

Restrizione calorica ed invecchiamento di successo

ALESSANDRO LAVIANO, ANGELA KOVERECH

RIASSUNTO: Restrizione calorica ed invecchiamento di successo.

ALESSANDRO LAVIANO, ANGELA KOVERECH

Il progressivo allungamento della vita media della popolazione si è associate ad un progressivo aumento della incidenza delle malattie cronic-degenerative (i.e., malattie cardiovascolari, tumori, diabete, malattie neurodegenerative, etc.). Per tale motivo, si è reso necessario lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche che, a fronte di un miglioramento della aspettativa di vita, consentissero anche la riduzione del rischio di sviluppare malattie cronic-degenerative. L'alimentazione è un fattore determinante per il mantenimento dello stato di salute, sia in età giovanile, che in quella adulta che in quella avanzata. La manipolazione della qualità e della quantità dell'alimentazione è dunque uno strumento con il quale ottenere un invecchiamento di successo. La restrizione calorica, e cioè la riduzione della assunzione calorica al di sotto dei fabbisogni giornalieri senza indurre malnutrizione, è un approccio che consiste in varie strategie (i.e., restrizione calorica cronica, digiuno periodico, time-restricted feeding, dieta mima-digiuno, etc.). Numerose studi sperimentali ed emergenti risultati clinici suggeriscono che la restrizione calorica è in grado di favorire l'invecchiamento e di ridurre il rischio di sviluppare malattie cronic-degenerative.

SUMMARY: Calorie restriction and successful aging.

ALESSANDRO LAVIANO, ANGELA KOVERECH

Lifespan of human population has progressively increased during the last decades. This yielded to a shift from infectious diseases/trauma to chronic degenerative diseases (i.e., cardiovascular diseases, cancer, diabetes, neurodegenerative diseases, etc.) as the most prevalent ailments recorded in global registries. The development of effective strategies to limit the occurrence of chronic and disabling disease within the aging population. Nutrition is a key factor for preserving health status across all ages. Qualitative and quantitative manipulation of human nutrition may therefore help in increasing the likelihood of successful aging. Caloric restriction, as defined by the reduction of energy intake below the daily requirements without causing malnutrition, includes a number of different approaches (i.e., chronic caloric restriction, periodic fasting, time-restricted feeding, fasting mimicking diet, etc.). Robust preclinical data and emerging clinical results suggest that caloric restriction may favor longevity while simultaneously reducing the risk of developing chronic diseases.

KEY WORDS: Invecchiamento - restrizione calorica - malattie cronic-degenerative.
Aging - caloric restriction - chronic-degenerative diseases.

Introduzione

Negli ultimi decenni si è osservato un progressivo allungamento della aspettativa di vita nei paesi con stile di vita occidentale. Questo fenomeno è stato determinato dal miglioramento delle condizioni di vita della popolazione generale (i.e., migliore accesso a cibo, migliore igiene delle abitazioni, etc.) nonché dagli avanzamenti della scienza medica, in termini sia di prevenzione delle malattie che della loro terapia. Di conseguenza, si è assistito ad un progressivo passaggio dalle malattie infettive alle malattie cronic-degenerative quale principale causa di morbilità e mortalità nei paesi a stile di vita occidentale. Le malattie cronic-degenerative sono associate ad elevati costi economici e sociali, che mettono sotto pressione i sistemi sanitari pubblici e privati. Diviene pertanto imperativo favorire il cosiddetto "invecchiamento di successo" (successful aging), e cioè aumentare la proporzio-

ne dei soggetti anziani non affetti da malattie cronic-degenerative né da disabilità fisiche e cognitive.

Restrizione calorica e invecchiamento

Come accennato in precedenza, l'alimentazione rappresenta uno dei meccanismi attraverso i quali è aumentata l'età media della popolazione mondiale (1). Tuttavia, gli eccessi alimentari, intesi come inappropriata assunzione qualitativa e quantitativa degli alimenti, insieme alla progressiva riduzione dell'attività fisica, favoriscono il progressivo aumento della prevalenza dell'obesità, condizione clinica associata allo sviluppo di molte patologie cronic-degenerative (2). Intervenire dunque sulla alimentazione delle popolazioni è uno strumento valido per favorire l'invecchiamento di successo. Infatti, molti governi nazionali ed autorità sovranazionali svolgono intense campagne di sensibilizzazione allo scopo di contrastare la comparsa della obesità attraverso una dieta equilibrata basata sulla dieta mediterranea associata ad uno stile di vita fisicamente attivo. Tuttavia, la modulazione della alimentazione può favorire l'invecchiamento di successo, al di

Dipartimento di Medicina Clinica,
"Sapienza" Università di Roma, Roma, Italia
Autore per la corrispondenza: Alessandro Laviano,
e-mail: alessandro.laviano@uniroma1.it

là dei suoi effetti sul peso corporeo.

Il processo di assorbimento e digestione degli alimenti, ma soprattutto la loro conversione in energia attraverso l'attività dei mitocondri, determina un aumento della produzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) che a loro volta possono aumentare lo stress ossidativo. Lo stress ossidativo è quella condizione biochimica che si viene a determinare nel momento in cui si determina uno squilibrio tra produzione di ROS e sistemi antiossidanti fisiologici. Lo stress ossidativo determina una modificazione chimica e fisica delle strutture cellulari (i.e., proteine, lipidi, carboidrati), alterandone la funzione. Questo determina una progressiva alterazione del metabolismo con conseguenze cliniche importanti. Infatti, lo stress ossidativo è implicato nella patogenesi non solo delle malattie degenerative, dal diabete alle malattie neurodegenerative, ma anche nell'insorgenza di complicazioni e ritardo della guarigione in corso di patologie acute. La modulazione quantitativa della alimentazione (i.e., restrizione calorica o dietetica) potrebbe determinare una riduzione dello stress ossidativo, ritardare l'insorgenza di patologie cronicodegenerative e delle disabilità associate, e dunque predisporre all'invecchiamento di successo.

Con il termine restrizione calorica si intende la riduzione dell'assunzione calorica del 20-40% rispetto ai fabbisogni calcolati o misurati, senza indurre malnutrizione. In effetti, nell'individuo sano, la riduzione dell'apporto calorico determina una progressiva riduzione del peso corporeo, che tuttavia si stabilizza ad un livello più basso. La perdita di peso è avvertita dal metabolismo umano che, in condizioni di salute, è in grado di mettere in campo dei meccanismi di compenso per interrompere il progressivo calo ponderale che porterebbe alla malnutrizione. In particolare, in corso di restrizione calorica, la perdita di peso si associa ad una riduzione della spesa energetica basale e dunque alla riduzione della produzione di ROS. Tali ridotti livelli di spesa energetica si mantengono anche quando il soggetto posto a restrizione calorica avrà raggiunto il plateau del calo ponderale. Ben diversa la situazione se si ponesse in atto la restrizione calorica in corso di malattia. Infatti, in corso di malattia, il metabolismo umano non è in grado di mettere in campo tutte le strategie per ridurre la spesa energetica ed arrestare il calo ponderale. Ne consegue che il paziente sottoposto a restrizione calorica continuerebbe a perdere peso, fino alla morte per malnutrizione grave.

Il ruolo della restrizione calorica nel prolungare la longevità e la qualità di vita sono molteplici (3). Studi condotti su esseri viventi dalla complessità variabile, dagli organismi unicellulari agli animali superiori, hanno dimostrato in maniera convincente e consistente che la restrizione calorica induce un allungamento della durata della vita (lifespan) ed un miglioramento della sua qualità (healthspan). Nell'uomo, dati definitivi mancano, in quanto la dimostrazione degli effetti della restrizione calorica sulla longevità umana implicherebbe la conduzione di studi della durata pluridecennale. È questo il motivo per il quale la ricerca clinica in quest'area si pone come obiettivo il miglioramento di parametri surrogati di longevità, quali la pressione arteriosa, la temperatura corporea, la frequenza cardiaca, le variazioni di ormoni circolanti, la perdita di massa grassa. Tali obiettivi sono stati dimostrati in numerosi studi clinici, che però hanno anche evidenziato delle criticità nella implementazione della restrizione calorica a lungo termine. In particolare, la possibilità di mantenere a lungo termine un regime alimentare ristretto è non ottimale, ed in genere il taglio calorico effettivo dopo 2-3 anni di regi-

me dietetico ristretto è di circa il 10% contro un obiettivo di almeno il 25% (4). Questo ha portato a sviluppare nuove strategie per migliorare la adesione alla restrizione calorica.

I meccanismi attraverso i quali la restrizione calorica è in grado di migliorare la longevità e ridurre il rischio di comparsa di patologie cronicodegenerative sono complessi (5). Abbiamo accennato in precedenza al ruolo della riduzione del metabolismo energetico basale con conseguente ridotta produzione di ROS e stress ossidativo. Inoltre, il calo ponderale porta ad una riduzione del peso corporeo e soprattutto della massa grassa, che è un riconosciuto fattore predisponente alle malattie cardiometaboliche. Inoltre, è dimostrata una riduzione dello stato infiammatorio globale dell'individuo, noto fattore di rischio per la comparsa di patologie degenerative e neoplastiche. Infine, sono noti i meccanismi molecolari indotti dalla restrizione calorica e che coinvolgono i sensori intracellulari dei nutrienti e gli induttori delle risposte metaboliche. Tra queste, particolare risalto ha ricevuto l'inibizione indotta dalla restrizione calorica sui livelli circolanti di IGF-I, una molecola coinvolta nella risposta proliferativa cellulare.

Come precedentemente osservato, la adesione a lungo termine della restrizione calorica per favorire l'invecchiamento di successo è spesso insufficiente. Per tale motivo sono stati sviluppate altre strategie per ottenere gli stessi effetti metabolici. Tra questi, alcuni ancora non hanno ricevuto una conferma sperimentale del loro valore clinico, mentre per altre strategie esistono già evidenze di conferma.

Il digiuno periodico prevede l'astensione dal cibo un giorno a settimana. Questa strategia ricorda le pratiche religiose del digiuno settimanale. Pur essendo molto praticata, questa strategia non ha trovato ancora conferma della sua efficacia metabolica. Al contrario, l'alimentazione in tempi ridotti (time restricted feeding, TRF) e la dieta mima-digiuno sono strategie confortate da numerosi dati sperimentali.

Il TRF si basa su una precisa distribuzione nel corso della giornata del tempo in cui ci si può alimentare e del periodo nel quale rimanere a digiuno. In particolare, il TRF prevede di alimentarsi in un periodo di 8-10 ore al giorno, durante la fase attiva quini di giorno, e per almeno 5 giorni consecutivi a settimana. Dati preclinici dimostrano che adottando una schedula alimentare di questo tipo, animali che ricevevano una dieta iperlipidica non aumentavano comunque di peso, e soprattutto non sviluppavano alterazioni dei marcatori circolanti di rischio metabolico. Inoltre, si osservava un miglioramento della steatosi epatica indotta dalla dieta. I meccanismi per cui il TRF produce questi importanti risultati sembrano essere collegati alla sua influenza sul microbioma intestinale, e cioè su quell'insieme di batteri, virus e funghi, con il loro specifico patrimonio genetico e metabolico (6, 7). Il microbioma intestinale è fortemente influenzato dalla alimentazione, e una dieta che si distribuisca su un periodo temporale di 16 ore al giorno (es., dalle 7 della mattina alle 23 della sera) altera sensibilmente la composizione qualitativa e quantitativa delle specie presenti. Il microbioma è ora noto determinare le risposte immunitarie e metaboliche. Per cui il tipo di dieta e la schedula temporale della dieta sono senz'altro fattori che contribuiscono alle risposte metaboliche. In particolare, l'alternanza all'interno delle 24 ore di periodi brevi in cui ci si alimenta e periodi più lunghi durante i quali si rimane a digiuno permettono la ripresa del normale ritmo circadiano delle specie microbiche all'interno dell'intestino. La ripresa ed il persistere del ciclo dei microrganismi intestinali è dunque la possibile chiave di lettura per interpretare i risultati ottenuti con il TRF.

La dieta mima-digiuno è un programma dietetico basato su cicli di 5 giorni di alimentazione con una dieta ipocalorica a composizione in macronutrienti definita, da ripetere più volte all'anno. Studi preclinici hanno dimostrato che la dieta mima-digiuno è in grado di estendere la sopravvivenza e proteggere dallo sviluppo di patologie cronicodegenerative. I meccanismi sono anche in questo caso complessi, e ricalcano quelli descritti per a restrizione calorica. Considerato che la dieta mima-digiuno si basa su cicli della durata di 5 giorni, è evidente che anche la dieta nei periodi a cavallo dei cicli deve essere controllata. In particolare, la dieta da seguire si basa sulle indicazioni pertinenti la dieta mediterranea, con prevalenza di proteine da fonti vegetali, e limitato uso di latte e latticini. Nell'uomo, tenendo conto delle difficoltà sperimentali sopra descritte, è stato recentemente condotto e pubblicato uno studio clinico (8). Individui adulti sani sono stati sottoposti a cicli di dieta mima-digiuno e sono stati controllati marker surrogati di longevità. I risultati ottenuti dimostrano che 2 cicli di dieta mima-digiuno condotti a 2 mesi l'uno dall'altro migliorano significativamente, i.e., pressione arteriosa, frequenza cardiaca, metabolici (i.e., glucosio, profilo lipidico), metabolico (i.e., riduzione dei livelli di proteina C-Reattiva). Inoltre questi effetti benefici si protraggono per 3 mesi, cosa che suggerisce che nella pratica di tutti i giorni, la dieta mima-digiuno potrebbe essere seguita anche ogni 4-6 mesi.

Uno dei dati più interessanti ottenuti sia negli studi animali che in quelli clinici riguarda la possibilità da parte della dieta mima-digiuno di efficacemente stimolare la risposta immunitaria fisiologica, nonché di indurre la produzione di cellule staminali mesenchimali (8). Questi dati aprono la strada alla ricerca del ruolo della dieta mima-digiuno come adiuvante della terapia medica per il trattamento delle patologie cronicodegenerative.

Lo sviluppo di neoplasie è la conseguenza della incapacità del sistema immunitario dell'ospite di riconoscere e distruggere le cellule neoplastiche. Questo fenomeno dipende dalla capacità delle cellule tumorali di inibire la risposta immunitaria dell'ospite (immune evasion). Di conseguenza, la dieta mima-digiuno potrebbe restituire una efficace risposta immunitaria antitumorale e favorire la risposta alle terapie oncologiche. Risultati preliminari in modelli sperimentali sono incoraggianti così come isolati case report. È importante ricordare che anche il digiuno di breve durata (short-term fasting) è stato proposto come strategia per migliorare la risposta alle cure oncologiche e ridurre gli effetti collaterali e tossici della chemioterapia e della radioterapia. Il razionale per lo short-term fasting si basa sullo sfruttamento delle differenti caratteristiche metaboliche delle cellule normali e delle cellule neoplastiche. In presenza di una acuta riduzione della disponibilità di nutrienti, le cellule normali attivano un programma di sopravvivenza che comporta l'induzione di geni di protezione che consentono di sopravvivere al periodo di crisi nutrizionale. Al contrario, le cellule oncologiche non dispongono della possibilità di attivare programmi di protezione, ma mantengono la medesima espressione genica che favorisce la replicazione. Per tale motivo, al momento della infusione della chemioterapia, le cellule normali possiedono già un set enzimatico e metabolico che le consente di resistere meglio agli insulti tossici della chemioterapia. Al contrario, le cellule neoplastiche sono rimaste in modalità replicazione, rendendole sensibili alla terapia oncologica. La conseguenza è una ridotta tossicità e maggiore risposta clinica. Tali effetti sono stati ampiamente dimostrati

in modelli preclinici, mentre l'evidenza da studi clinici prospettici, randomizzati e controllati ancora manca, in quanto sono disponibili finora molti case report. È probabile che la mancanza ancora di trial clinici potrebbe dipendere anche dalla preoccupazione di esporre il paziente oncologico a brevi periodi di digiuno (i.e., 3 giorni, il giorno prima della chemioterapia, il giorno della chemioterapia ed il giorno dopo la chemioterapia) o di dieta mima-digiuno (i.e., 5 giorni), in quanto il paziente oncologico è nutrizionalmente fragile. In effetti, gli studi clinici in corso prevedono l'utilizzo del digiuno breve e della dieta mima-digiuno solo in pazienti normonutriti. Inoltre va sottolineato come gli effetti metabolici ed immunitari della dieta mima-digiuno e del digiuno breve dipendono anche dalla efficace ed adeguata ripresa della alimentazione al termine dello stress calorico. Sarebbe pertanto impreciso considerare il digiuno breve e a dieta mima-digiuno come strategie che basano la loro efficacia solo sullo stress calorico, in quanto la rialimentazione ha almeno lo stesso peso nell'ottenere i risultati attesi.

Come precedentemente accennato, la dieta mima-digiuno determina un aumento delle cellule staminali mesenchimali. È pertanto stato ipotizzato che questa strategia dietetica possa contribuire a rigenerare i tessuti e gli organi danneggiati dall'invecchiamento o dalle patologie croniche, in quanto le cellule staminali mesenchimali potrebbero distribuirsi nei tessuti danneggiati (homing) e contribuire alla loro riparazione. Studi sperimentali condotti su modelli di malattie croniche a patogenesi prevalentemente immunitarie hanno dimostrato che la dieta mima-digiuno è in grado di migliorare i sintomi in un modello di sclerosi sistemica e in un modello sperimentale di diabete mellito tipo I. Sulla base di questi interessanti risultati preclinici, sono ora in corso studi di fattibilità e di sicurezza in pazienti con insufficienza renale cronica, con malattie autoimmunitarie e con enfisema polmonare. Qualora questi studi pilota si dimostrassero efficaci, si aprirebbe una importante possibilità per migliorare non solo la prevenzione delle malattie cronicodegenerative, ma anche la loro gestione.

Conclusioni

L'invecchiamento progressivo della popolazione ha determinato un progressivo cambio del quadro generale delle malattie che affliggono l'umanità. Dalle malattie infettive, stiamo ora passando, soprattutto nei paesi a stile di vita occidentale, alla preponderanza delle malattie cronicodegenerative con il loro impatto sul grado di disabilità della popolazione anziana e sui costi sanitari. L'implementazione di strategie per favorire l'invecchiamento di successo è pertanto divenuta una priorità. Le strategie basate sulla modulazione della qualità, quantità e distribuzione della alimentazione (i.e., restrizione calorica, TRF, dieta mima-digiuno, etc.) potrebbero rappresentare una opportunità sicura, efficace ed economica per contribuire, insieme all'aumento della attività fisica della popolazione generale, a migliorare la qualità dell'invecchiamento.

Bibliografia

1. Kimokoti RW, Millen BE. Nutrition for the Prevention of Chronic Diseases. *Med Clin North Am.* 2016;100:1185-1198.
2. Misra A, Tandon N, Ebrahim S, Sattar N, Alam D, Shrivastava U, Narayan KM, Jafar TH. Diabetes, cardiovascular disease, and chronic

- kidney disease in South Asia: current status and future directions. *BMJ*. 2017;357:1420.
3. Pan H, Finkel T. Key proteins and pathways that regulate lifespan. *J Biol Chem*. 2017;292:6452-6460.
 4. Ravussin E, et al. A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: feasibility and effects on predictors of health span and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;80:1097-1104.
 5. Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell*. 2015;161:106-118
 6. Chaix A, Zarrinpar A, Niu P, Panda S. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metab*. 2014;20:991-1005.
 7. Zarrinpar A, Chaix A, Yoosef S, Panda S. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of pattern of the gut microbiome. *Cell Metab*. 2014;20:1006-1017.
 8. Wei M, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaai8700.

