



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**

**Corso di Laurea**

**SCIENZE BIOLOGICHE (L) D.M. 509/99**

---

**Effetti del digiuno sulla salute:  
basi scientifiche ed evidenze clinico-sperimentali**

**Health effects of fasting:  
scientific basis and clinical-experimental evidence**

Tesi di Laurea di:  
di:  
Grilli Marta

---

Docente Referente:  
Chiar.ma Prof. ssa  
Tiziana Bacchetti

---

**Sessione laurea estiva (Luglio 2020)  
Anno Accademico 2019/2020**

# EFFETTI del DIGIUNO sulla SALUTE: basi SCIENTIFICHE ed evidenze CLINICO-SPERIMENTALI: Riassunto

## DIGIUNO INTERMITTENTE (IF)

Una varietà di modelli alimentari con consumo di nessuna/poche calorie per tempi variabili da 12 h a diversi giorni, su base ricorrente

Studi svolti al riguardo

\_Studi preclinici nei roditori sulle risposte molecolari a IF nel plasma (biomarcatori circolanti) e nei principali sistemi di organi

\_Successivi studi nell'uomo sugli effetti di IF circa la composizione corporea, la salute cardiometabolica, le prestazioni fisiche e cognitive

Processi biochimici, conseguenti benefici sulla salute e possibili usi terapeutici

*In generale: FLIPPING DELLO SWITCH METABOLICO*: dopo 12 h dalla cessazione dell'assunzione di cibo si esaurisce il glicogeno epatico e si verifica il cambiamento della fonte primaria di energia dal glucosio derivante dalla glicogenolisi ai chetoni derivanti dalla beta-ossidazione degli acidi grassi (i chetoni sono il carburante preferito del cervello e dei muscoli durante il digiuno prolungato e l'esercizio prolungato). *In particolare: ATTIVAZIONE COORDINATA DI PATHWAYS* (regolazione da parte di *SIRT1* e *SIRT3* nel fegato, attivazione di *AMPK*, *CREB*, *PGC-1alfa* e inibizione di *mTOR* nel muscolo, ruolo di *BDNF* a livello del S.N.C. e del sistema cardiovascolare) e *VARIAZIONI NEI BIOMARCATORI PLASMATICI* (aumento dei chetoni e diminuzione del glucosio)



### **BENEFICI SULLA SALUTE:**

- Preservazione della funzione muscolare e della massa muscolare
- Miglioramento della composizione corporea in caso di sovrappeso → potenziale uso di IF nel trattamento dell'obesità a cui sono correlate la sindrome metabolica e il diabete di tipo 2
  - Miglioramento delle prestazioni
  - Rallentamento dell'invecchiamento e dei processi di malattia

### Possibili studi futuri

Necessità di STUDI RANDOMIZZATI E CONTROLLATI con raccomandato uso di BIOMARCATORI dello switch metabolico (es. livelli di chetoni nel plasma) come misura della compliance e dell'entità del bilancio energetico negativo durante il digiuno

# EFFETTI SISTEMICI: RESTRIZIONE CALORICA (CR) Vs DIGIUNO INTERMITTENTE (IF): *Studi nell'uomo e in altri primati (6 mesi)*

**CR:** riduzione continua dell'apporto calorico senza malnutrizione  
(quindi regime alimentare **SENZA LIMITI DI TEMPO**)

**IF:** consumo di nessuna/poche calorie per 12h-diversi giorni,  
su base ricorrente (quindi dieta **CON LIMITI DI TEMPO**)

**VANTAGGI:**

- Riduzioni del peso corporeo
- Estensione della durata di vita
- Miglioramento in caso di sovrappeso di fattori di rischio cardiovascolare, della sensibilità all'insulina e della funzione mitocondriale

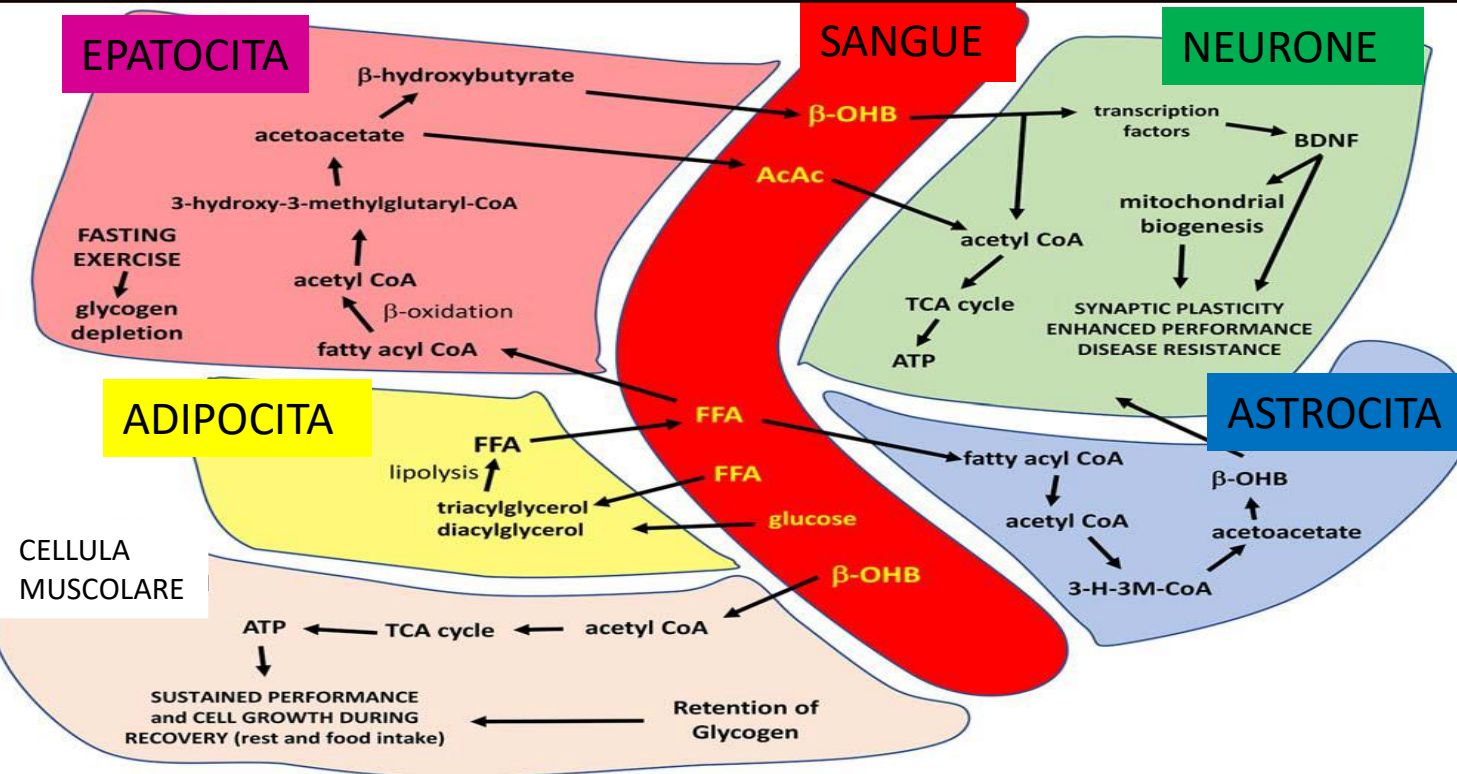
**VANTAGGI:**

- Perdita di peso
- Miglioramento della salute cardiometabolica (miglioramento della resistenza all'insulina, della dislipidemia e delle citochine infiammatorie)
- Riduzione del grasso viscerale
- Miglioramento dell'osteoartrite, guarigione dalla tromboflebite, da ulcere, tolleranza alla chirurgia elettiva

**SVANTAGGI:**

- Difficoltà in caso di obesità a sostenere una CR giornaliera per tempi lunghi

**Il meccanismo MEDIATORE di molti degli EFFETTI BENEFICI di IF (e dell'esercizio prolungato): il FLIPPING dello SWITCH metabolico**



- 1\_Accumulo dei grassi** (sintesi di lipidi tra cui il colesterolo) e glicogenolisi (con generazione di **glucosio** da ossidare)
- 2\_Esaurimento del glicogeno epatico** (bilancio energetico negativo) → FLIPPING metabolico (dopo 11-36h dall'inizio del digiuno)
- 3\_Mobilizzazione dei grassi** (lipolisi negli adipociti di triacilglicerolo e diacilglicerolo) → Aumento di glicerolo e di acidi grassi liberi (trasportati attraverso il sangue negli epatociti) → Beta-ossidazione degli acidi grassi liberi con produzione dei **chetoni** β-OHB e acetoacetato (simultaneamente anche gli astrociti del cervello potrebbero generare chetoni) → Trasporto dei chetoni in cellule ad alto metabolismo (cellule muscolari e neuroni) per indurre la biogenesi mitocondriale → Metabolizzazione dei chetoni → Acetil-CoA → ciclo degli acidi tricarbossilici → ATP

**PATHWAYS associati al FLIPPING e CONSERVAZIONE della MASSA MUSCOLARE: Studi nei topi e nell'uomo**



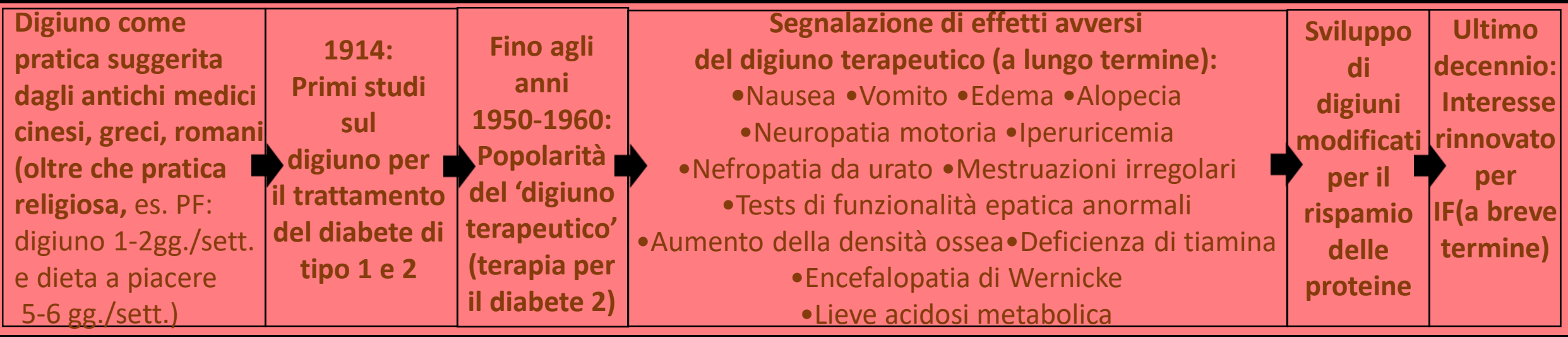
**Risposte adattative pronunciate durante il DIGIUNO:BIOMARCATORI CIRCOLANTI nel plasma:Studi in RATTI,TOPI da 10 mesi di eta'**

3 protocolli IF			RC giornaliera del 30-40% del fabbisogno energetico (consumo tot.entro 3-6h dalla ricezione → digiuno >= 18h)	CONTROLLI
ADF:	TRF:	4:3 IF:		alimentazione a piacere
Alternanza di giorni di digiuno (consumo di 0 cal) con 'giorni di festa' (dieta senza restrizioni)	Consumo di cibo a tempo limitato (finestra alimentare di 8-12h al giorno)	Dieta a basso contenuto Cal per 3 gg. consecutivi a settimana		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ridotti livelli di glucosio, insulina</b> e leptina</li> <li>• <b>Elevati livelli di chetoni</b> e adiponectina</li> <li>• Né riduzione né aumento di IGF-1</li> </ul> (aumento della durata di vita, mancata perdita di peso, più elevati livelli di corsa giornaliera)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aumento dei livelli di chetoni</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aumento dei livelli di chetoni</b></li> <li>• <b>Riduzione dei livelli di glucosio</b> e IGF-1</li> </ul> (perdita di peso)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aumento dei livelli di chetoni</b></li> </ul> (riduzione del grasso corporeo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Elevati livelli di glucosio, insulina</b> e leptina (ridotta tolleranza al glucosio)</li> </ul> (sviluppo di obesità con dieta ricca di grassi)

## Prospettiva EVOLUTIVA del digiuno

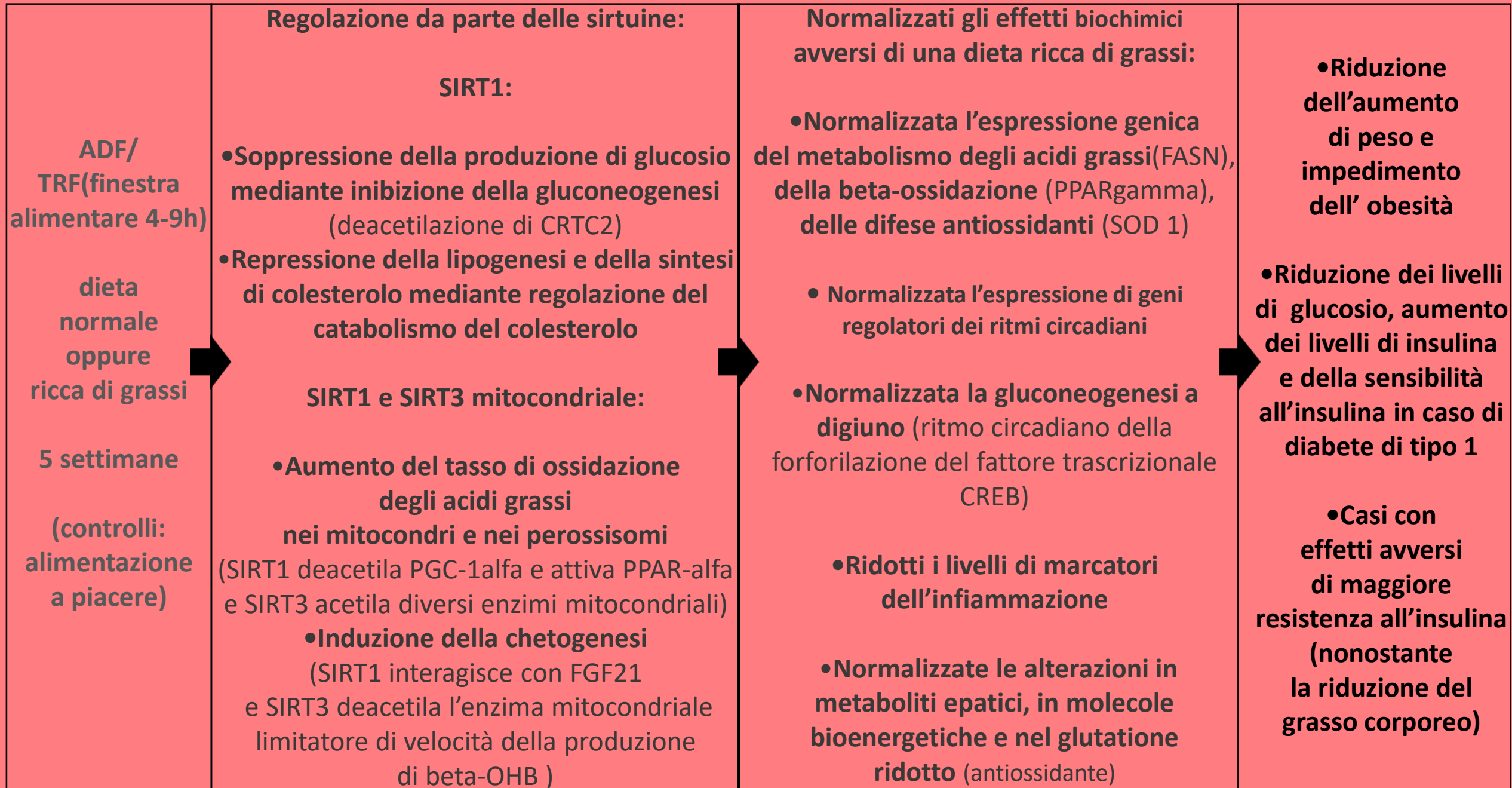


## Prospettiva STORICA del digiuno nell'uomo



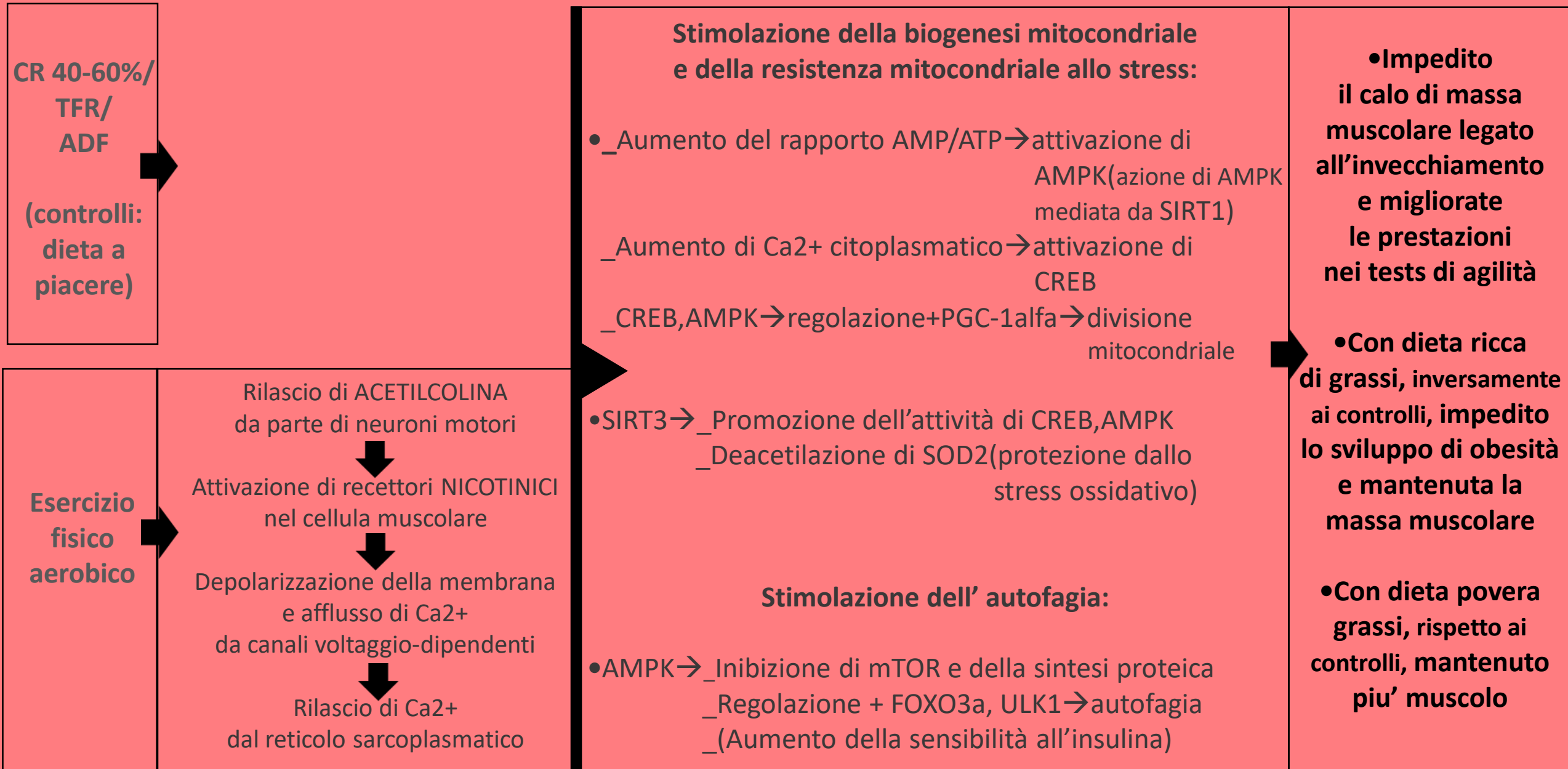


## Risposte molecolari di adattamento al DIGIUNO: FEGATO: Studi nei TOPI



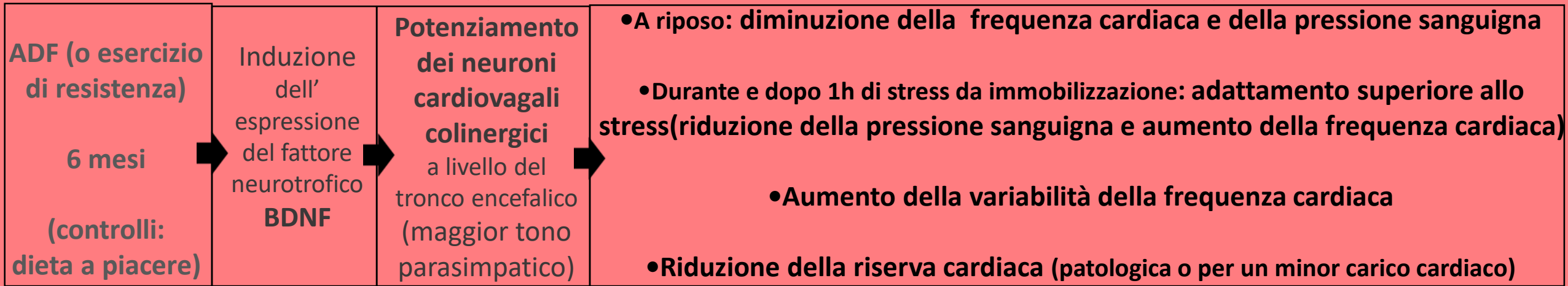
# Risposte molecolari di adattamento al DIGIUNO: Studi nei TOPI: MUSCOLO scheletrico:

*grande consumatore di energia e utilizzatore di chetoni durante il digiuno prolungato*

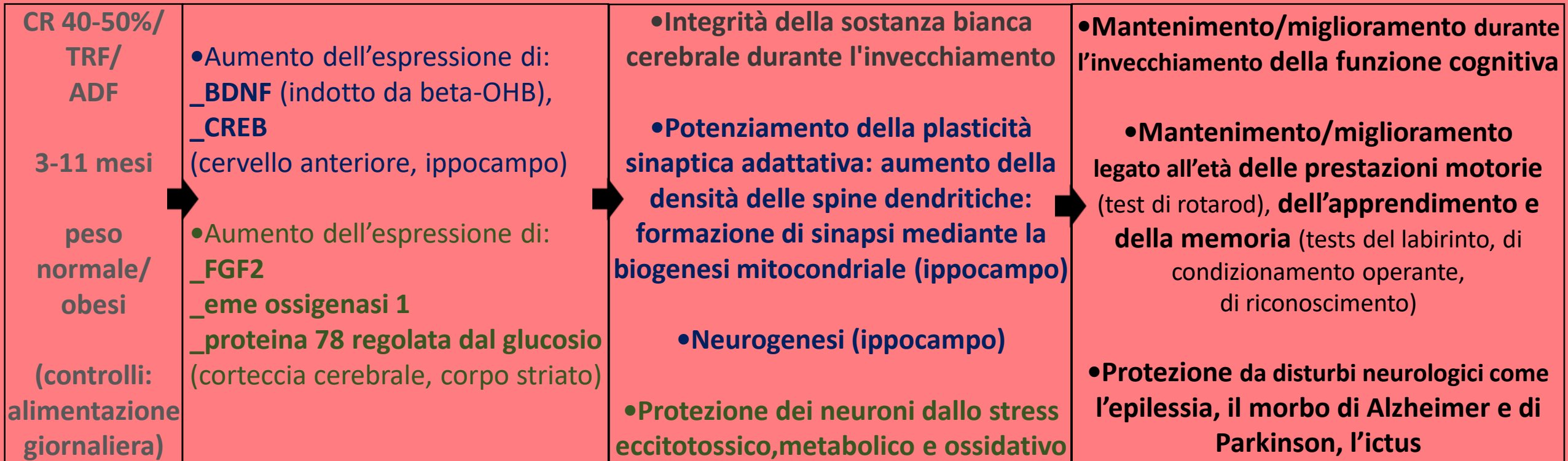


## Risposte molecolari di adattamento al DIGIUNO: SISTEMA CARDIOVASCOLARE: Studi nei RATTI

- Impianto su ratti di trasmettitori per il monitoraggio continuo nelle loro gabbie domestiche della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna
- Acquisizione dopo 48h delle registrazioni di base realizzate a intervalli di tempo designati



## Risposte molecolari di adattamento al DIGIUNO: SISTEMA NERVOSO CENTRALE: Studi nei TOPI (anche invecchiati fino a 20 mesi)

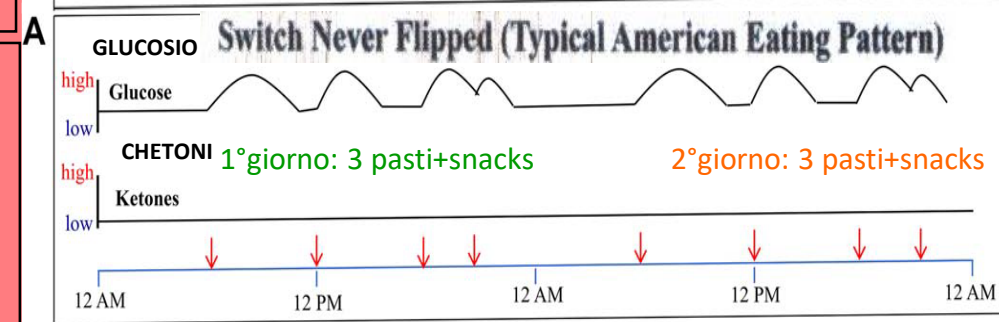
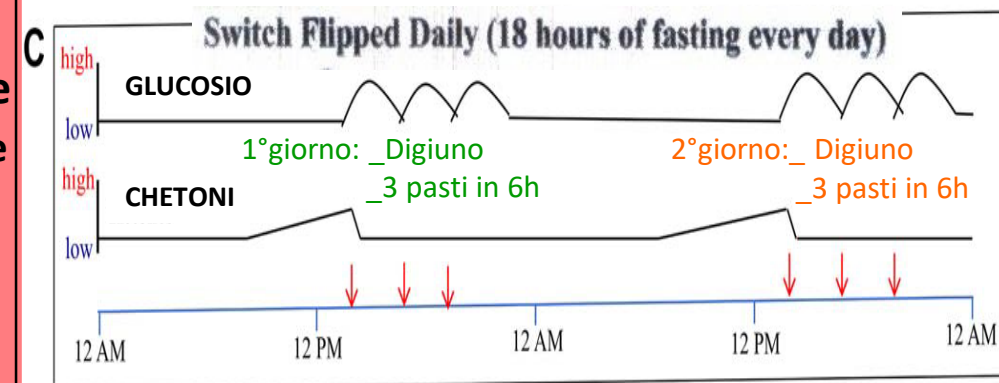
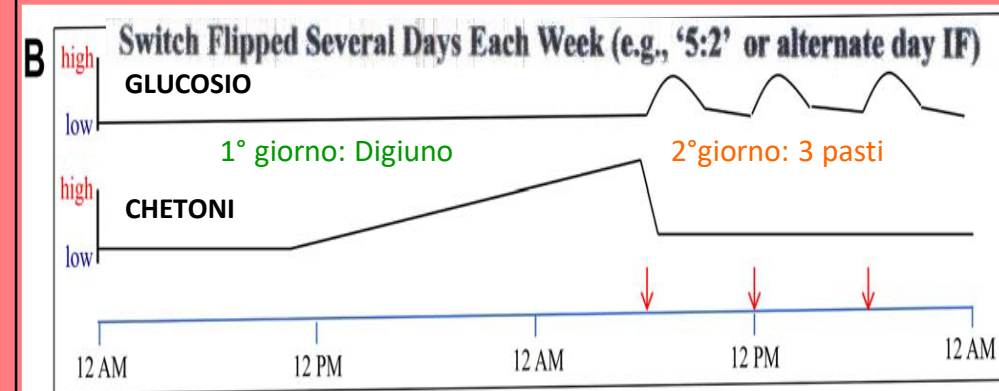
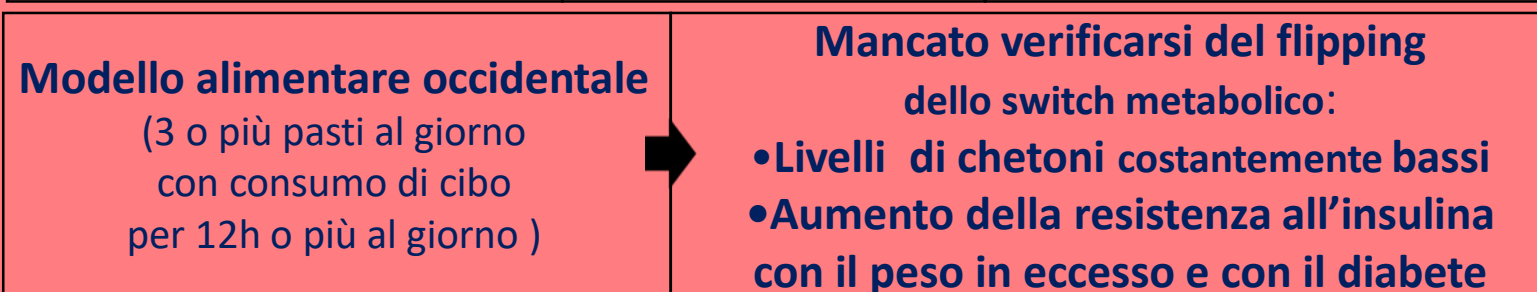
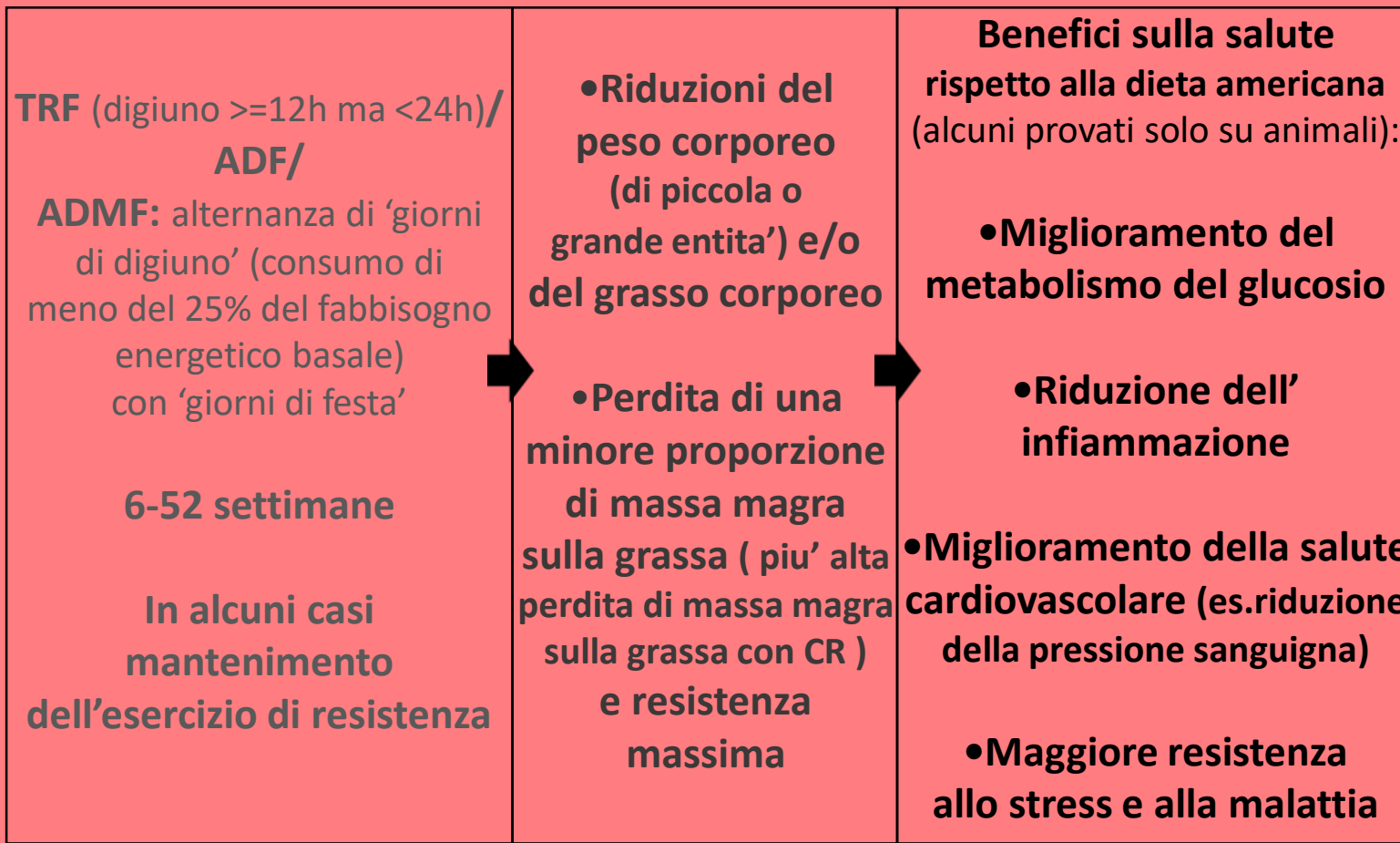




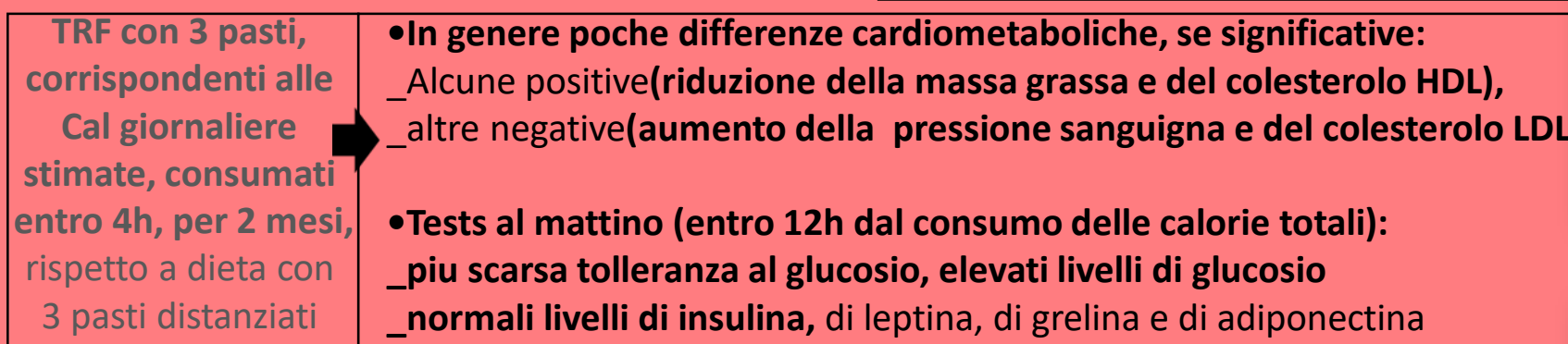
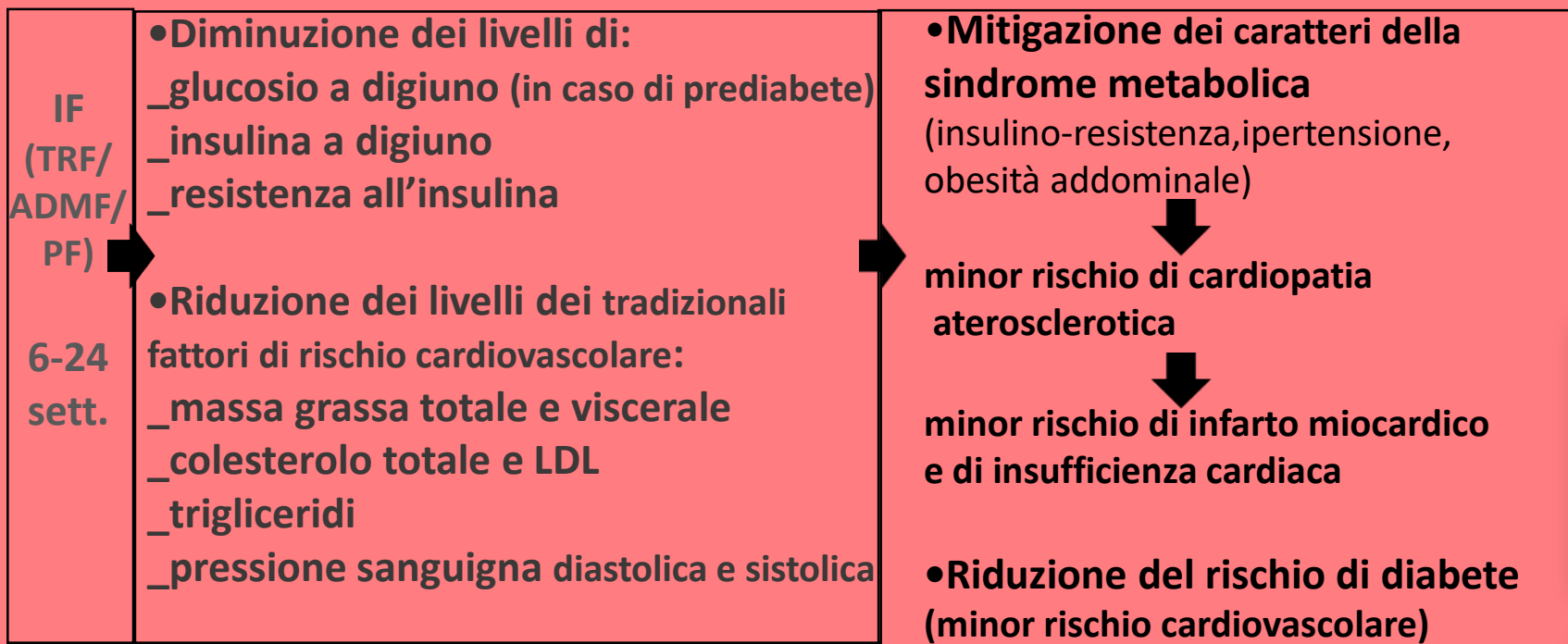
# Impatto di IF sui cambiamenti della COMPOSIZIONE CORPOREA: Studi nell' UOMO

Criteria di inclusione negli studi clinici:

1°\_sperimentazioni cliniche di intervento 2°\_dimensioni del campione:  $\geq 10$  partecipanti 3°\_periodi di intervento:  $\geq 4$  settimane 4°\_inclusione di partecipanti con eta'  $\geq 18$  anni 5°\_misure oggettive di peso e composizione corporea pre e post intervento 6°\_articolo scritto in lingua inglese

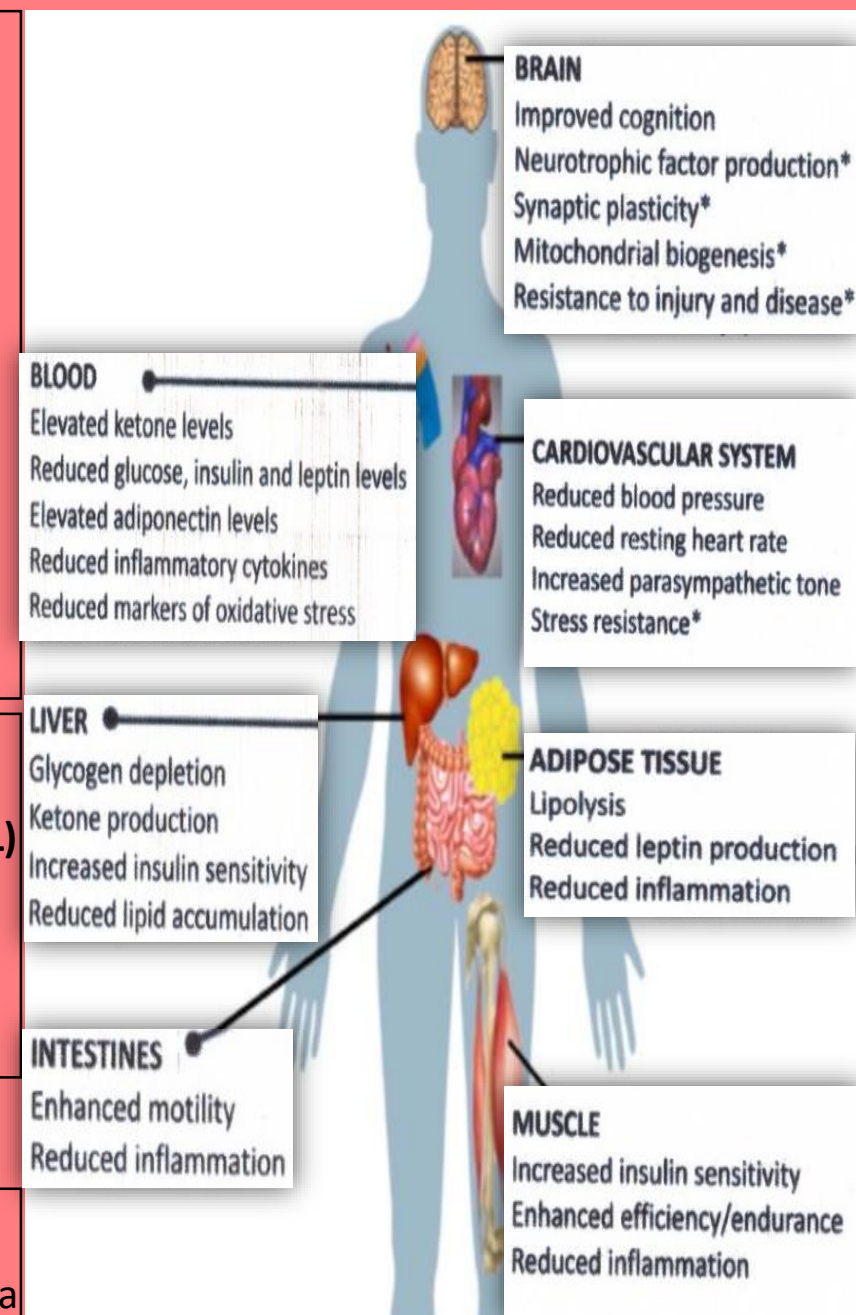
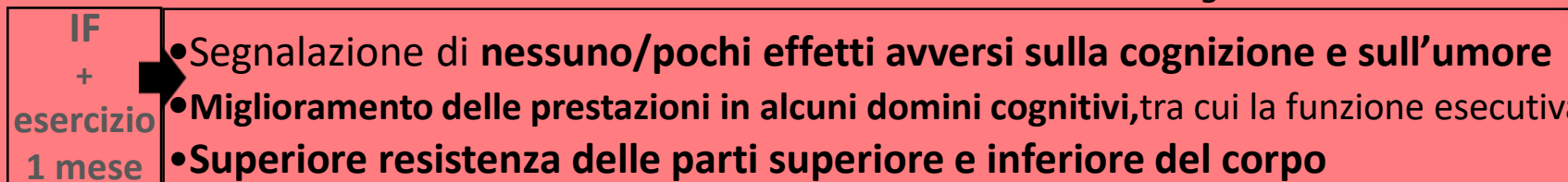


## Impatto di IF sui cambiamenti della SALUTE CARDIOMETABOLICA: Studi nell' UOMO



## Impatto di IF sui risultati di PRESTAZIONE FISICA e COGNITIVA: Studi nell' UOMO

*Prove limitate → Necessità di studi controllati addizionali a lungo termine*



\*NON VALUTATO SULL'UOMO, PROVATO SU ANIMALI

## Direzioni FUTURE

- **A seguito di IF, osservate perdita di peso, di grasso, aumento della sensibilità all'insulina, nei soggetti in sovrappeso**  
→ **Necessità di studi randomizzati e controllati (RCTs) su IF in individui di peso normale**  
(studi da approfondire su IF combinato con un allenamento di resistenza in individui sani hanno evidenziato cambiamenti benefici nella composizione corporea e nella forza fisica)
- **Considerata la perdita di massa magra durante l'invecchiamento (e durante una CR continua) → Possibilità di usare IF come approccio efficace, favorendo quest'ultimo il mantenimento di più massa magra**
- **Valutata l'esperienza medica di digiuno, di regolazione del glucosio e di diabete insieme con studi su animali → Possibile efficacia di IF nel prevenire il diabete di tipo 2**  
→ **Necessità di RCTs su IF incentrati sugli esiti di malattia e/o di prestazione**
- **Necessità di valutare gli alti livelli di fame e il disagio riportati nei giorni di digiuno, le differenze di IF rispetto a CR in termini di metabolismo dei grassi e di tollerabilità generale (ipotesi di un aumento della tollerabilità e della sostenibilità di IF dopo il flipping)**
- **Necessità di comprendere le barriere attuali all'uso diffuso di IF da parte delle comunità nutrizionale e medica**  
(la mancata sicurezza sul raggiungimento della chetosi spiega come il tasso di non adesione/abbandono sia ancora alto e con IF a lungo termine anche maggiore rispetto a quello con CR)  
→ **Necessità di RCTs su IF con raccomandato uso di biomarcatori del cambiamento metabolico (es. livelli di chetoni nel plasma) come misura della compliance e dell'entità del bilancio energetico negativo**



**Se i risultati supportassero i benefici metabolici di IF nel prossimo futuro e' prevedibile la raccomandazione di IF da parte degli operatori sanitari a pazienti in sovrappeso, resistenti all'insulina e/o ipertesi**