



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE PER L'IGIENE LA SICUREZZA DEGLI ALIMENTI E LA NUTRIZIONE - UFF. 5

**TAVOLO TECNICO SULLA SICUREZZA NUTRIZIONALE (TaSiN)
COORDINAMENTO NAZIONALE SULLA NUTRIZIONE E PROFILASSI NUTRIZIONALE**

DIGIUNO INTERMITTENTE O NO NELLA STRATEGIA DELLA PERDITA DI PESO?

ASSOCIAZIONE ITALIANA DI DIETETICA E NUTRIZIONE CLINICA (**ADI**)
ASSOCIAZIONE NAZIONALE SPECIALISTI IN SCIENZA DELL'ALIMENTAZIONE (**ANSISA**)
ASSOCIAZIONE TECNICO SCIENTIFICA DELL'ALIMENTAZIONE NUTRIZIONE E DIETETICA (**ASAND**)
SOCIETA' ITALIANA DI NUTRIZIONE ARTIFICIALE E METABOLISMO (**SINPE**)
SOCIETA' ITALIANA DI NUTRIZIONE UMANA (**SINU**)
SOCIETA' ITALIANA DI NUTRIZIONE CLINICA E METABOLISMO (**SINuc**)
SOCIETA' ITALIANA DI NUTRIZIONE PEDIATRICA (**SINUPE**)
SOCIETA' ITALIANA DELL'OBESITA' (**SIO**)
SOCIETÀ ITALIANA DI SCIENZE DELL'ALIMENTAZIONE (**SISA**)

1. INTRODUZIONE
2. DEFINIZIONI RAZIONALE
3. PUNTI DI CONDIVISIONE
4. DIGIUNO E POTENZIALI MECCANISMI MOLECOLARI
5. BIBLIOGRAFIA

1. Introduzione

Le attuali abitudini alimentari sono nettamente differenti rispetto a quelle dei primi uomini comparsi sulla Terra. Oggi si mangia non solo per nutrirsi, ma anche per deliziare il palato, per il piacere legato alle sensazioni olfattive e gustative, per la curiosità di assaggiare prodotti “nuovi” presenti sul mercato nonché per condividere momenti di aggregazione con amici o parenti.

Un tempo, invece, il cibo era qualcosa di necessario al sostentamento e rappresentava il nutrimento necessario per affrontare l’inverno, gli spostamenti o la caccia.

I primi uomini si cibavano soprattutto di carne accompagnata da bacche o in più in generale da frutti selvatici e radici.

Successivamente impararono a coltivare ortaggi e cereali e ad allevare gli animali, riducendo il loro dispendio energetico ed iniziando ad avere maggiore disponibilità di cibo.

E’ comunque con la rivoluzione industriale, dopo la nascita dei primi stabilimenti alimentari che permettevano una maggiore disponibilità di prodotti pronti per il consumo, che è iniziato il cambiamento radicale dell’alimentazione umana.

L’uomo poteva acquistare materie prime presso i mercati o i mulini e poi col tempo alimenti lavorati o semi lavorati presso le botteghe. I cereali cominciavano ad essere raffinati per ottenerne le farine con un peggioramento dal punto di vista nutrizionale. Anche l’utilizzo delle macchine per la coltivazione dei vegetali ha consentito una maggiore produzione e maggiore disponibilità senza troppa fatica, determinando la nascita di abitudini di vita nettamente più sedentarie.

In Italia, le abitudini alimentari sono cambiate nel tempo con un progressivo allontanamento dalla “dieta mediterranea”.

Oggi, sul mercato esiste un’ampia disponibilità di prodotti, con alimenti già pronti e di facile consumo, che non richiedono tempi di preparazione lunghi. Talvolta questi prodotti possono contenere quantità eccessive di grassi saturi, zuccheri e sale.

Inoltre, la facilità di reperibilità degli alimenti, fa sì che si possa assumere cibo anche in assenza di veri stimoli della fame che derivano da necessità fisiologiche.

Queste situazioni hanno favorito comportamenti alimentari scorretti con conseguente aumento del rischio di insorgenza di malattie croniche non trasmissibili, soprattutto quando l’*overconsumption* è associato alla sedentarietà.

Per contrastare l'insorgenza di tali patologie, nel tempo, sono stati elaborati numerosi interventi dietetici, non sempre scientificamente corretti.

Recentemente è cresciuta l'attenzione verso alcune forme di digiuno finalizzate al calo ponderale.

2. Definizioni

Per digiuno si intende la condizione in cui un soggetto si astiene dall'assunzione di cibi o bevande per un determinato periodo di tempo. Il digiuno può essere:

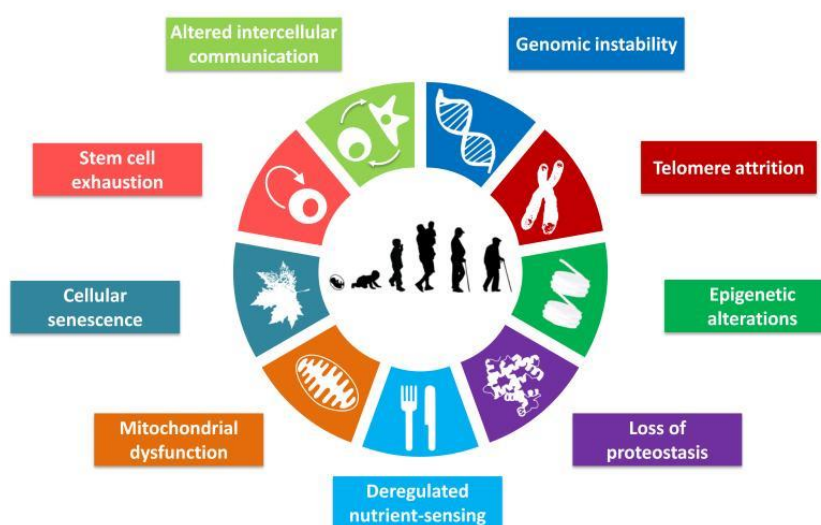
- **intermittente:** giorni di digiuno alternati a giorni di assunzione di cibo *ad libitum*;
- **modificato:** periodo di digiuno essenzialmente notturno che va dalle 16/18/20 ore alternato ad un periodo di alimentazione ad libitum di 8/6/4 ore;
- **periodico o dieta mima-digiuno:** periodi di digiuno alternati con diete ipocaloriche o acqua da 1 a 5 giorni, partendo da una dieta di 1000 calorie circa fino a 725 kcal. Questo schema alimentare, descritto nello studio del 2014 "Fasting: molecular mechanism and clinical applications" ipotizza l'utilizzo del digiuno come potenziale cura nelle malattie e prevenzione dell'invecchiamento attraverso la riduzione del danno ossidativo, dell'infiammazione e la riprogrammazione di alcune vie metaboliche. Tuttavia i limiti stessi dello studio erano determinati dal fatto che la sperimentazione era partita da lieviti, vermi e topi mentre nell'uomo le vie metaboliche sono essere estremamente complesse e diverse da soggetto a soggetto a seconda dello stato clinico per cui, per avere dei dati significativi, saranno necessari studi su larga scala;
- **religioso:** es Ramadan in cui per 29 o 30 giorni in base al calendario islamico è previsto un periodo di digiuno(sawn) dall'alba al tramonto con la completa astensione da cibo e bevande.

3. Punti di Condivisione

- a) Le prescrizioni dieto-terapeutiche finalizzate alla perdita di peso devono essere sempre valutate in ambito medico –specialistico, personalizzate e basate su approcci educativi.**
- b) Gli obiettivi sono prima di tutto quelli di tutela della salute.**
- c) Le autoprescrizioni di regimi dietetici legati alle mode del momento possono avere serie ripercussioni sullo stato nutrizionale del paziente.**
- d) Il miglior approccio nella perdita di peso è la modificazione degli stili di vita a favore di una corretta alimentazione ed un'attività fisica moderata.**
- e) La dieta mediterranea resta a tutt'oggi la migliore strategia per la perdita di peso, avendo un impatto sulla riduzione dell'infiammazione in quanto ricca di sostanze ad azione antiossidante e fibre.**
- f) Gli studi sul digiuno intermittente non hanno ancora una robusta evidenza scientifica, a causa dei diversi protocolli applicati, della durata del trattamento e delle popolazioni considerate.**

4. Digiuno e potenziali meccanismi molecolari

I meccanismi molecolari, che sono alla base dello sviluppo delle malattie e dell'invecchiamento, hanno come comune denominatore l'infiammazione cronica di basso grado che si sviluppa con l'età, la sedentarietà, la predisposizione genetica, lo stile di vita, gli inquinanti (fumo di sigaretta, alcol, idrocarburi) e l'*overconsumption*. Tutti questi fattori possono innescare uno stress per l'organismo.



Anche se in un primo momento l'organismo è in grado di attivare dei meccanismi di compensazione, quando lo stress diventa cronico, le risorse disponibili non sono più capaci di contrastare l'infiammazione con conseguente aumento dello stress ossidativo che porta alla disfunzione mitocondriale, alla perdita della proteostasi, ad alterazioni epigenetiche e all'instabilità genomica.

Nello sviluppo di malattie come l'obesità, il diabete ecc. sono presenti biomarcatori metabolici e dell'infiammazione quali adiponectina e leptina e ormonali quali adrenal hormone dehydroepiandrosterone (DHEA), insulina, IGF-binding protein 2 (IGFBP2), insulin grow factors 1 (IGF-1), proteina C reattiva (PCR) e citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL6, TNF α). Uno studio del 2016 (Lettieri et al.), descrive come la restrizione calorica in generale, compreso il digiuno intermittente, migliori significativamente tutti i marcatori indicati.

È noto, quanto il tessuto adiposo giochi un ruolo fondamentale nell'infiammazione di basso grado, in particolare l'ipertrofia degli adipociti dovuta all'aumento eccessivo dei trigliceridi. In tale condizione, gli adipociti possono secernere monocyte chemoattraction protein-1 (MPC-1), una molecola che stimola l'infiltrazione di macrofagi nel tessuto adiposo. Sia adipociti che macrofagi

producono altre molecole di MPC-1, citochine come l'IL-1, TNF α avviando e potenziando la risposta infiammatoria. Sia il TNF α e le altre citochine, che il diacilglicerolo (DAG) attivano la cascata delle chinasi proteiche come PKC, JNK. Gli acidi grassi, per conto loro, contribuiscono all'insulino resistenza attraverso l'attivazione dei recettori Toll-like (TLR), il difetto dell'insulina comporta un ulteriore accumulo di acidi grassi liberi (FFA) creando un circolo vizioso. Va ricordata, inoltre, l'azione dell'incremento degli FFA sull'aumento dello stress ossidativo, associato al TNF α e all'attivazione della via delle chinasi.

Di recente, si è posta l'attenzione su un gruppo di geni che codificano per le proteine denominate *sirtuine*, che nel nostro organismo possono svolgere diverse azioni tra cui quelle anti-aging. Nelle cellule esistono 7 sirtuine con strutture e funzioni diverse. Alcune modificano gli istoni, altre si legano a proteine citoplasmatiche o mitocondriali e giocano un ruolo fondamentale nel regolare diverse vie metaboliche implicate nello sviluppo dei tumori. Inoltre la loro azione è probabilmente collegata al recettore serina/treonina chinasi m-Tor che sembra abbia il ruolo di favorire le malattie neurodegenerative e l'invecchiamento.

In particolare la Sirt1 è stata oggetto di diversi studi da cui è emerso che la sua attivazione è stimolata dalla restrizione calorica e che, in natura, esistono delle sostanze, come i polifenoli, in grado di stimolarla. La carenza di questa proteina sembra implicata nello sviluppo del diabete di tipo 2, nelle malattie cardiovascolari e neoplastiche poiché la sua presenza regola l'apoptosi cellulare. Alcune sostanze presenti in natura come resveratrolo, curcumina e vitamine in diversi studi hanno confermato l'attivazione del pathway delle sirtuine e la prevenzione delle alterazioni mitocondriali cellulari.

Alla luce di quanto detto è chiaro che la restrizione calorica, intesa come dieta ipocalorica o digiuno intermittente, gioca un ruolo importante nel miglioramento delle condizioni di salute a causa della diminuzione dell'insulino resistenza e dell'infiammazione per decremento dell'attività recettoriale che stimola i pathway implicati nel mantenimento della risposta infiammatoria e dello stress ossidativo.

Gli studi, indirizzati ad una valutazione del digiuno, come metodica nella perdita di peso, sono contrastanti e spesso non confrontabili oppure presentano dei risultati sovrapponibili alla restrizione calorica continua.

Cioffi *et al.* 2016, in una revisione sistematica e meta-analisi, riassume le prove più recenti sull'efficacia della intermittent restriction energy (IER), rispetto alla restrizione energetica continua,

in una popolazione eterogenea di soggetti (normopeso, con sovrappeso/obesità e con diabete mellito di tipo 2) su perdita di peso, composizione corporea, pressione arteriosa e altri fattori di rischio cardio-metabolico. La meta-analisi non ha mostrato differenze significative tra le due tipologie di approccio poiché nei soggetti adulti affetti da sovrappeso o obesità, il regime di IER era efficace tanto quanto la restrizione calorica continua per promuovere la perdita di peso e migliorare il quadro metabolico nel breve periodo.

Headland *et al.* 2016, attraverso una revisione sistematica della letteratura, ha valutato gli effetti di un regime IER sulla perdita di peso e marcatori di rischio cardio-metabolico in soggetti con sovrappeso o obesità in studi di intervento caratterizzati da una durata superiore ai 6 mesi. I risultati hanno fornito prove del fatto che, nonostante l'approccio IER fosse efficace in termini di perdita di peso, non risultava superiore alla restrizione calorica continua, anche in termini di tasso di *drop out*. Pertanto, gli Autori hanno concluso che attualmente non ci sono dati sufficienti per supportare l'idea che l'IER possa essere più efficace nel calo ponderale o migliorare i marcatori di rischio cardio-metabolico in misura maggiore rispetto a quanto visto con il regime di restrizione calorica continua; tuttavia sono necessari studi che valutino tali effetti anche con un *follow-up* a 12 mesi.

Davis *et al.* 2016 ha analizzato in modo sistematico la letteratura con lo scopo di confrontare gli effetti di un regime dietetico a restrizione continua con quello IER (definito come periodo di ridotto apporto energetico pari a 25-50% del fabbisogno energetico giornaliero, alternato a un periodo con un'alimentazione *ad libitum* o assunzione controllata non inferiore alle 1400 kcal/die) sul calo ponderale in soggetti affetti da sovrappeso/obesità. A causa dello scarso numero di studi selezionati e alla loro eterogeneità, non è stato possibile condurre una meta-analisi; tuttavia è stato riportato come l'IER fosse efficace in termini di calo ponderale nel breve periodo (12 mesi) e fosse paragonabile al regime a restrizione continua. I risultati rimanevano sovrapponibili anche quando si analizzava la quantità persa di massa grassa e di conservazione della massa magra con una eccezione delle donne in post-menopausa che hanno riportato una perdita di massa magra maggiore quando seguivano un regime IER.

Una recente revisione sistematica della letteratura, condotta da Harris *et al.*, 2018, ha fornito un aggiornamento sulle prove disponibili per l'efficacia di differenti protocolli di IER quale trattamento in soggetti adulti affetti da sovrappeso e obesità, rispetto al trattamento di cura abituale (restrizione energetica continua) o nessun trattamento (*ad libitum diet*, popolazione di controllo).

Lo studio di meta-analisi ha riportato che gli effetti del regime IER in termini di calo ponderale nel breve periodo erano significativamente maggiori rispetto al gruppo di controllo mentre erano del tutto paragonabili a quelli del trattamento di cura abituale. Tuttavia, gli Autori (Harris *et al.* 2018) sottolineavano come gli studi considerati presentassero diverse limitazioni, poiché di qualità variabile, con *follow-up* non sempre adeguato ed una generalizzabilità limitata.

Alla luce dei suddetti studi, sembra che il digiuno intermittente non favorisca una maggiore perdita di peso rispetto alla restrizione calorica continua. La sua azione positiva è riscontrabile soprattutto nel blocco dei pathway (glucosio, IGF-1, insulina) implicati nello sviluppo dell'infiammazione, dello stress ossidativo e della proliferazione cellulare. Per quanto riguarda i tumori, diversi studi preclinici hanno dimostrato che le diete che prevedono il digiuno o diete mima-digiuno esercitano potenti effetti antitumorali negli animali da esperimento, sia in modelli di tumori solidi (come mammella, polmone e gliomi) sia di tumori ematologici. Saranno necessari approfondimenti e studi mirati su campioni di pazienti. Questi approcci dietetici possono ridurre i livelli di nutrienti/fattori che promuovono la proliferazione, in particolare glucosio, IGF1 e insulina, aumentare il livello di corpi chetonici che aiutano a rallentare la crescita tumorale e promuovere l'immunità antitumorale e la sensibilizzazione delle cellule neoplastiche all'azione del sistema immunitario.

D'altra parte, il digiuno, a differenza di altri approcci dietetici, induce la modalità "starvation" nelle cellule, inibendone la proliferazione, aumentando il mantenimento del self con effetto di protezione dai chemioterapici e da agenti tossici. Questo meccanismo può essere degno di nota se si pensa ai danni spesso causati da questi farmaci, i cui effetti collaterali possono essere gravi o addirittura letali per le lesioni subite dai tessuti epiteliali e non. Si può così, almeno in parte, spiegare l'osservata riduzione degli effetti collaterali dei trattamenti anticancro se viene contemporaneamente seguita la dieta mima digiuno.

Tuttavia in alcuni tumori la via PI3K/AKT/mTOR può risultare iperattivata indipendentemente dai segnali endocrini o dalla disponibilità di nutrienti. Le linee cellulari tumorali che presentano la mutazione della PI3K sono infatti non responsive all'effetto della restrizione energetica alimentare.

Ad oggi, i risultati di studi sul ruolo protettivo/terapeutico del digiuno nell'uomo sono ancora prematuri, finora sono stati condotti solo pochi studi clinici pilota su pazienti affetti da cancro sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia associati a cicli di digiuno. Sono tuttora in corso studi clinici di fase II.

Studiare l'applicazione di protocolli di digiuno, potrebbe essere un nuovo approccio complementare alle terapie farmacologiche standard, nella cura contro il cancro; un digiuno ciclico di questo tipo potrebbe essere ben accettato dai pazienti e, se i dati dovessero rispecchiare i risultati su animali da esperimento, potrebbe aumentare la tollerabilità e l'efficacia di agenti chemioterapici e ridurre gli effetti collaterali. Sembra che questo possa essere un trattamento dietetico fattibile, ben tollerato e relativamente sicuro, ma è indispensabile attendere risultati convincenti da studi clinici controllati e su ampie casistiche, al fine di prevenire il rischio di aggravamento della malnutrizione che è invece di elevata frequenza in molti malati oncologici.

La malnutrizione correlata alla malattia è una delle principali cause di morte e morbidità nei pazienti con cancro, in questi casi la cachessia determina perdita di peso e deperimento muscolare.

È ormai ampiamente noto che i parametri nutrizionali, ed in particolare di composizione corporea quale l'angolo di fase (PhA), un parametro strettamente correlato alla severità della malnutrizione oncologica, rappresenta un importante fattore predittivo di ridotta sopravvivenza nei pazienti con tumore sottoposti a trattamenti antitumorali. È pertanto necessario che i parametri nutrizionali e la composizione corporea vengano considerati negli studi sugli effetti del digiuno intermittente.

In conclusione, si può affermare che gli studi, ad oggi, sul digiuno intermittente non ne confermano il razionale utilizzo nella perdita di peso. Tuttavia gli stessi ne confermano un ruolo decisivo nella diminuzione dell'infiammazione. Si ritiene che l'unica modalità efficace nella perdita di peso sia una restrizione calorica controllata in ambito medico, personalizzata e soprattutto orientata verso un cambiamento dello stile di vita, cercando di evitare la sedentarietà a favore di un'attività fisica moderata abbinata ad una dieta mediterranea ricca in vegetali, sostanze ad azione antiossidante, legumi e cereali integrali.

Bibliografia

1. Asmaa A. , Nuraqila M.M, Suzanne M. Antioxidant Modulation of m-TOR and sirtuine Pathways in Age-related Neurodegenerative Diseases *Molecular Neurobiology* 31 August 2020.
2. Cioffi I, Evangelista A, Ponzo V, Ciccone G, Soldati L, Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F, Ghigo E, Bo S. Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med*. 2018;16(1):371.
3. Davis CS, Clarke RE, Coulter SN, Rounsefell KN, Walker RE, Rauch CE, Huggins CE, Ryan L. Intermittent energy restriction and weight loss: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(3):292-9.
- 1) Grundmann, O., Yoon, S. & Williams, J. The value of bioelectrical impedance analysis and phase angle in the evaluation of malnutrition and quality of life in cancer patients—a comprehensive review. *Eur J Clin Nutr* 69, 1290–1297 (2015).
4. Headland M, Clifton PM, Carter S, Keogh JB. Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intermittent Energy Restriction Trials Lasting a Minimum of 6 Months. *Nutrients*. 2016;8(6).
5. Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brún C, Waller G, Whittaker V, Sharp T, Lean M, Hankey C, Ells L. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JB I Database System Rev Implement Rep*. 2018;16(2):507-547.
6. Lettieri-Barbato D, Giovannetti E, Aquilano K. Effects of dietary restriction on adipose mass and biomarkers of healthy aging in human. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(12):3341-3355.
7. Lu Z, Die J, Wu G, Shen J, Collins R, Chen W, et al. Fasting selectively blocks development of acute lymphoblastic leukaemia via leptin-receptor upregulation. *Nature medicine*. 2017;23:79-90
8. Kalaany, N. Y., & Sabatini, D. M. (2009). Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction. *Nature*, 458(7239), 725–731. <https://doi.org/10.1038/nature07782>
9. Nencioni, A., Caffa, I., Cortellino, S. *et al.* Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer* 18, 707–719 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0061-10>.
11. Newman, J.C. & Verdin, E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol. Metab.* 25, 42-52 2014
12. Raffaghello I, Lee C, Sfdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, et al. Starvation-dependent different stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105:8215-20.
13. Stefan D.A, Keelin M., William T. D., Krisztina M. Stephanie L. , Arch G., Mainous III, Christian L. Flipping the Metabolism Switch: Understanding and Applying Health Benefits of Fasting.

Obesity (Spring Silver) 2018 February.

14. Stefan J, Navpreet T., Maria Casanova A., Chrstie C., Claudia C, Dachuan Z, Theresa H.W, Shiruti N, Samuel A.R., Chad N.B., Anastasia G., Daniel H., Sam H., Barbara B. M., Paolo C., Derek Le R., Frank J.G, Felix M.,Jordi O, Adeeb R., Jerry E.C, Maxim N.A. Paul S.F., Laura P. Marie-Luise B., Emily J.G, Miriam M. Dietary intake regulates the circulating inflammatory monocyte pool . *Cell* 2019 August 22.