

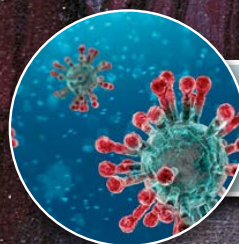
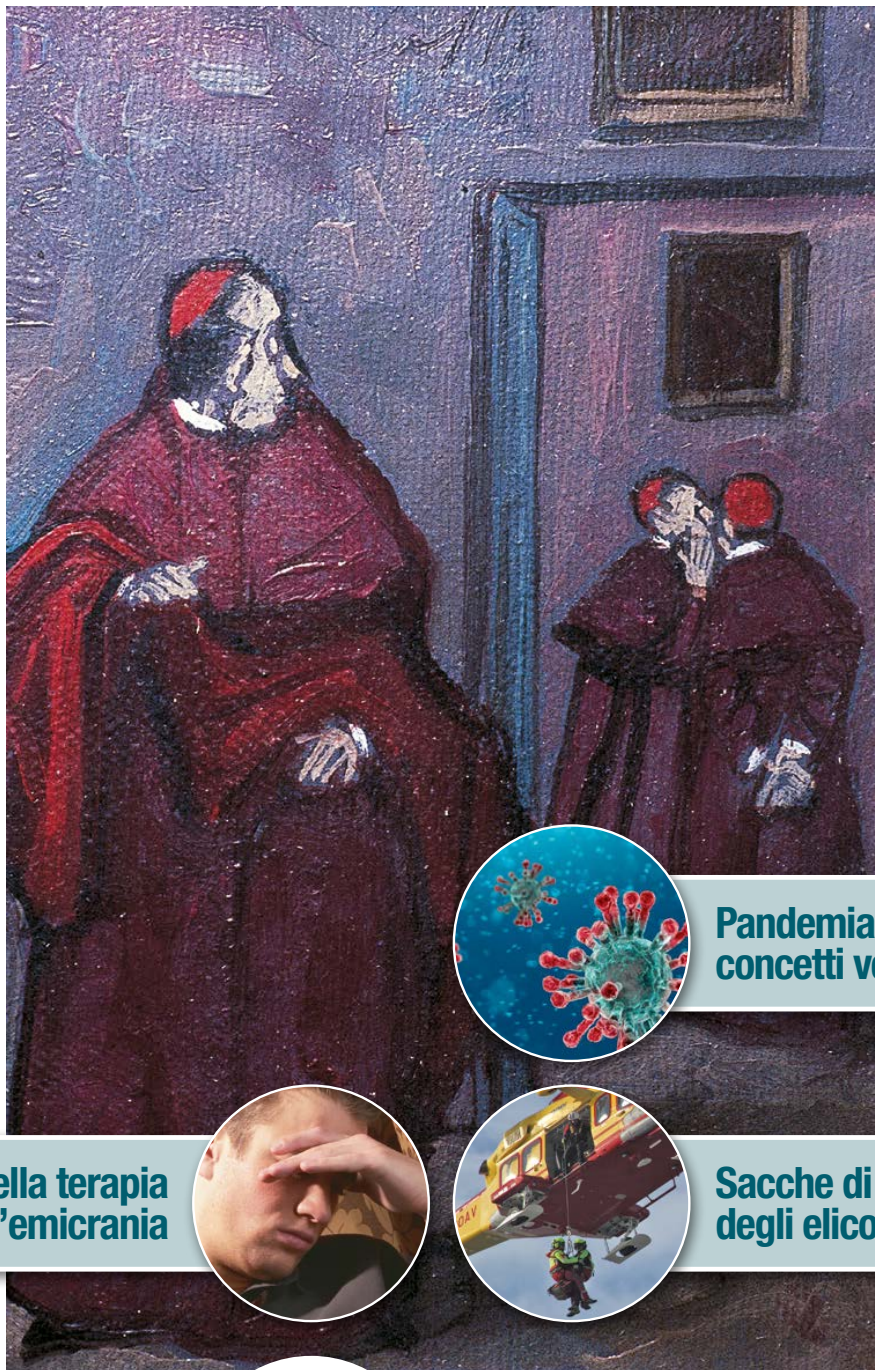
TOSCANA MEDICA

MENSILE DI INFORMAZIONE E DIBATTITO A CURA DELL'ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA PROVINCIA DI FIRENZE

Mensile - Anno XXXIX n. 3 marzo 2021 - Spedizione in Abbonamento Postale - Stampe Periodiche
in Regime Libero - FIRENZE n. MBPA/CN/FI/0002/2018 - Aut. Trib. Fi. n. 3138 del 26/05/1983

MARZO

3



**Pandemia:
concetti vecchi e nuovi**



**Novità nella terapia
dell'emicrania**



**Sacche di sangue a bordo
degli elicotteri di soccorso**

**Il Centro Antiveleni
dell'AOU Careggi**



**ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI
E DEGLI ODONTOIATRI
DELLA PROVINCIA DI FIRENZE**



La dieta mima-digiuno: rivoluzione scientifica oppure solo una delle tante diete commerciali?

di Francesco Sofi, Monica Dinu

L'interesse mediatico nei confronti della dieta mima-digiuno come dieta della longevità è aumentato negli ultimi anni. La questione è interessante dal punto di vista biochimico e molecolare, tuttavia gli studi clinici condotti fino a ora sono pochi e presentano una serie di limitazioni metodologiche che ne riducono la trasferibilità sulla popolazione generale.

Parole chiave:
dieta, digiuno intermittente, mima-digiuno, revisione, salute

Introduzione

Il digiuno, che prevede l'astensione dal cibo per un determinato periodo di tempo, fa parte della storia dell'uomo sin dall'antichità, prettamente per motivi religiosi. Negli ultimi decenni alcuni studi hanno evidenziato come una forte restrizione calorica sia in grado di attiva-

re specifiche cascate biochimiche coinvolte negli adattamenti metabolici che promuovono la longevità e migliorano il profilo di rischio metabolico. Questi risultati hanno aperto la strada a una serie di ricerche sugli effetti del digiuno sull'uomo, dimostrando che esso può influenzare lo stato di salute attraverso tre meccanismi: la produzione di corpi chetonici, l'incremento della capacità antiossidante e la stimolazione delle sirtuine, molecole coinvolte in meccanismi che migliorano l'autofagia e la risposta allo stress e regolano alcuni parametri metabolici legati all'invecchiamento e alle malattie come l'insulina, il fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) e il glucosio (Longo 2016, de Cabo 2019).

A livello di popolazione generale, il digiuno totale è una pratica difficile da seguire e può portare a malnutrizione. Per questo motivo sono stati proposti alcuni approcci nutrizionali che imitano lo stato di digiuno al fine di attivarne le vie metaboliche tipiche. Si tratta di varie forme di digiuno intermittente che prevedono protocolli diversi a seconda della durata del digiuno e della finestra di alimentazione. I protocolli più semplici prevedono un periodo di accesso al cibo di 4-8 ore e un periodo di digiuno di 16-20 ore da praticare, volendo, anche ogni giorno. Altri si basano su un digiuno che può arrivare fino a 24-30 ore e che può essere applicato fino a un massimo di 2 volte a settimana. I protocolli più studiati sono invece quelli che prevedono l'alternanza tra giorni di alimentazione e



FRANCESCO SOFI

È Professore Associato di Scienze dell'Alimentazione dell'Università degli Studi di Firenze e Direttore della SOD Nutrizione Clinica dell'AOU Careggi. È inoltre Presidente del Corso di Laurea Magistrale in Scienze dell'Alimentazione e Direttore del Centro Interdipartimentale di Ricerca per la Valorizzazione degli Alimenti (CeRA) dell'Università degli Studi di Firenze

MONICA DINU

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze; SOD Nutrizione Clinica, AOUCareggi, Firenze

giorni di digiuno o, più spesso, giorni in cui si mantiene una condizione di forte restrizione calorica consumando meno di 600-800 kcal giornaliere. In questo contesto si inserisce la *dieta mima-digiuno*, approccio nutrizionale ideato per imitare lo stato metabolico che si verifica nel corpo umano durante il digiuno. Si tratta di un protocollo alimentare fortemente ipocalorico, che dura 5 giorni e si può ripetere ciclicamente. Secondo l'ideatore Valter Longo, autore anche del libro *La dieta della longevità*, la dieta mima-digiuno aiuta a vivere una vita più lunga e sana attivando alcuni meccanismi come il rinnovamento delle cellule staminali. Tuttavia, le evidenze a supporto di questo approccio dietetico provengono principalmente da studi sperimentali su modelli murini, mentre gli studi clinici sull'uomo sono solamente 2. Riportiamo una rassegna delle evidenze disponibili e una serie di considerazioni sulla dieta mima-digiuno.

Studi preclinici sulla dieta mima-digiuno

Gli studi preclinici che hanno testato gli effetti della dieta mima-digiuno in modelli animali sono 6 e, tranne un'unica eccezione (Rangan 2019), sono tutti stati condotti dallo stesso

gruppo di ricerca. L'ipotesi che un periodo di digiuno potesse essere più efficace della restrizione calorica continua è stata avanzata nel 2013 (Brandhorst 2013). Nello studio sperimentale condotto su modelli murini trattati con farmaci chemioterapici ad alte dosi, Brandhorst e colleghi hanno infatti osservato che un digiuno consecutivo di 3 giorni determinava una maggiore perdita di peso e una maggiore riduzione dei livelli di glicemia e IGF-1 rispetto alla restrizione calorica continua. In un secondo lavoro del 2015, condotto dallo stesso gruppo di ricerca, gli autori hanno ottenuto risultati simili applicando un protocollo dietetico di 4 giorni, ideato per imitare gli effetti del digiuno, denominato dieta mima-digiuno (Brandhorst 2015). Questo protocollo prevedeva un apporto energetico compreso tra il 10 e il 50% della dieta *ad libitum*, un basso apporto di carboidrati e proteine e un elevato apporto di grassi.

La dieta mima-digiuno è stata successivamente testata, mostrando effetti positivi, in diverse condizioni come la citotossicità tumorale (Di Biase 2016), la sclerosi multipla (Choi 2016), il diabete (Cheng 2017, Wei 2018), le malattie infiammatorie intestinali e sul microbiota intestinale (Rangan 2019, Wei 2018). Tuttavia, i protocolli sperimentali utilizzati differivano notevolmente in termini di durata dei giorni di digiuno, numero di cicli di digiuno e durata del *follow-up*. Facendo una generalizzazione, essi prevedevano almeno 2 cicli al mese di 4 giorni ciascuno, una dieta di controllo *ad libitum* e un *follow-up* medio di 1 mese.

Studi clinici sulla dieta mima-digiuno

I primi dati circa una possibile applicazione della dieta mima-digiuno nell'uomo provengono dallo studio che per primo ne ha verificato gli effetti sui roditori (Brandhorst 2015). In questo lavoro, una breve sezione riporta i risultati di un piccolo studio pilota randomizzato, di 3 mesi, condotto su 38 soggetti sani. Di questi, 19 sono stati sottoposti a 3 cicli da 5 giorni di dieta mima-digiuno (1 ciclo al

mese) e sono stati valutati al *baseline*, alla fine del 1° ciclo e dopo 5-8 giorni dalla conclusione del 3° ciclo. Gli altri 19 hanno costituito il gruppo di controllo che continuava a seguire le proprie abitudini alimentari. A conclusione dello studio, i soggetti assegnati alla dieta mima-digiuno hanno mostrato una significativa riduzione dei livelli ematici di glucosio (-11,3% rispetto al basale) e di IGF-1 (-24%), insieme a una riduzione del peso e dei livelli di proteina C reattiva.

Il secondo studio clinico, randomizzato, controllato, a due braccia di intervento, è stato pubblicato 2 anni dopo (Wei, 2017). Ha previsto il reclutamento di 100 soggetti e si è articolato in 2 fasi da 3 mesi ciascuna: nella prima, 52 partecipanti sono stati assegnati alla dieta mima-digiuno (1 ciclo da 5 giorni ogni mese) e 48 sono stati assegnati alla dieta di controllo (che consisteva nel seguire le proprie abitudini alimentari). Nella seconda fase, i soggetti precedentemente assegnati alla dieta di controllo hanno effettuato i 3 cicli di dieta mima-digiuno mentre gli altri sono stati semplicemente seguiti al *follow-up*. Un dato rilevante è che durante l'intervento con dieta mima-digiuno ben 24 partecipanti sono usciti dallo studio, mentre durante la fase di controllo i *drop-out* sono stati 5. Questo significa che dei 100 partecipanti inizialmente reclutati, solo 71 hanno concluso lo studio. Inoltre, nonostante lo studio sia stato articolato in 2 fasi, gli autori hanno riportato come risultati principali solo i dati della prima fase di intervento. Gli effetti più rilevanti nel gruppo che ha effettuato la dieta mima-digiuno sono stati una riduzione del peso (-2,6 kg), del grasso corporeo, della circonferenza della vita (-4,1 cm), dei livelli di IGF-1 (-21,7 ng/mL) e della pressione sistolica. Non sono state riscontrate differenze significative per gli altri parametri tra cui il colesterolo totale, il colesterolo LDL, i trigliceridi, la proteina C reattiva e la glicemia. Facendo delle analisi per sottogruppi è emerso che la dieta mima-digiuno era più efficace nei soggetti che presentavano un profilo di rischio meta-

bolico più elevato ma la numerosità campionaria era molto limitata.

Al momento è in corso una serie di studi che stanno testando la dieta mima-digiuno in diversi contesti clinici ma che sono disponibili solo come protocolli registrati su *www.clinicaltrials.gov*. Di questi, 2 sono stati completati ma non pubblicati e hanno valutato l'efficacia del programma sui sintomi della depressione (NCT04050475) e sulla chemioterapia neoadiuvante nel cancro al seno (NCT02126449). Gli altri sono attualmente in corso e stanno valutando gli effetti della dieta mima-digiuno in pazienti con diabete tipo 2 (NCT03811587), nefropatia diabetica (NCT03889236), colite ulcerosa (NCT03615690) e in trattamento oncologico (NCT03595540 - NCT03340935 - NCT03454282 - NCT03700437 - NCT03709147).

Principali limitazioni degli studi disponibili e considerazioni pratiche

Nonostante la grande popolarità della dieta mima-digiuno e la pubblicazione del libro *La dieta della longevità* dove si afferma che questo programma riduce in modo significativo il rischio di cancro, malattie cardiovascolari, diabete e malattie neurodegenerative, al momento è stato pubblicato 1 solo studio clinico randomizzato controllato che ha confrontato questo protocollo dietetico con una dieta di controllo (Wei 2017). L'altro piccolo studio pilota condotto dagli autori presenta solo risultati preliminari all'interno di uno studio concentrato sugli effetti della dieta mima-digiuno in modelli murini (Brandhorst 2015). Andando ad analizzare lo studio di Wei e colleghi, emerge inoltre una serie di problemi metodologici non trascurabili. In primo luogo, la numerosità del campione è bassa e la potenza statistica è insufficiente. Gli autori affermano che con un alfa di 0,05 e un beta di 0,70 (da notare che le linee guida suggeriscono di mantenere un beta non inferiore a 0,80 [Sapkhal 2010]), sarebbero stati necessari 100 partecipanti per evidenziare una riduzione del 25% dei livelli di IGF-1. Tuttavia, come abbiamo visto

in precedenza, solo 71 persone hanno completato lo studio.

Un altro grosso limite è il numero reale di soggetti per cui vengono riportati i dati. A seconda del parametro considerato, infatti, il numero di partecipanti analizzati varia tra 28 e 43 e questo viene giustificato con il fatto che gli infermieri non sono stati in grado di raccogliere tutti i campioni.

Infine, l'analisi statistica effettuata presenta limitazioni. Nel disegno dello studio gli autori dichiarano che le analisi sono state condotte con metodo *intention-to-treat*, includendo quindi tutti i partecipanti allo studio, mentre nel lavoro le analisi sono *on-treatment*, cioè condotte solo sui soggetti che hanno completato lo studio.

Non è chiaro, inoltre, il motivo per cui nella stesura dei risultati principali sono stati presi in considerazione solamente i dati della prima fase di intervento. Il confronto tra tutti i soggetti sottoposti alla dieta mima-digiuno (39 nella prima fase + 32 nella seconda fase) e tutti quelli che hanno seguito la dieta di controllo (43 nella prima fase + 39 nella seconda fase) avrebbe

portato a informazioni più solide. Infine, le analisi sono state effettuate senza aggiustamenti per possibili fattori confondenti. È apparso che le variazioni dei fattori di rischio metabolico possono essere mediate da cambiamenti del peso corporeo, delle abitudini alimentari o dello stile di vita, che non sono stati approfonditi nello studio e non sono stati considerati nelle analisi statistiche.

Alla luce di queste limitazioni presenti nell'ambito dell'unico studio clinico sperimentale di letteratura, è possibile sollevare alcune criticità di ambito pratico-clinico (Sofi 2020):

1. **Mancanza di uniformità del protocollo dietetico sperimentale.**

Come mostrato in Figura 1, i protocolli dietetici proposti nei 2 studi clinici e nel libro differiscono in termini sia di assunzione di energia che di distribuzione dei macronutrienti. Questo vale anche per gli studi clinici attualmente in corso, registrati su www.clinicaltrials.com: per il primo giorno sono previsti apporti di energia variabili tra 600 e 1.100 kcal, mentre nei giorni

successivi apporti di energia variabili tra 300 e 725 kcal. Rimane quindi aperta la questione sulla composizione esatta della dieta durante i giorni "mima-digiuno".

2. **Quale dieta nei giorni "normali"?**

La seconda questione, non di minore importanza, è la definizione della dieta da seguire nei giorni "normali". Il protocollo dietetico suggerisce di seguire cicli di digiuno da 5 giorni intervallati da periodi di 25 giorni di dieta "normale". Il concetto di dieta "normale" è tuttavia molto vago e il periodo di restrizione rischia di legittimare comportamenti alimentari scorretti o di compensazione durante gli altri giorni. Nel libro *La dieta della longevità* l'autore suggerisce l'adozione di un regime pesco-vegano, ma le evidenze scientifiche a supporto di questa affermazione sono ancora limitate.

3. **La dieta mima-digiuno è una dieta con alimenti normali o con pasti sostituiti?**

Nello studio di Wei e colleghi, gli autori scrivono che il protocollo

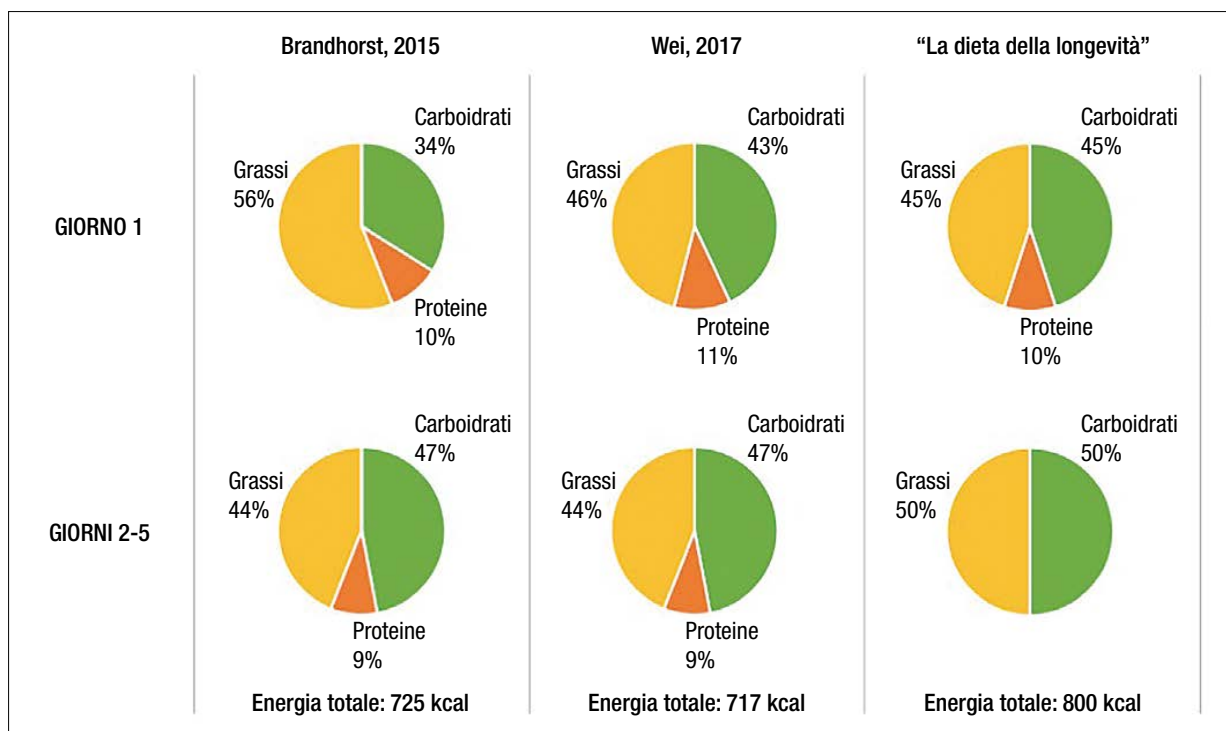


Figura 1 – I protocolli dietetici citati nell'articolo.

applicato richiedeva il supporto di un *kit* di prodotti tra cui zuppe vegetali, barrette energetiche, cracker, bevande e integratori di vitamine e minerali (Brandhorst 2015). Dover comprare prodotti specifici limita notevolmente l'applicabilità della dieta in un contesto clinico reale. Il fatto che questi prodotti siano stati creati dai realizzatori del programma stesso introduce evidenti conflitti di interesse e un aspetto commerciale simile a quello di altre diete "modaiole". Nello studio sopra citato, i prodotti erano stati forniti dalla L-Nutra, società che si occupa di nutritecnologia e nella quale alcuni degli autori dello studio hanno una partecipazione azionaria. Inoltre, l'*University of Southern California*, affiliata ai principali autori dello studio, ha concesso a L-Nutra la licenza di proprietà intellettuale e da essa riceve pagamenti di *royalties*. Il creatore stesso del programma mima-digiuno Valter Longo, ultimo autore dello studio, afferma che tutti i suoi proventi sono

devoluti alla ricerca, ricerca condotta presso fondazioni di cui egli stesso è presidente.

4. È un protocollo dietetico sicuro e clinicamente fattibile?

Nello studio di Wei e colleghi sono stati riportati numerosi effetti collaterali come affaticamento, debolezza, cefalea, secchezza delle fauci, disturbi della memoria, dolori muscolari, crampi addominali, nausea. Anche se la maggior parte di questi effetti avversi sono stati classificati come lievi, la percentuale di persone che li ha manifestati è rilevante (tra il 54 e il 100% a seconda del sintomo considerato), quindi appare notevole la limitazione dell'applicabilità di questo programma dietetico nella popolazione generale e, soprattutto, nei soggetti con patologie.

Conclusioni

L'interesse mediatico nei confronti della dieta mima-digiuno come strumento per migliorare lo stato di salute e allungare l'aspettativa di vita è aumentato fortemente negli

ultimi anni. Sebbene la questione sia interessante dal punto di vista biochimico e molecolare, l'efficacia della restrizione calorica sulla longevità è stata dimostrata solo in organismi utilizzati in laboratorio. Gli studi clinici condotti sull'uomo di cui abbiamo dei risultati sono solamente 2 al momento e presentano una serie di limitazioni metodologiche che ne inficiano la trasferibilità sulla popolazione generale. Mancano un protocollo sperimentale standardizzato, informazioni specifiche circa la durata del digiuno e la composizione della dieta durante i giorni "normali" e studi clinici che dimostrino la sicurezza e l'efficacia di questo programma in un campione di popolazione rappresentativo. Infine, non è da sottovalutare il problema legato alla trasferibilità dei risultati attualmente disponibili in alcuni particolari contesti clinici, come quelli di pazienti ad alto rischio di malnutrizione (ad es. pazienti oncologici).

francesco.sofi@unifi.it

ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA PROVINCIA DI FIRENZE

E-mail e PEC: protocollo@omceofi.it • segreteria.fi@pec.omceo.it

Toscana Medica: a.barresi@omceofi.it

Nella pagina del sito ordinistico "ORDINE" - "UFFICI: SEDE E CONTATTI" sono riportati orari di apertura e contatti

Newsletter: inviata per e-mail agli utenti registrati sul sito Internet dell'Ordine

Info: Via Giulio Cesare Vanini 15 - 50129 Firenze - Tel. 055 496 522 - Fax 055 481 045

Siti: www.ordine-medici-firenze.it - www.toscanamedica.org