



BioAge Test

LETTERA DI INTRODUZIONE

Gentile **Mario Rossi**,

BioAge Test è un test di analisi genetica e di valutazione infiammatoria che misura la lunghezza media del DNA telomerico delle cellule del suo sistema immunitario (leucociti) e i livelli di una delle più importanti citochine oggi conosciute, il BAFF (B Cell Activating Factor).

I telomeri sono la parte terminale di ogni singolo cromosoma che ne protegge le estremità dall'accorciamento determinato dal tempo, dall'invecchiamento e dagli effetti dello stress ossidativo.

La lunghezza dei telomeri nei leucociti (LTL) si determina rapportando questi segmenti cromosomici con un gene di lunghezza nota. In pratica, abbiamo confrontato la lunghezza media dei suoi telomeri con un gene di riferimento per definirne le dimensioni esatte, espresse in numero di kilobasi (Kb).

Le ricerche, documentate e ormai consolidate nella letteratura scientifica, hanno evidenziato l'esistenza di una relazione tra la lunghezza dei telomeri nei leucociti (LTL) e diversi fattori quali età anagrafica, sesso, etnia^(B1-B5). La LTL esprime una potenzialità dell'organismo, e pertanto non indica da sola uno stato patologico, tuttavia è un valido strumento di sostegno nell'interpretazione del proprio quadro clinico per suggerire le più opportune modifiche nutrizionali e di stile di vita.

La sua BioAge viene calcolata integrando il dato di riferimento statistico relativo al database di riferimento e applicando le ricerche più recenti sul tema. L'interpretazione della BioAge è frutto dell'interpolazione di dati scientifici, anagrafici e biologici mediato da una conoscenza genetica che sta velocemente evolvendosi.

La comprensione della differenza tra età anagrafica e BioAge può indirizzare cambi di stile di vita o suggerire integrazioni o terapie che contribuiscano a rallentare i naturali processi di invecchiamento.

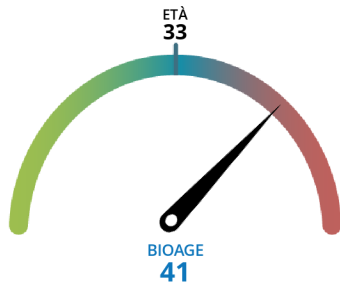
L'analisi del BAFF permette di affiancare alla lettura della lunghezza dei telomeri, la valutazione di una citochina che ha allo stesso tempo effetti sul metabolismo, sull'infiammazione, sulla struttura ossea e sul sistema immunitario. L'alterazione dei suoi valori può già dare indicazioni sullo stato generale dell'organismo e sulle possibili cause infiammatorie che giustificano l'accorciamento dei telomeri.

In particolare è utile segnalare la stretta relazione tra i valori alterati di BAFF e l'alimentazione.



Milano,
Dottor Mattia Cappelletti
Medico Chirurgo - Master di II livello in Nutrizione Umana

RISULTATI


Lunghezza telomeri **5.39 kb**

Nota: Lunghezza media dei telomeri della popolazione leucocitaria (LTL) espresso in kilobasi (Kb). La stima della lunghezza dei telomeri in Kb è stata effettuata secondo i metodi di O'Callaghan^(B24) e Calado^(B25).

La LTL è un vero e proprio indicatore della BioAge di una persona. Più lunghi restano i telomeri, più giovani sono le nostre cellule, garantendoci un miglior stato di salute. Indipendentemente dall'età anagrafica, la velocità di accorciamento dei telomeri è un fattore in parte modificabile che dipende strettamente dallo stile di vita di una persona. Il risultato del test fotografa gli effetti del suo stile di vita passato e recente.

Il risultato documenta che la sua BioAge è superiore alla sua età anagrafica, come dire che il suo organismo ha più anni di quanti realmente ne conti la sua carta di identità.

L'indicazione a cambiare il proprio stile di vita è forte. Le azioni più efficaci per migliorare il suo percorso personale nel rallentare l'invecchiamento riguardano aspetti come lo studio dell'infiammazione da zuccheri e da alimenti, l'utilizzo di integratori con funzione antiossidante e il giusto esercizio fisico. Tutti questi aspetti hanno documentato un effetto rilevante su questo processo.

È importante valutare nel tempo eventuali cambiamenti e la velocità di accorciamento dei telomeri. Ripetere ciclicamente questo test (ad esempio a distanza di 12-18 mesi) consente di tenere traccia delle variazioni intervenute e riconoscere eventuali fenomeni anomali che meritano una correzione.

Qualora quindi ci siano particolari patologie in atto è bene sempre far riferimento al proprio medico di fiducia per una verifica più puntuale.

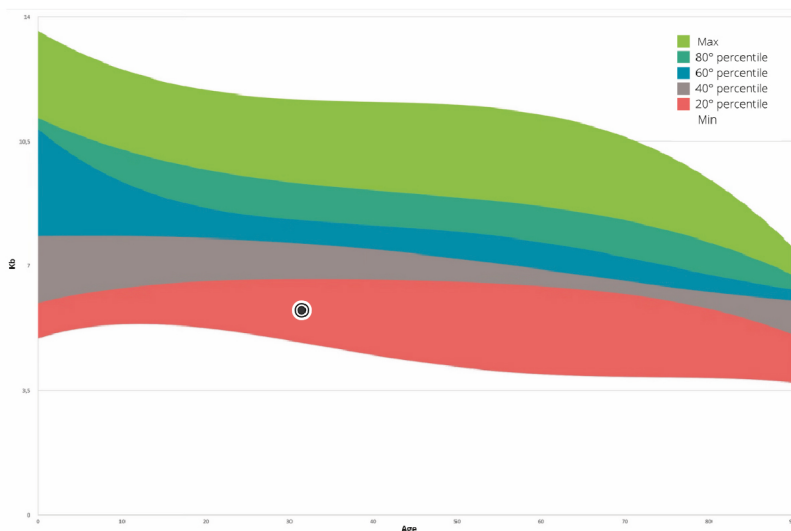
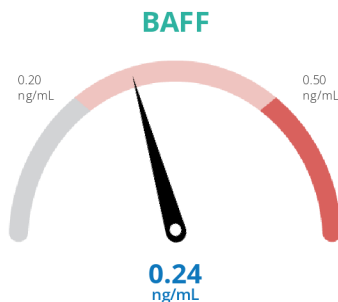


Grafico di distribuzione

Il grafico a fianco rappresenta la distribuzione dei valori medi di lunghezza telomerica della popolazione di riferimento. Il database di riferimento è stato creato da GEK, e viene costantemente aggiornato ed ampliato, al fine di fornire indicazioni sempre più precise. Ogni fascia rappresenta 20 percentili e la localizzazione del suo punto personale evidenzia dove lei si colloca. Le stratificazioni superiori alla linea centrale indicano una lunghezza telomerica superiore alla media rispetto alla popolazione di riferimento.

DIAGNOSI DEI LIVELLI DI INFIAMMAZIONE



Si evidenzia la presenza di una **condizione infiammatoria di media entità**, che potrebbe anche essere legata all'alimentazione in considerazione della relazione tra BAFF, attivazione immunitaria, infiammazione da cibo e alterazione del metabolismo. Si suggerisce quindi un'azione di riequilibrio della sua impostazione alimentare.

COSA È IL BAFF E PERCHÉ MISURARLO

La produzione di BAFF dipende dalla risposta immunologica a stimoli esterni come a stimoli endogeni. Tra questi, come spiegato da Lied, l'alimentazione ha un ruolo primario e il contatto ripetuto con gli stessi alimenti contribuisce a mantenere alto il suo livello.

Il BAFF è coinvolto in gran parte dei processi difensivi dell'organismo ed è fortemente implicato nella regolazione della produzione di anticorpi. Un aumento ingiustificato di BAFF può portare ad esempio alla produzione di autoanticorpi in eccesso favorendo lo sviluppo di malattie autoimmuni.

Il BAFF stesso può avere un ruolo in molte delle malattie e dei disturbi oggi più diffusi e frequenti, coinvolgendo pelle, articolazioni, muscoli, sistema endocrino e metabolismo. Per una corretta e efficace prevenzione di queste malattie, controllare l'innalzamento del BAFF è uno strumento di forte significato clinico.

Pertanto, i livelli di BAFF misurati e attualmente presenti nel suo organismo dipendono in larga misura da fattori ambientali e anche il modo in cui si nutre ha un ruolo determinante. Il BAFF, infatti, si innalza quando un alimento o dei gruppi di alimenti immunologicamente simili vengono consumati in eccesso o in modo ripetuto nel tempo.

Una impostazione nutrizionale individualizzata, basata sulla valutazione del Profilo Alimentare Personale, riduce i sintomi dovuti allo stato infiammatorio^(F41) e contribuisce alla modulazione dei valori di questa citochina e al controllo dei suoi molteplici effetti clinici.

POSSIBILI INTERVENTI



Fattori che influenzano la BioAge e possibili interventi

Esistono diversi fattori che possono influenzare negativamente la BioAge. Di seguito sono riportati i più comuni unitamente agli strumenti pratici che ne consentono il controllo:

- Infiammazione sistemica - Eccesso individuale di zuccheri - Alimentazione sbilanciata o ripetitiva - Fumo - Stress e sonno - Obesità e BMI - Attività fisica (poca o troppa)

Fattori che influenzano la LTL e strumenti pratici di controllo



Infiammazione sistemica

L'infiammazione cronica sistemica è un promotore dell'invecchiamento biologico ed è responsabile dell'accorciamento dei telomeri in tutte le cellule somatiche, anche nei leucociti. In particolare, cellule del sistema immunitario "più vecchie" con telomeri criticamente più corti producono citochine pro-infiammatorie^(B17) e questo processo è noto anche con il termine di "inflammaging". L'eccessiva o frequente assunzione di alcuni alimenti o gruppi alimentari e/o zuccheri possono influenzare la biologia dei telomeri^(B11,B15,B28).

Come posso intervenire: la verifica dell'eventuale presenza di infiammazione correlata al cibo ed agli zuccheri e l'impostazione di una dieta personalizzata sono efficaci strategie da mettere in atto al fine contrastare questa causa di accorciamento telomerico.



Eccesso di zuccheri e carboidrati raffinati

Un regolare consumo di zuccheri (compresi quelli della frutta), dolcificanti, alcol e/o carboidrati raffinati promuove l'infiammazione e la produzione di composti della glicazione, un processo che provoca stress ossidativo ed invecchiamento cellulare^(B64).

Come posso intervenire: la conoscenza dei propri livelli di glicazione, attraverso la misurazione di albumina glicata e metilglossale, consente di evidenziare la presenza di infiammazione correlata agli zuccheri e quindi attuare le più appropriate modifiche alla propria alimentazione. Evitare il consumo regolare di prodotti zuccherati o dolcificati e preferire carboidrati integrali sono abitudini utili per ridurre infiammazione e accorciamento dei telomeri.



Alimentazione sbilanciata

La frequente e/o eccessiva assunzione di determinati alimenti o gruppi di alimenti è in grado di stimolare la secrezione di citochine proinfiammatorie (tra cui il BAFF) che sostengono una risposta infiammatoria sistemica di basso grado. Questa è in grado di influenzare negativamente l'organismo e la lunghezza telomerica.

Come posso intervenire: la misurazione dei livelli di infiammazione cronica di basso grado e del proprio profilo alimentare consente di misurare questi livelli e di evidenziare una eccessiva ripetitività alimentare e quindi di impostare una dieta di rotazione personalizzata, con l'effetto benefico di riduzione dell'accorciamento telomerico.



Fumo

Il fumo abituale è un induttore di infiammazione e stress ossidativo, che correla naturalmente con una riduzione della lunghezza dei telomeri. Questo è stato anche ampiamente confermato da una revisione sistematica che prende in analisi ben 84 studi e che evidenzia come la LTL sia più corta nei fumatori rispetto a chi non ha mai fumato o in ex-fumatori^(B55,B56).

Come posso intervenire: l'invito a cessare di fumare è la scelta più saggia, tuttavia essendo la cessazione delle dipendenze un percorso non sempre facile si consiglia almeno di cominciare fin da subito a ridurre il consumo^(B57).



POSSIBILI INTERVENTI



Stress e qualità del sonno

L'esposizione allo stress psicosociale è stata associata all'aumento dello stress ossidativo e dell'infiammazione^(B33,B34,B35). La ridotta quantità e qualità del sonno riduce la lunghezza dei telomeri attraverso vie neuroendocrine^(B6,B7,B40,B41); la deregolazione del ritmo sonno-veglia e alti livelli di cortisolo (uno degli ormoni dello stress che viene rilasciato anche in mancanza di un sonno adeguato) agiscono negativamente sulla lunghezza dei telomeri.

Come posso intervenire: dormire almeno 7 ore per notte è uno strumento utile per proteggere i telomeri. L'uso di magnesio pidolato, magnesio glicerofosfato e magnesio malato aiuta il miglioramento della qualità del sonno, anche in associazione con Inositolo. Anche il mantenimento di adeguati livelli di vitamina D è importante per un giusto riposo.



Obesità, sindrome metabolica, steatosi epatica e insulino-resistenza

Il tessuto adiposo agisce anche come organo endocrino, sorgente di adipochine infiammatorie (tra cui il BAFF) che possono causare accorciamento dei telomeri, invecchiamento e inflammaging^(B8-B10). Evidenze scientifiche dimostrano che l'aumento di peso nell'adulto contribuisca a ridurre la LTL. Quando l'aumento di peso si associa ad insulino-resistenza può causare la comparsa di sindrome metabolica. Tutte queste condizioni sono associate ad un accorciamento dei telomeri, causato dall'aumento dell'infiammazione sistemica e dello stress ossidativo. La presenza di steatosi epatica (nota anche come "fegato grasso") si associa ad un accorciamento della lunghezza telomerica. Un significativo accorciamento è anche stato associato con una maggior fibrosi epatica e quindi una maggior severità della steatosi^(B65,B66).

Come posso intervenire: modifiche alle proprie abitudini alimentari ed al proprio stile di vita sono utili nella riduzione della massa grassa e nel contrasto delle situazioni di insulino-resistenza e/o sindrome metabolica. In caso di steatosi epatica è di sicuro supporto la valutazione dei livelli di glicazione, in quanto sono direttamente correlati con l'accumulo di grasso a livello degli epatociti, e può essere di supporto anche la valutazione di alcuni specifici geni (es. il PNPLA3) che si correlano con il rischio di sviluppo e progressione della steatosi.



Attività fisica

Per difendere i telomeri è importante puntare anche sull'esercizio fisico. Le evidenze scientifiche sottolineano come uno stile di vita attivo conferisca una protezione nei confronti dell'accorciamento dei telomeri. Va sottolineato però come l'eccesso di attività fisica (fenomeno noto anche il nome di "overtraining") sottoponga l'organismo ad elevato stress, con effetti negativi sulla lunghezza dei telomeri.

Come posso intervenire: la modifica dello stile di vita volta a eseguire regolare esercizio fisico è associata a telomeri più lunghi. Si suggeriscono almeno 150 minuti di attività fisica moderata settimanale (ad es. 20 minuti al giorno di camminata a passo sostenuto oppure bicicletta/cyclelette) o 30 minuti di ginnastica dolce 5 volte a settimana o 75 minuti di attività fisica intensa settimanale.



DOMANDE FREQUENTI

**Cosa sono i telomeri?**

I telomeri sono complessi di DNA e proteine presenti alle estremità dei cromosomi. Proteggono il nostro DNA dalla degradazione e rappresentano un vero e proprio orologio biologico: nasciamo con telomeri di una certa lunghezza e nel corso dell'intera vita andiamo incontro ad un loro accorciamento.

**Perché si accorciano i telomeri?**

Tutti gli organismi viventi sono prodotti da cicli ripetuti di crescita e divisione cellulare, che si estendono all'indietro nel tempo, fino agli inizi della vita sulla Terra. La replicazione del nostro DNA è di tipo semiconservativo e provoca l'accorciamento dei telomeri a ogni divisione cellulare poiché gli estremi terminali dei cromosomi non vengono duplicati completamente, perdendo circa 150 paia di basi (i "mattoncini" di cui è fatto il nostro DNA) all'estremità del DNA^(B59,B60). Man mano che le cellule si dividono, i telomeri si accorciano fino a raggiungere una lunghezza "critica" che innesca il blocco irreversibile del ciclo cellulare. Questo processo, chiamato senescenza replicativa, è alla base dell'invecchiamento cellulare di tutti i nostri tessuti: le cellule perdono la capacità di dividersi e i nostri tessuti perdono quella di rinnovarsi.

**Perché è importante conoscere la BioAge di una persona?**

Non tutti gli individui della stessa età invecchiano allo stesso modo. Per questo motivo è importante identificare dei marcatori molecolari che possono stimare il grado di invecchiamento di un organismo. Questa informazione potrebbe essere utile per prevenire lo sviluppo prematuro di problemi associati all'età, prendendo in considerazione la possibilità di effettuare cambiamenti nel suo stile di vita. Il processo di invecchiamento non si limita al solo accorciamento telomerico, tuttavia è uno dei meccanismi riconosciuti anche nell'uomo su cui è possibile porre una certa forma di controllo.

**Cos'è la velocità di accorciamento dei telomeri?**

Poter "stimare" la velocità di accorciamento dei telomeri rappresenta un buon indicatore del grado di invecchiamento del nostro organismo. La velocità con la quale i nostri telomeri diventano sempre più corti può essere calcolata effettuando la misurazione della loro lunghezza in funzione del tempo, ad esempio ripetendo il test a distanza di almeno un anno. Essa dipende da molti fattori, alcuni dei quali possono essere controllati mediante il cambiamento del nostro stile di vita.

**Dopo quanto ripetere il test?**

Per ottenere una stima della velocità di accorciamento dei telomeri si può ripetere il test nei tempi indicati nel referto. Il rallentamento della velocità di accorciamento è un indice positivo di un miglioramento dello stile di vita anche grazie al controllo dell'infiammazione da zuccheri o alimenti.

**Che tecnica viene utilizzata per stimare la lunghezza dei telomeri?**

La tecnica di biologia molecolare utilizzata per misurare la lunghezza dei telomeri è la real-time PCR. In seguito a estrazione del DNA dal campione di sangue, si procede con due specifiche reazioni di PCR: una per la determinazione della lunghezza dei telomeri e l'altra per la determinazione del numero di copie del genoma presenti nel campione di DNA, che verrà utilizzato per normalizzare il dato della lunghezza dei telomeri. Mediante l'utilizzo di uno specifico DNA standard, a lunghezza telomerica nota, si risale alla lunghezza dei telomeri del campione mediante l'utilizzo del software (Rotor-Gene Q-Series, Qiagen).



AL MEDICO CURANTE

Gentile collega,

dal nostro test, effettuato in data null, il suo paziente di anni 33 risulta avere una **LTL di 5.39 Kb**, corrispondenti a una **BioAge** stimata di 41 anni.

Il mantenimento di una corretta lunghezza telomerica è un'ottima indicazione della possibilità di invecchiare bene e in salute.

La valutazione della citochina infiammatoria BAFF (appartenente alla famiglia del TNF-alfa) consente una percezione dello stato generale e infiammatorio del paziente e una valutazione integrata delle possibili cause dell'accorciamento telomerico.

Questa citochina è infatti coinvolta allo stesso tempo nelle alterazioni del metabolismo, nell'attivazione delle patologie autoimmuni, nella regolazione del sistema immunitario, nella ristrutturazione ossea e nella regolazione dei processi infiammatori.

Poiché BAFF è fortemente collegato alla alimentazione, una sua alterazione è un indice della necessità di intervenire sullo stile di vita e sulle scelte nutrizionali del suo paziente attraverso l'eventuale studio personalizzato della sua alimentazione.

Inoltre, la relazione tra accorciamento della lunghezza dei telomeri e squilibri nello stile di vita è sempre più evidente e documentata dalla letteratura scientifica^(B6,B26,B29,B56).

Alcuni studi hanno correlato l'accorciamento dei telomeri con numerose patologie legate all'età tra cui la demenza, le malattie cardiovascolari, l'obesità, il diabete ecc.^(B9,B15,B17,B21,B42,B45,B62)

Un meccanismo compensativo tuttavia esiste e si basa sulla scelta di stili di vita differenti in grado di rallentare l'invecchiamento precoce, ridurre le morbidità favorendo nuovamente l'allungamento dei telomeri o per lo meno rallentando il loro accorciamento.

Secondo alcuni studi un cambiamento sostanziale dello stile di vita ha permesso nei soggetti coinvolti di avere un allungamento della lunghezza telomerica di circa il 10% rispetto al gruppo di controllo, proporzionale all'adesione al programma. 0,027 Kb di LTL in più sembrerebbero corrispondere a 1 anno di aspettativa di vita in più^(B23,B26,B63).

I fattori su cui è possibile intervenire e che abbiamo ampiamente spiegato nel referto sono i seguenti:

- Alimentazione
- Infiammazione da cibo e da zuccheri
- Attività fisica
- Pratiche di riduzione e miglioramento della gestione dello stress
- Integrazione mirata

Considerata l'importanza della sua figura professionale nella prevenzione e nella cura delle malattie, riteniamo che la condivisione dei risultati del suo paziente, in qualità di medico curante, possa rafforzare l'impostazione di comportamenti e stili di vita corretti da lei già indicati.

A disposizione per ogni eventuale comunicazione.

Dottor Mattia Cappelletti

Medico Chirurgo - Master di II livello in Nutrizione Umana

BIBLIOGRAFIA

- B1.** Roux AVD et al. *Aging Cell*. 2009;8(3):251-257. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00470.x
- B2.** Hunt SC et al. *Aging Cell*. 2008;7(4):451-458. doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00397.x
- B3.** Gardner M et al. *Exp Gerontol*. 2014;51:15-27. doi: 10.1016/j.exger.2013.12.004
- B4.** Steenstrup T et al. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(4):1130-1142. doi: 10.18632/aging.101216
- B5.** Müezziner A et al. *Ageing Res Rev*. 2013;12(2):509-519. doi: 10.1016/j.arr.2013.01.003
- B6.** Liang G et al. *Vina J*, ed. *PLoS One*. 2011;6(8):e23462. doi: 10.1371/journal.pone.0023462
- B7.** Jackowska M et al. *Kiechl S*, ed. *PLoS One*. 2012;7(10):e47292. doi: 10.1371/journal.pone.0047292
- B8.** Müezziner A et al. *Exp Gerontol*. 2016;74:1-8. doi: 10.1016/j.EXGER.2015.11.019
- B9.** Nordfjäll K et al. *Obesity*. 2008;16(12):2682-2689. doi: 10.1038/oby.2008.413
- B10.** Navarro-Ibarra MJ et al. *Nutr Hosp*. 2019;36:1403-17. doi: 10.20960/nh.02673
- B11.** Arsenis NC et al. *Oncotarget*. 2017;8(27):45008-45019. doi: 10.18632/oncotarget.16726
- B12.** Puterman E et al. *Vina J*, ed. *PLoS One*. 2010;5(5):e10837. doi: 10.1371/journal.pone.0010837
- B13.** Shin C et al. *Clin Nutr Res*. 2016;5(1):7-14. doi: 10.7762/cnr.2016.5.1.7
- B14.** Nomura SJ et al. *J Nutr*. 2017;147(4):538-548. doi: 10.3945/jn.116.243162
- B15.** Kordinas V et al. *Genes (Basel)*. 2016;7(9). doi: 10.3390/genes7090060
- B16.** Jurk D et al. *Nat Commun*. 2014;2:4172. doi: 10.1038/ncomms5172
- B17.** O'Donovan A et al. *Lichterfeld M*, ed. *PLoS One*. 2011;6(5):e19687. doi: 10.1371/journal.pone.0019687
- B18.** Speciani AF et al. *J Am Coll Nutr*. 2015;34(sup1):34-38. doi: 10.1080/07315724.2015.1080109
- B19.** Pusceddu I et al. *Eur J Nutr*. 2016;55(5):1863-1873. doi: 10.1007/s00394-015-1003-1
- B20.** Richards JB et al. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1420-1425. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1420
- B21.** Forero DA et al. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(8):1069-1073. doi: 10.1093/gerona/glw053
- B22.** Helby J et al. *Haematologica*. 2017;102(8):1457-1465. doi: 10.3324/haematol.2016.161943
- B23.** Ornish D et al. 2008;9. doi:10.1016/S1470
- B24.** O'Callaghan NJ et al. *Biol Proced Online*. 2011;13:3. doi: 10.1186/1480-9222-13-3
- B25.** Calado RT et al. *Hepatology*. 2011;53(5):1600-1607. doi: 10.1002/hep.24173
- B26.** Valdes A et al. *Lancet*. 2005;366(9486):662-664. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66630-5
- B27.** El Bouazzaoui F et al. *Int J Obes*. 2014;38(5):746-749. doi: 10.1038/ijo.2013.175
- B28.** Crous-Bou M et al. *BMJ*. 2014;349:g6674. doi: 10.1136/bmj.G6674
- B29.** Latifovic L et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(2):374-380. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1364
- B30.** Cherkas LF et al. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):154. doi: 10.1001/archinternmed.2007.39
- B31.** Denham J et al. *Sport Med*. 2016;46(9):1213-1237. doi: 10.1007/s40279-016-0482-4
- B32.** Almeida OP et al. *Br J Sports Med*. 2014;48(3):220-225. doi: 10.1136/bjsports-2013-092814
- B33.** Mathur MB et al. *Brain Behav Immun*. 2016;54:158-169. doi: 10.1016/j.bbi.2016.02.002
- B34.** Prasad KN et al. *Mech Ageing Dev*. 2017;164:61-66. doi: 10.1016/j.mad.2017.04.004
- B35.** Wang X et al. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):148. doi: 10.1186/s12888-017-1308-0
- B36.** Epel ES et al. *Transl Psychiatry*. 2016;6(8):e880. doi: 10.1038/tp.2016.164
- B37.** Kurth F et al. *Front Psychol*. 2017;8:860. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00860
- B38.** Monge A et al. *BMJ*. 2018;360:k599. doi: 10.1136/bmj.k599
- B39.** Lian F et al. *BMJ Open*. 2015;5(11):e009305. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009305
- B40.** Lee KA et al. *Sleep*. 2014;37(1):157-166. doi: 10.5665/sleep.3328
- B41.** James SM et al. *J Pediatr*. 2017;187:247-252.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.014
- B42.** Kim S et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):816-820. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0935
- B43.** Send TS et al. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(12):2407-2413. doi: 10.1038/npp.2017.73
- B44.** Njajou OT et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(29):12135-12139. doi: 10.1073/pnas.0702703104
- B45.** Zhang C et al. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133174. doi: 10.1371/journal.pone.0133174
- B46.** Hastie ND et al. *Nature*. 1990;346(6287):866-868. doi: 10.1038/346866a0
- B47.** Samassekou O et al. *Neoplasia*. 2009;11(11):1146-1154. doi: 10.1593/neo.09836
- B48.** Machiela MJ et al. *Hum Mol Genet*. 2016;25(8):1663-1676. doi: 10.1093/hmg/ddw027
- B49.** Hosnijeh FS et al. *Int J Cancer*. 2014;135(12):2910-2917. doi: 10.1002/ijc.28934
- B50.** Farzaneh-Far R et al. *JAMA*. 2010;303(3):250. doi: 10.1001/jama.2009.2008
- B51.** Furumoto K et al. *Life Sci*. 1998;63(11):935-948. doi: 10.1016/S0024-3205(98)00351-8
- B52.** Borrás M et al. *Clin Ther*. 2012;34(4):849-856. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.02.016
- B53.** Sen A et al. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(2):222-229. doi: 10.1111/jgs.12644
- B54.** Kiecolt-Glaser JK et al. *Brain Behav Immun*. 2013;28:16-24. doi: 10.1016/j.bbi.2012.09.004
- B55.** Morita A. *J Dermatol Sci*. 2007;48(3):169-175. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.06.015
- B56.** Astuti Y et al. *Environ Res*. 2017;158:480-489. doi: 10.1016/j.envres.2017.06.038
- B57.** Hackshaw A et al. *BMJ*. 2018;360:j5855. doi: 10.1136/bmj.j5855
- B58.** Pavanello S et al. *Int J Cancer*. 2011;129(4):983-992. doi:10.1002/ijc.25999
- B59.** Watson JD. *Nat New Biol*. 1972;239(94):197-201. doi: 10.1038/newbio239197a0
- B60.** Allsopp RC et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(21):10114-10118. doi: 10.1073/pnas.89.21.10114
- B61.** Harley CB et al. *Nature*. 1990;345(6274):458-460. doi: 10.1038/345458a0
- B62.** Wang H et al. *Nutr Res Pract*. 2017;11(4):334-339. doi: 10.4162/nrp.2017.11.4.334
- B63.** Ornish D et al. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1112-1120. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70366-8
- B64.** Lustig RH. *Adv Nutr*. 2013 4:226-35. doi: 10.3945/an.112.002998
- B65.** Korkiakoski A et al. *Scand J Clin Lab Invest*. 2022 May;82(3):173-180. doi: 10.1080/00365513.2022.2059698
- B66.** Kim D et al. *Liver Int*. 2018 Oct;38(10):1839-1848. doi: 10.1111/liv.13886
- F41.** Cappelletti M et al. *Nutr Metab*. 2020;17:101. doi: 10.1186/s12986-020-00528-x