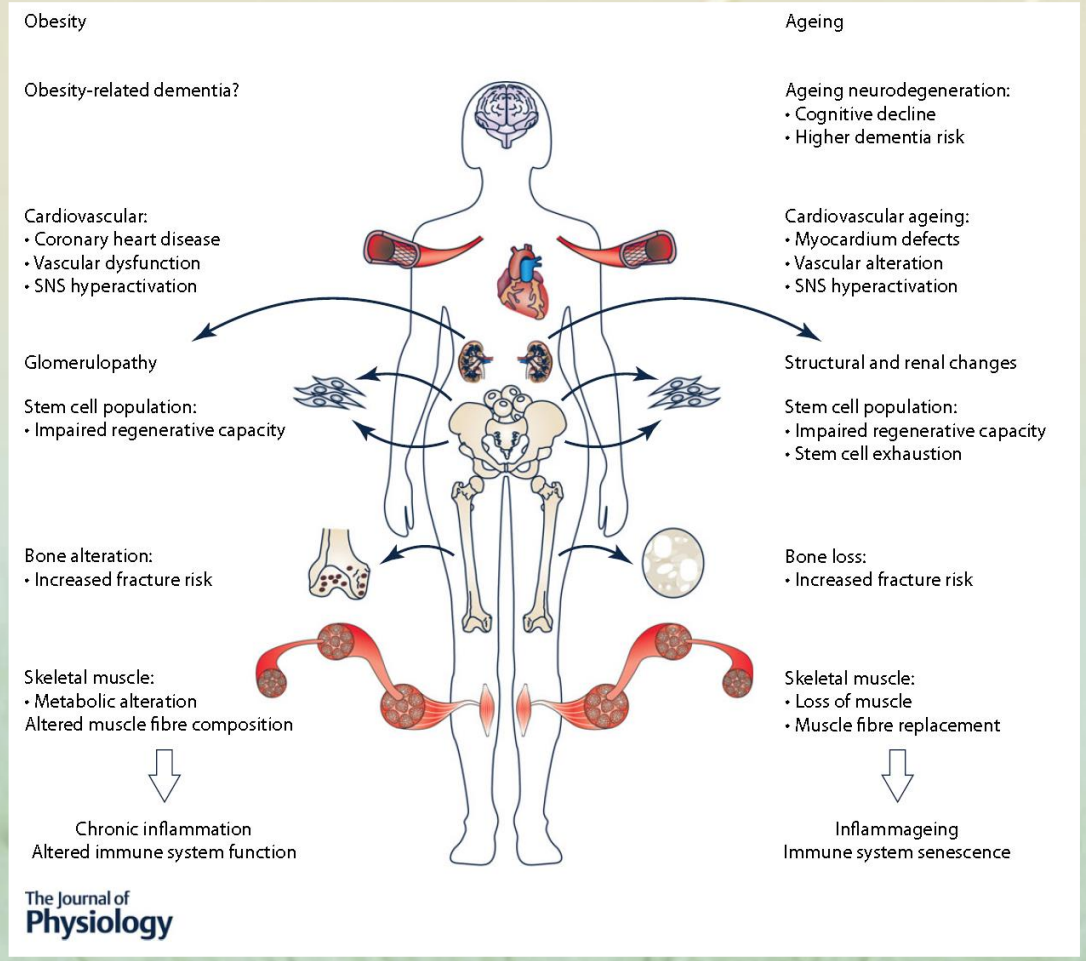
YEARS OF LIFE LOST AND HEALTHY LIFE-YEARS LOST IN OVERWEIGHT AND OBESE PEOPLE: A MODELLING STUDY

Grover et al, Lancet 2014



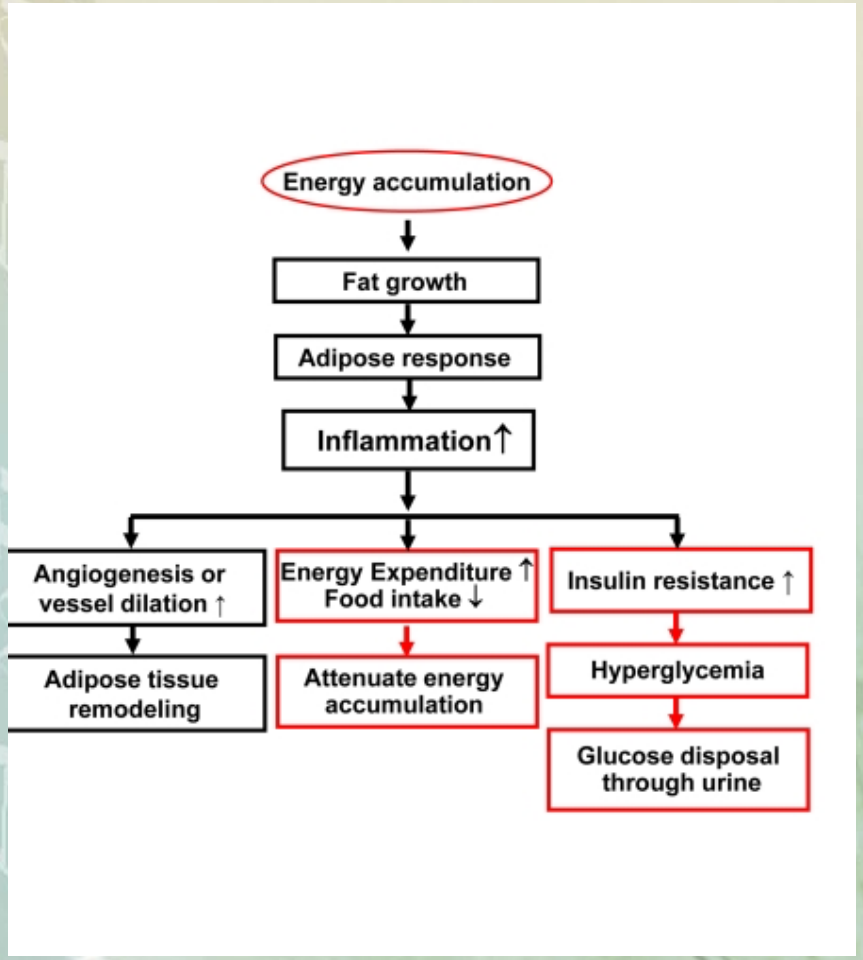
‘Adipaging’: ageing and obesity share biological hallmarks and multi-organ alterations related to a dysfunctional adipose tissue





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

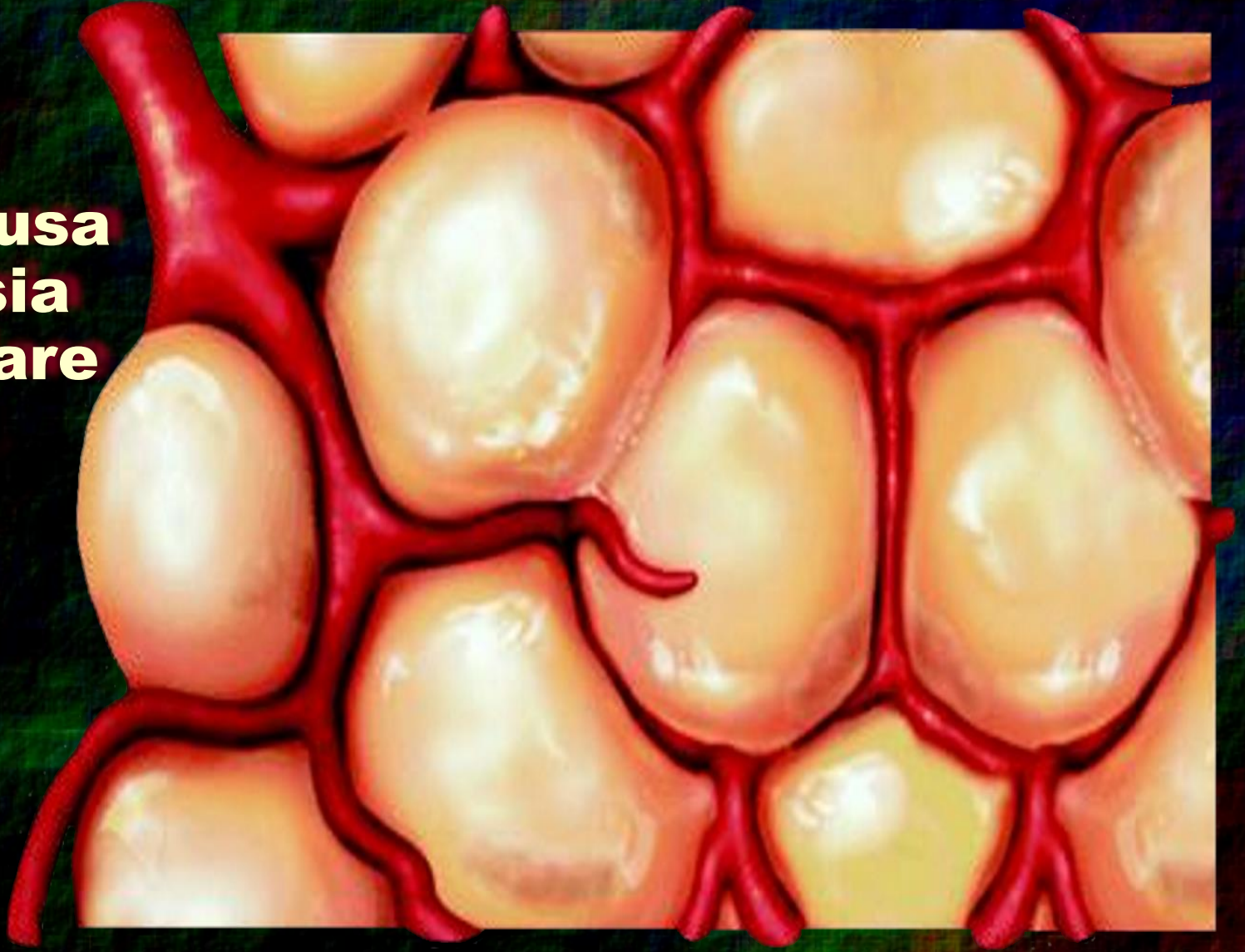
IPERTROFIA IPOSSIA IPERPLASIA

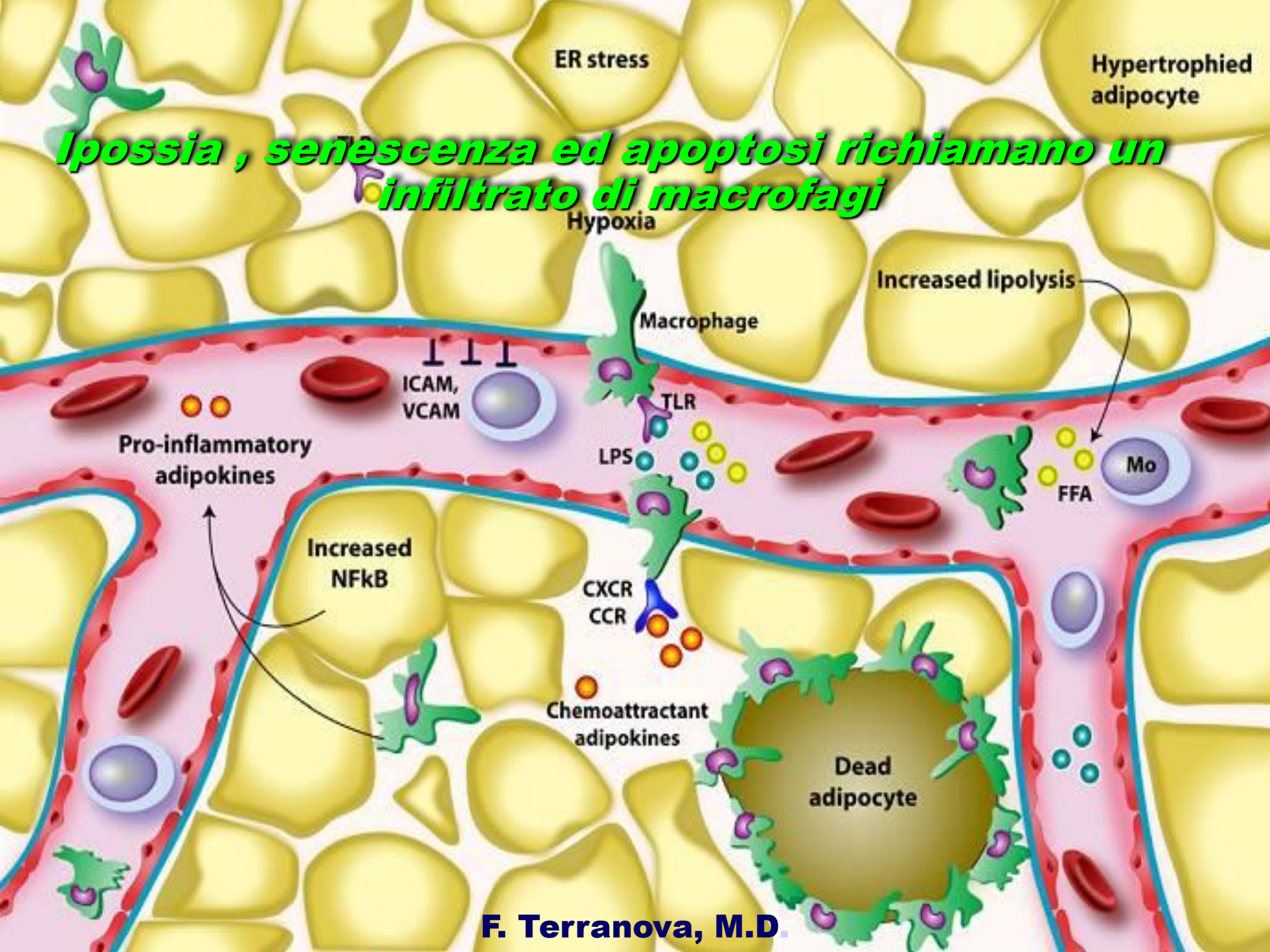


- Rapid growth of adipose tissue leads to quick expansion of adipose tissue. When angiogenesis or vessel dilation can not meet the demand for blood supply, there will be an adipose tissue hypoxia (ATH) from lack of blood supply. ATH will induce angiogenesis and trigger inflammation. Inflammation will promote angiogenesis and vasodilation locally in the tissue for extracellular remodeling. When inflammatory cytokines and fatty acids are elevated in the circulation, they will promote energy expenditure systemically. The inflammatory response may also induce hyperglycemia and energy disposal through glucose excretion in urine. In this way, inflammation acts through insulin resistance and hyperglycemia.
- Jianping Ye, et al. Aging (Albany NY). 2010 Jun;2(6):361-368.

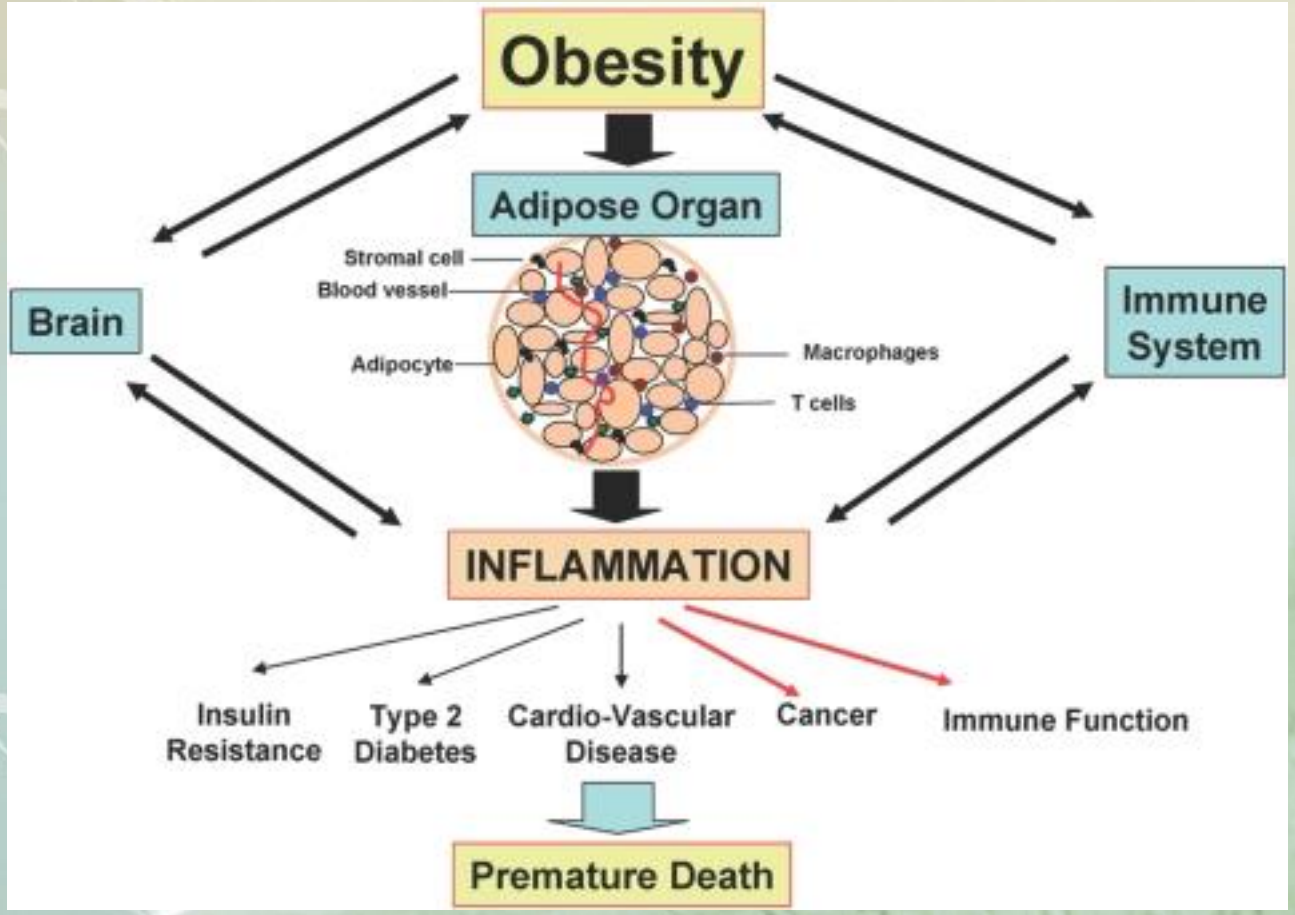
Nell'adipe dell'obeso, il flusso ematico diviene inadeguato in rapporto all'aumentato volume tessutale

Ciò causa ipossia cellulare



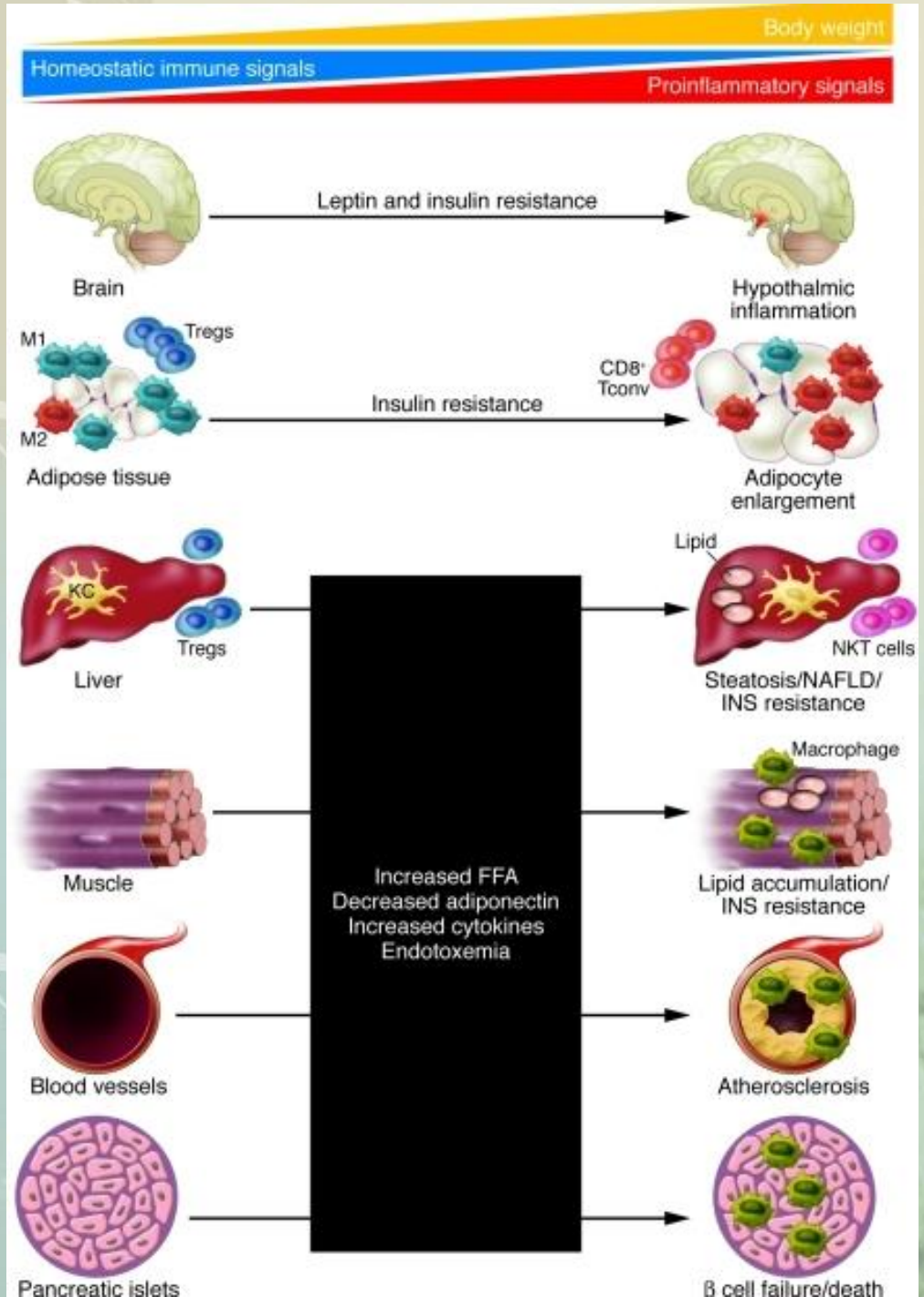

ER stress
Hypertrophied adipocyte
Ipossia , senescenza ed apoptosi richiamano un infiltrato di macrofagi
Hypoxia
Increased lipolysis
Macrophage
ICAM, VCAM
TLR
LPS
Pro-inflammatory adipokines
Mo
FFA
Increased NFkB
CXCR CCR
Chemoattractant adipokines
Dead adipocyte
F. Terranova, M.D.

OBESITA' E INFIAMMAZIONE



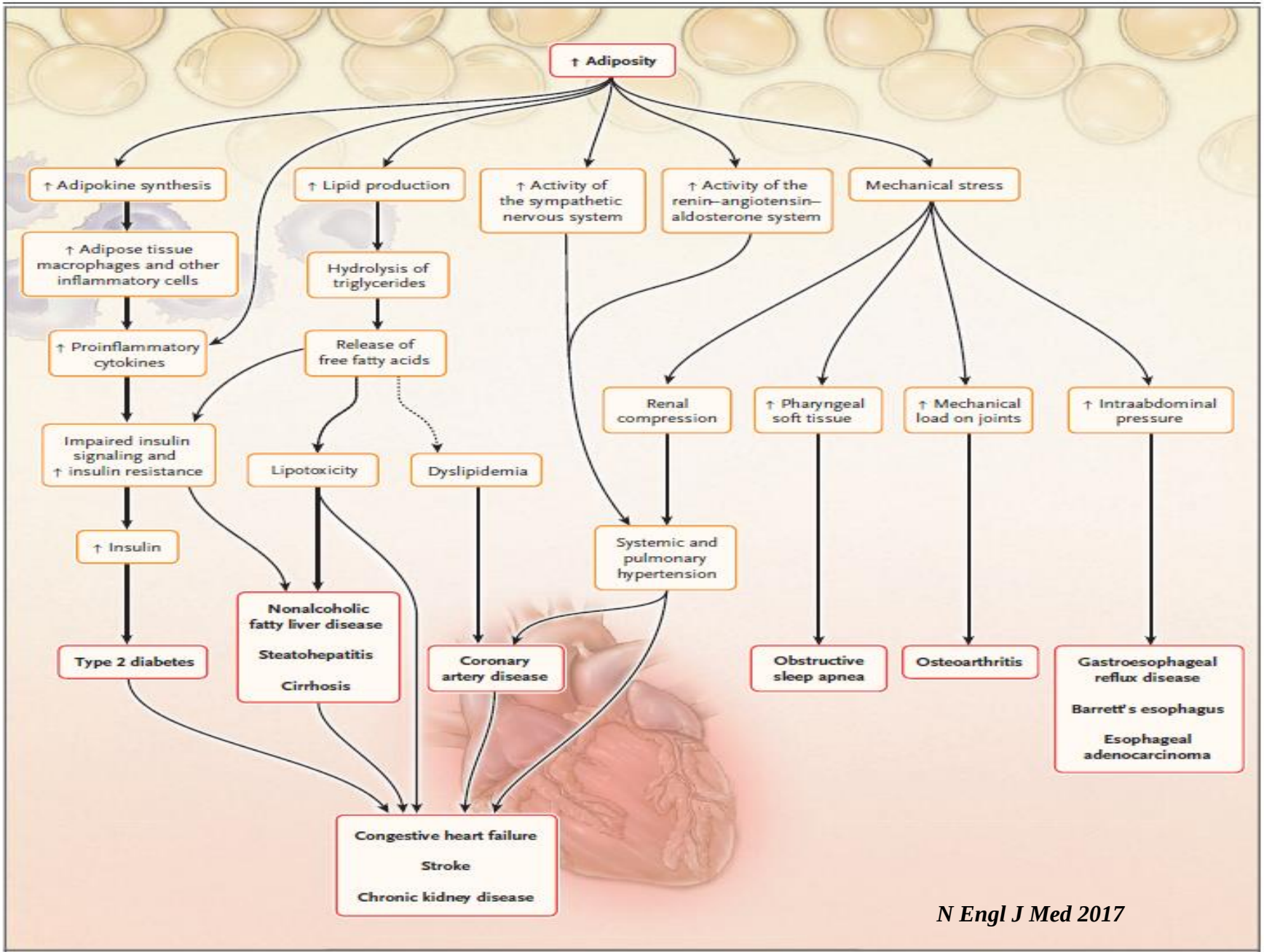
- **Adipose-immune interactions during obesity. The products derived from the brain and immune system, which regulate obesity and function of these systems, may also be impacted by obesity. The expansion of the adipose organ during obesity and interactions between leukocytes and adipocytes within adipose tissue are also responsible for increased inflammation. This nutrient excess-induced inflammation seen during obesity affects immune function and is responsible for ancillary disease states of obesity, leading to premature death.**

- Vishwa Deep Dixit. J Leukoc Biol. 2008 Oct;84(4):882-892.



- The multisystem effects of obesity are linked to an imbalance in homeostatic and proinflammatory immune responses. Obesity triggers inflammatory pathways in the brain and adipose tissue that dysregulate physiological responses that maintain insulin and leptin sensitivity. Over time, ectopic lipid accumulation in muscle, liver, and blood vessels activates tissue leukocytes, contributes to organ-specific disease, and exacerbates systemic insulin resistance. Cellular- and cytokine-mediated inflammation in pancreatic islets accelerates the progression toward diabetes. FFA, free FA; INS, insulin; KC, Kupffer cell; Tconv, conventional CD4+ T cells.

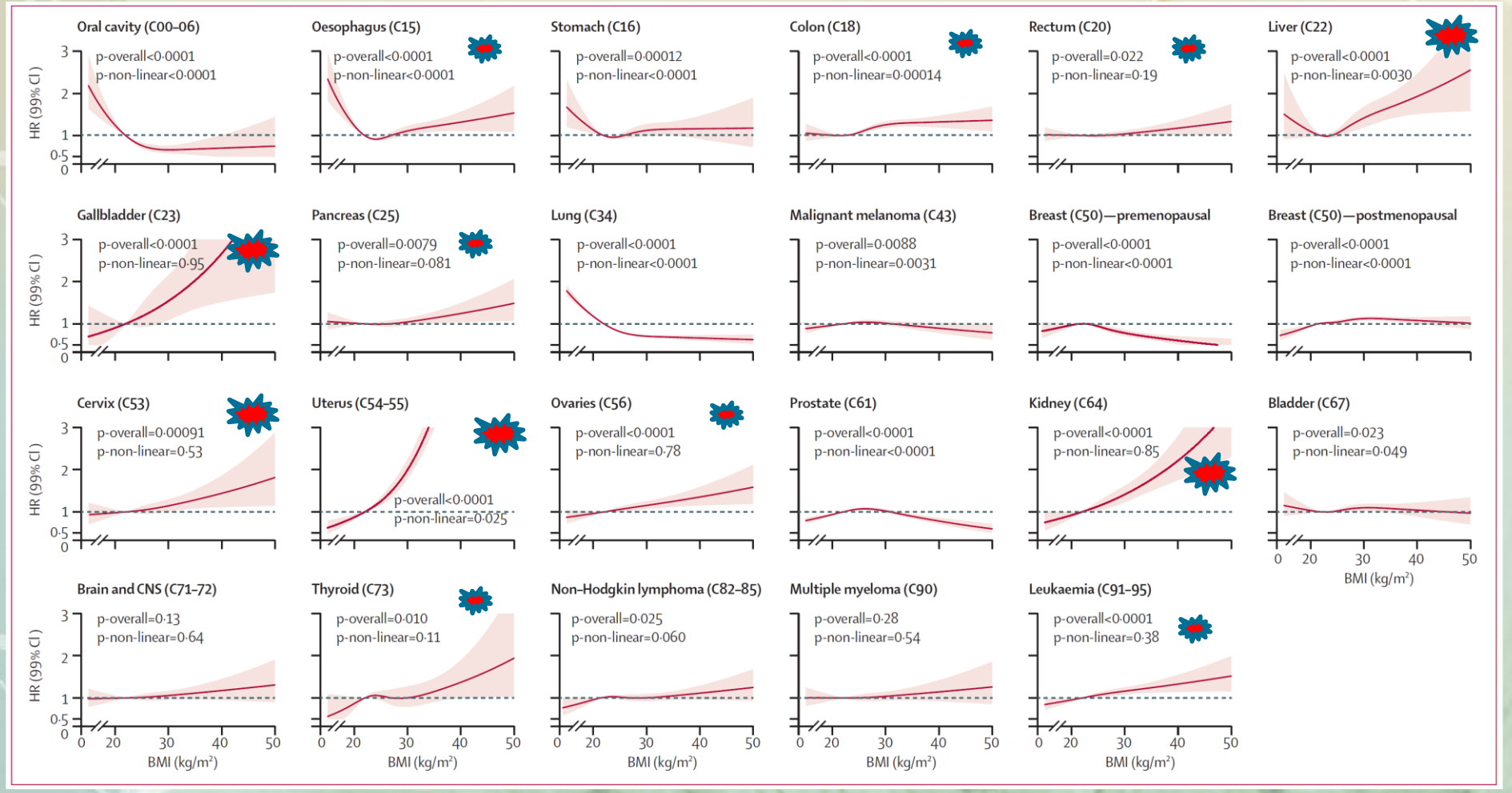
- Carey N. Lumeng, et al. J Clin Invest. 2011 Jun 1;121(6):2111-2117.



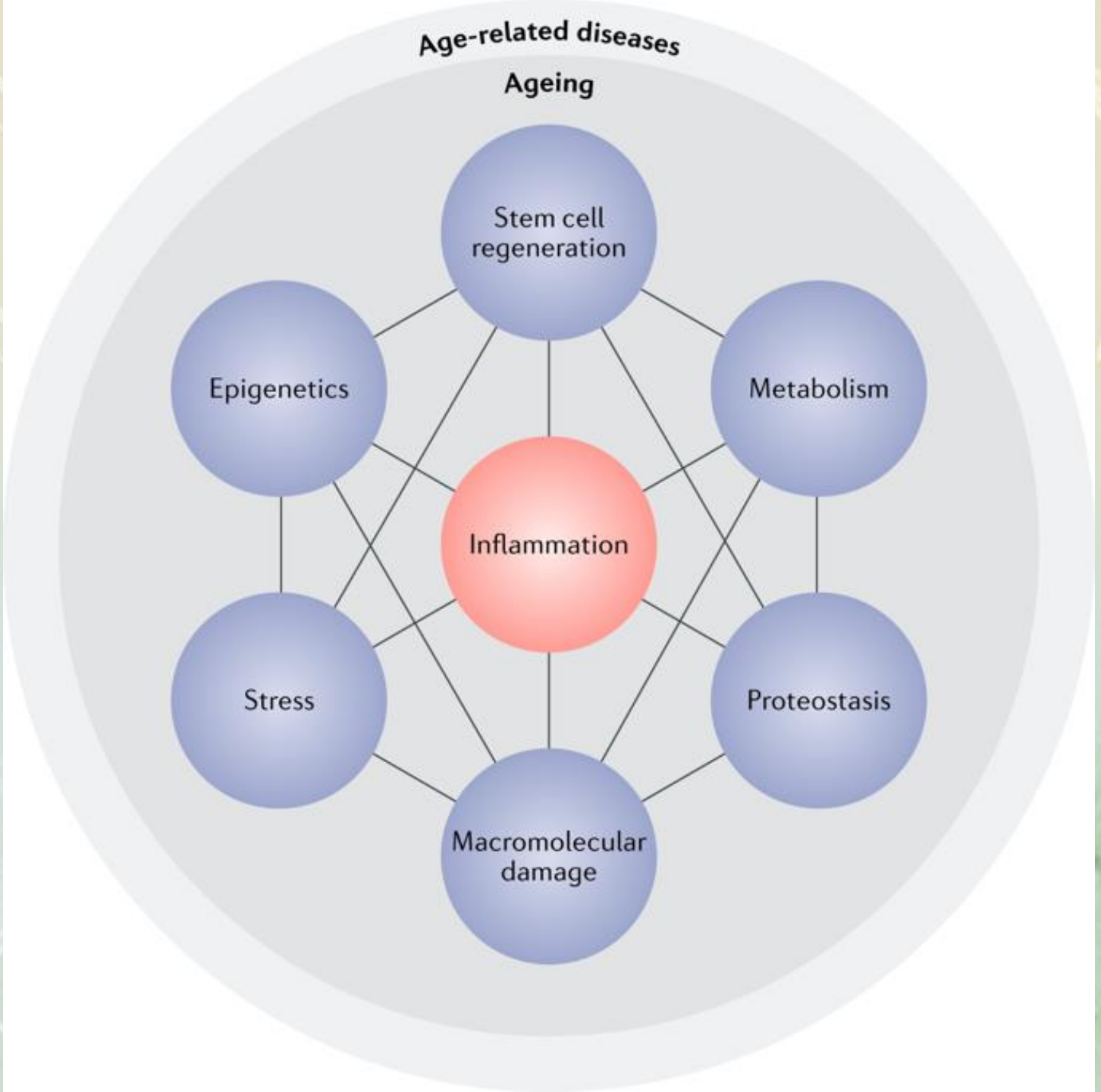
N Engl J Med 2017

Figure 1. Some Pathways through Which Excess Adiposity Leads to Major Risk Factors and Common Chronic Diseases.
Common chronic diseases are shown in red boxes. The dashed arrow denotes an indirect association.

BODY-MASS INDEX AND RISK OF 22 SPECIFIC CANCERS: A POPULATION-BASED COHORT STUDY OF 5·24 MILLION UK ADULTS

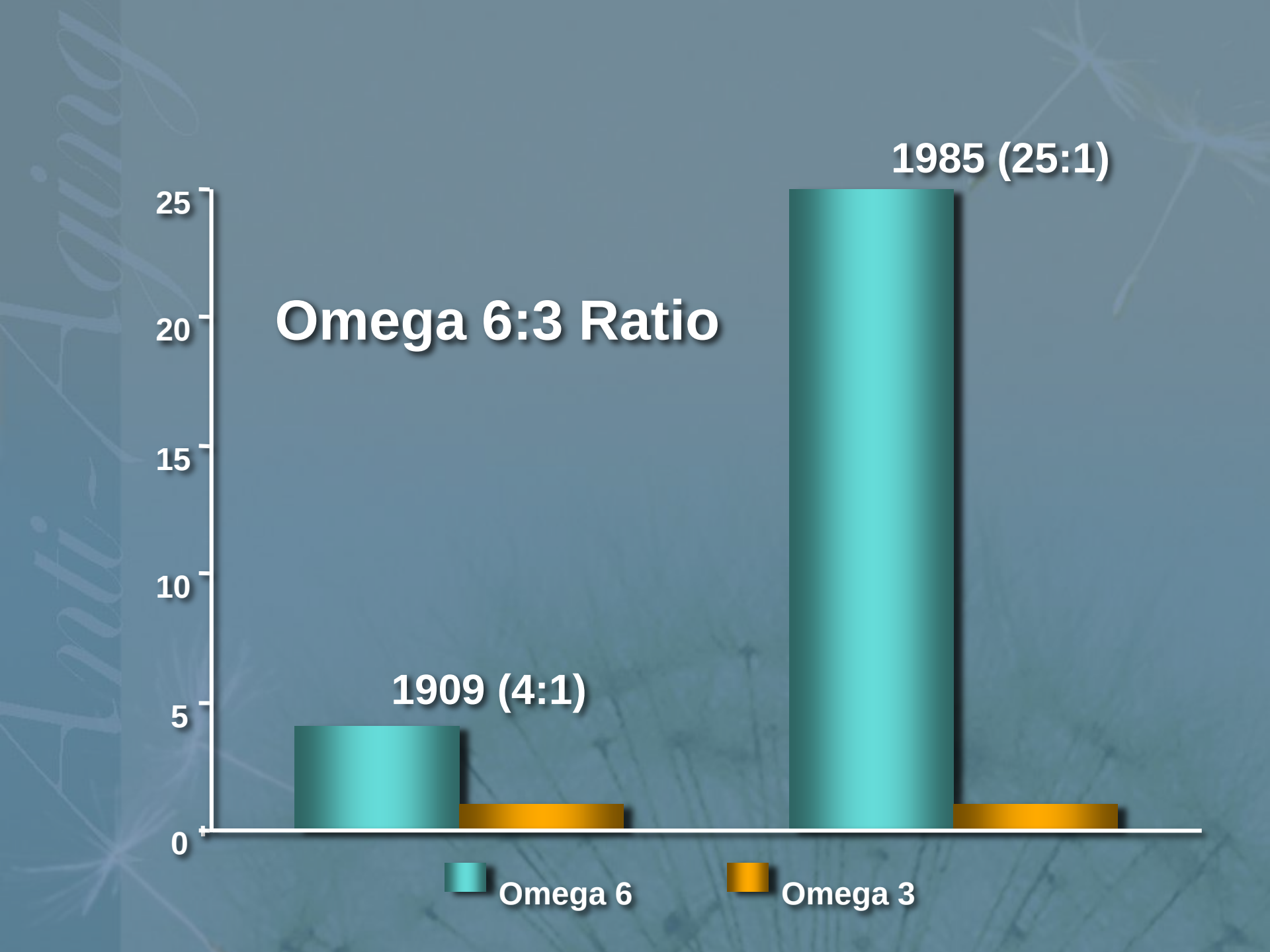


Bhaskaran K et al, Lancet, 2014


Age-related diseases
Ageing
Stem cell regeneration
Epigenetics
Metabolism
Inflammation
Stress
Proteostasis
Macromolecular damage

MONITORAGGIO CLINICO

- Un modo indiretto per valutare la condizione di benessere e di equilibrio della bilancia infiammatoria in un soggetto è dato dalla **misurazione del rapporto tra omega-6 ed omega-3**, che generalmente si traduce nel rapporto tra l'acido arachidonico (AA), appartenente alla categoria degli omega-6, e gli acidi eicosapentaneoico (EPA e docosaesaenoico (DHA). In pratica AA/EPA e AA/DHA.
- Questo test è oggi definito **"test degli eicosanoidi"** od **"omega screening".** I parametri di riferimento in medicina anti-aging sono rispettivamente di 3:1 (l'OMS suggerisce almeno il raggiungimento di un rapporto di 4:1) e di 1:1 (l'OMS suggerisce almeno il raggiungimento di un rapporto 2:1).
- **Obiettivo clinico** sarà il raggiungimento o quanto meno l'approssimarsi a questi valori ottimali, attraverso modifiche dello stile alimentare, l'attività motoria e, se necessario, una adeguata e mirata integrazione orale. Utile anche un più generico screening di tutti gli acidi grassi plasmatici.


Omega 6:3 Ratio
1985 (25:1)
1909 (4:1)
25
20
15
10
5
0
Omega 6
Omega 3

MONITORAGGIO CLINICO

- Un altro marcatore ematochimico dell'infiammazione è dato dalla **PCR (proteina C reattiva).** Valori superiori a 2,1 mg/l nell'uomo e a 7,3 mg/l nelle donne sono ad esempio associati ad un significativo incremento del rischio di malattia cardiovascolare (CAD). Un dosaggio quindi della PCR è un altro parametro di monitoraggio dell'inflammaging.
- Esempio: l'aggiunta del dato relativo alla PCR al classico algoritmo di Framingham per il rischio cardiovascolare ne migliora il valore prognostico. Il ruolo dell'infiammazione come momento di danno disfunzionale endoteliale ed in particolare della PCR (studio italiano "InChianti" - definito così in quanto riguardante un'area della regione Toscana -, che ha riguardato oltre 1.000 soggetti anziani) è stato evidenziato date le correlazioni significative tra i valori elevati di PCR e la presenza di sindrome metabolica. *Laudisio A et al.* ***Metabolic syndrome and functional ability in older age: The InCHIANTI study.*** *Clin Nutr. 2013 Aug 23.*

Heart disease and inflammation

- High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) is a marker of inflammation in the body
- Elevated hsCRP has been found to be a stronger predictor of heart disease than a high LDL (harmful) cholesterol

POLYMORPHISM AND MENOPAUSE

Gene & Genome

SNP are inherited
Non-modifiable

Expression

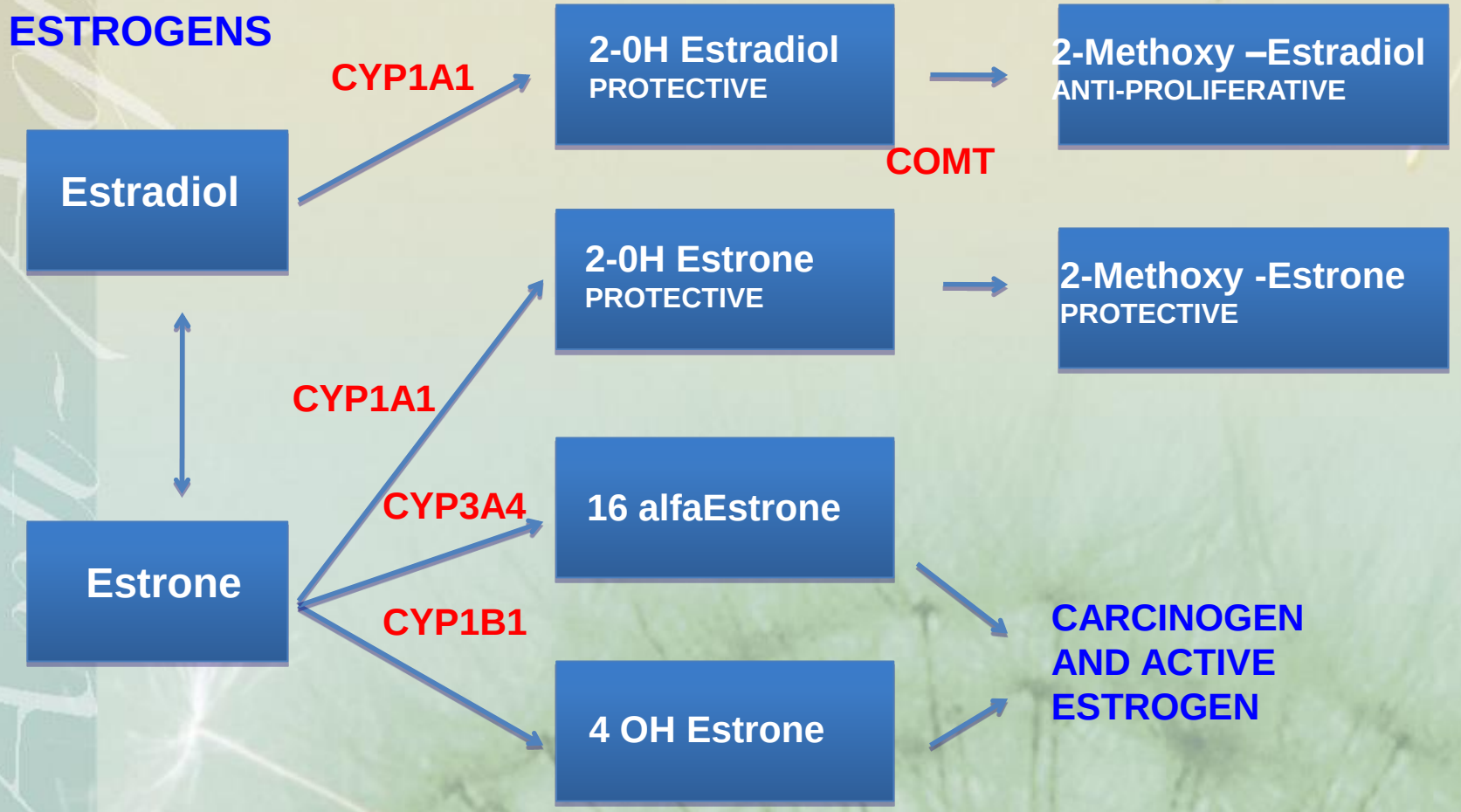
Gene expression are strongly influenced by both internal factors (HORMON, and other) and external factors (environment, diet, life style) and can be influenced or modified

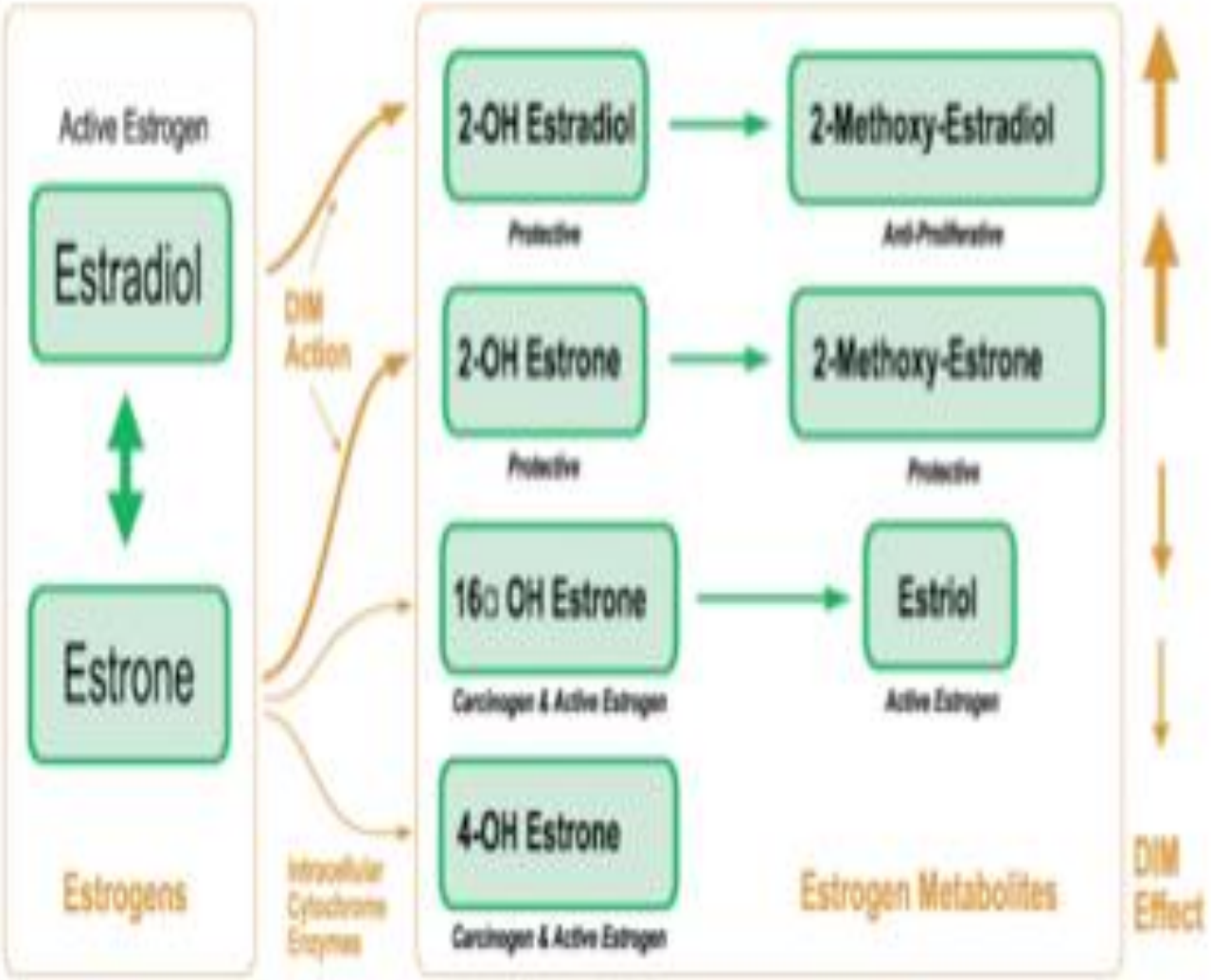
RNA

Protein

THERAPY - often ineffective once disease develops
Goal is PREVENTION

Desease


ESTROGENS
Estradiol
Estrone
CYP1A1
2-0H Estradiol
PROTECTIVE
2-Methoxy –Estradiol
ANTI-PROLIFERATIVE
COMT
CYP1A1
2-0H Estrone
PROTECTIVE
2-Methoxy -Estrone
PROTECTIVE
CYP3A4
16 alfaEstrone
CYP1B1
4 OH Estrone
CARCINOGEN
AND ACTIVE
ESTROGEN



Indole 3 carbinol (I3C)-->Stimulation of CYP 1A1

3,3'-Diindolilmetane (DIM)-->Stimulation of CYP 1A1

GENETIC POLYMORPHISM AND TOS IN MENOPAUSE

COMT (Catechol-O-Methyltransferase)

CYTOCROME CYP1A1

CYTOCROME CYP1B1

CYTOCROME CYP17A1

CYTOCROME CYP19A1

ESR1 (estrogen receptor)

Osteoporosis SNPs

Pathological Fracture SNPs

INDOLO-3-CARBINOLO (I3C) & DIINDOLILMETANO (DIM)

- Il **diindolilmetano (DIM)** ed il suo precursore **l'indolo-3-carbinolo (I3C)** sono principi attivi derivati dalle crucifere (broccoli, cavoli, cavolini di Bruxelles, verza, etc). Si tratta di sostanze naturali derivate dalla degradazione del glucosinolato glucobrassicina. Studi recenti indicano la forte **azione sinergica** dell'associazione dell'Indolo-3-Carbinolo con il DIM (3,3'-Di-indolymethane).

- **sia l'I3C che il DIM** modulano il metabolismo degli estrogeni, aumentando la 2-idrossilazione, che determina un aumento del rapporto 2-OH/16-OH relativo ai metaboliti degli estrogeni. L'I3C è un potente induttore degli enzimi del citocromo P450, tra cui CYP1A1, CYP1A2 e CYP1B1.

Szaefer H et al. ***Modulation of CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 expression by cabbage juices and indoles in human breast cell lines.*** *Nutr Cancer. 2012 Aug;64(6):879-88.*

CHEMOPREVENTION OF ISOTHIOCYANATES

Isothiocyanates have been shown in animals to have strong chemopreventative properties against lung cancer **(Hecht, 1996).**
Brennan et al. (2005):
a case-control study of 2,141 cases and 2,168 controls, 6 countries of central and eastern Europe

weekly **consumption of cruciferous** Veget.

protection against lung cancer

GSTM1-null (odds ratio = 0.67),
GSTT1-null (odds ratio = 0.63),
both (odds ratio = 0.28).

Similar protective **cabbage and a combination of broccoli and brussels sprouts.**

•Cruciferous (Brassicacee Family) contains **GLUCOSINATES** whose metabolites (**indols, Isothiocyanates**) are potent inducers⇒ protection from genotoxic effect from PAHs in experimental animal model.

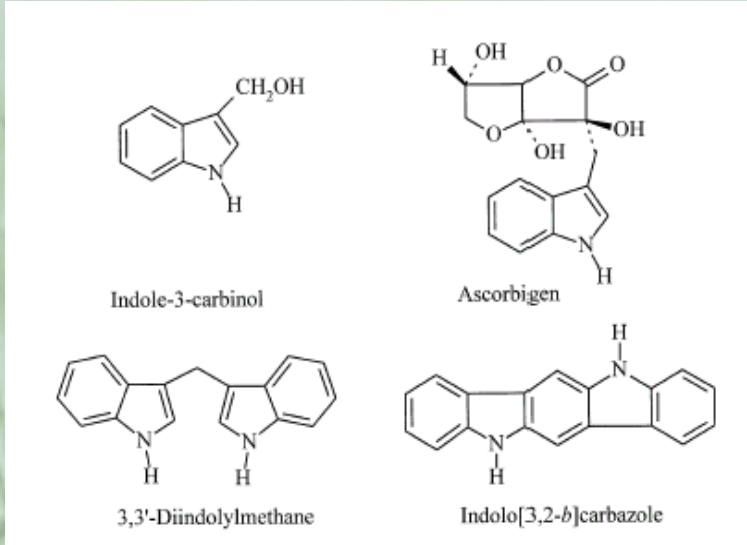


FIG. 1. Degradation products formed from glucobrassicin.

ESTRAMET TEST (urinario)

- Il nostro organismo degrada gli estrogeni in differenti metaboliti, i quali possono stimolare o inibire l'insorgenza di una neoplasia ormono-sensibile. I metaboliti interessati sono:

• **Estrone2 (2OHE1)**, che tende ad inibire la crescita della neoplasia;

• **Estrone16 (16OHE1)**, che favorisce la crescita tumorale .

- **Coloro che hanno una prevalenza di Estrone-2 sono più protetti rispetto a quelle che hanno una maggiore produzione di Estrone-16**. Studi clinici hanno quindi dimostrato che **il rapporto Estrone2/Estrone16 fornisce un'importante indicazione, relativamente al rischio di contrarre il tumore della mammella**.
- Nei casi in cui il rapporto 2-idrossilazione/16 α-idrossilazione sia inferiore all'unità si hanno forme cliniche severe, mentre quando questo rapporto è superiore a tre si registrano decorsi più favorevoli. Vediamo il tutto in modo più dettagliato.

ESTRAMET TEST (urinario)

- Un metabolita dell'estrone e dell'estradiolo è il **16 alfa-idrossiestrone**, che, a causa del legame covalente con il proprio recettore, **induce una risposta biologica persistente, consistente in una stimolazione della crescita mitogenica tumorale.**

- Altri prodotti di conversione dell'estrone e dell'estradiolo sono gli **estrogeni 2-idrossilati** quali il **2-idrossiestrone** e il **2-idrossiestradiolo**. Al contrario del 16 alfa-idrossiestrone, queste forme idrossilate sembra che inibiscano l'effetto mitogeno stimolante sulle lesioni neoplastiche. mostrando proprietà anti-tumorali, che li assimilano a degli "anti-estrogeni".

ESTRAMET test (biblio in breve)

- Epidemiology. 2006 Jan;17(1):80-8. **Estrogen metabolism and breast cancer.** Kabat GC
- These data provide support for the hypothesis that the 2/16 ratio is associated with reduced breast cancer risk. The most consistent associations were observed with invasive cancer in premenopausal women.

- Steroids. 2003 Jan;68(1):65-72. **Urinary estrogen metabolites and breast cancer: differential pattern of risk found with pre- versus post-treatment collection.** Fowke JH
- Cross-study differences in urine collection protocols may explain observed inconsistencies in the 2-OHE/16-OHE and breast cancer association. Our case-control analysis using pre-treatment urine samples suggested that a lower 2-OHE/16-OHE ratio was associated with an increased risk of pre-menopausal and post-menopausal breast cancer diagnosis among Chinese women.

- Carcinogenesis. 2009 Sep;30(9):1532-5- **Urinary estrogen metabolites in women at high risk for breast cancer.** Im A
- This study suggests that lower urinary 2:16 OHE ratios are predictors of breast cancer risk. Profiling estrogen metabolites may identify women who are more probably to develop breast cancer within a population of women with known risk factors and may help to further elucidate the clinical relevance of urinary 2:16 OHE ratios as clinical markers and prognostic indicators in this population.

ESTRAMET test (biblio in breve)

- Breast Cancer Res Treat. 2007 Mar;102(1):111-7. **Variants in estrogen metabolism and biosynthesis genes and urinary estrogen metabolites in women with a family history of breast cancer.** Greenlee H
- To our knowledge this is the first report showing associations between the CYP1B1 codon 453G variant allele and urinary 2-OHE and 16alpha-OHE1 metabolites. Future identification of individuals with genetic polymorphisms that affect estrogen metabolism and biosynthesis may help characterize women at higher breast cancer risk and could guide breast cancer prevention strategies for those individuals.

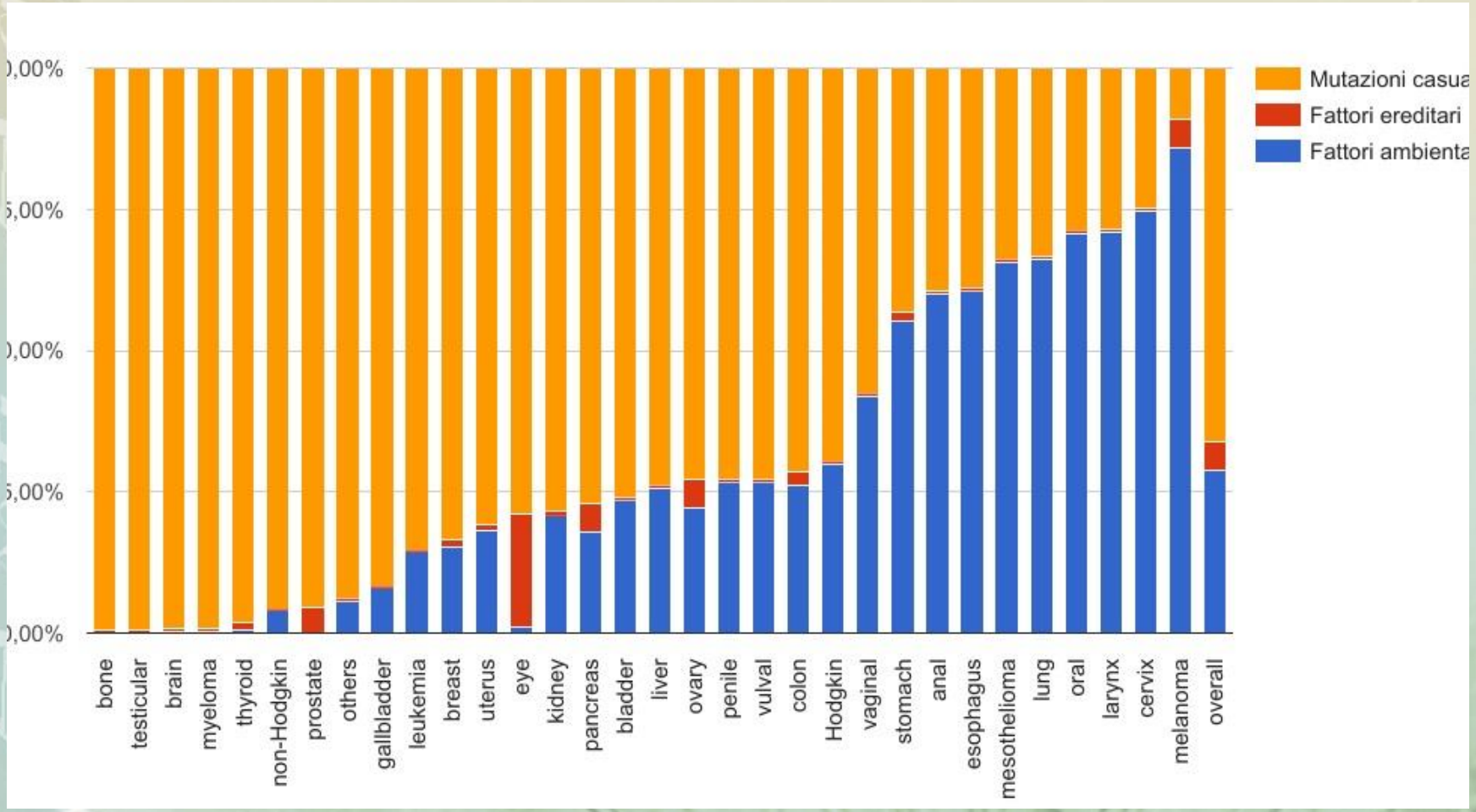
- Bone. 2004 Sep;35(3):682-8. **The oxidative metabolism of estrogen modulates response to ERT/HRT in postmenopausal women.** Armamento-Villareal RC
- We have previously demonstrated that estrogen metabolism is one of the determinants of bone density after menopause. Increased hydroxylation to relatively nonestrogenic metabolites 2-hydroxyestrone (2OHE1) and 2-methoxyestrone (2MeOE1) was associated with low bone mineral density (BMD), while increased hydroxylation to the potent 16alpha-hydroxyestrone (16alphaOHE1) and weakly estrogenic estriol (E3) was associated with higher BMD. Women in the higher 2 tertiles of 2OHE1 and 2OHE1/16áOHE1 ratio had positive increments in BMD compared to those in the lowest tertile who lost bone while on ERT/HRT. Thus, women with estrogen metabolism favoring the 2-hydroxylation pathway respond favorably to ERT/HRT.

President Trump's science budget shocker p. 1246
DNA replication errors and cancer pp. 1266 & 1330
Lessons for would-be climate engineers p. 1272
Science
$15
24 MARCH 2017
sciencemag.org
AAAS
DNA-PROTEIN
HYBRID
Manipulating double-stranded DNA into intricate shapes
pp. 1261 & 1283

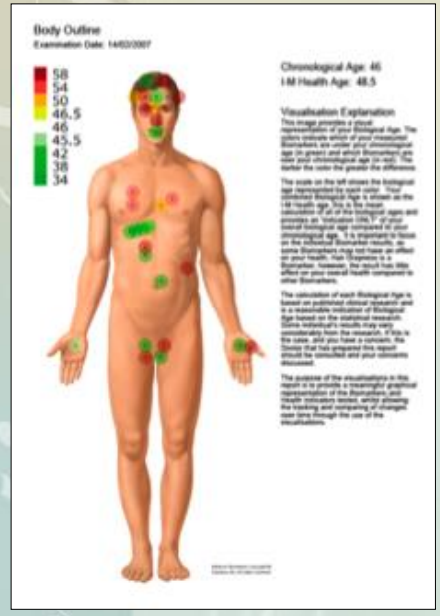
La vera medicina preventiva: il fattore “C”

La vera medicina preventiva: il fattore “C”

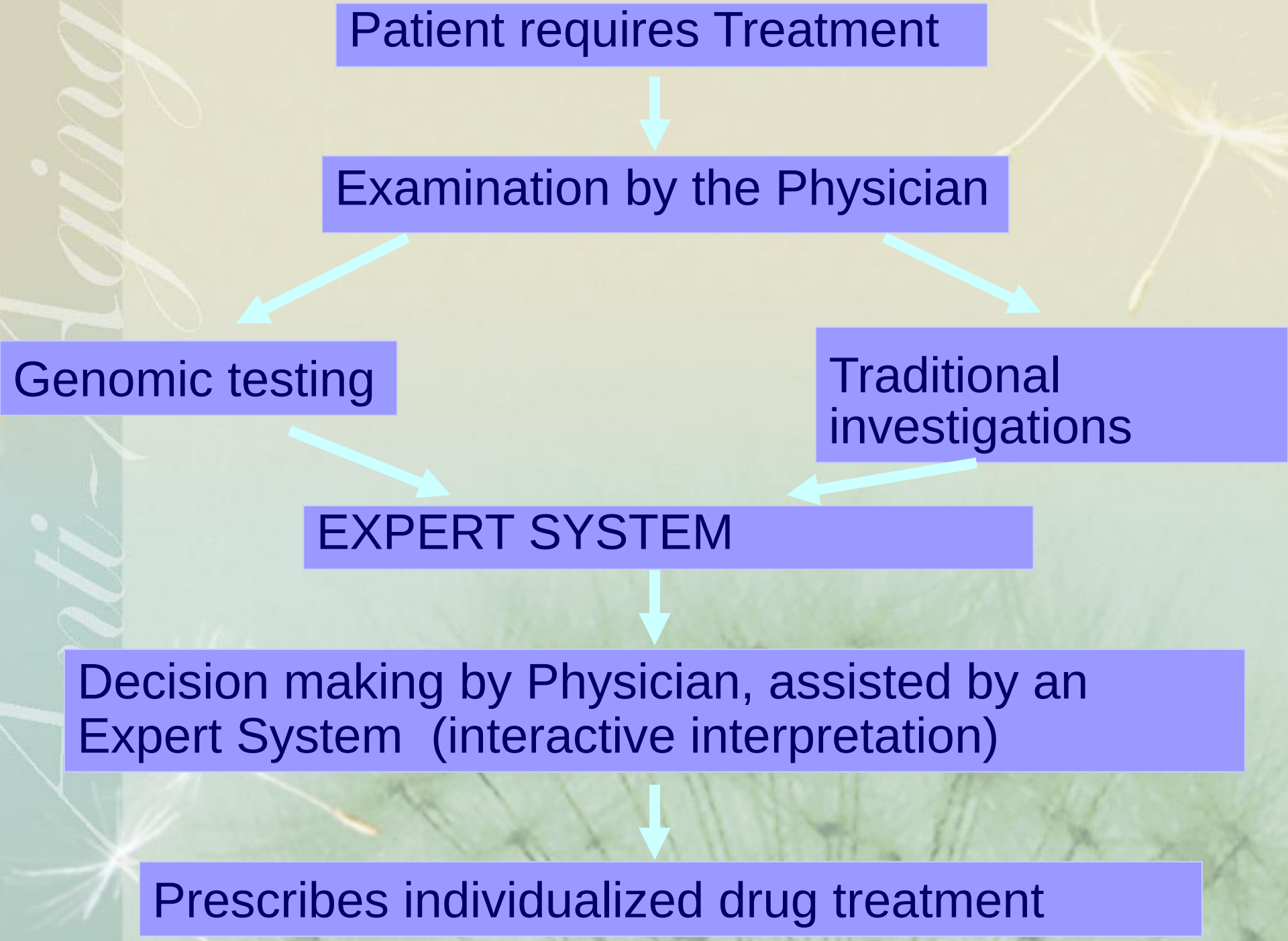
- Se contro i **fattori ambientali** noti come fattori di rischio per lo sviluppo di tumori – dal fumo, alle radiazioni, all’obesità, ai virus – la strategia è quella di tener fuori il nemico, con la **prevenzione primaria** che mira a ridurre l’esposizione, contro i nemici interni la strategia deve essere diversa, spiega Tomasetti. In questo caso il piano è puntare sulla **diagnosi precoce**, potenziando gli strumenti di **prevenzione secondaria**.
- Tradotto: perché il caso gioca un ruolo nel **cancro**, non possiamo e non dobbiamo dimenticarci che la prevenzione contro i **cattivi stili di vita** e l’ambiente ne giocano altri importantissimi, e che molto possiamo fare. Pericoli contro cui si era già espressa l’Organizzazione mondiale della sanità, in occasione del lavoro precedente su cancro e sfortuna di Tomasetti e Vogelstein, ricordando come circa la metà di tutti i tipi di cancro è prevenibile.


Mutazioni casua
Fattori ereditari
Fattori ambienta
bone
testicular
brain
myeloma
thyroid
non-Hodgkin
prostate
others
gallbladder
leukemia
breast
uterus
eye
kidney
pancreas
bladder
liver
ovary
penile
vulval
colon
Hodgkin
vaginal
stomach
anal
esophagus
mesothelioma
lung
oral
larynx
cervix
melanoma
overall

AgeManAGEment. Patient Health Guide



- Anamnesi Generale e valutazione della giornata di check
- Discussione parametri di riferimento per interpretazione terapeutica
- Suggerimenti sullo Stile di Vita
- Piano personalizzato di alimentazione
- Strategie di recupero forma fisica
- Grafico dell'età biologica generale e distrettuale
- Indicazioni terapeutiche e piano di supplementazione neutraceutica programmato e dosato ad personam
- Pianificazione di una strategia mirata con attività di Life & Health ManAGEment su misura


Patient requires Treatment
Examination by the Physician
Genomic testing
Traditional investigations
EXPERT SYSTEM
Decision making by Physician, assisted by an Expert System (interactive interpretation)
Prescribes individualized drug treatment

La medicina dell'aging e dell'anti-aging

L'innalzamento dell'età media di sopravvivenza è da un lato una delle conquiste più importanti dei nostri tempi, dall'altro costituisce una sfida: allungare non tanto il tempo dell'esistenza, quanto il tempo senza sofferenza e dolore. Ciò che oggi interessa non è la longevità in sé e per sé, bensì l'acquisizione di una longevità sana: combattere contro il tempo per conservare il più a lungo possibile la libertà dalla malattia. Un approccio alla cura della salute (*healthcare*) che esalta la prevenzione della malattia e l'allungamento della vita, in opposizione all'esaltazione della cura della malattia.

La medicina dell'aging e dell'anti-aging si presenta come un manuale pratico che fornisce un inquadramento sistemico ai concetti alla base di questa medicina della vita e della persona: dalle teorie sulla senescenza ai biomarker dell'invecchiamento, dalla genomica alla nutrizione e all'attività motoria, dalla nutraceutica alla farmacogenomica, dall'invecchiamento cerebrale all'importanza degli stress salutari (ormesi) per un reale "buon" invecchiamento.

Euro 00,00

D. Galimberti

La medicina dell'aging e dell'anti-aging

edra

Damiano Galimberti

La medicina dell'aging e dell'anti-aging

Con la collaborazione di:
Angelo Attili
Vittorio Calabrese
Calogero Caruso
Alessandro Gelli
Stefano Govoni
Alberto Massirone
Massimo Negro
Riccardo Perris
Francesco Romanelli

COVER GALIMBERTI_8.indd 1 12/11/15 11:56

CORSO DI NUTRIGENOMICA & EPIGENETICA E MEDICINA AMBIENTALE

International School of Medical Sciences – EMFCSC – Erice

29-30-31 Ottobre 2019

A.M.I.A.

ASSOCIAZIONE MEDICI ITALIANI ANTI-AGING

GRAZIE

- *www.mediciantiaging.it*
  e-mail: damiano.galimberti@gmail.com