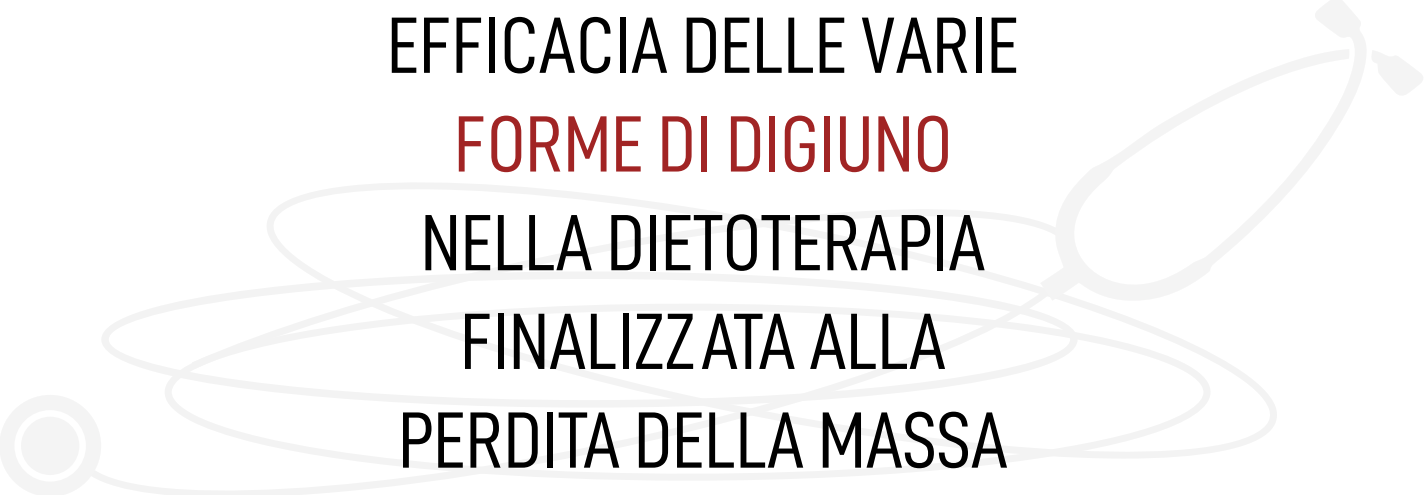


SICUREZZA ED
EFFICACIA DELLE VARIE
FORME DI DIGIUNO
NELLA DIETOTERAPIA
FINALIZZATA ALLA
PERDITA DELLA MASSA
GRASSA



Ministero della Salute



SICUREZZA ED
EFFICACIA DELLE VARIE
FORME DI DIGIUNO
NELLA DIETOTERAPIA
FINALIZZATA ALLA
PERDITA DELLA MASSA
GRASSA

Coordinamento nazionale sulla nutrizione e profili nutrizionali

ASSOCIAZIONE ITALIANA DI DIETETICA E NUTRIZIONE CLINICA (ADI)

ASSOCIAZIONE NAZIONALE SPECIALISTI IN SCIENZA DELLA
ALIMENTAZIONE (ANSISA)

ASSOCIAZIONE TECNICO SCIENTIFICA DELL' ALIMENTAZIONE NUTRIZIONE
E DIETETICA (ASAND)

SOCIETÀ ITALIANA DI NUTRIZIONE ARTIFICIALE E METABOLISMO (SINPE)

SOCIETÀ ITALIANA DI NUTRIZIONE UMANA (SINU)

SOCIETÀ ITALIANA DI NUTRIZIONE CLINICA E METABOLISMO (SINuc)

SOCIETÀ ITALIANA DI NUTRIZIONE PEDIATRICA (SINUPE)

SOCIETÀ ITALIANA DELL' OBESITÀ' (SIO)

SOCIETÀ ITALIANA DI SCIENZE DELL' ALIMENTAZIONE (SISA)

Introduzione, 5

Definizioni, 8

Punti di condivisione, 9

Digiuno e potenziali
meccanismi, 10

Effetti fisiologici del digiuno e
possibili interazioni sullo stato
di salute, 13

Dati disponibili ad oggi, 16

Bibliografia, 21

Introduzione

L'obesità è uno dei principali problemi di salute nella maggior parte dei Paesi del mondo.

L'OMS già nel 2002, nell'osservarne l'andamento epidemico, ha evidenziato come la prevenzione e la cura dell'obesità rappresentino una delle sfide più rilevanti della sanità pubblica.

Nel corso di quest'ultimo ventennio, l'obesità ha mantenuto un preoccupante trend in crescita; secondo quanto recentemente comunicato dal WHO in occasione del World Obesity Day 2022, più di 1 miliardo di persone nel mondo sono obese, di cui: 650 milioni di adulti, 340 milioni di adolescenti e 39 milioni di bambini. In proiezione, questi numeri sono ancora in aumento. L'OMS stima, infatti, che entro il 2025 circa 167 milioni di soggetti - adulti e bambini - peggioreranno il loro stato di salute a causa del sovrappeso o dell'obesità. In linea con i dati della

letteratura internazionale, il "Rapporto Osservasalute" 2016, mostra come anche in Italia vi sia un elevato tasso di soggetti adulti in eccedenza ponderale, complessivamente pari al 45,1% (sovrappeso 35,3%; obesi 9,8%), con un gradiente geografico a sfavore delle regioni meridionali.

Il sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE 2019 (che ha coinvolto circa 2.500 scuole italiane, 50.500 genitori e più di 50.000 bambini di 8-9 anni) conferma una preoccupante prevalenza di sovrappeso (20,4%) e di obesità infantile (9,4%, di cui il 2,4% gravemente obesi).

L'analisi comparativa dei dati di prevalenza dell'obesità e del sovrappeso infantile, provenienti dagli studi trasversali condotti in 21 stati membri della Regione Europea dell'OMS che hanno preso parte ai primi tre round "COSI" di raccolta dati (2007/2008, 2009/2010, 2012/2013), colloca la nostra nazione tra i primi posti in

Introduzione

Europa per l'eccesso ponderale infantile.

Tutto ciò assume particolare rilevanza qualora si consideri il negativo impatto dell'obesità infantile:

- a. sul benessere psico-fisico del bambino/adolescente;
- b. sulla possibile persistenza nel lungo tempo, sino all'età adulta, di un elevato percentile del Body Mass Index (BMI). Tale mantenimento/ incremento della massa grassa certamente viene supportato da un ambiente di vita sempre più obesogenico e da quei fattori di rischio modificabili, quali sedentarietà ed errate abitudini alimentari, che hanno sempre più allontanato l'intero nucleo familiare dalla salutare "dieta mediterranea".

Considerando che il 70% dei bambini obesi di oggi diventeranno gli adolescenti e gli adulti obesi di domani, si stima che il numero di adulti obe-

si potrà aumentare del 2,4% medio annuo fino al 2025 e del 2,8% medio annuo dal 2025 al 2050.

Dall'analisi complessiva della letteratura internazionale si evince come ci si trovi dinnanzi ad una "Globesity" che è responsabile per il 35% della cardiopatia ischemica, per l'80% dei casi di diabete mellito di tipo 2, nonché per il 7-41% di alcuni tipi di tumori. Trattasi di malattie croniche non trasmissibili (MCNT) che l'OMS (considerando anche le patologie respiratorie) ha definito i "4 big killer" (diabete, aterosclerosi, tumori e affezioni polmonari). In tal modo l'obesità determina un carico di "malattia nella malattia" che causa nel mondo circa 2,8 milioni di decessi l'anno e 12 milioni di anni di vita trascorsi in cattive condizioni di salute.

Un siffatto contesto clinico-epidemiologico impone interventi sinergici sia nell'ambito della prevenzione

Introduzione

primaria (rafforzando sempre più i piani Nazionali e Regionali di Prevenzione già ottimamente intrapresi e implementando politiche ed azioni intersettoriali) sia nell'area clinico-nutrizionale, attraverso un'ulteriore implementazione e diffusione dei percorsi di cura dieto-terapeutici, elettivamente volti alla riabilitazione nutrizionale.

Per contrastare l'alta prevalenza dell'obesità e delle MCNT ad essa correlate, nel tempo, sono stati elaborati numerosi interventi dietetici, non sempre scientificamente corretti.

La mole di dati provenienti dalla letteratura sostiene in pieno il modello della dieta mediterranea quale trattamento dietetico delle MCNT. Sempre nell'ambito della prevenzione primaria e della terapia delle MCNT, recentemente è cresciuta l'attenzione verso alcuni modelli alimentari volti a modulare l'assunzione dei

nutrienti secondo i ritmi circadiani o periodi di digiuno più o meno lunghi alternati a periodi di alimentazione. Questi modelli hanno la finalità di attivare le vie metaboliche connesse al catabolismo, all'autofagia e a quei meccanismi molecolari correlati con lo sviluppo delle MCNT.

Obiettivo del presente documento è quello di valutare se le varie forme di digiuno possono essere sicure ed efficaci per la perdita di peso (in particolare della massa grassa, che dovrebbe essere il gold target di qualsiasi approccio dietoterapetico) e per la preservazione della massa magra, metabolicamente attiva, quale componente fondamentale dello stato di salute di qualsiasi soggetto.

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:** definito *whole day fasting* secondo vari modelli tipo 1:1 o 5:2, cioè giorni di digiuno assoluto alternati a giorni di assunzione di cibo *ad libitum*, oppure *time restricted feeding* di 16/18/20 ore di digiuno susseguito da un'alimentazione libera in un arco temporale di 8/6/4 ore;
- **modificato:** con consumo nei giorni di digiuno solo del 20-25% del fabbisogno energetico alternati a giorni di digiuno assoluto. Nel concetto di digiuno modificato rientra la cosiddetta dieta mima-digiuno;
- **religioso:** come avviene, per esempio, nella religione musulmana, durante il periodo del

Ramadam che può variare da 29 a 30 giorni dell'anno solare, in cui è previsto un periodo di digiuno (*swan*) dall'alba al tramonto con la completa astensione da cibo e bevande.

Punti di condivisione

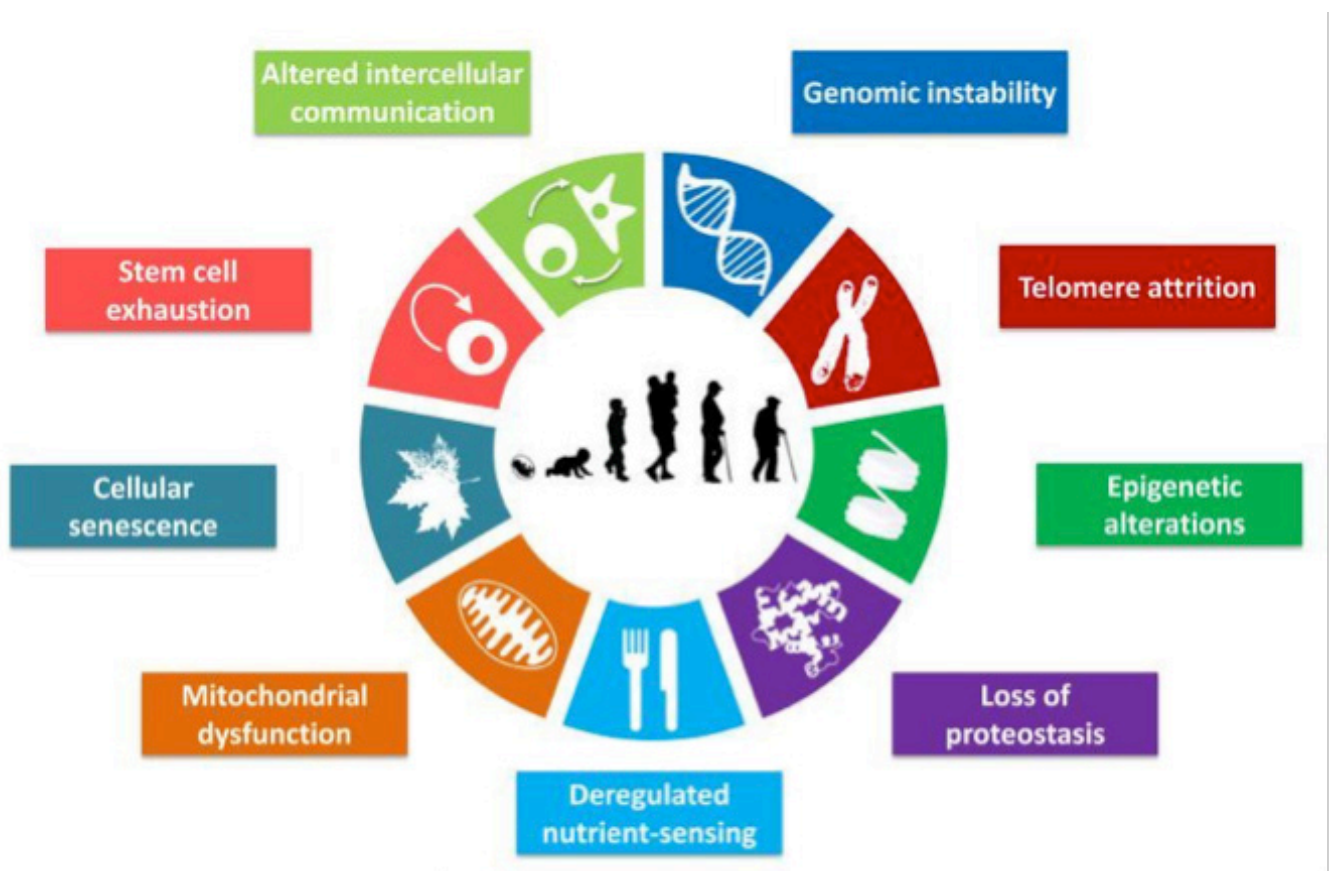
- a. Le prescrizioni dieto-terapeutiche finalizzate alla perdita di massa grassa che presuppongono la valutazione clinica del singolo soggetto, devono essere sempre valutate in ambito medico-specialistico, fermo restando le specifiche competenze afferenti in ambito nutrizionale alle figure sanitarie non mediche.
- b. Le prescrizioni devono essere personalizzate e accompagnate da un approccio educativo e motivazionale finalizzato al cambiamento comportamentale.
- c. Gli obiettivi del trattamento dell'obesità e del sovrappeso sono prima di tutto quelli di tutela della salute del paziente.
- d. Le autoprescrizioni di regimi dietetici legati alle mode del momento possono avere serie ripercussioni sullo stato nutrizionale.
- e. Il miglior approccio nella perdita di massa grassa è la modificazio-
- ne degli stili di vita a favore di una corretta alimentazione ed un'adeguata attività fisica.
- f. La dieta mediterranea rappresenta, a tutt'oggi, un ottimo modello alimentare per una sana alimentazione, i cui principi sono validi anche in caso di dieta ipocalorica per la riduzione dell'eccesso di massa grassa, avendo un impatto sulla riduzione dell'infiammazione in quanto ricca di sostanze ad azione antiossidante e fibre.
- g. Gli studi sul digiuno non hanno, a medio e lungo termine, una robusta letteratura, benché a breve termine i benefici su alcuni parametri (riduzione del BMI, peso, massa grassa, c-LDL, glicemia a digiuno, insulina basale e P.A.) siano supportati da una forte evidenza scientifica.

Digiuno e potenziali meccanismi

I meccanismi molecolari, che sono alla base dello sviluppo delle MCNT 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 di-



Digiuno e potenziali meccanismi

sfunzione mitocondriale, alla perdita della proteostasi, ad alterazioni epigenetiche e all'instabilità genomica.

Nello sviluppo di malattie come l'obesità e il diabete di tipo 2 sono presenti alterazioni di biomarcatori metabolici, dell'infiammazione quali adiponectina e leptina, e ormonali quali adrenal hormone dehydroandrosterone (DHEA), insulina, IGF-binding protein 2 (IGFBP2), fattore di crescita insulino simile di tipo 1 (IGF-1), proteina C reattiva (PCR) e citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL6, TNF α). Uno studio del 2016 (Lettieri-Barbato et al.) descrive come la restrizione calorica, ottenuta anche con il digiuno intermittente, migliori significativamente tutti i marcatori indicati.

È noto quanto il tessuto adiposo giochi un ruolo fondamentale nell'infiammazione di basso grado e, in particolare, l'ipertrofia degli adipociti

dovuta all'aumento eccessivo dei trigliceridi. In tale condizione, gli adipociti possono secernere monocyte chemoatraction 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'Interleuchina 1 (IL-1) e il Fattore di Necrosi Tumorale (TNF α), avviando e potenziando la risposta infiammatoria. Il TNF α , così come altre citochine, e il diacilglicerolo (DAG) attivano la cascata delle chinasi proteiche come la creatina fosfochinasi (PCK) e le chinasi N-terminali C-Jun (JNK). Gli acidi grassi contribuiscono all'insulino resistenza attraverso l'attivazione dei recettori Toll-like (TLR); il difetto dell'insulina comporta un ulteriore accumulo di acidi grassi liberi (FFAs) creando un circolo vizioso. Va ricordata, inoltre, l'azione dell'incremento degli FFAs sull'aumento

Digiuno e potenziali meccanismi

dello stress ossidativo, associata 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 sirtuine 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 bersaglio meccanicistico della rapamicina (m-TOR), che è un recettore serina/treonina chinasi, che sembra avere il ruolo di favorire le malattie neuro-degenerative 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 poli-fenoli, in grado di stimolarla. I bassi livelli sierici di espressione di questa proteina sembrano implicati nello sviluppo del diabete di tipo 2, nelle malattie cardiovascolari e neoplastiche poiché la loro presenza regola l'apoptosi cellulare. Alcune sostanze presenti in natura come, ad esempio, resveratrolo, curcumina e flavonoidi, in diversi studi, hanno confermato l'attivazione del *pathway* delle sirtuine e la prevenzione delle alterazioni mitocondriali cellulari.

Effetti fisiologici del digiuno e possibili interazioni sullo stato di salute

I regimi di digiuno intermittente influenzano la regolazione metabolica attraverso effetti su:

1. meccanismi biologici;
2. ritmi circadiani;
3. microbioma intestinale;
4. comportamenti correlati allo stile di vita.

Dal punto di vista metabolico, gli effetti sono sia a livello cellulare che a livello degli organi.

A livello cellulare l'apporto energetico totale, la composizione della dieta e la durata del digiuno tra i pasti, contribuiscono alle variazioni nei rapporti dei livelli dei sensori bioenergetici NAD⁺ a NADH, ATP a AMP e acetil CoA a CoA. Questi *carrier* energetici intermedi attivano le proteine a valle che regolano la funzione cellulare e la resistenza allo stress, inclusi i fattori di trascrizione come Forkhead box Os (FOXOs), il coattivatore 1 del proliferatore gamma del perossisoma (PGC-1 α) e il

fattore di trascrizione nucleare eritroide-2 (NRF2), la chinasi come la AMP chinasi (AMPK) e le deacetilasi come le sirtuine (SIRT6). Il digiuno intermittente innesca risposte neuroendocrine e adattamenti caratterizzati da bassi livelli di aminoacidi, glucosio e insulina. La *down-regulation* dell'insulina e della via di segnalazione dell'IGF-1 e la riduzione degli aminoacidi circolanti reprimono l'attività del mTOR, con conseguente inibizione della sintesi proteica e della stimolazione dell'autofagia. Durante il digiuno, il rapporto tra AMP e ATP aumenta e l'AMPK viene attivato innescando la riparazione e l'inibizione dei processi anabolici. Il CoA e il NAD⁺ servono da cofattori per i modificatori epigenetici quali le SIRT6. Le SIRT6 deacetilano FOXOs e PGC-1 α , con conseguente espressione di geni coinvolti nella resistenza allo stress. Complessivamente, l'organismo risponde al digiuno in-

Effetti fisiologici del digiuno e possibili interazioni sullo stato di salute

termittente, riducendo al minimo i processi anabolici (sintesi, crescita e riproduzione), favorendo i sistemi di mantenimento e riparazione, migliorando la resistenza allo stress, riciclando le molecole danneggiate, stimolando la biogenesi mitocondriale e promuovendo la sopravvivenza delle cellule che nel loro insieme migliorano lo stato di salute e la resistenza alle malattie.

Esistono poi adattamenti metabolici al digiuno intermittente variabili a livello degli organi.

La restrizione energetica per 10-14 ore o più provoca l'esaurimento delle riserve di glicogeno epatico e l'idrolisi dei trigliceridi a FFAs negli adipociti. Gli FFAs rilasciati in circolo sono trasportati negli epatociti, dove producono i corpi chetonici acetoacetato e β -idrossibutirrato (β -HB). Gli FFAs, inoltre, attivano il fattore di trascrizione perossisoma α (PPAR- α) e il fattore di trascrizione 4

(ATF4), con conseguente produzione e rilascio del fattore 21 di crescita dei fibroblasti (FGF21), una proteina con effetti diffusi sulle cellule in tutto l'organismo e nel cervello. β -HB e acetoacetato sono attivamente trasportati nelle cellule dove possono essere metabolizzati in acetil CoA, che entra nel ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA) e genera ATP. β -HB ha anche funzioni di segnalazione, tra cui l'attivazione di fattori di trascrizione come l'AMP ciclico, il Fattore di Trascrizione Cellulare (CREB), il Fattore Nucleare κ B (NF- κ B) e l'espressione del Fattore Neurotrofico Cerebrale (BDNF) nei neuroni. I livelli ridotti di glucosio e di aminoacidi, durante il digiuno, provocano una ridotta attività della via mTOR e una maggiore regolazione dell'autofagia. Inoltre, la restrizione energetica stimola la biogenesi mitocondriale e il disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa

Effetti fisiologici del digiuno e possibili interazioni sullo stato di salute

mitocondriale. I periodi di restrizione energetica sufficienti a causare l'esaurimento delle riserve di glicogeno nel fegato innescano un cambiamento metabolico verso l'utilizzo di acidi grassi e chetoni. Le cellule e gli organi si adattano a questa sfida bioenergetica attivando percorsi di segnalazione che rafforzano la funzione mitocondriale, la resistenza allo stress e le difese antiossidanti, mentre l'autofagia si attiva per rimuovere le molecole danneggiate e riciclare i loro componenti. Durante il periodo di restrizione energetica, le cellule adottano una modalità di resistenza allo stress attraverso la riduzione della segnalazione dell'insulina e della sintesi proteica complessiva. L'esercizio fisico migliora questi effetti del digiuno. Durante il recupero dal digiuno, i livelli di glucosio aumentano, i livelli di chetoni calano e le cellule aumentano la sintesi proteica, con conseguente cre-

scita e riparazione. Il mantenimento di un regime a digiuno intermittente, in particolare se combinato con l'esercizio fisico regolare, si traduce in molti adattamenti a lungo termine che migliorano le prestazioni mentali e fisiche e aumentano la resistenza alle malattie.

Alla luce di quanto detto è chiaro che la restrizione calorica intesa sia come dieta ipocalorica, a prescindere dal *timing* di assunzione dei pasti, che come digiuno intermittente, gioca un ruolo importante nel miglioramento delle condizioni di salute per riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione.

Dati disponibili ad oggi

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

Cioffi et al. 2016, in una revisione sistematica e meta-analisi, riassumono le prove più recenti sull'efficacia del digiuno intermittente, 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 digiuno intermittente era efficace tanto quanto la restrizione energetica continua

per promuovere la perdita di peso e migliorare il quadro metabolico nel breve periodo.

Davis et al. 2016 hanno analizzato in modo sistematico la letteratura con lo scopo di confrontare gli effetti della restrizione energetica continua con quelli del digiuno intermittente (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 della loro eterogeneità, non è stato possibile condurre una meta-analisi; tuttavia è stato riportato come il digiuno intermittente fosse efficace in termini di calo ponderale nel breve periodo (12 mesi) e fosse paragonabile alla restrizione energe-

Dati disponibili ad oggi

tica continua. I risultati rimanevano sovrapponibili anche quando si analizzava la quantità persa di massa grassa e di conservazione della massa magra, ad eccezione delle donne in post-menopausa che hanno riportato una perdita di massa magra maggiore quando seguivano un digiuno intermittente.

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

Lo studio di meta-analisi ha riportato che gli effetti del digiuno intermittente, in termini di calo ponderale nel breve periodo, erano significati-

vamente maggiori rispetto al gruppo di controllo, mentre erano del tutto paragonabili a quelli del trattamento di cura abituale. Tuttavia, gli autori sottolineavano come gli studi considerati presentassero diverse limitazioni, poiché di qualità variabile, *follow-up* non sempre adeguato e generalizzabilità limitata.

Per quanto riguarda le patologie cardiovascolari, una Cochrane del 2021 ha valutato gli effetti del digiuno intermittente su eventi clinici come mortalità, infarto miocardico e insufficienza cardiaca. La meta-analisi mostra che il digiuno intermittente può essere efficace nel ridurre il peso, rispetto all'alimentazione *ad libitum*, e può essere efficace come la restrizione energetica continua. Nonostante ciò, questi cambiamenti sembrano essere clinicamente insignificanti a breve termine nel *follow-up*. La qualità delle prove disponibili è da bassa a molto bassa,

Dati disponibili ad oggi

il che significa che rimangono molte aree di incertezza ed è, pertanto, necessario ampliare le casistiche sui gruppi di pazienti che potrebbero trarre o meno beneficio dal digiuno intermittente (ad es. pazienti con diabete o disturbi alimentari), nonché sull'effetto dei risultati a lungo termine sulla mortalità da patologie cardiovascolari.

Due *reviews* recenti sottolineano che il digiuno intermittente è un'efficace opzione di trattamento per il diabete di tipo 2.

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.

De Cabo e Mattson, in un editoria-

le sul *New England of Medicine* del 2020, suggeriscono l'inserimento del digiuno intermittente nella sua modalità di restrizione calorica oraria o 5:2 nella pratica clinica e nell'insegnamento universitario.

Peraltro, gli autori evidenziano che, nonostante i benefici sulla salute del digiuno intermittente e la sua possibile applicazione pratica in numerose malattie, esistono impedimenti per un'adozione allargata di questo modello alimentare nella comunità. Una dieta basata su tre pasti principali e due snack ogni giorno è così inserita nel nostro modello culturale e alimentare che può difficilmente essere abbandonata.

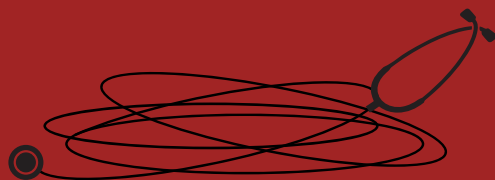
In conclusione, si può affermare che gli studi, ad oggi, sostengono che la restrizione calorica, ottenuta attraverso varie modalità e possibilmente con il modello mediterraneo, rappresenti il migliore approccio dietoterapeutico nel paziente so-

Dati disponibili ad oggi

vrappeso o obeso. Ciò nonostante, dal punto di vista metabolico, il digiuno intermittente sembra essere particolarmente promettente nel controllo della sensibilità insulinica, della dislipidemia, dell'ipertensione e dell'infiammazione. In generale, mancano ancora studi a lungo termine per misurare l'impatto delle varie forme di digiuno intermittente sulla salute. Ciò suggerisce come sia soprattutto utile agire sullo stile di vita.

Qualsiasi modello alimentare, utilizzato in ambito medico, deve essere il più possibile personalizzato e, soprattutto, combinato con livelli di attività fisica adeguata alle fasce di età e alle condizioni cliniche di ciascun paziente. Ciò consente di agire sui fattori coinvolti nell'incremento della massa grassa per contrastare lo sviluppo dell'obesità e delle altre malattie cronico-degenerative.

SICUREZZA ED
EFFICACIA DELLE VARIE
FORME DI DIGIUNO
NELLA DIETOTERAPIA
FINALIZZATA ALLA
PERDITA DELLA MASSA
GRASSA



Bibliografia

1. Albosta, M., Bakke, J. Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. *Clin Diabetes Endocrinol* 7, 3 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00116-1>.
2. Allaf M, Elghazaly H, Mohamed OG, Fareen MFK, Zaman S, Salmasi AM, Tsilidis K, Dehghan A. Intermittent fasting for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jan 29;1(1):CD013496. doi: 10.1002/14651858.CD013496. pub2. PMID: 33512717; PMCID: PMC8092432.
3. Ashtary-Larky D, Bagheri R, Tinsley GM, Asbaghi O, Paoli A, Moro T. Effects of intermittent fasting combined with resistance training on body composition: a systematic review and meta-analysis. *Physiol Behav*. 2021 Aug 1;237:113453. doi: 10.1016/j.physbeh.2021.113453. Epub 2021 May 11. PMID: 33984329.
4. 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.
5. Cho Y, Hong N, Kim K-w, Cho Sj, Lee M, Lee Y-h, Lee Y-h, Kang ES, Cha B-S, Lee B-W. The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(10):1645. <https://doi.org/10.3390/jcm8101645>; Rafael de Cabo, and Mark P. Mattson, *N Engl J Med* 2019; 381:2541-2551 DOI: 10.1056/NEJMra1905136
6. Cioffi I, Evangelista A, Ponzo V, Ciccone G, Soldati L, Santarpia L,

Bibliografia

- 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.
7. 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
8. Enríquez Guerrero A, San Mauro Martín I, Garicano Vilar E, Camina Martín MA. Effectiveness of an intermittent fasting diet versus continuous energy restriction on anthropometric measurements, body composition and lipid profile in overweight and obese adults: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2021 Jul;75(7):1024-1039. doi: 10.1038/s41430-020-00821-1. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33293678.
9. F. Branca, H. Nikogosian, et al. "La sfida dell'obesità nella Regione europea dell'OMS e le strategie di risposta". Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM), Ministry of Health, Italy 2008.
10. Gabel K, Kroeger CM, Trepawski JF, Hoddy KK, Cienfuegos S, Kalam F, Varady KA. Differential Effects of Alternate-Day Fasting Versus Daily Calorie Restriction on Insulin Resistance. *Obesity (Silver Spring).* 2019 Sep;27(9):1443-1450. doi: 10.1002/oby.22564. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31328895; PMCID: PMC7138754.
11. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (2020)* 396(10258):1204-22. doi: 10.1016/

Bibliografia

- s0140-6736(20)30925-9. PubMed PMID: 33069326; PubMed Central PMCID: PMC7567026.
12. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization, 2009.
 13. 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).
 14. 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. *JBIM Database System Rev Implement Rep*. 2018;16(2):507-547.
 15. 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).
 16. <https://www.epicentro.iss.it>
 17. <https://www.epicentro.iss.it/croniche/ObesitaEpidemiaSociale>
 18. <https://www.salute.gov.it>
 19. <https://www.sio-obesità.org>
 20. <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>
 21. <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/de->

Bibliografia

- tail/6-facts-on-obesity - June 2021.
22. Istituto Superiore di Sanità. Il Sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE: risultati 2019. Spinelli A, Nardone P, Buoncristiano M, Michele Antonio Salvatore M A, Bucciarelli M, Andreozzi S, Timperi F, Galeone D, Menzano M T, Alessandro Vienna A.
23. 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>
24. 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.
25. 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
26. 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>
27. Newman, J.C. & Verdin, E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol. Metab.* 25, 42-52 2014
28. Park J, Seo YG, Paek YJ, Song HJ, Park KH, Noh HM. Effect of alternate-day fasting on obesity and cardiometabolic risk: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020 Oct;111:154336. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154336. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32777443.

Bibliografia

29. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr.* 2017 Aug 21;37:371-393. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064634. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28715993.
30. Pellegrini M, Cioffi I, Evangelista A, Ponzio V, Goitre I, Ciccone G, Ghigo E, Bo S. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Mar;21(1):17-33. doi: 10.1007/s11154-019-09524-w.
31. Rafael de Cabo, and Mark P. Mattson, Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med* 2019; 381:2541-2551 DOI: 10.1056/NEJMra1905136
32. 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.
33. Rielaborazioni The European House - Ambrosetti, 2013 su dati Ministero della Salute e Società Italiana Obesità. Meridiano Sanità. Le coordinate della salute. Rapporto 2013
34. Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, Yngve A, Spiroski I, Obreja G, Starc G, Pérez N, Rito AI, Kunešová M, Farrugia Sant'Angelo V, Meisfjord J, Bergh IH, Kelleher C, Yardim N, Pudule I, Petrauskiene A, Duleva V, Sjöberg A, Gualtieri A, Hassapidou M, Hyska J, Burazeri G, Huidumac Petrescu C, Heinen M, Takacs H, Zamrazilová H, Bagci Bosi T, Sacchini E, Pagkalos I, Cucu A, Nar-

Bibliografia

done P, Gately P, Williams J, Breda J. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obes Facts*. 2019 April; 12:244–258.

35. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità S.I.O/A.D.I., 2012-2013 / 2016-2017

36. 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.

37. Stefan J, Navpreet T., Maria Casanova A., Chrstie C., Claudia C, Dachuan Z, Theresa H.W, Shiruti N, Samuel AR, Chad NB, 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.

38. World Obesity Day 2022 - Accelerating action to stop obesity. Message from Dr Tedros A. G., Director- General of WHO, 4 March 2022.

Ministero della Salute

Direzione generale per l'igiene
e la sicurezza degli alimenti e la
nutrizione

Ufficio 5 "Nutrizione e informazione
ai consumatori"





www.salute.gov.it