

*Ciclo di conferenze 2019*

**Impatto del progresso sulla salute: luci ed ombre.**

# **DIGIUNO: I BENEFICI DI UNA PRATICA ANTICA CONFERMATI DALLA SCIENZA**

Aula delle Piane, Presidio S.Anna 14.03.2019

**Caterina Anatrone**  
Spec. Biochimica Clinica



In collaborazione con:



SSD Epidemiologia Screening e Centro di Riferimento per la Prevenzione dei Tumori e di Supporto all'Assistenza ed alla Ricerca Clinica (CRPT) – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

# PICCOLE QUANTITÀ

RESTRIZIONE CALORICA → Riduzione dal 20% al 40% dell'apporto calorico. Può durare anni.

DIGIUNO → Privazione totale degli alimenti escluso l'apporto idrico. Varia nell'ordine di giorni o settimane.

**CORRIERE DELLA SERA / DIABETE**

REDAZIONE PERSONE E LINGUE

**Il semi-digiuno «riprogramma» il pancreas, che torna a produrre**

Uno studio su topolini e cellule umane dimostra che la dieta «simila-digiuno» ripara le cellule dell'organo che sintetizzano insulina, tanto da renderle di nuovo attive

di Elena Nelli



**Rai TORINO**

Home Cronaca Sport Pagine Gialle Pubblicità Area Advertiser

**Ivrea, muore di fame a 62 anni: "Voleva purificarsi". La convivente ricoverata in ospedale**

*È successo a Issiglio, nel Canavese: il medico legale ha subito riscontrato sul corpo i segni di una gravissima denutrizione, poi sono stati trovati biglietti che parlavano di "percorso di purificazione". Gli investigatori sospettano la presenza di una setta*

15 gennaio 2018



# UNA STORIA DI "PICCOLE QUANTITÀ"

Di digiuno si trovano indicazioni negli antichi testi sacri, nei libri delle religioni e filosofie orientali, nella tradizione grecoromana, per motivi religiosi o socio politici. Si trovano riferimenti alla paratica del digiuno in tutte le culture dell'uomo, dalle primitive alle più raffinate.



# UNA STORIA DI “PICCOLE QUANTITÀ”

DIGIUNOTERAPIA ➔ digiuno considerato un mezzo terapeutico per preservare la vita.

400 a.C – *Vis Medicatrix Naturae* - Ippocrate - Grecia    400 d.C - *Vis Medicatrix Naturae* - Paracelso - Svizzera

Inizi 800 - IGIENISMO – U.S.A

Inizi 900 - DIGIUNOTERAPIA – Shelton - U.S.A    Inizi 900 - DIGIUNOTERAPIA – Luciani - Firenze



# FISIOLOGIA DEL DIGIUNO

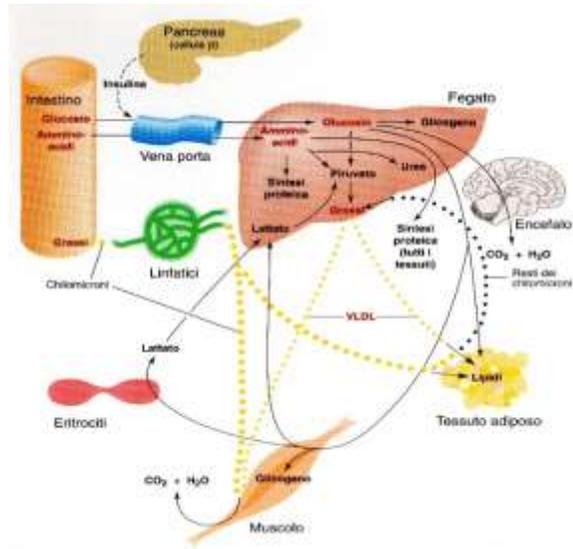
DIGIUNOTERAPIA → Riposo Fisiologico

Stato di QUIESCENZA o LETARGO → condizione biologica reversibile, in cui le funzioni vitali sono ridotte al minimo.

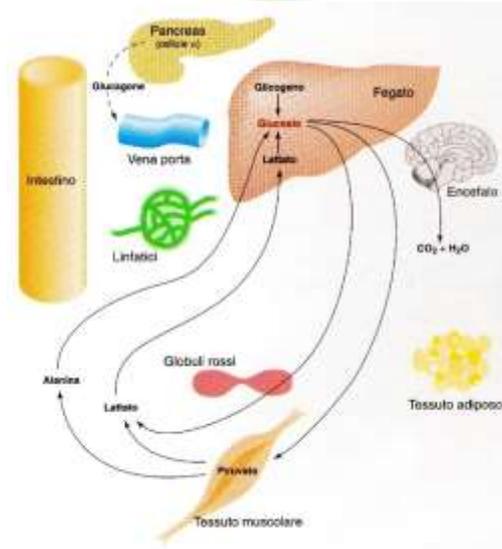
Battito cardiaco e respirazione rallentano, il metabolismo è ridotto e la temperatura è bassa.



# BIOCHIMICA DELL'ALIMENTAZIONE

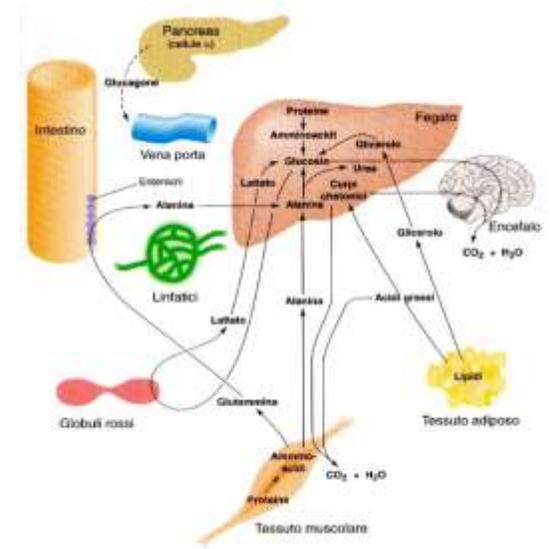


Stato di buona alimentazione.



3/12 ore

Fase iniziale del digiuno.

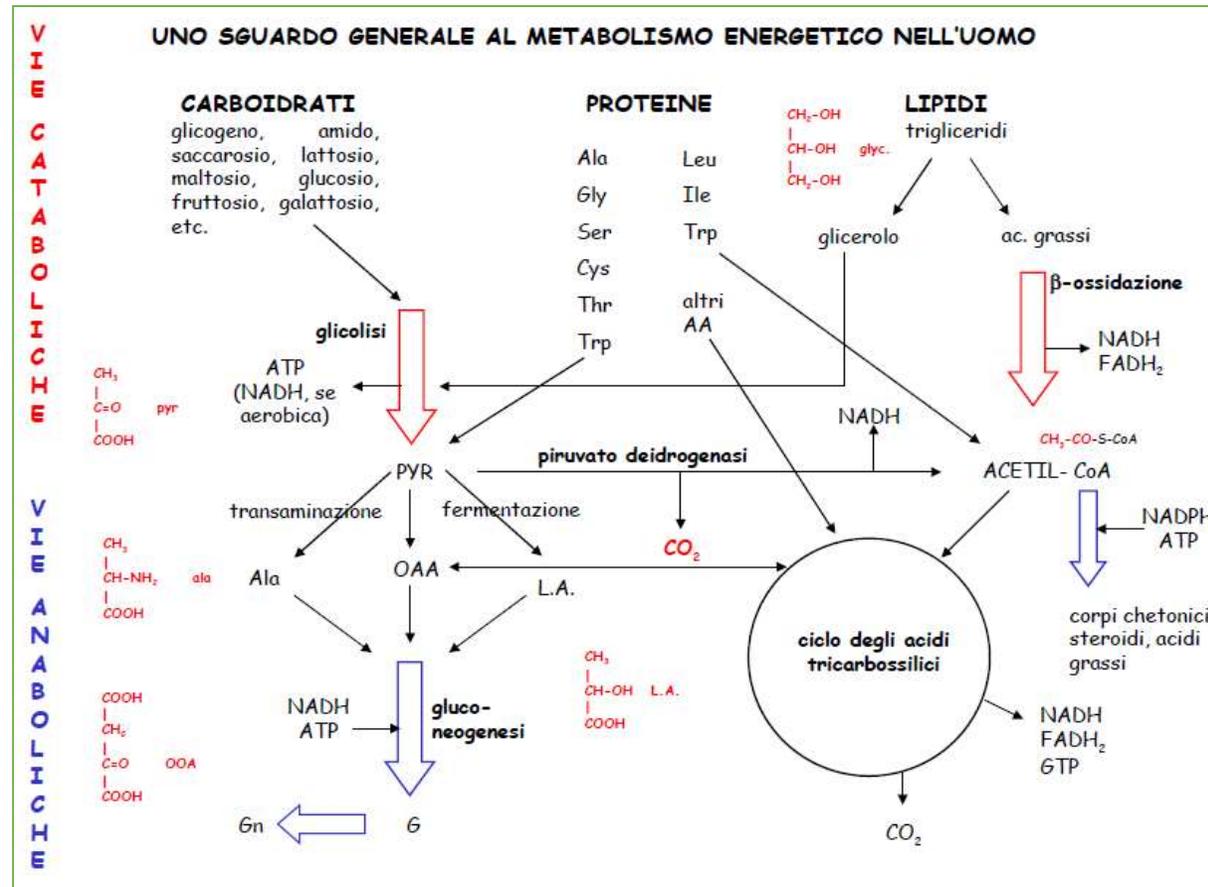


12/36 ore

Fase di digiuno.

- Tra un pasto e l'altro**, il ruolo fondamentale è svolto dal fegato e la via metabolica principale è la **glicogenolisi**, che permette la formazione di glucosio a partire da glicogeno. Questa fase può durare **dalle 3 alle 12 ore**.
- Digiuno**, il ruolo fondamentale è svolto dal muscolo e la via metabolica principale è la **gluconeogenesi**, che permette la formazione di glucosio a partire da composti non glucidici. Il ciclo di Cori fornisce lattato e il ciclo dell'alanina ovviamente alanina, ma è la proteolisi che avviene a livello del muscolo scheletrico che fornisce la maggior parte degli scheletri carboniosi derivanti dagli aminoacidi, necessari per la sintesi netta di glucosio. Questa fase può durare **12/36 ore**.
- Digiuno prolungato**, il ruolo fondamentale è svolto dal tessuto adiposo e la via metabolica principale è la **lipolisi** che porta a formazione di glicerolo e acidi grassi a partire dai trigliceridi. Gli acidi grassi vanno incontro a  $\beta$ -ossidazione formando Acetil CoA che nei mitocondri degli epatociti porta a formazione dei corpi chetonici (primo l'aceto acetato che viene poi decarbossilato ad acetone e ridotto a beta idrossi butirrato). Questa fase può durare **dalle 48 ore alle 6 settimane**.

# BIOCHIMICA DEL DIGIUNO





# BIOCHIMICA DEL DIGIUNO

## CONDIZIONE DI DIGIUNO CONTROLLATO NON PATOLOGICO

In **condizioni normali** la produzione di acido **acetacetico** libero è **trascurabile** e questo composto, trasportato in **circolo**, viene facilmente metabolizzato in vari tessuti ed in particolare nei **muscoli scheletrici**, nel **cuore**, nella **corteccia renale** e anche il **cervello** (pur preferendo il glucosio) si adatta all' utilizzo di **acetoacetato** a **fini energetici**.

L'**acetone** è eliminato con la **respirazione**, perché molto volatile.

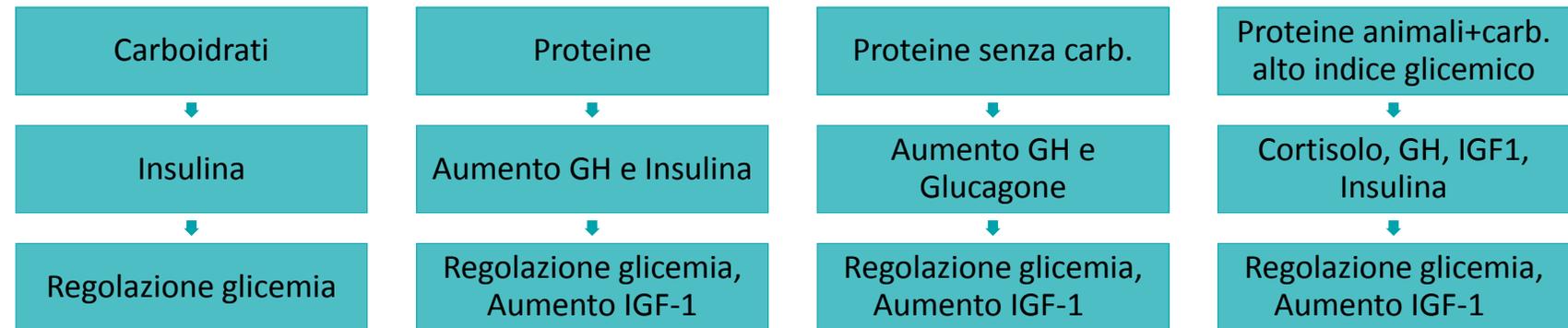
## CONDIZIONI PATOLOGICHE (diabete non controllato, malnutrizione e iperalimentazione lipidica)

In condizioni di **sovraproduzione di acetilCoA** l'**acido acetacetico** si **accumula** oltre la norma. In circolo la presenza abbondante dei corpi chetonici e la loro eliminazione con le urine causano la **chetonemia** e la **chetonuria** che rappresenta una condizione grave a causa della loro natura acida.

Anche l'acetone pur essendo eliminato perlopiù per via respiratoria (l'alito caratteristico può essere un indicazione diagnostica) è tossico nel sangue in alte concentrazioni perché abbassa il pH.

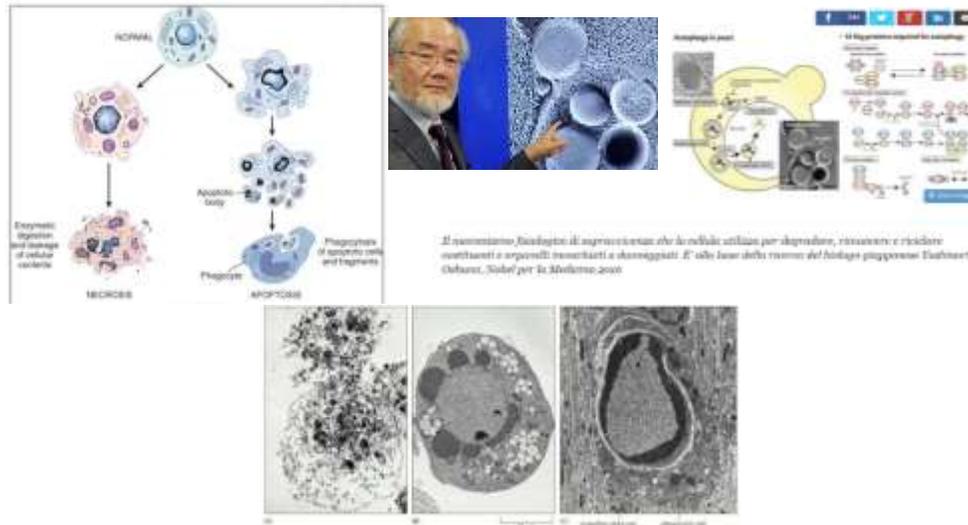
# SISTEMA ENDOCRINO E ALIMENTAZIONE

Alcuni degli ormoni che regolano questa importante triangolazione nutrienti-peso-sistema endocrino sono:  
GH, IGF-1, insulina, glucagone, cortisolo, grelina e leptina.



# CITOLOGIA DEL DIGIUNO

**AUTOLISI** → Processo biologico in cui la cellula si autodistrugge perché danneggiata o vecchia (apoptosi, necrosi, fagocitosi) o per un processo interno auto-rigenerativo dove glucidi, lipidi e proteine derivanti dalla lisi vengono usate come riserve per mantenere l'energia vitale dell'organismo (autofagia - digiuno, letargia, quiescenza)



**INANIZIONE** → Effetto estremo e irreversibile dovuto a sospensione completa di cibo che porta all'atrofia di tutti gli organi e a morte.

**ALTRUISMO TRA TESSUTI** → Fisiologia di Yeo sulla privazione di cibo fino alla morte - perdite: grassi 97%, milza 63%, fegato 56%, muscoli 30%, sangue 17%, centri nervosi 0%.



# VIE DI SEGNALAZIONE CELLULARE

PROTEINE



AUMENTO ormone della crescita (GH)



AUMENTO dei livelli di insulina e IGF-1



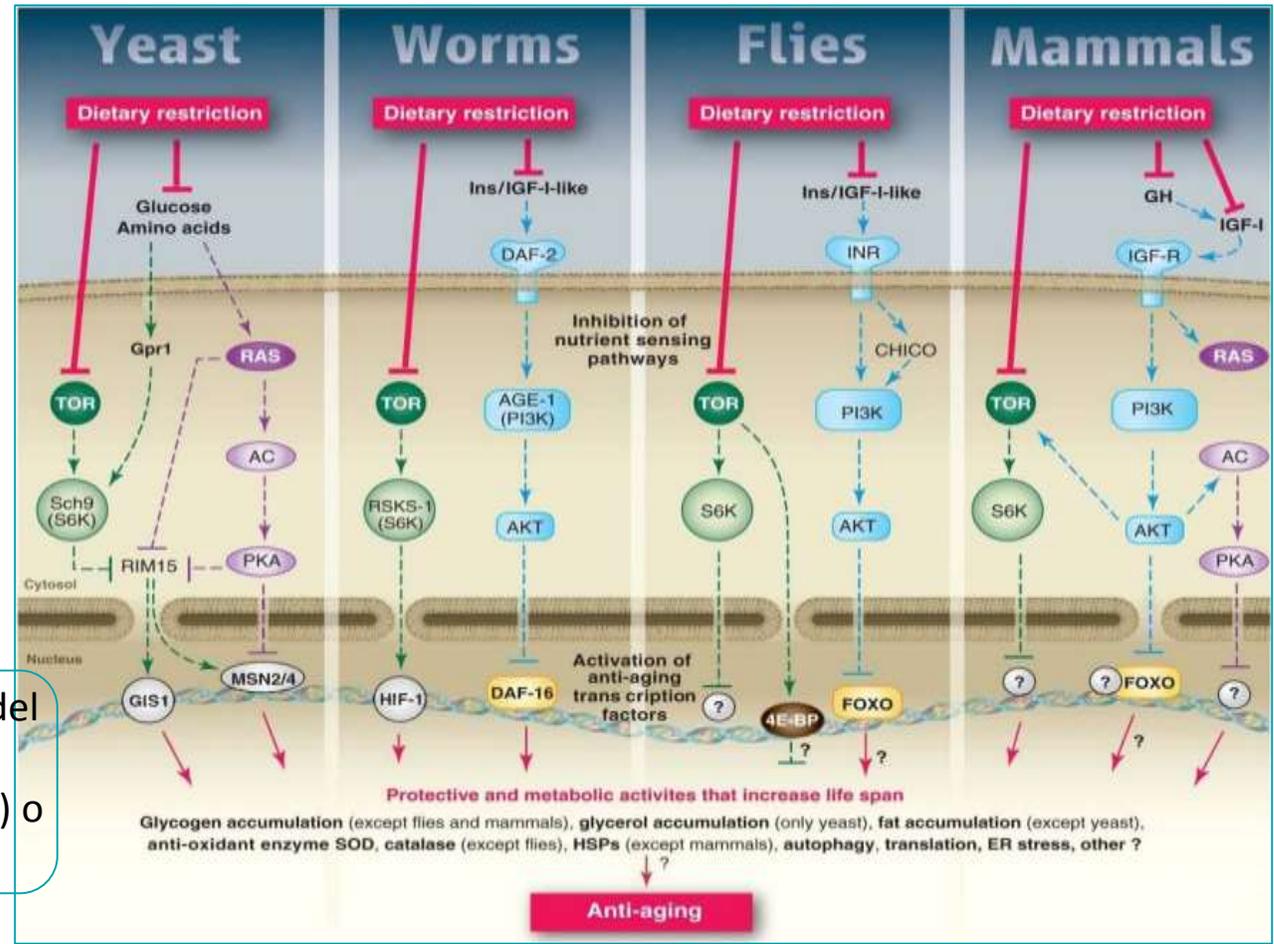
ATTIVAZIONE della via mTOR, PI3K-AKT

GLUCIDI



ATTIVAZIONE della via RAS-PKA, PI3K – AKT

Regolazione a livello del nucleo di fattori di trascrizione (es. FOXO) o geni (es. SIRT1)

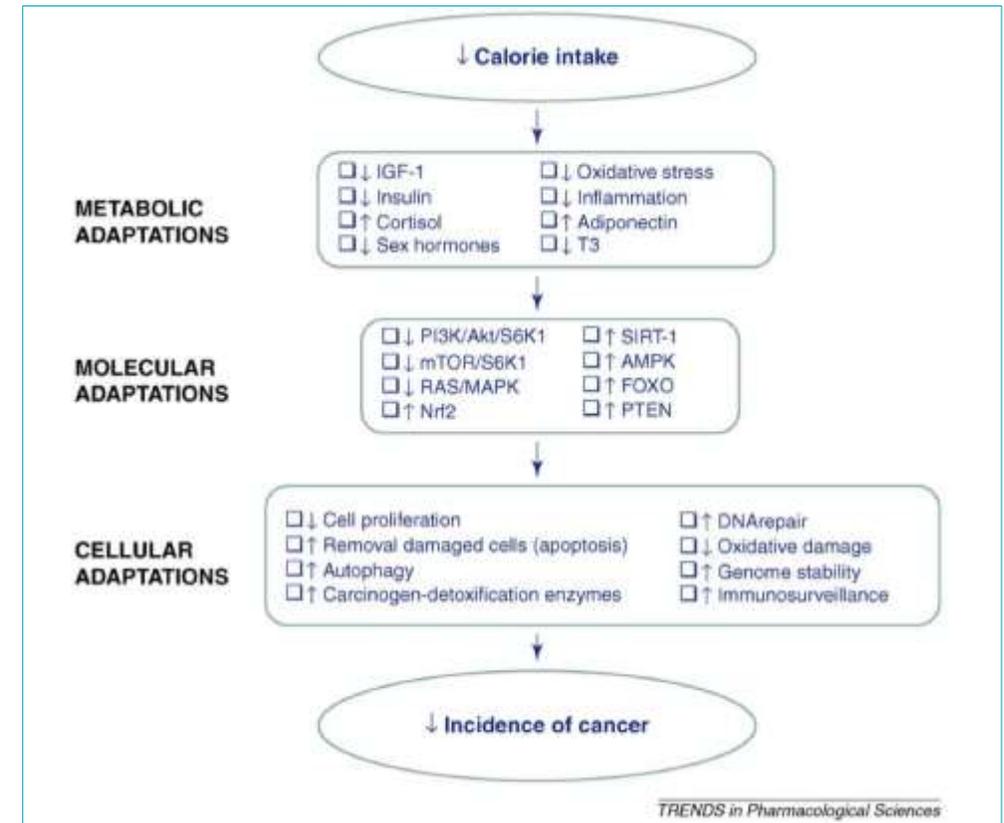


Fontana, L., Partridge, L., and Longo, V.D. *Extending healthy lifespan—from yeast to humans*. Science (2010). 328, 321–326.

# VIE DI SEGNALAZIONE CELLULARE

	Fasting		DR	
	Effect	Reference	Effect	Reference
<b>Nutrient utilization</b>				
Glucose	~50% ↓ (Blood glucose)	(Wang <i>et al.</i> , 2006; Lee <i>et al.</i> , 2010)	~43%; 25% ↓ (Blood glucose)	(Spindler <i>et al.</i> , 1990; Al-Regaiey <i>et al.</i> , 2007)
Protein	~50% ↑ (Nitrogen excretion)	(Wang <i>et al.</i> , 2006)	~70% ↓ (Nitrogen balance); ~35% ↑ (Plasma ammonia); ~63% ↑ (Uric acid)	(Felgines <i>et al.</i> , 1999; Filaire <i>et al.</i> , 2004)
Lipids	100% ↑ (FFA), 50% ↓ (TG)	(Menahan and Sobocinski, 1983)	~13% ↑ (FFA), 96% ↓ (TG)	(Filaire <i>et al.</i> , 2004)
<b>GH/IGF-I and Insulin</b>				
GH	~90% ↓	(Frystyk <i>et al.</i> , 1999; Wang <i>et al.</i> , 2006)	~13%; ~50-fold ↑	(Shimokawa <i>et al.</i> , 2003; Zhao <i>et al.</i> , 2010)
IGF-I	~40%; 70% ↓	(Frystyk <i>et al.</i> , 1999; Lee <i>et al.</i> , 2010)	~15%; 25%; 40% ↓	(Breese <i>et al.</i> , 1991; Dunn <i>et al.</i> , 1997; Al-Regaiey <i>et al.</i> , 2007)
IGFBP-1	~7-fold; 11-fold ↑	(Frystyk <i>et al.</i> , 1999; Lee <i>et al.</i> , 2010)	~20-fold	(Buschemeyer <i>et al.</i> , 2010)
IGFBP-3	~50%; 40% ↓	(Frystyk <i>et al.</i> , 1999; Lee <i>et al.</i> , 2010)	~20% ↓	(Buschemeyer <i>et al.</i> , 2010)
Insulin	~90% ↓	(Frystyk <i>et al.</i> , 1999)	~40% ↓	(Bonkowski <i>et al.</i> , 2009)
Insulin-sensitivity	~3-fold ↑	(Heijboer <i>et al.</i> , 2005)	~7/1.2-fold (younger/older) ↑	(Escriva <i>et al.</i> , 2007)
Corticosteroid	~2.5-fold ↑	(Shen <i>et al.</i> , 2009)	~2-fold ↑	(Sabatino <i>et al.</i> , 1991)
Body temperature	~50% ↓	(Shen <i>et al.</i> , 2009)	~12% ↓	(Koizumi <i>et al.</i> , 1992)
Reproduction	No fertility (a 48-h fast at 2nd day of estrous cycle)	(Wang <i>et al.</i> , 2006)	Extended reproductive span with reduced litter number (~15%) and size (~50%)	(Longo and Finch 2003a, b; Holehan and Merry, 1985)
Required time	2-3 days	(Ruffaghelto <i>et al.</i> , 2008; Lee <i>et al.</i> , 2010; Mitchell <i>et al.</i> , 2009)	Weeks-months	(Longo and Finch 2003a, b; Fontana <i>et al.</i> , 2010)

Comparazione degli effetti del digiuno e della restrizione calorica (DR) in modelli animali

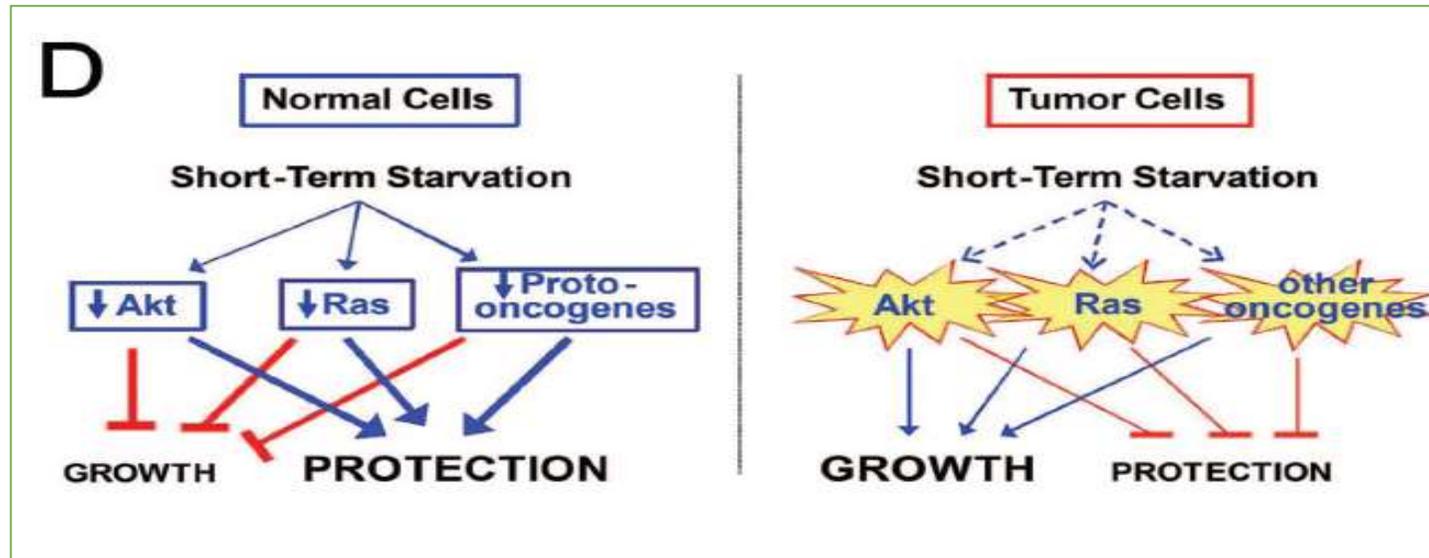


Adattamenti chiave metabolici, molecolari e cellulari indotti dalla restrizione calorica.

Lee C., Longo VD. *Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organism to patients.* Oncogene 2011; 30: 3305-3316.

Longo VD, Fontana L. *Calorie Restriction and Cancer Prevention: Metabolic and Molecular Mechanism.* Trends Pharmacol Sci. 2010 Feb;31(2):89-98.

# DIGIUNO E CHEMIOTERAPIA – LA CLINICA



(D) Model for DSR in response to STS. In normal cells, downstream elements of the IGF1 and other growth factor pathways, including the Akt, Ras, and other proto-oncogenes, are down-regulated in response to the reduction in growth factors caused by starvation. This down-regulation blocks/reduces growth and promotes protection to chemotherapy. By contrast, oncogenic mutations render tumor cells less responsive to STS because of their independence from growth signals. Therefore, cancer cells fail to or only partially respond to starvation conditions and continue to promote growth instead of protection against oxidative stress and high-dose chemotherapy.

Raffaghello, L., Lee, C., Safdie, F.M., Wei, M., Madia, F., Bianchi, G., and Longo, V.D. *Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2008). 105, 8215–8220.

# DIGIUNO E CANCRO – LA CLINICA

PROTOCOLLO STUDIO (MAGGIO 2016)

**Impatto della restrizione calorica e dell'attività fisica adattata in pazienti con cancro della mammella in fase preoperatoria**

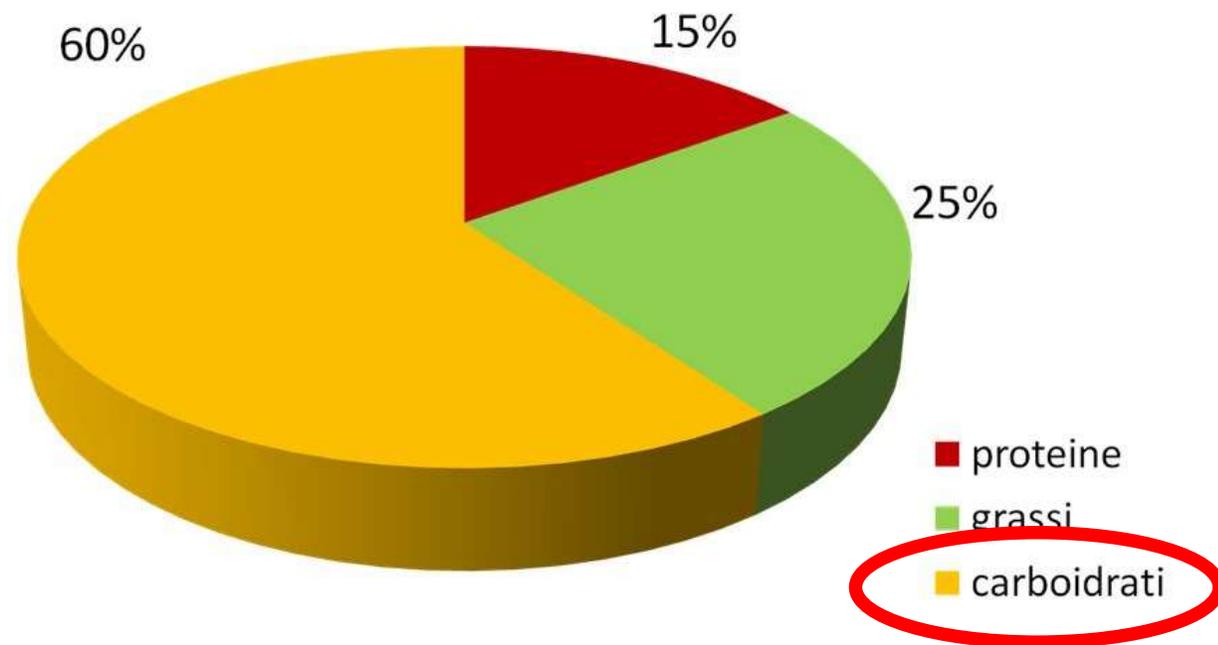
**MARIA PIERA MANO** (principal investigator)

Fase PILOTA

Partecipanti: ISABELLA CASTELLANO, LUISELLA MILANESIO, ANTONIO PONTI

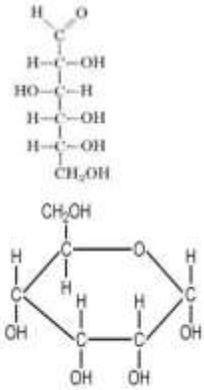
Strutture coinvolte: S.C. EPIDEMIOLOGIA, SCREENING E REGISTRO TUMORI - CPO; SSCVD SENOLOGIA DI SCREENING; ANATOMIA ED ISTOPATOLOGIA DIAGNOSTICA E DI SCREENING 2 U

# RIPARTIZIONE GIORNALIERA MACRONUTRIENTI

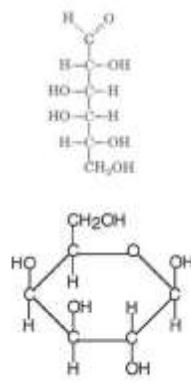


# CARBOIDRATI

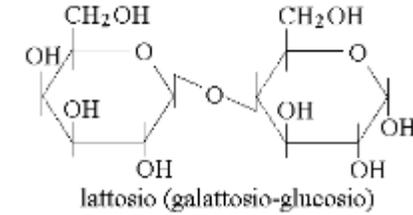
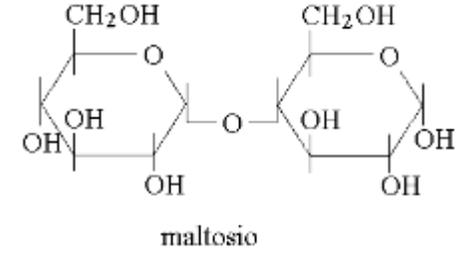
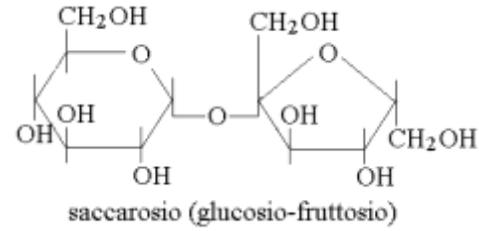
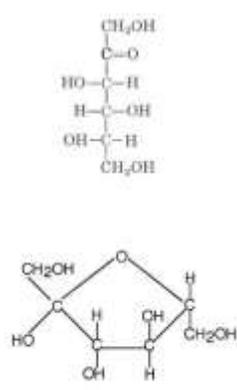
**Glucosio**  
 $C_6H_{12}O_6$



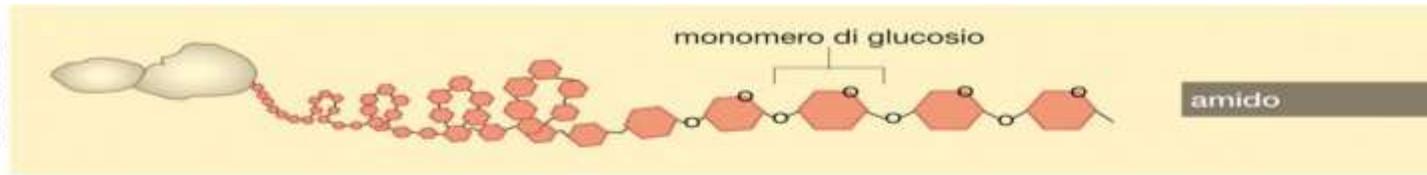
**Galattosio**  
 $C_6H_{12}O_6$



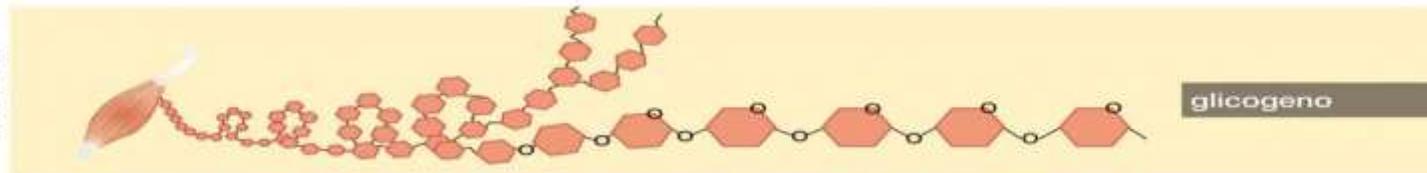
**Fruttosio**  
 $C_6H_{12}O_6$



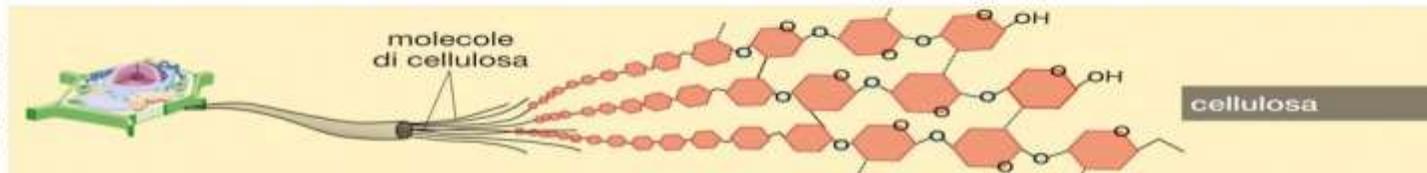
granuli di amido in cellule di tubero di patata



granuli di glicogeno nel tessuto muscolare



fibrille di cellulosa nella parete di una cellula vegetale



# CARBOIDRATI...BUONI O CATTIVI?

## INDICE GLICEMICO DEGLI ALIMENTI

Quando mangiamo un alimento ricco di carboidrati, la glicemia (quantità di zucchero nel sangue) si alza. La velocità con cui questo accade dipende da molti fattori, tra i quali la presenza di fibre, il tipo di zucchero ingerito, l'eventuale presenza di grassi e proteine.

L'indice glicemico (IG) misura la velocità con cui sale la glicemia in seguito all'assunzione di un alimento. Il numero è un indice che fa riferimento al pane bianco o allo zucchero come valore "arbitrario" di 100.

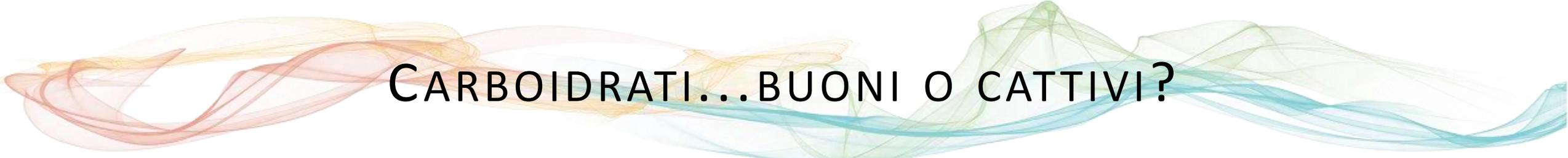


La figura mostra la variazione di glicemia in seguito all'assunzione di un alimento ad alto o basso indice glicemico.

E' evidente come alimenti ad alto IG provochino una variazione della glicemia molto veloce, con la conseguente produzione di insulina e rapida ipoglicemia, mentre cibi a basso IG consentono di mantenere la glicemia costante, e di conseguenza aiutano a prevenire le crisi di ipoglicemia e gli attacchi di fame.

Tutto questo è fondamentale nei soggetti diabetici, ma comunque importante per tutti nella scelta dei carboidrati da utilizzare.

Fonte CREA (ex INRAN)



# CARBOIDRATI...BUONI O CATTIVI?

Il VALORE dell'IG DIPENDE DA NUMEROSE VARIABILI che fanno cambiare la biodisponibilità del glucide:

- presenza di fibra alimentare,
- grado e tipo di cottura dell'alimento (idratazione), temperatura di consumo,
- grado di maturazione dell'alimento vegetale (frutta verde o matura, per esempio),
- struttura chimica e morfologia del glucide: certi amidi sono più assimilabili di altri, in particolare in base al rapporto **AMILOSIO/AMILOPECTINA**,
- associazioni tra nutrienti nel pasto, soprattutto rispetto ai grassi.

# CARBOIDRATI...BUONI O CATTIVI?

## **IPERGLICEMIA:**

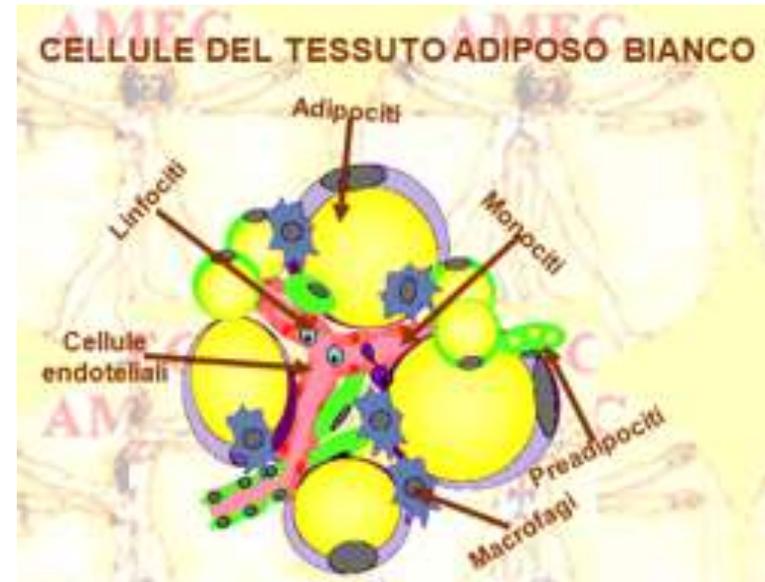
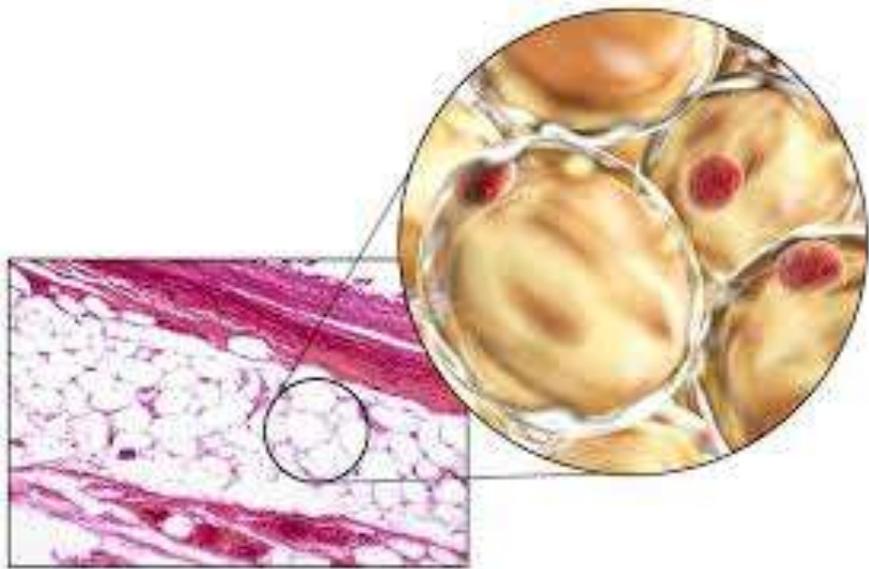
- Glicazione proteine
- Stress ossidativo
- Riduce HDL
- Innalza trigliceridi
- Ipercoagulazione



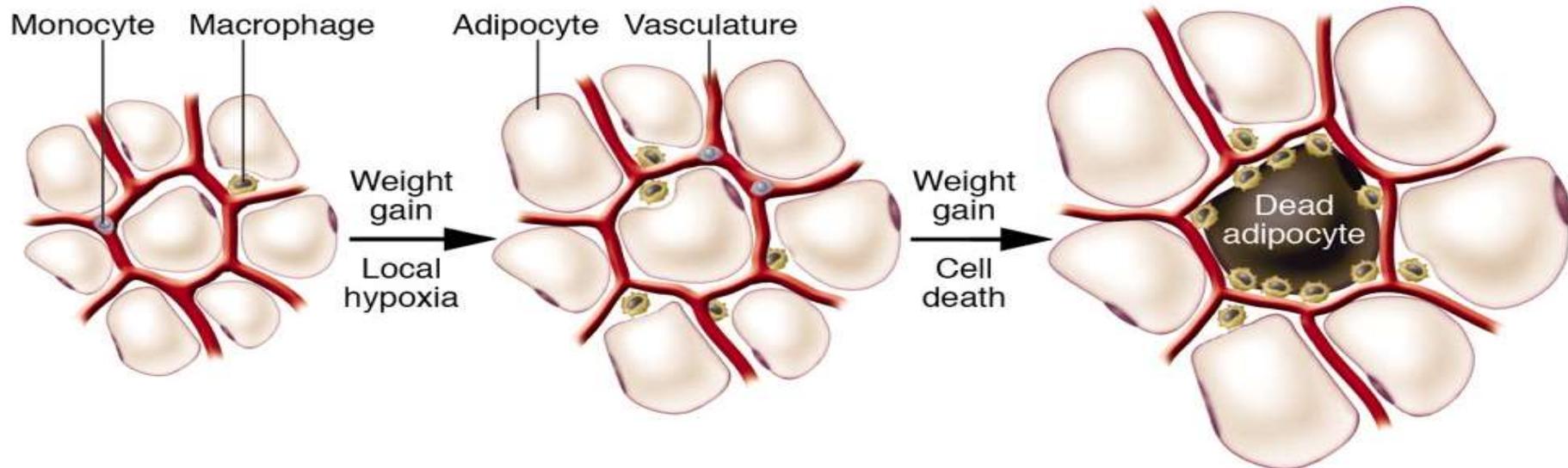
**L'IPERGLICEMIA POST-PRANDIALE  
È TOSSICA**



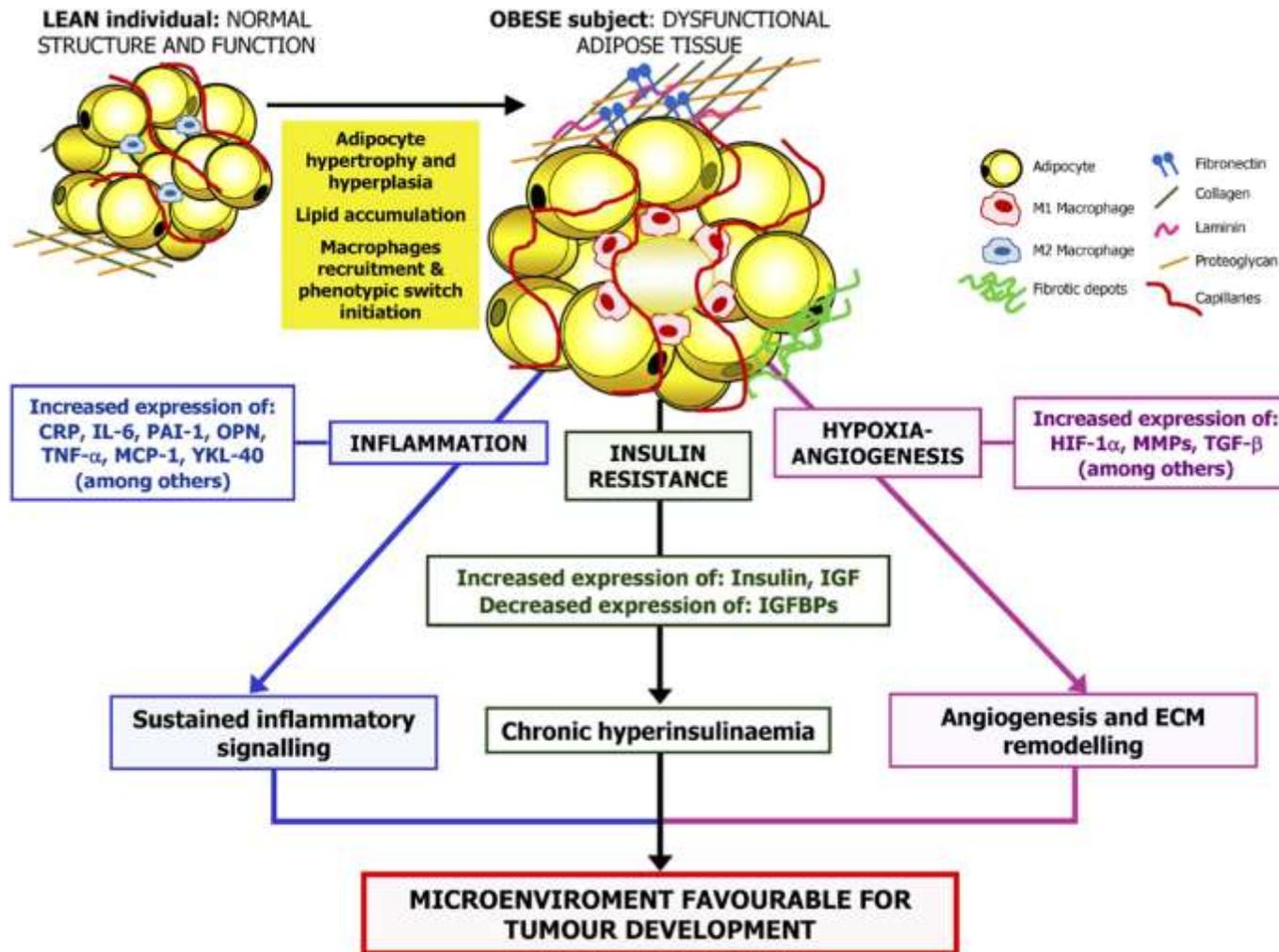
# DAGLI ZUCCHERI AL GRASSO VISCERALE

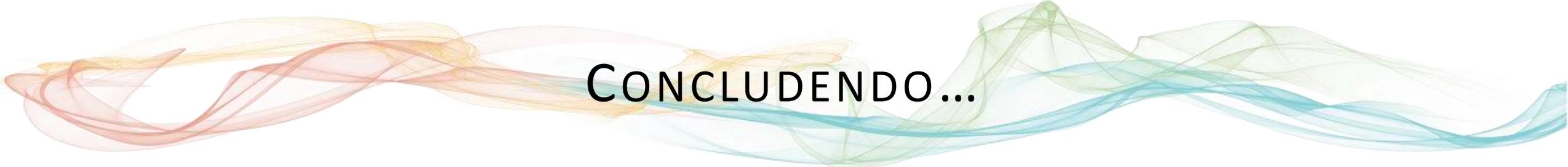


Expanding AT



# DAGLI ZUCCHERI AL GRASSO VISCERALE





## CONCLUDENDO...

Il DIGIUNO è radicato nella cultura dell'uomo e ad oggi è dimostrato migliorare la qualità della vita sia in persone sane sia malate.

È IMPORTANTE affidarsi a specialisti per intraprendere un percorso di digiunoterapia o di restrizione calorica. Non farlo potrebbe causare danni irreversibili.

Non è importante capire quale zucchero usare è importante educare il nostro gusto al dolce naturale dei cibi e soprattutto valutare sempre la qualità e la quantità dei cibi che mangiamo.

NON FATELO A CASA!

**COME BRUCIARE GRASSI  
IN POCO TEMPO**



# DIVERTITEVI!!!





# GRAZIE

Quel che sappiamo è il grande ostacolo  
all'acquisizione di quel che non sappiamo ancora.

Claude Bernard

(Fisiologo francese e fondatore della medicina sperimentale)

Grazie alla Prof. ssa Mano e al Dr. Longo

**Grazie a voi per essere stati curiosi con me.**