

rivista della società italiana di psico - neuro - endocrino - immunologia diretta da Francesco Bottaccioli

PNEI NEWS

I NUOVI SAPERI DELLA SCIENZA E DELLA SALUTE

LA DISUGUAGLIANZA INFIAMMA



Rivista bimestrale - n. 1 - anno XIII - Gennaio/Febbraio 2019

SOMMARIO

PNEINEWS - n. 1 Anno 2019

www.sipnei.it

EDITORIALE

3 LA DISUGUAGLIANZA ECONOMICA È UN FATTORE PRIMARIO DI MALATTIA

Piero Porcelli

INTERVISTA

4 LA PERCEZIONE DELLA DISUGUAGLIANZA INFIAMMA A colloquio con Paolo Vineis epidemiologo dell' Imperial College di Londra

Paola Emilia Cicerone

Un'indagine del Consorzio LIFEPAATH, finanziata dalla Commissione Europea, realizzata su 18.000 persone di 4 Paesi europei, ha documentato una relazione diretta tra disuguaglianze sociali e livelli di PCR, noto marker infiammatorio.

COMPORAMENTI E CERVELLO

7 IL SIRTAKI CI SALVERÀ L'IPPOCAMPO! DANZA E NEUROPLASTICITÀ.

Paolo Campi

La danza è una delle forme più primitive di espressione e comunicazione. È una delle attività più sincronizzate che il corpo umano possa eseguire.

COMPORAMENTI E CANCRO

11 IL GOLF COME TERAPIA (DI UN PROBLEMA SERIO)

Edoardo Biagi

La storia di un emangioblastoma intramidollare e di come lo sport possa ridare un significato alla vita, ripristinare la stima di sé e, guarda caso, anche migliorare la gestione del dolore cronico.

CURE INTEGRATE

13 LO YOGA COME TERAPIA INTEGRATA ALLA CURA DEL CANCRO. TRA MENTE E CORPO.

Barbara Marino

Negli ultimi anni, si sono moltiplicate le ricerche scientifiche sullo yoga con robuste evidenze di efficacia nella prevenzione primaria e secondaria o come supporto alle terapie oncologiche standard.

PRIME FASI DELLA VITA

16 IL CONTRIBUTO DELL'OSTEOPATIA NEL NEONATO E NEL BAMBINO. L'ESEMPIO DI VIOLA M. FRYMANN

Monica Filisetti - Stefano Bonomi

Che cosa può fare l'osteopatia per un bambino? La risposta per noi è arrivata quando abbiamo conosciuto la Dott.ssa Frymann.

MEDICINA

19 INVECCHIAMENTO E LONGEVITA' NELL'OTTICA DELLA MEDICINA INTEGRATA FUNZIONALE

Attilio Cavezzi - Lorenzo Ambrosini - Simone Ugo Urso

RECENSIONI

23 UNA RIVOLUZIONE GENTILE CARO AMICO

Paola Emilia Cicerone

Raffaella Cardone



PNEINEWS. Rivista bimestrale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia.

Direttore Responsabile

Francesco Bottaccioli - bottac.fra@gmail.com

Hanno collaborato a questo numero

Lorenzo Ambrosini, Edoardo Biagi, Stefano Bonomi, Raffaella Cardone, Paolo Campi, Attilio Cavezzi, Paola Emilia Cicerone, Monica Filisetti, Barbara Marino, Piero Porcelli, Simone Ugo Urso

Illustrazione di copertina

Margherita Allegri - www.margheallegri.com

Impaginazione e grafica

Argento e China - www.argentochina.it

Registrazione

Autorizzazione del Tribunale Bologna n° 8038 del 11/02/2010

Redazione

Via Trionfale 65, 00195 - Roma

ABBONAMENTO E INFORMAZIONI

Il costo dell'abbonamento per ricevere 6 numeri di PNEINEWS è di 25 euro, in formato elettronico (Pdf) 18 euro. Per i soci SIPNEI l'abbonamento in formato elettronico è compreso nella quota annuale. L'abbonamento cartaceo per i soci SIPNEI è scontato a 20 euro. Il versamento va eseguito a favore di SIPNEI Intesa San Paolo Ag. 16 viale Parioli 16/E IBAN IT 90 B 03069 05077 100000000203 specificando la causale.

Per informazioni: segreteria.sipnei@gmail.com

Per le modalità di abbonamento visita www.sipnei.it

Invecchiamento e longevità nell'ottica della medicina integrata funzionale

Attilio Cavezzi*, Lorenzo Ambrosini**, Simone Ugo Urso*** – Associazione Nutrage www.nutrage.eu

L'invecchiamento è un processo naturale che contraddistingue tutti gli esseri viventi ed è la somma di tutte le modificazioni psico-organiche che caratterizzano l'individuo nel corso della vita. La senescenza cellulare comporta ricadute negative su efficienza, omeostasi, riserve funzionali, adattamento psico-fisico del soggetto. Gli autori passano in rassegna le più accreditate strategie antinvecchiamento

Galimberti definisce il processo di invecchiamento dell'organismo umano come legato al progressivo deterioramento delle capacità omeostatiche e di adattamento all'ambiente in relazione al passare degli anni ⁽¹⁾.

In maniera simile in un editoriale sul Lancet nel 2009 ⁽²⁾ si afferma che “ gli umani vivono sulla terra e la loro salute è quella della terra: impossibile vivere in salute in ambiente tossico”; ed ancora si riprende la definizione di Georges Canguilhem della salute (in *The Normal and the Pathological*, 1943) come “capacità di adattarsi al proprio ambiente..”.

Di fatto il costo socio-sanitario dell'invecchiamento patologico è divenuto negli ultimi decenni sempre meno sostenibile, in virtù dell'incremento esponenziale delle patologie croniche degenerative nell'età avanzata: cancro, neurodegenerazione, aterosclerosi cardiovascolare e cerebrale, obesità, diabete, autoimmunità. Il tutto si traduce in un incremento esponenziale di disabilità e consumo di risorse sanitarie (farmaci, procedure diagnostico-terapeutiche ecc.). La nostra società con le sue grandi scoperte e rivoluzioni farmacologiche/tecnologiche non ha aumentato la durata massima della vita umana, ma ha incrementato la durata della vita media (processo peraltro ora in regressione negli USA). A fronte del prolungamento della vita media si evidenzia però sempre più una ridotta aspettativa di salute negli anziani: questa frattura evidente sta comportando problemi esponenzialmente crescenti per lo stato socio-sanitario della nostra civiltà.

I geni sono una componente minoritaria delle cause dell'invecchiamento

Il processo di invecchiamento sembra dipendere per il 30-40% dal patrimonio cromosomiale e per il 60-70% dalla nutrizione e dal cosiddetto stile di vita ⁽¹⁾. Attraverso multipli interventi la

medicina integrata e funzionale si ripropone di agire su nutrizione e stile di vita (azione epigenetica e non solo), quindi sul decorso dei processi di invecchiamento e le patologie croniche degenerative ad essi correlate.

Tra i principali processi causali riconosciuti dell'invecchiamento, e quindi del cosiddetto “inflammaging” (invecchiamento causato da una infiammazione cronica cellulare di basso grado (ICCBG) ⁽³⁾) sono stati dimostrati: a) la produzione dei radicali liberi in eccesso (stress ossidativo), che causa una serie di danni alla cellula e in primis ai mitocondri; b) l'eccesso di AGE (eccesso di glicazione); c) le alterazioni nei cromosomi (degenerazione del mitoDNA e attrito/accorciamento dei telomeri, errori di replicazione ecc.), d) l'alterazione della rete psico-organica PNEI con relativa endocrino/immuno-senescenza; e) le alterazioni del microbiota intestinale che si ripercuotono profondamente sull'equilibrio dei processi metabolici di ogni organo del corpo umano; f) la progressiva degenerazione mitocondriale in termini di riduzione numerica e di funzionalità.

Otiz ha sintetizzato molti dei meccanismi che orientano l'invecchiamento cellulare e le possibilità della medicina sui processi rigenerativi, riparativi e attivatori di processi biochimici virtuosi mirati ad una migliore longevità ⁽⁴⁾.

Molti altri processi intervengono ad inficiare l'equilibrio psico-organico e le capacità di adattamento dell'organismo umano, a fronte delle quali un congruo grado di resilienza sembra giocare un ruolo fondamentale nell'ambito della longevità.

* Medico specialista in chirurgia vascolare - info@cavezzi.it

** Biologo nutrizionista

*** Medico specialista in chirurgia d'urgenza

Il controllo dell'invecchiamento

Tra le più validate forme di controllo dei processi di invecchiamento, la medicina funzionale ed integrata riconosce alcuni fondamentali pilastri quali ^(1,4): a) restrizione calorica / nutrizione di qualità e bilanciata / digiuno intermittente, b) attività fisica adeguata, c) assunzione di principi attivi, tra cui in progressiva evidenza i senolitici e i nutraceutici regolatori del metabolismo e ad azione epigenetica, d) regolazione del sistema PNEI mediante respirazione, meditazione/mindfulness, regolazione del sonno, ecc ⁽⁵⁾, e) regolazione del microbiota e microbioma intestinale, f) attivazione di stressors fisico-chimici ormetici, vale a dire favorenti una serie di percorsi biochimici benefici nell'organismo dopo esposizione di breve durata e intensità a stimoli altrimenti tossici o letali ad alte dosi, g) terapia cosiddetta "mitocondriale" per favorire l'aumento di numero e una migliore funzione degli stessi mitocondri.

Una adeguata nutrizione, basata sulla riduzione calorica, ma anche sul corretto equilibrio dei macronutrienti costituisce da sempre (Hippocrates: "fa' che il cibo sia la tua medicina") il pilastro fondamentale su cui basare un approccio favorente una buona longevità.. Di fatto la nutrizione è sicuramente da un lato al centro di qualsivoglia processo eziopatogenetico nella senescenza cellulare, ma dall'altro anche strumento indispensabile per una prevenzione e terapia delle patologie croniche più invalidanti. Tra le indicazioni che emergono dalla letteratura scientifica su nutrizione e invecchiamento/patologie correlate, vi è quella di ridurre i carboidrati ⁽⁶⁾, soprattutto quelli raffinati e semplici, oggi assunti in eccesso rispetto per esempio alla originaria dieta Mediterranea. Le dimostrate attività dismetaboliche causate dall'eccesso di carboidrati ad elevato indice glicemico includono: a) iperattivazione del processo di glicazione, b) incremento dello stress ossidativo, c) disbiosi intestinale, d) iperdislipidemie e sindrome metabolica, e) disimmunità, f) incremento dei biomarkers infiammatori e g) un possibile incremento di rischio di neoplasie.

L'approccio nutrizionale alla longevità prevede un miglioramento della qualità delle proteine animali e vegetali e di quella dei grassi (favorendo una "riabilitazione" di questi ultimi, demonizzati ingiustamente in passato), aumentando soprattutto gli omega 3 per riequilibrare lo stato infiammatorio generato anche dall'eccesso di grassi idrogenati, omega 6 e 9 ⁽⁷⁾. Il riequilibrio mediante la nutrizione di percorsi biochimici che riducano l'attivazione insulinica e delle chinasi MTOR (mechanistic target of rapamycin), mira a combattere in definitiva l'ICCBG alla base dell'inflammaging. Il riequilibrio del microbiota intestinale co-

stituisce inoltre una nuova ed interessantissima frontiera, vuoi per la lotta agli squilibri pro-senescenza cellulare, vuoi per terapie mirate a diverse patologie croniche degenerative.

Un'alimentazione bilanciata con il giusto apporto di carboidrati, grassi e proteine, associato a una corretta restrizione calorica, previene e posticipa l'insorgenza della stragrande maggioranza delle patologie cronico-degenerative tipiche dell'invecchiamento ⁽⁸⁾. In una sorta di proposta riassuntiva basata sulle evidenze emerse dalla letteratura, Cicero e coll. ⁽⁹⁾ ricordano alcune indicazioni generiche per una nutrizione utile ad un "healthy aging", ribadendo la necessità della giusta proporzione tra introito di calorie e il dispendio delle stesse, il limitato introito di carboidrati, preferendo quelli a basso indice glicemico, l'utilità di cibi freschi, non processati, limitando i latticini e favorendo l'introito di polifenoli.

Il digiuno intermittente

A fronte delle oggettive possibilità della restrizione calorica e di una nutrizione corretta, si è vieppiù affermata un'ulteriore modalità "pro-longevità" nell'ambito della scienza dell'alimentazione: il digiuno intermittente. Studi scientifici sempre più consistenti rivelano come il digiuno sia un potente alleato nella prevenzione e nella cura di molteplici patologie, da quelle cardiovascolari, neurodegenerative e autoimmunitarie, infiammatorie, neoplastiche e metaboliche ⁽¹⁰⁾. Esistono molteplici modalità nella pratica del digiuno: da quello sporadico di uno o più giorni al mese, alla pratica del cosiddetto digiuno intermittente (o "time restricted feeding", vale a dire nutrizione per un tempo ristretto), che consiste nel riservare all'interno delle 24 ore un periodo ristretto di alimentazione solitamente di 8 ore, accanto a 16 ore di digiuno ^(7,10).

Le potenzialità ormetiche/epigenetiche del digiuno favorenti la longevità si basano su una serie di documentati processi biochimici benefici ^(7,10), tra i quali ricordiamo: l'incremento della sensibilità all'insulina e leptina, lo shift metabolico verso l'utilizzo dei grassi al posto degli zuccheri (e quindi la produzione di corpi chetonici), la riduzione dei percorsi cellulari pro-infiammatori, l'aumento dell'ormone GH, la riduzione dello stress ossidativo, l'aumento dell'adiponectina e per contro la riduzione dell'IGF-1, l'inibizione del complesso MTOR, l'attivazione dell'autofagia, dell'NrF2 e dell'AMPk.

I nutraceutici

Accanto alla nutrizione la letteratura sulla scienza della longevità riporta una serie di benefici conseguibili mediante i nutra-



ceutici, intesi come integratori alimentari con effetti funzionali sulla salute, complementari (e non sostitutivi) di una adeguata alimentazione. Tra i principi attivi più studiati vi sono gli antiossidanti, oggetto di molteplici pubblicazioni dai risultati controversi ⁽¹¹⁾. Tra questi in realtà sono i polifenoli ad aver avuto un maggior riscontro oggettivo, in virtù delle loro potenzialità epigenetiche. Da un lato essi sono considerati sostanze mitometiche ⁽¹⁻¹²⁾ (fitostressors o “ormetine” in grado di attivare la mitofagia e patterns biochimici virtuosi, fra cui quelli del sistema NrF2), dall’altro a queste sostanze sono state attribuite attività benefiche: la lotta contro i radicali liberi, contro i processi aterogenetici, infiammatori cellulari e dismetabolici, nonché una attività di natura prebiotica. Tra i polifenoli ricordiamo, solo per citarne alcuni, il maqui, la curcuma, l’idrossitiroso, l’amla, la polidatina, il sulfurafano.

Altre molecole sono sotto osservazione ⁽¹⁾ per la loro azione antiglicazione (la carnosina), favorente la biogenesi e la funzione mitocondriale (PQQ e Ubiquinolo), regolatrice dei processi inerenti al sistema PNEI e dell’asse dello stress (melatonina in primis).

Al di fuori dell’ambito nutrizionale, molteplici e variamente validate sono le procedure e le misure utili ad un riequilibrio dei meccanismi cellulari soggetti a senescenza.

Il sonno

Nella fisiologia umana il sonno costituisce un pilastro essenziale per l’equilibrio mente-corpo. I nuovi ritmi della società moderna inducono una rapida deplezione delle riserve energetiche psico-fisiche, rendendo l’uomo sempre più vulnerabile allo stress. La privazione del sonno o la perdita di qualità dello stesso alterano la regolazione dei

ritmi circadiani e ormonali (melatonina e cortisolo), portano al deterioramento delle capacità cognitive, mnestiche e di concentrazione, all’abbassamento delle difese immunitarie, inducono un’alterazione della regolazione del senso di sazietà aggravando i problemi di peso, accelerando in definitiva l’invecchiamento. La progressiva riduzione delle ore di sonno negli anziani comporta una diminuzione del sonno REM e soprattutto del sonno profondo benefico in fase 4 (che ha notoriamente attività antiinfiammatorie, endocrinoregolatrici ecc.).^(8, 13)

Al pari dell’alterazione quali-quantitativa del sonno, la sedentarietà costituisce un ulteriore fattore patologico nell’ambito dell’invecchiamento patologico. L’attività fisica rappresenta uno dei pochi pilastri scientificamente validati da decenni per prolungare la vita media e la salute degli esseri umani. Gli studi dimostrano come siano sufficienti brevi sessioni di 20-40 minuti di attività fisica per almeno 3-5 volte alla settimana per far diminuire il grasso corporeo, migliorare il metabolismo e il dispendio calorico, ridurre gran parte dei biomarkers dell’inflammaging, aumentare la biogenesi mitocondriale, ridurre il rischio di patologie croniche, neoplastiche e neurodegenerative, migliorare la salute mentale e la vita sociale ⁽¹³⁾.

In generale si è dimostrato di maggiore efficacia l’esercizio fisico ad alta intensità (e di breve durata), piuttosto che un’attività di lunga durata ma a bassa intensità. All’opposto l’attività sportiva eccessiva può rivelarsi controproducente per una buona longevità dell’individuo (ricorre così il concetto dell’ormesi).

Nel presente articolo vengono deliberatamente non discussi gli aspetti della medicina della longevità più strettamente

legati al sistema PNEI, già trattati in uno specifico articolo ⁽¹⁴⁾ e quindi alla resilienza dell'individuo, alla capacità di adattamento così importante nel processo di senescenza cellulare ^(5,14).

La medicina healthy aging

Nell'ottica di un approccio a favore di un healthy aging, ricorrono sempre più i concetti di stress "benefico", di ormesi, più specificamente di mitormesi (l'attività sui mitocondri si dimostra sempre più importante per migliorare una serie di processi metabolici fondamentali nell'organismo umano). L'ormesi è fondamentalmente un fenomeno biologico per cui un effetto benefico (miglioramento della salute, tolleranza allo stress, la longevità...in definitiva) deriva dalla esposizione a basse dosi e per un tempo limitato di un agente che è tossico o letale a dosi e durate più elevate^(1,12,15). Si tratta di un insieme fondamentale e universale di processi biologici presenti in tutti gli esseri viventi da milioni di anni. Il processo ormetico opera a livello biochimico ed ha permesso e permette agli organismi di sopravvivere, adattarsi e diventare più resilienti in ambienti stressanti e variabili.

I principali processi biochimici benefici propri dell'ormesi che sono stati individuati ^(1,12,15) sono: a) attivazione dell'autofagia (pulizia benefica di cellule o loro parti danneggiate), b) blocco/riduzione dell'MTOR, c) attivazione delle sirtuine (proteine che regolano apoptosi ed autofagia), d) riduzione di IGF1 e leptina, e) rimodellamento o rimozione delle proteine cellulari alterate.

Tra le modalità biochimiche e fisiche potenzialmente utili per attivare i processi ormetici ricordiamo: l'assunzione dei polifenoli, carnosina e caffeina, la restrizione calorica e il digiuno, le alte e basse temperature, l'esercizio fisico sostenuto, lo stress psicologico acuto controllato (eustress), l'esposizione alla luce solare, etc.

Un approccio olistico comprensivo di una adeguata nutrizione ed un corretto stile di vita può in definitiva rendere ragione delle potenzialità della medicina della longevità, mirata al riequilibrio funzionale dell'omeostasi biologica dell'individuo. Il percorso che la scienza sta compiendo in questa direzione potrebbe presto portare ad un allungamento della vita media, di quella massima, ma soprattutto ad una migliore qualità della salute degli esseri umani, conditio sine qua non per una congrua e sostenibile sopravvivenza del genere umano.

Riferimenti bibliografici

- 1) Galimberti D. *La medicina dell'aging e dell'antiaging* Ed Elsevier Italia 2016
- 2) Editoriale What is health? The ability to adapt. *Lancet* 2009;373:781
- 3) Franceschi C., Bonafe` M, Valensin S et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. 2000. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 908, 244–54
- 4) López-Otín C., Blasco MA, Partridge L. et al. The hallmarks of aging *Cell.* 2013 6;153(6):1194-217
- 5) Bottaccioli F., Bottaccioli A.G. *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della medicina integrata. Il manuale.* Edra Ed.2017
- 6) Dehghan M., Mente A., Zhang X. et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017 Nov 4;390(10107):2050-62
- 7) Mercola J. *Fat for Fuel: A Revolutionary Diet to Combat Cancer, Boost Brain Power, and Increase Your Energy*, Hay House ed. 2017 ISBN: 9781401953775
- 8) Fontana L. et coll., Extending healthy life span - from yeast to humans. *Science*, 2010, 328:321-6
- 9) Cicero AFG, Stallone T "Dietary Practices" in *Encyclopedia of food and health*, Ed. Caballero B, Finglas PM, Toldrà F, 2016 Elsevier
- 10) Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014 Feb 4;19(2):181-92
- 11) Sadowska-Bartosz I, Bartosz G. Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity. *BioMed Res Int* 2014;404680
- 12) Calabrese V., Cornelius C., Dinkova-Kostova AT, et al. Cellular stress responses, hormetic phytochemicals and vitagenes in aging and longevity. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:753-83
- 13) Berrino F., Fontana L. *La grande via. Alimentazione, movimento, meditazione per una lunga vita felice, sana e creativa.* Ed. Mondadori 2018. 9788804682516
- 14) Cavezzi A., Ambrosini L., Quinzi V. et al. Psychoneuroendocrineimmunology (PNEI) and longevity *Heal Ag Res* 2018, 7,12
- 15) Calabrese EJ, Dhawan G, Kapoor R et al. What is hormesis and its relevance to healthy aging and longevity? *Biogerontology.* 2015;16(6):693–707