Stanowisko Sekcji Dietetyki Medycznej POLSPEN dotyczące stosowania postu przerywanego w profilaktyce i leczeniu zaburzeń metabolicznych

Position of the POLSPEN Section of Medical Dietetics on intermittent fasting in prevention and treatment of metabolic disorders

Jolanta Dardzińska[1], Sylwia Małgorzewicz[1], Dariusz Włodarek[2], Dorota Szostak-Węgierek[3]

[1]Katedra Żywienia Klinicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny
[2]Katedra Dietetyki, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego
[3]Zakład Dietetyki Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr.
Dorota Szostak-Węgierek
ul. Erazma Ciołka 27
01–445 Warszawa
+48 608 675 995
e-mail: dorota.szostak-wegierek@wum.edu.pl

Postępy Żywienia Klinicznego
2024, tom 19, 123–132
DOI: 10.5603/pżk.101352
ISSN 1896–3706
e-ISSN 2956–9249
Copyright © 2024 Via Medica

STRESZCZENIE

Problem otyłości stale narasta. Wobec braku dostępnych i skutecznych rozwiązań, wielu pacjentów zwraca się ku niestandardowym formom terapii nadmiaru masy ciała. W ostatniej dekadzie znacznie wzrosło zainteresowanie stosowaniem tzw. postów przerywanych (IF, *intermittent fasting*) jako alternatywy dla ciągłej restrykcji kalorycznej. W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego skuteczności stosowania IF w leczeniu otyłości i towarzyszących jej zaburzeń metabolicznych. Dotychczasowe badania wykazały, że posty przerywane mogą być alternatywą dla klasycznej diety redukcyjnej, jednak nie ma wystarczających dowodów, że jego stosowanie wiąże się z większymi korzyściami zdrowotnymi. Przy podejmowaniu decyzji o stosowaniu tych reżimów dietetycznych należy wziąć pod uwagę ryzyko ewentualnych związanych z nimi zagrożeń.

Słowa kluczowe: post przerywany, otyłość, cukrzyca typu 2, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, stan zapalny, przeciwwskazania

ABSTRACT

The problem of obesity is growing. As there is scarce of effective methods of treatment many patients reach for non-standard therapies. In the recent decade there is an increased interest in intermittent fasting (IF) as an alternative to continuous caloric restriction. The authors performed the review of the literature concerning effectiveness of IF in the treatment of obesity and concomitant metabolic disorders. The research performed until now showed that IF may be an alternative to classic caloric restriction, however there is no sufficient evidence that its use result in the greater health benefits. In the decision to its use also risk of eventual threats should be taken into account.

Key words: intermittent fasting, obesity, type 2 diabetes, dyslipidaemia, arterial hypertension, inflammation, conraindications

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

WSTĘP

Problem otyłości stale narasta [1, 2]. Wobec braku dostępnych i skutecznych rozwiązań, wielu pacjentów zwraca się ku niestandardowym formom terapii nadmiaru masy ciała.

W ostatniej dekadzie znacznie wzrosło zainteresowanie stosowaniem tzw. postów przerywanych (IF, *intermittent fasting*) jako alternatywy dla ciągłej restrykcji kalorycznej.

DEFINICJA I MODELE POSTU PRZERYWANEGO, ZAŁOŻENIA, ZWIĄZEK Z RYTMEM DOBOWYM

Stosowanie postu przerywanego może mieć uzasadnienie ewolucyjne. Inaczej niż w czasach obecnych, nasi przodkowie nie spożywali codziennie kilku obfitych, dość regularnych posiłków oraz dodatkowych przekąsek w czasie długiego siedzącego czasu pracy. Musieli aktywnie poszukiwać żywności, która zwykle miała niską gęstość odżywczą. Z punktu widzenia ewolucyjnego organizmy naszych przodków musiały więc być dostosowane do przetrwania wielu godzin, a nawet dni, bez przyjmowania pokarmu [3]. Obserwacja współczesnego sposobu żywienia długowiecznych mieszkańców japońskiej wyspy Okinawa ujawniła, że istotną cechą ich stylu życia jest unikanie przejadania się i regularne przerwy pomiędzy posiłkami, wynikające z podtrzymywania aktywności fizycznej i społecznej [4, 5].

Post (*fasting*) możemy zdefiniować jako dobrowolne powstrzymywanie się od niektórych lub wszystkich pokarmów i napojów z powodów terapeutycznych, duchowych lub politycznych [6]. Post może przyjmować formę restrykcji dietetycznych, rozumianych jako stałe powstrzymywanie się na przykład od słodyczy lub mięsa. Inne formy postu to ciągła restrykcja kalorii (CR, *caloric restriction*) albo post przerywany (IF). Istotą IF jest okresowe powstrzymywanie się od spożywania wszystkich pokarmów z wyjątkiem wody. Należy podkreślić, że IF nie musi zakładać ograniczenia ilości kalorii spożywanych w czasie przeznaczonym na posiłki. Obserwacje osób przestrzegających zasad Ramadanu (zakorzenionej w kulturze islamu formy postu okresowego) potwierdzają, że IF może, choć nie musi, prowadzić do ograniczenia dziennej ilości spożywanych kalorii [7]. Natomiast terapeutyczny cel postu przerywanego implikuje, że skład spożywanych posiłków jest zgodny z zasadami zdrowego odżywiania.

Z toczących się od kilkudziesięciu lat badań na modelach doświadczalnych (drożdże *Saccharomyces*, nicienie, muszka owocówka, ale także myszy, szczury i ssaki naczelne) wynika, że restrykcja kalorii prowadzi do wydłużenia życia. Efekt jest różny u poszczególnych gatunków i może wynosić do +45% u szczurów, ale tylko +27% u myszy [8]. Wraz z redukcją spożywanych kalorii u zwierząt obserwowano także zmniejszanie się ryzyka wielu chorób przewlekłych, w tym schorzeń układu sercowo-naczyniowego rozwijających się na podłożu miażdżycowym, a także cukrzycy, nowotworów, niewydolności nerek oraz chorób neurodegeneracyjnych [9, 10]. Należy podkreślić, że badania przedkliniczne ujawniły korzyści zdrowotne postu przerywanego, także przy braku jednoczesnej restrykcji kalorii, a następstwa IF mogą być niezależne od wpływu postu na masę ciała [11, 12]. Te obiecujące wyniki przyczyniły się do rozpoczęcia prospektywnych badań nad wpływem restrykcji kalorii i postu na ludzki metabolizm [13, 14]. W badaniu CALERIE 2 (*Comprehensive Assessment of Long-Term Effects of Reducing Intake of Energy*) obserwowano przez 2 lata osoby nieotyłe i wykazano, że zmniejszenie dziennego spożycia kalorii o 12% obniżyło ryzyko sercowo-naczyniowe i zredukowało poziomy innych czynników związanych ze starzeniem bez negatywnego wpływu na zdrowie psychiczne [15]. W wielu badaniach oceniano także działanie postu przerywanego [16–20]. Najczęściej badane u ludzi modele IF przedstawiono w **tabeli 1**.

Podobnie jak na modelach zwierzęcych, w badaniach tych wykazano, że różne modele postu przerywanego hamowały rozwój otyłości, insulinooporności, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego i stanu zapalnego. Również u ludzi post przerywany wydaje się przynosić korzyści zdrowotne w większym stopniu niż można by to przypisać samej redukcji w spożyciu kalorii czy zmniejszeniu masy ciała [21, 22]. Należy jednak podkreślić, że nie wszystkie badania nad modelami postu przerywanego dowiodły wspomnianych już korzyści metabolicznych. Okazało się, że przyjmowanie pokarmu w drugiej połowie dnia lub nocą może wręcz pogarszać kontrolę glikemii i poziom lipidów [23–25]. Obserwacje te wskazują na potencjalne znaczenie synchronizacji modelu postu przerywanego z rytmem okołodobowym, czyli tzw. wewnętrznym zegarem biologicznym [21, 26, 27]. Rytm ten jest generowany przez ośrodek nadrzędny w jądrze nadskrzyżowaniowym podwzgórza przede wszystkim pod wpływem światła dziennego [28]. Neurony jądra nadskrzyżowaniowego wykazują również ekspresję receptorów takich hormonów obwodowych jak insulina, grelina i leptyna [29–31]. Istotną częścią zegara są także oscylatory obwodowe obecne m.in. w wątrobie

Tabela 1. Modele postów przerywanych oceniane w literaturze naukowej

Model postu przerywanego	Cechy charakterystyczne
Post co drugi dzień (ADF, *alternate day fasting*)	Naprzemiennie: 1 dzień głodówki (zero kalorii)/1 dzień spożycia wg upodobania
Zmodyfikowany post co drugi dzień (ADMF, *alternate day modified fasting*)	Naprzemiennie: 1 dzień dieta o bardzo niskiej kaloryczności (np. 25% zapotrzebowania energetycznego)/1 dzień spożycia wg upodobania
Post przerywany w schemacie 2/5 (PF 2/5, *periodic fasting*)	2 dni w tygodniu brak spożycia lub dieta o bardzo niskiej kaloryczności/5 dni spożycia wg upodobania
Żywienie ograniczone czasem (TRF/TRE, *time restricted feeding/eating*)	Każdego dnia: spożycie wg upodobania w ramach tzw. okna żywieniowego trwającego 4–12 h oraz wydłużony do 12–20 h post nocny

i jelitach, które reagują na pory spożywanych posiłków. Rytm okołodobowy może istotnie wpływać na metabolizm spożywanych składników pokarmowych [32]. Wiadomo na przykład, że wzrost wydzielania melatoniny przed snem może hamować uwalnianie insuliny z komórek β trzustki [33]. W konsekwencji posiłek późnowieczorny może prowadzić do wyższej glikemii poposiłkowej niż taki sam spożyty rano [34–37]. Również efekt termiczny pokarmu u ludzi jest wyższy rano niż wieczorem [38–40]. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że desynchronizacja rytmu okołodobowego, na przykład poprzez karmienie nocą, może zagrażać zdrowiu [41, 42]. Liczne i wiarygodne dane wskazują także, że praca zmianowa i nocne jedzenie zwiększają ryzyko otyłości, cukrzycy, chorób układu krążenia i nowotworów [43–48].

Ciekawym modelem obserwacyjnym w badaniach nad znaczeniem synchronizacji modelu postu przerywanego z rytmem okołodobowym są osoby przestrzegające postu od wschodu do zachodu słońca podczas Ramadanu, miesiąca świętego dla muzułmanów. Post ten nie wymaga od wiernych ograniczeń energetycznych. Najczęstszą praktyką jest wtedy spożywanie jednego dużego posiłku po zachodzie słońca i drugiego lżejszego przed świtem. W zależności od miejsca zamieszkania post w dzień może trwać od 11 do 22 godzin. Istnieją doniesienia o niekorzystnym wpływie takiej praktyki na chronobiologię [49, 50].

Podsumowując, większość badań wykazuje, że różne modele postu przerywanego hamują rozwój otyłości, insulinooporności, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego i stanu zapalnego. Wyniki badań sugerują, że czas przyjmowania pokarmu jest ważnym wyznacznikiem zdrowia ludzkiego i ryzyka chorób. Istnieją przesłanki, że nasz organizm jest zoptymalizowany pod kątem przyjmowania posiłków w dzień, być może najlepiej w pierwszej połowie dnia. Długoterminowe korzyści metaboliczne związane z jedzeniem lub niejedzeniem śniadania — czyli przedłużeniem nocnego postu aż do obiadu/lunchu — są nadal przedmiotem badań [51, 52] i zainteresowania opinii publicznej. W niniejszym dokumencie podjęto próbę podsumowania aktualnych danych na temat wpływu postu przerywanego na metabolizm u ludzi.

FIZJOLOGIA GŁODZENIA

Zaspokojenie potrzeb energetycznych jest nadrzędną potrzebą organizmu, a składnikami pokarmowymi wykorzystywanymi w tym celu są węglowodany, tłuszcze i białka. Ewolucyjna przeszłość gatunku ludzkiego była związana z występowaniem okresów głodzenia. Dlatego też krytyczne dla przetrwania było zaadaptowanie się do okresowego niedoboru pożywienia. Dostosowanie to pozwoliło na wykorzystanie zgromadzonych w organizmie węglowodanów, tłuszczu oraz białek dla pokrycia potrzeb energetycznych organizmu, co wiąże się z wystąpieniem drastycznych zmian w metabolizmie. Z kolei post jest praktyką polegającą na dobrowolnym ograniczeniu lub zaprzestaniu przyjmowanych pokarmów przez dowolny okres, w którym zmiany metaboliczne są podobne do występujących w głodzeniu, choć ich nasilenie zależy od jego restrykcyjności i czasu trwania.

Metabolizm węglowodanów, tłuszczu i białek w trakcie głodzenia/postu ulega zmianie w miarę ich pogłębiania się. Glukoza obecna we krwi w warunkach prawidłowych zapewnia pokrycie potrzeb energetycznych tkanek i narządów. Podczas głodzenia/postu utrzymanie jej poziomu we krwi zależy początkowo od zapasów glikogenu w wątrobie i mięśniach szkieletowych. Początkowo głodzenie wpływa najbardziej bezpośrednio na funkcję trzustki. W wyniku zmniejszenia glikemii na początku głodzenia, dochodzi do zwiększenia uwalniania glukagonu przez komórki alfa oraz zahamowania wydzielania insuliny przez komórki beta wysp Langerhansa, co prowadzi do zmniejszenia proporcji insuliny do glukagonu we krwi. Większe stężenie glukagonu mobilizuje pozyskiwanie glukozy ze zgromadzonych w organizmie zapasów glikogenu w procesie glikogenolizy. Większość glikogenu jest magazynowana w wątrobie i to te zapasy glukozy w organizmie odgrywają największą rolę w utrzymaniu poziomu glukozy we krwi podczas pierwszych 24 godzin od zaprzestania spożywania pokarmu. Glukagon wpływa również na uwalnianie glukozy z glikogenu w mięśniach szkieletowych, ale ma to mniejsze znacznie, ponieważ zawierają one małe ilości tego wielocukru. Po dwóch, trzech dniach głodzenia glikogenoliza ustaje, a ilość glukozy zaczyna być niewystarczająca do prawidłowego przebiegu oksydacji tłuszczów oraz zaspokojenia potrzeb poszczególnych narządów i tkanek [53–55]. Następstwem tego są drastyczne zmiany w metabolizmie, prowadzące do wykorzystania zgromadzonych w tkance tłuszczowej zapasów triglicerydów. Triglicerydy są rozkładane na wolne kwasy tłuszczowe i glicerol, które w wątrobie są przekształcane w ciała ketonowe (acetylooctan, 3-hydroksymaślan i aceton) i glukozę. Głównym związkiem ketonowym produkowanym w matriksie mitochondriów wątroby w wyniku ketogenezy jest acetylooctan, podczas gdy we krwi głównie występuje 3-hydroksymaślan [56]. Przekształcanie kwasu acetylooctowego w pozostałe związki ketonowe pojawia się w następstwie jego zwiększonego wytwarzania. W normalnych warunkach kwas ten ma małe znaczenie i jest metabolizowany przez wiele tkanek, chociażby przez tkankę mięśniową prążkowaną szkieletową lub sercową. Ponieważ wyczerpanie zapasów glikogenu w trakcie trwania głodówki/postu prowadzi do zmniejszenia jego roli w zapewnianiu pokrycia potrzeb energetycznych, związki ketonowe zaczynają odgrywać dominującą rolę w metabolizmie energetycznym. Są dystrybuowane i ponownie przekształcane w acetylo-CoA w tkankach wymagających energii. W warunkach fizjologicznych stężenie związków ketonowych we krwi jest bardzo małe (<0,3 mmol/l) w porównaniu do stężenia glukozy (ok. 4 mmol/l). Gdy związki ketonowe osiągają stężenia wynoszące ponad 4 mmol/l, zaczynają być wykorzystywane jako źródło energii również przez ośrodkowy układ nerwowy. U osób niemających zaburzeń w metabolizmie glukozy, stężenie związków

ketonowych osiąga maksymalnie wartość 8 mmol/l, a pH krwi nie ulega obniżeniu (pH = 7,4) [57]. Ketozę tę, będącą następstwem głodzenia/postu, w której stężenie insuliny i glukozy zmniejsza się, a glukagonu zwiększa tak, aby możliwe było utrzymanie prawidłowego stężenia glukozy we krwi, Hans Krebs określił jako„ketozę fizjologiczną" [58].

W trakcie głodzenia glikemia, pomimo że ulega zmniejszeniu, pozostaje na poziomie fizjologicznym. Dzieje się tak dzięki wykorzystaniu do produkcji glukozy aminokwasów glikogennych oraz uwolnionego z triglicerydów glicerolu. Należy zaznaczyć, że przejście na metabolizm lipidów pozwala na oszczędzanie białka podczas głodzenia. Jednak w bardziej ekstremalnych wersjach poszczenia/przedłużającego się głodzenia jego wykorzystanie z mięśni szkieletowych jako składnika energetycznego zwiększa się, prowadząc do znacznego zmniejszenia ich masy [55, 56].

Zmniejszenie masy ciała podczas głodu jest nieuniknione i jest konsekwencją pierwszej i drugiej zasady termodynamiki. Zjawisko to jest efektem sumarycznych zmian masy w poszczególnych tkankach i narządach organizmu. Ponadto węglowodany, tłuszcz i białko mają odmienną gęstość energetyczną oraz są zgromadzone w różnej ilości w poszczególnych narządach, co wpływa nie tylko na szybkość zmian w masie ciała osoby głodującej/poszczącej, ale i na zmiany masy poszczególnych narządów. Biorąc pod uwagę stosunkowo wysokie koszty metaboliczne utrzymania tkanek o wysokim wskaźniku rotacji, budujących żołądek i jelita, w organizmie w pierwszej kolejności dochodzi do zmniejsza masy tkanek w obrębie tych narządów, w celu zmniejszenia zapotrzebowania energetycznego podczas głodu. Natomiast masa wątroby i tkanki tłuszczowej może ulegać wolniejszej redukcji, choć również dużej, co wynika z mobilizacji zawartych w zapasowych składników energetycznych (węglowodanów i tłuszczu). Z kolei zmniejszenie masy mięśni, które są główną rezerwą białka podczas głodzenia, zależy od ich zaangażowania w lokomocję, co oznacza, że w pierwszej kolejności zanikają mięśnie w mniejszym stopniu biorące w niej udział. Inne narządy, takie jak serce, mózg, nerki i gonady, mogą nie ulegać mierzalnej redukcji masy bezwzględnej podczas głodzenia, a nawet mogą zwiększać masę względną, co sugeruje, że narządy te są preferencyjnie oszczędzane przed procesami katabolicznymi lub przynajmniej proces ten przebiega w nich wolniej niż w innych tkankach i narządach [59]. Niestety, informacje na temat specyficznych mechanizmów fizjologicznych, które leżą u podstaw różnic w szybkości katabolizmu obserwowanego w różnych narządach i tkankach podczas głodzenia są skąpe i pochodzą głownie z badań na zwierzętach.

WPŁYW IF NA REDUKCJĘ MASY CIAŁA I METABOLIZM PACJENTA Z OTYŁOŚCIĄ

W ciągu ostatnich lat ukazało się kilka systematycznych przeglądów na temat wpływu IF na masę ciała u dorosłych pacjentów z otyłością lub nadwagą [60–67]. Autorzy tych analiz zgodnie zalecają ostrożność w interpretacji uzyskanych wyników z uwagi na niską jakość dowodów. Większość analizowanych badań bowiem obejmuje tylko 12 tygodni obserwacji, niektóre 26 tygodni, a tylko pojedyncze trwały 12 miesięcy [68]. Po drugie, objęły one ograniczoną liczbę uczestników (większość doniesień dotyczy grup od 10 do 60 osób, a w najliczniejszym włączono 244 osoby) [69]. Ponadto, porównanie i wnioskowanie utrudniają rozbieżności w protokołach badań. Oceniano różne modele postu przerywanego; w niektórych badaniach stosowano kontrolę jakościową diety i/lub dodatkową restrykcję kalorii, natomiast w innych zakładano dowolność spożycia zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym. Autorzy poszczególnych analiz stosowali różne kryteria włączenia w porównywanych badaniach.

Redukcja masy ciała

Badania wykazały, że w porównaniu do braku interwencji (spożycie bez ograniczeń czasowych i ilościowych) zastosowanie IF prowadzi do istotnej utraty masy ciała, ale efekt ten jest niewielki (około 3–4 kg) [60–62]. Dowiedziono także, że wszystkie modele postu przerywanego prowadzą do porównywalnej utraty masy ciała, jak w przypadku zastosowaniu ciągłej restrykcji kalorii [60, 61, 63, 65]. Tylko jedna metaanaliza randomizowanych badań (obejmująca osiem badań z zastosowaniem postu przerywanego w schemacie 5:2 i trzy badania z ADF; wszystkie z czasem obserwacji do 2–3 miesięcy) wskazała na większą utratę masy ciała w porównaniu do ciągłej CR. Niestety różnicy tej nie potwierdzono w badaniach z czasem obserwacji dłuższym niż 12 tygodni [70].

Należy podkreślić, że zastosowanie IF bez restrykcji kalorii (czyli spożycie ograniczone czasowo, ale nie ilościowo i jakościowo) także prowadziło do redukcji masy ciała porównywalnej z uzyskaną przez ciągłą CR [62]. Natomiast w przeglądzie 13 badań porównujących IF z CR zaplanowanych jako interwencje izokaloryczne, tzn. z dopasowaną w obu ramionach ilością kalorii, nie dowiedziono wyższości postu przerywanego nad ciągłą restrykcją kalorii w redukcji masy ciała [67]. Wyniki te przeczą tzw. obiegowym przekonaniom, że IF, redukując insulinemię, może doprowadzić do zwiększonego wydatku energetycznego. Należy dodać, że w badaniach z zastosowaniem komór metabolicznych oceniających całkowity wydatek energetyczny wykazano podobny spadek masy ciała po zastosowaniu diet z różną proporcją makroskładników, ale tą samą podażą kalorii [71, 72].

W niektórych przeglądach autorzy podjęli próbę ustalenia wielkości efektu redukcji masy ciała przy zastosowaniu postu przerywanego. W każdym z 27 badań analizowanych przez Welton i wsp. [62] IF doprowadził do utraty masy ciała, ale efekt ten był zróżnicowany i wynosił od 0,8% do 13% w porównaniu do wagi sprzed interwencji. Średnią redukcję masy ciała autorzy oszacowali na ~4,3% w porównaniu do wyjściowej. Autorzy podkreślili, że utrata masy ciała zaobserwowana w analizowanych przez nich badaniach była niezależna od zmian, jakie nastąpiły w ilości przyjmowa-

nych kalorii. Varaday i wsp. [65] podjęli próbę oceny wpływu różnych modeli postu przerywanego na stopień redukcji masy ciała. Nie była to jednak analiza badań bezpośrednio porównujących różne modele postu przerywanego. Autorzy wyliczyli, że zarówno ADF/ADMF (6 badań wziętych po uwagę), jak i post przerywany 5:2 (7 badań) prowadziły w ciągu 8–12 tygodni do podobnej utraty masy ciała, która wynosiła 4–8%. Natomiast w badaniach z TRE (spożycie ograniczone od 4 do 8 godzin w ciągu doby; analizowano 9 badań) było to tylko 3–4%. Niestety w badaniach z dłuższą obserwacją (od 24 do 52 tygodni) nie odnotowano większej redukcji masy ciała niż w badaniach krótkoterminowych. Autorzy zauważyli, że w żadnym z dziewięciu branych pod uwagę badań z TRE nie uzyskano redukcji masy ciała większej niż 5%, a taką uznaje się w za klinicznie istotną, czyli redukującą ryzyko rozwoju cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych, czy nowotworów [73].

W dwóch opublikowanych w ostatnim czasie metaanalizach badań RCT (*randomized controlled trial*) wykazano, że stosowanie IF nie było związane z istotnie większą redukcją masy ciała w żadnym punkcie czasowym w porównaniu z CR [74, 75]. Jednak w metaanalizie przeprowadzonej przez Ma i wsp. [76], która objęła 16 badań RCT (w sumie 1228 uczestników), wykazano, że ADF wiązał się z większą redukcją obwodu pasa niż post przerywany 5:2 i CR, podczas gdy post 5:2 bardziej efektywnie obniżał BMI niż CR. ADF znamiennie bardziej obniżył masę ciała w porównaniu z CR i spowodował większe zmniejszenie obwodu pasa w porównaniu z CR, dietą 5:2 i TRE. Autorzy wnioskują, że ADF może być metodą z wyboru w postępowaniu mającym na celu redukcję masy ciała. Sprawa ta jednak wymaga dalszych badań.

Wpływ na metabolizm i skład ciała

Badania z zastosowaniem IF, w tym również TRE, sugerują inne niż tylko redukcja masy ciała korzyści metaboliczne IF [77–79]. IF poprzez redukcję masy ciała i w konsekwencji zmniejszenie oporności na insulinę wpływa na gospodarkę węglowodanową i lipidową [80], co będzie omówione w kolejnych rozdziałach.

Uzyskane korzyści metaboliczne mogą wynikać między innymi z korzystnego wpływu postu przerywanego na skład ciała. Kwestia ta była dotąd mało poruszana w przeglądach systematycznych, niemniej niektórzy autorzy badań długoterminowych wykazali większą skuteczność IF w zmniejszaniu obwodu talii w porównaniu do CR [61, 63, 67].

Kolejną bardzo istotną kwestią jest wpływ IF na beztłuszczową masę ciała. Wiadomo, że CR powoduje proporcjonalny do utraty masy ciała spadek również beztłuszczowej masy ciała i takie same wyniki uzyskano w większości badań stosujących ADF, post w schemacie 5:2 i TRE [65]. Nie ma zatem dotychczas dowodów, że post przerywany sprzyja większej utracie tkanki tłuszczowej i oszczędza masę beztłuszczową w porównaniu do ciągłej restrykcji kalorii. Pewne obawy może budzić fakt, że niektórzy autorzy obserwowali większą utratę masy beztłuszczowej po zastosowaniu TRE w porównaniu do grupy kontrolnej [81]. Nie jest także jasne, czy dołączenie wysiłku fizycznego do postu przerywanego mogłoby zmniejszyć stopień utraty beztłuszczowej masy ciała.

Podsumowując należy stwierdzić, że niewielka ilość długoterminowych badań utrudnia skonstruowanie zaleceń w zakresie stosowania IF. Różne modele postu przerywanego prowadzą do porównywalnej utraty masy ciała jak w przypadku zastosowaniu ciągłej restrykcji kalorii.

WPŁYW IF NA GOSPODARKĘ WĘGLOWODANOWĄ I LIPIDOWĄ

Wpływ postu przerywanego na gospodarkę węglowodanową i lipidową pozostaje niejasny. Ten typ diety jest wysoce niejednorodny co do zaleceń i obejmuje różne wzorce, takie jak naprzemiennie następujące dni postu (niespożywanie pożywienia w dni postu) i dni spożywania posiłków, naprzemienne stosowanie racji pokarmowej, w której ograniczenie podaży energii nie przekracza 25% zapotrzebowania, ograniczony czasowo post w ciągu doby (ograniczenie spożycia pokarmu o określonych porach dnia) i okresowy post w ciągu tygodnia (na jeden do dwóch w tygodniu). Jak można się spodziewać, prowadzi to do różnej metabolicznej odpowiedzi organizmu.

Sutton i wsp. [78] zaobserwowali u mężczyzn ze stanami przedcukrzycowymi, że dieta trwająca 5 tygodni ze spożyciem pokarmu ograniczonym do 6 godzin w ciągu doby znacznie poprawiła wrażliwość na insulinę. Furmli i wsp. [82] opisali trzy przypadki pacjentów stosujących post przerywany, u których zaobserwowano zmniejszenie oporności na insulinę, przy jednoczesnym znacznym zmniejszeniu masy ciała, obwodu talii i stężenia HbA1c w surowicy. Natomiast Alghamdi i wsp. [83] przeanalizowali wpływ IF podczas ramadanu na metabolizm glukozy u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i stwierdzili, że stężenie HbA1c w surowicy zwiększyło się o 0,11% po miesiącu trwania postu. Z kolei Harvie i wsp. [18, 77] stwierdzili, że trzy miesiące stosowania postu przerywanego znacznie zmniejszyło stężenie w surowicy cholesterolu ogółem, triglicerydów (TG) i lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu glukozy i lipidów. Z kolei w badaniu RCT [78], którego celem była ocena wpływu IF na różne markery zdrowia, bez czynnika zakłócającego w postaci redukcji masy ciała, u mężczyzn ze stanem przedcukrzycowym, IF spowodował zmniejszanie średniego i szczytowego stężenie insuliny, a także redukcję poziomu insuliny na czczo. Stężenie insuliny w surowicy i wskaźnik HOMA-IR uległy znacznemu zmniejszeniu po interwencji, co sugeruje poprawę wrażliwości na insulinę. Jeśli chodzi o profile lipidowe, badanie to nie wykazało znaczącego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego (TC) lub cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL-c). Jednak w grupie IF zaobserwowano spadek stężenia triglicerydów (TG). W 12-tygodniowym RCT przeprowadzonym przez Obermayera i wsp. [84] z udziałem 46 osób z cukrzycą

typu 2 leczoną insuliną uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy IF (n = 20) lub grupy kontrolnej (n = 24). Grupa IF praktykowała post przez 3 nienastępujące po sobie dni w tygodniu, spożywając tylko 25% zalecanego spożycia kalorii. Wykazano, że po okresie 12 tygodni stężenia HbA1c uległy poprawie, zmniejszyła się masa ciała i możliwe było zmniejszenie całkowitej dobowej dawki insuliny.

Yuan i wsp. [85] przeprowadzili metaanalizę 10 badań dotyczących wpływu postu przerywanego na metabolizm węglowodanów i lipidów oraz wrażliwość na insulinę u osób z zespołem metabolicznym. Stosowanie postu przerywanego wpłynęło w przypadku metabolizmu glukozy na zmniejszanie jej stężenia na czczo o 0,15 mmol/l, zmniejszenie stężenia HbA1c o 0,08, stężenia insuliny w surowicy o 13,25 mU/L, a wskaźnika HOMA-IR o 0,31. Analiza wpływu na gospodarkę lipidową wykazała zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego o 0,32 mmol/l, cholesterolu LDL o 0,22 mmol/l, a TG o 0,04 mmol/ (95% CIs: –0,15; –0,07). Ponadto stwierdzono zmniejszenie masy ciała i obwodu brzucha. Autorzy wnioskowali zatem, że post przerywany wywiera korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową i lipidową u osób z zespołem metabolicznym oraz poprawia wrażliwość na działanie insuliny. Również metaanaliza wykonana przez Pureza i wsp. [86] wykazała istotny wpływ IF na zmniejszenie stężenie glukozy na czczo oraz wskaźnika HOMA-IR, podczas gdy nie wykazano wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL oraz HDL u osób dorosłych z nadwagą. Zwracają uwagę wyniki opublikowanych w ostatnim czasie metaanaliz badań RCT, w których wykazano, że stosowanie IF nie było związane z istotnie większą poprawą parametrów metabolicznych w porównaniu z CR [74, 75].

Mechanizm, dzięki któremu IF powoduje korzystne efekty, pozostaje niejasny. Sugeruje się, że dzieje się tak nie tylko poprzez zmniejszenie podaży kalorii, ale także poprzez dostosowanie do rytmu okołodobowego. Wcześniejsze dane sugerują, że zakłócenie rytmu okołodobowego jest związane z rozwojem chorób metabolicznych i że ludzie (a także inne organizmy) ewoluowali, aby zoptymalizować procesy fizjologiczne poprzez dostosowanie się do endogennego zegara okołodobowego [10]. Jednak warto zaznaczyć, że IF związany z ramadanem nie jest zgodny z rytmem okołodobowym, ponieważ post występuje w godzinach dziennych. Zatem kwestia ta pozostaje otwarta.

WPŁYW IF NA CIŚNIENIE KRWI

Stosowanie postów przerywanych może wiązać się z obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi [87]. Badania na ludziach wykazały, że dotyczy to zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego. W badaniu przeprowadzonym na mężczyznach ze stanem przedcukrzycowym po 5 tygodniach stosowania IF polegającej na codziennym 18-godzinnym powstrzymywaniu się od spożywania pokarmów obniżenie skurczowego ciśnienia wyniosło średnio 11 ± 4 mmHg, a rozkurczowego 10 ± 4 mmHg [89]. Podobne wyniki uzyskali Toledo i wsp. w badaniu, w którym wzięło udział 1422 uczestników [90]. Obserwację tę potwierdziły również inne, mniejsze badania [88, 90, 91], jednak nie we wszystkich uzyskane wyniki były statystycznie istotne [18, 92].

Obniżający wpływ IF na ciśnienie krwi można tłumaczyć zwiększeniem aktywności układu parasympatycznego poprzez zwiększone wydzielanie neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) oraz zmniejszeniem aktywności układu sympatycznego poprzez nasilenie wydalania norepinefryny przez nerki, a ponadto zwiększeniem wrażliwości na peptyd natriuretyczny oraz insulinę [93]. Należy jednak podkreślić, że dotychczas nie udało się wykazać czy obserwowane przy stosowaniu IF korzystne zmiany są spowodowane wzorem przyjmowania pokarmów cechującym posty przerywane, czy raczej są wynikiem redukcji masy ciała, której ten model żywienia sprzyja. Ten problem wymaga dalszych badań.

WPŁYW IF NA PROCES ZAPALNY

Wyniki badań wykazały, że posty przerywane mogą mieć łagodzący wpływ na proces zapalny, co ma znaczenie w profilaktyce chorób rozwijających się na tle miażdżycy. Wykazywano ich korzystny wpływ na stężenie w surowicy IL-6, homocysteiny i CRP. Ponadto obserwowano, że stosowanie tego rodzaju diety zwiększa stężenie adiponektyny, a obniża leptyny i rezystyny, co hamuje adhezję monocytów do komórek śródbłonka naczyniowego, aktywność makrofagów i agregację płytek krwi, a w konsekwencji zapobiega tworzeniu płytki miażdżycowej [93].

Post przerywany wydaje się łagodzić towarzyszące otyłości przewlekłe zapalenie w tkance tłuszczowej [91]. Jednak, w przeciwieństwie do typowej diety redukcyjnej, przejściowo podnosi markery infiltracji tkanki tłuszczowej i mięśniowej przez makrofagi, co prawdopodobnie jest spowodowane nasiloną lipolizą w tkance tłuszczowej [94]. Jednak wydaje się, że redukcja masy ciała przy zastosowaniu IF ma silniejszy korzystny wpływ na proces zapalny niż typowa dieta redukcyjna. Sugerują to wyniki badania, w którym u 28 mężczyzn z otyłością zastosowano redukcyjną interwencję dietetyczną trwającą 12 tygodni, w której porównano efekty postu przerywanego z typową dietą redukcyjną. Stężenie cytokin prozapalnych obniżyło się znamiennie tylko w grupie stosującej IF. Różnice między badanymi grupami były statystycznie istotne, na korzyść grupy stosującej post przerywany [95].

Szczególną uwagę zwracają wyniki metaanalizy opublikowanej w 2020 roku, która wykazała, że u osób z nadmierną masą ciała diety redukcyjne o wzorze IF trwające co najmniej 8 tygodni są bardziej efektywne niż typowe diety redukcyjne w obniżaniu stężenie w surowicy CRP. Jednak takiej różnicy nie stwierdzono w przypadku stężenia w surowicy IL-6 i TNF-α [96].

POTENCJALNE RYZYKO ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM IF, SKUTKI UBOCZNE I PRZECIWWSKAZANIA

Pomimo potencjalnych korzyści płynących ze stosowania IF, trzeba mieć na uwadze również możliwe zdarzenia niepożądane i zagrożenia. Do opisywanych skutków ubocznych, które mogą się pojawić podczas stosowania postów przerywanych należą: osłabienie, bóle głowy, stany przedomdleniowe, zaburzenia koncentracji, zmiany nastroju, uczucie złości, uczucie zimna, zaparcie, nieprzyjemny zapach z ust i nadmierne zainteresowanie jedzeniem [97]. Ponadto długie przerwy między posiłkami, trwające ponad 14 godzin, mogą sprzyjać tworzeniu się kamieni w pęcherzyku żółciowym [87]. Istnieje także obawa, że IF może zaburzać odporność organizmu i zwiększać podatność na infekcje [87]. Dodatkowo nadmierne restrykcje kaloryczne mogą powodować zaburzenia regulacji hormonalnej, co może skutkować zaburzeniami cyklu miesiączkowego u kobiet i obniżeniem stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn. U osób starszych IF może wiązać się z nasilonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, arytmii i udaru mózgu. Wahania glikemii mogą prowadzić do zaburzeń równowagi, upadków i złamań [93].

Postów przerywanych nie należy stosować u dzieci, kobiet ciężarnych i karmiących, u osób wykonujących ciężką pracę fizyczną, u osób z zaburzeniami hormonalnymi, a także w przypadku zaburzeń odżywiania oraz u osób z BMI poniżej 18,5 kg/m^2. Ponadto należy zachować dużą ostrożność w przypadku chorych na cukrzycę typu 2, szczególnie w przypadku stosowania leków hipoglikemicznych, a także u osób z reaktywną hipoglikemią. Należy także mieć na uwadze nasilone ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej u osób stosujących IF, zwłaszcza w przypadku niedostosowania dawki insuliny [93, 97].

Warto w tym miejscu wspomnieć, że według rekomendacji koreańskich towarzystw naukowych należy wstrzymać się od stosowania IF w leczeniu nadwagi i otyłości z powodu braku długotrwałych badań, a także niespójnych wyników badań dotychczas przeprowadzonych. U osób z cukrzycą typu 2 zdecydowanie zaleca się nie stosować IF ze względu na brak wystarczających danych dotyczących korzyści i zagrożeń wynikających ze stosowania postów przerywanych, a także ze względu na ryzyko hipoglikemii [98].

WNIOSKI

Posty przerywane mogą być alternatywą dla klasycznej diety redukcyjnej, jednak nie ma wystarczających dowodów, że jego stosowanie wiąże się z większymi korzyściami zdrowotnymi. Przy podejmowaniu decyzji o stosowaniu tych reżimów dietetycznych należy wziąć pod uwagę ryzyko ewentualnych związanych z nimi zagrożeń.

Informacje o artykule

Wkład autorski: Wszyscy autorzy mieli wkład w prace związane z przeglądem piśmiennictwa i pisanie manuskryptu

Finansowanie: Brak

Podziękowania: Nie dotyczy

Konflikt interesów: Brak konfliktu interesów

PIŚMIENNICTWO

1. WHO EUROPEAN REGIONAL OBESITY REPORT 2022. https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738.
2. Global Burden of Disease. Obesity. https://www.healthdata.org/search?-search_api_fulltext=obesity.
3. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. N Engl J Med. 2019; 381(26): 2541–2551, doi: 10.1056/NEJMra1905136, indexed in Pubmed: 31881139.
4. Dorling JL, Martin CK, Redman LM. Calorie restriction for enhanced longevity: The role of novel dietary strategies in the present obesogenic environment. Ageing Res Rev. 2020; 64: 101038, doi: 10.1016/j.arr.2020.101038, indexed in Pubmed: 32109603.
5. Redman LM, Ravussin E. Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes. Antioxid Redox Signal. 2011; 14(2): 275–287, doi: 10.1089/ars.2010.3253, indexed in Pubmed: 20518700.
6. Attinà A, Leggeri C, Paroni R, et al. Fasting: How to Guide. Nutrients. 2021; 13(5), doi: 10.3390/nu13051570, indexed in Pubmed: 34067055.
7. Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS, et al. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? Am J Med. 2020; 133(8): 901–907, doi: 10.1016/j.amjmed.2020.03.030, indexed in Pubmed: 32330491.
8. Swindell WR. Dietary restriction in rats and mice: a meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lifespan. Ageing Res Rev. 2012; 11(2): 254–270, doi: 10.1016/j.arr.2011.12.006, indexed in Pubmed: 22210149.
9. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. Science. 2010; 328(5976): 321–326, doi: 10.1126/science.1172539, indexed in Pubmed: 20395504.
10. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, et al. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. J Acad Nutr Diet. 2015; 115(8): 1203–1212, doi: 10.1016/j.jand.2015.02.018, indexed in Pubmed: 25857868.
11. Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS, et al. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? Am J Med. 2020; 133(8): 901–907, doi: 10.1016/j.amjmed.2020.03.030, indexed in Pubmed: 32330491.
12. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. N Engl J Med. 2019; 381(26): 2541–2551, doi: 10.1056/NEJMra1905136, indexed in Pubmed: 31881139.
13. Walford RL, Mock D, Verdery R, et al. Calorie restriction in biosphere 2: alterations in physiologic, hematologic, hormonal, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002; 57(6): B211–B224, doi: 10.1093/gerona/57.6.b211, indexed in Pubmed: 12023257.
14. Ravussin E, Redman LM, Rochon J, et al. CALERIE Study Group. 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; 70(9): 1097–1104, doi: 10.1093/gerona/glv057, indexed in Pubmed: 26187233.
15. Dorling JL, van Vliet S, Huffman KM, et al. CALERIE Study Group. Effects of caloric restriction on human physiological, psychological, and behavioral outcomes: highlights from CALERIE phase 2. Nutr Rev. 2021; 79(1): 98–113, doi: 10.1093/nutrit/nuaa085, indexed in Pubmed: 32940695.
16. Halberg N, Henriksen M, Söderhamn N, et al. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. J Appl Physiol (1985). 2005; 99(6): 2128–2136, doi: 10.1152/japplphysiol.00683.2005, indexed in Pubmed: 16051710.
17. Gjedsted J, Gormsen LC, Nielsen S, et al. Effects of a 3-day fast on regional lipid and glucose metabolism in human skeletal muscle and adipose tissue. Acta Physiol (Oxf). 2007; 191(3): 205–216, doi: 10.1111/j.1748-1716.2007.01740.x, indexed in Pubmed: 17784905.

18. Donnelly LS, Shaw RL, Pegington M, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. Int J Obes (Lond). 2011; 35(5): 714–727, doi: 10.1038/ijo.2010.171, indexed in Pubmed: 20921964.
19. Klempel MC, Kroeger CM, Bhutani S, et al. Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. Nutr J. 2012; 11: 98, doi: 10.1186/1475-2891-11-98, indexed in Pubmed: 23171320.
20. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet. Metabolism. 2013; 62(1): 137–143, doi: 10.1016/j.metabol.2012.07.002, indexed in Pubmed: 22889512.
21. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. Annu Rev Nutr . 2017; 21(37): 371–393, doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064634, indexed in Pubmed: 28715993.
22. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, et al. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. Nat Rev Endocrinol. 2022; 18(5): 309–321, doi: 10.1038/s41574-022-00638-x, indexed in Pubmed: 35194176.
23. Carlson O, Martin B, Stote KS, et al. Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. Metabolism. 2007; 56(12): 1729–1734, doi: 10.1016/j.metabol.2007.07.018, indexed in Pubmed: 17998028.
24. Stote KS, Baer DJ, Spears K, et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. Am J Clin Nutr. 2007; 85(4): 981–988, doi: 10.1093/ajcn/85.4.981, indexed in Pubmed: 17413096.
25. Tinsley GM, Forsse JS, Butler NK, et al. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. Eur J Sport Sci. 2017; 17(2): 200–207, doi: 10.1080/17461391.2016.1223173, indexed in Pubmed: 27550719.
26. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. Cell Metab. 2016; 23(6): 1048–1059, doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.001, indexed in Pubmed: 27304506.
27. Paoli A, Tinsley G, Bianco A, et al. The Influence of Meal Frequency and Timing on Health in Humans: The Role of Fasting. Nutrients. 2019; 11(4), doi: 10.3390/nu11040719, indexed in Pubmed: 30925707.
28. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. Annu Rev Neurosci. 2012; 35: 445–462, doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128, indexed in Pubmed: 22483041.
29. Unger J, McNeill TH, Moxley RT, et al. Distribution of insulin receptor-like immunoreactivity in the rat forebrain. Neuroscience. 1989; 31(1): 143–157, doi: 10.1016/0306-4522(89)90036-5, indexed in Pubmed: 2771055.
30. Zigman JM, Jones JE, Lee CE, et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. J Comp Neurol. 2006; 494(3): 528–548, doi: 10.1002/cne.20823, indexed in Pubmed: 16320257.
31. Håkansson ML, Brown H, Ghilardi N, et al. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. J Neurosci. 1998; 18(1): 559–572, doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-01-00559.1998, indexed in Pubmed: 9412531.
32. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, et al. Circadian clock control of endocrine factors. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10(8): 466–475, doi: 10.1038/nrendo.2014.78, indexed in Pubmed: 24863387.
33. Stenvers DJ, Scheer FA, Schrauwen P, et al. Circadian clocks and insulin resistance. Nat Rev Endocrinol. 2019; 15(2): 75–89, doi: 10.1038/s41574-018-0122-1, indexed in Pubmed: 30531917.
34. Gibbs M, Harrington D, Starkey S, et al. Diurnal postprandial responses to low and high glycaemic index mixed meals. Clin Nutr. 2014; 33(5): 889–894, doi: 10.1016/j.clnu.2013.09.018, indexed in Pubmed: 24135087.
35. Morgan L, Hampton S, Gibbs M, et al. Circadian aspects of postprandial metabolism. Chronobiol Int. 2003; 20(5): 795–808, doi: 10.1081/cbi-120024218, indexed in Pubmed: 14535354.
36. Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. Diabetes. 2012; 61(11): 2691–2700, doi: 10.2337/db11-1478, indexed in Pubmed: 22751690.
37. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. J Clin Invest. 1988; 81(2): 442–448, doi: 10.1172/JCI113339, indexed in Pubmed: 3276730.
38. Romon M, Edme JL, Boulenguez C, et al. Circadian variation of diet-induced thermogenesis. Am J Clin Nutr. 1993; 57(4): 476–480, doi: 10.1093/ajcn/57.4.476, indexed in Pubmed: 8460600.
39. Bo S, Fadda M, Castiglione A, et al. Is the timing of caloric intake associated with variation in diet-induced thermogenesis and in the metabolic pattern? A randomized cross-over study. Int J Obes (Lond). 2015; 39(12): 1689–1695, doi: 10.1038/ijo.2015.138, indexed in Pubmed: 26219416.
40. Fukuda Y, Morita T. Effects of the light-dark cycle on diurnal rhythms of diet-induced thermogenesis in humans. Chronobiol Int. 2017; 34(10): 1465–1472, doi: 10.1080/07420528.2017.1362422, indexed in Pubmed: 28960097.
41. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(11): 4453–4458, doi: 10.1073/pnas.0808180106, indexed in Pubmed: 19255424.
42. Challet E. Circadian clocks, food intake, and metabolism. Prog Mol Biol Transl Sci. 2013; 119: 105–135, doi: 10.1016/B978-0-12-396971-2.00005-1, indexed in Pubmed: 23899596.
43. Harvie MN, Howell T. Could Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Reduce Rates of Cancer in Obese, Overweight, and Normal-Weight Subjects? A Summary of Evidence. Adv Nutr. 2016; 7(4): 690–705, doi: 10.3945/an.115.011767, indexed in Pubmed: 27422504.
44. Savvidis C, Koutsilieris M. Circadian rhythm disruption in cancer biology. Mol Med. 2012; 18(1): 1249–1260, doi: 10.2119/molmed.2012.00077, indexed in Pubmed: 22811066.
45. Stevens RG, Blask DE, Brainard GC, et al. Meeting report: the role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases. Environ Health Perspect. 2007; 115(9): 1357–1362, doi: 10.1289/ehp.10200, indexed in Pubmed: 17805428.
46. Stevens RG, Rea MS. Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. Cancer Causes Control. 2001; 12(3): 279–287, doi: 10.1023/a:1011237000609, indexed in Pubmed: 11405333.
47. Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. WHO International Agency For Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. Lancet Oncol. 2007; 8(12): 1065–1066, doi: 10.1016/S1470-2045(07)70373-X, indexed in Pubmed: 19271347.
48. Arble DM, Bass J, Behn CD, et al. Impact of Sleep and Circadian Disruption on Energy Balance and Diabetes: A Summary of Workshop Discussions. Sleep. 2015; 38(12): 1849–1860, doi: 10.5665/sleep.5226, indexed in Pubmed: 26564131.
49. Roky R, Houti I, Moussamih S, et al. Physiological and chronobiological changes during Ramadan intermittent fasting. Ann Nutr Metab. 2004; 48(4): 296–303, doi: 10.1159/000081076, indexed in Pubmed: 15452402.
50. Boukhris O, Hill DW, Ammar A, et al. Longer Nap Duration During Ramadan Observance Positively Impacts 5-m Shuttle Run Test Performance Performed in the Afternoon. Front Physiol. 2022; 13: 811435, doi: 10.3389/fphys.2022.811435, indexed in Pubmed: 35222079.
51. Chowdhury EA, Richardson JD, Holman GD, et al. The causal role of breakfast in energy balance and health: a randomized controlled trial in obese adults. Am J Clin Nutr. 2016; 103(3): 747–756, doi: 10.3945/ajcn.115.122044, indexed in Pubmed: 26864365.
52. Chowdhury EA, Richardson JD, Tsintzas K, et al. Effect of extended morning fasting upon ad libitum lunch intake and associated metabolic and hormonal responses in obese adults. Int J Obes (Lond). 2016; 40(2): 305–311, doi: 10.1038/ijo.2015.154, indexed in Pubmed: 26278005.
53. Liśkiewicz A, Jędrzejewska-Szypułka H, Lewin-Kowalik J. Characteristics of ketogenic diet and its therapeutic properties in central nervous system disorders. Ann. Acad. Med. Siles. 2012; 66(6): 66–76.
54. Steinhauser ML, Olenchock BA, O'Keefe J, et al. The circulating metabolome of human starvation. JCI Insight. 2018; 3(16), doi: 10.1172/jci.insight.121434, indexed in Pubmed: 30135314.
55. Sanvictores T, Casale J, Huecker MR. Physiology, Fasting. StatPearls Publishing 2023: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534877/.
56. Paoli A, Bianco A, Damiani E, et al. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. Biomed Res Int. 2014; 2014: 474296, doi: 10.1155/2014/474296, indexed in Pubmed: 25101284.
57. Włodarek D. Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). Nutrients. 2019; 11(1): 385–391, doi: 10.3390/nu11010169, indexed in Pubmed: 30650523.

58. Krebs HA. The regulation of the release of ketone bodies by the liver. Adv Enzyme Regul. 1966; 4: 339–354, doi: 10.1016/0065-2571(66)90027-6, indexed in Pubmed: 4865971.
59. McCue MD. Starvation physiology: reviewing the different strategies animals use to survive a common challenge. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2010; 156(1): 1–18, doi: 10.1016/j.cbpa.2010.01.002, indexed in Pubmed: 20060056.
60. Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. JBI Database System Rev Implement Rep. 2018; 16(2): 507–547, doi: 10.11124/JBISRIR-2016-003248, indexed in Pubmed: 29419624.
61. Allaf M, Elghazaly H, Mohamed OG, et al. Intermittent fasting for the prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 1(1): CD013496, doi: 10.1002/14651858.CD013496.pub2, indexed in Pubmed: 33512717.
62. Welton S, Minty R, O'Driscoll T, et al. Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. Can Fam Physician. 2020; 66(2): 117–125, indexed in Pubmed: 32060194.
63. Morales-Suarez-Varela M, Collado Sánchez E, Peraita-Costa I, et al. Intermittent Fasting and the Possible Benefits in Obesity, Diabetes, and Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. Nutrients. 2021; 13(9), doi: 10.3390/nu13093179, indexed in Pubmed: 34579056.
64. He S, Wang J, Zhang J, et al. Intermittent Versus Continuous Energy Restriction for Weight Loss and Metabolic Improvement: A Meta-Analysis and Systematic Review. Obesity (Silver Spring). 2021; 29(1): 108–115, doi: 10.1002/oby.23023, indexed in Pubmed: 34494373.
65. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, et al. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. Nat Rev Endocrinol. 2022; 18(5): 309–321, doi: 10.1038/s41574-022-00638-x, indexed in Pubmed: 35194176.
66. Wang J, Wang F, Chen H, et al. Comparison of the Effects of Intermittent Energy Restriction and Continuous Energy Restriction among Adults with Overweight or Obesity: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Nutrients. 2022; 14(11), doi: 10.3390/nu14112315, indexed in Pubmed: 35684119.
67. Ezzati A, Rosenkranz SK, Phelan J, et al. The Effects of Isocaloric Intermittent Fasting vs Daily Caloric Restriction on Weight Loss and Metabolic Risk Factors for Noncommunicable Chronic Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled or Comparative Trials. J Acad Nutr Diet. 2023; 123(2): 318–329.e1, doi: 10.1016/j.jand.2022.09.013, indexed in Pubmed: 36126910.
68. Wei X, Lin B, Huang Y, et al. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. N Engl J Med. 2022; 386(16): 1495–1504, doi: 10.1056/NEJMoa2114833, indexed in Pubmed: 35443107.
69. Headland ML, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared to continuous energy restriction on weight loss and weight maintenance after 12 months in healthy overweight or obese adults. Int J Obes (Lond). 2019; 43(10): 2028–2036, doi: 10.1038/s41366-018-0247-2, indexed in Pubmed: 30470804.
70. He S, Wang J, Zhang J, et al. Intermittent Versus Continuous Energy Restriction for Weight Loss and Metabolic Improvement: A Meta-Analysis and Systematic Review. Obesity (Silver Spring). 2021; 29(1): 108–115, doi: 10.1002/oby.23023, indexed in Pubmed: 34494373.
71. Coutinho SR, Halset EH, Gåsbakk S, et al. Compensatory mechanisms activated with intermittent energy restriction: A randomized control trial. Clin Nutr. 2018; 37(3): 815–823, doi: 10.1016/j.clnu.2017.04.002, indexed in Pubmed: 28446382.
72. Hall KD, Guo J. Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition. Gastroenterology. 2017; 152(7): 1718–1727.e3, doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.052, indexed in Pubmed: 28193517.
73. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Society. Reprint: 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. J Am Pharm Assoc (2003). 2013 [Epub ahead of print]; 129(25 Suppl 2): e3–S138, doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee, indexed in Pubmed: 24220598.
74. Silverii GA, Cresci B, Benvenuti F, et al. Effectiveness of intermittent fasting for weight loss in individuals with obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2023; 33(8): 1481–1489, doi: 10.1016/j.numecd.2023.05.005, indexed in Pubmed: 37248144.
75. Schroor MM, Joris PJ, Plat J, et al. Effects of Intermittent Energy Restriction Compared with Those of Continuous Energy Restriction on Body Composition and Cardiometabolic Risk Markers - A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in Adults. Adv Nutr. 2024; 15(1): 100130, doi: 10.1016/j.advnut.2023.10.003, indexed in Pubmed: 37827491.
76. Ma Y, Sun L, Mu Z. Network meta-analysis of three different forms of intermittent energy restrictions for overweight or obese adults. Int J Obes (Lond). 2024; 48(1): 55–64, doi: 10.1038/s41366-023-01416-z, indexed in Pubmed: 37980382.
77. Harvie M, Wright C, Pegington M, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. Br J Nutr. 2013; 110(8): 1534–1547, doi: 10.1017/S0007114513000792, indexed in Pubmed: 23591120.
78. Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. Cell Metab. 2018; 27(6): 1212–1221.e3, doi: 10.1016/j.cmet.2018.04.010, indexed in Pubmed: 29754952.
79. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. Obesity (Silver Spring). 2018; 26(2): 254–268, doi: 10.1002/oby.22065, indexed in Pubmed: 29086496.
80. Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent Fasting and Metabolic Health. Nutrients. 2022; 14(3), doi: 10.3390/nu14030631, indexed in Pubmed: 35276989.
81. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, et al. Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity: The TREAT Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2020; 180(11): 1491–1499, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4153, indexed in Pubmed: 32986097.
82. Furmli S, Elmasry R, Ramos M, et al. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. BMJ Case Reports. 2018; 2018: bcr-2017-221854, doi: 10.1136/bcr-2017-221854.
83. Alghamdi AS, Alghamdi KA, Jenkins RO, et al. Impact of Ramadan on Physical Activity and Sleeping Patterns in Individuals with Type 2 Diabetes: The First Study Using Fitbit Device. Diabetes Ther. 2020; 11(6): 1331–1346, doi: 10.1007/s13300-020-00825-x, indexed in Pubmed: 32367477.
84. Obermayer A, Tripolt NJ, Pferschy PN, et al. Efficacy and Safety of Intermittent Fasting in People With Insulin-Treated Type 2 Diabetes (INTERFAST-2)-A Randomized Controlled Trial. Diabetes Care. 2023; 46(2): 463–468, doi: 10.2337/dc22-1622, indexed in Pubmed: 36508320.
85. Yuan X, Wang J, Yang S, et al. Effect of Intermittent Fasting Diet on Glucose and Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose and Lipid Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Endocrinol. 2022; 2022: 6999907, doi: 10.1155/2022/6999907, indexed in Pubmed: 35371260.
86. Pureza IR, Macena Md, da Silva Junior AE, et al. Effect of early time-restricted feeding on the metabolic profile of adults with excess weight: A systematic review with meta-analysis. Clin Nutr. 2021; 40(4): 1788–1799, doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.031, indexed in Pubmed: 33139084.
87. Crupi AN, Haase J, Brandhorst S, et al. Periodic and Intermittent Fasting in Diabetes and Cardiovascular Disease. Curr Diab Rep. 2020; 20(12): 83, doi: 10.1007/s11892-020-01362-4, indexed in Pubmed: 33301104.
88. Erdem Y, Özkan G, Ulusoy Ş, et al. Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. The effect of intermittent fasting on blood pressure variability in patients with newly diagnosed hypertension or prehypertension. J Am Soc Hypertens. 2018; 12(1): 42–49, doi: 10.1016/j.jash.2017.11.008, indexed in Pubmed: 29275920.
89. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Bergouignan A, et al. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. PLoS One. 2019; 14(1): e0209353, doi: 10.1371/journal.pone.0209353, indexed in Pubmed: 30601864.
90. Eshghinia S, Mohammadzadeh F. The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women. J Diabetes Metab Disord. 2013; 12(1): 4, doi: 10.1186/2251-6581-12-4, indexed in Pubmed: 23497604.

91. Teng NI, Shahar S, Rajab NF, et al. Improvement of metabolic parameters in healthy older adult men following a fasting calorie restriction intervention. Aging Male. 2013; 16(4): 177–183, doi: 10.3109/13685538.2013.832191, indexed in Pubmed: 24044618.
92. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, et al. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. Obesity (Silver Spring). 2013; 21(7): 1370–1379, doi: 10.1002/oby.20353, indexed in Pubmed: 23408502.
93. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, et al. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders-An Overview. Nutrients. 2019; 11(3), doi: 10.3390/nu11030673, indexed in Pubmed: 30897855.
94. Liu Bo, Hutchison AT, Thompson CH, et al. Markers of adipose tissue inflammation are transiently elevated during intermittent fasting in women who are overweight or obese. Obes Res Clin Pract. 2019; 13(4): 408–415, doi: 10.1016/j.orcp.2019.07.001, indexed in Pubmed: 31302012.
95. Castela I, Rodrigues C, Ismael S, et al. Intermittent energy restriction ameliorates adipose tissue-associated inflammation in adults with obesity: A randomised controlled trial. Clin Nutr. 2022; 41(8): 1660–1666, doi: 10.1016/j.clnu.2022.06.021, indexed in Pubmed: 35772219.
96. Wang X, Yang Q, Liao Q, et al. Effects of intermittent fasting diets on plasma concentrations of inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition. 2020; 79-80: 110974, doi: 10.1016/j.nut.2020.110974, indexed in Pubmed: 32947129.
97. Lavallee CM, Bruno A, Ma C, et al. The Role of Intermittent Fasting in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Narrative Review. Nutrients. 2022; 14(21), doi: 10.3390/nu14214655, indexed in Pubmed: 36364915.
98. Choi JH, Cho YJ, Kim HJ, et al. Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Society for the Study of Obesity (KSSO), Committee of Clinical Practice Guidelines and Committee of Food and Nutrition, Korean Diabetes Association (KDA), Policy Committee of Korean Society of Hypertension (KSH), Policy Development Committee of National Academy of Medicine of Korea (NAMOK). Effect of Carbohydrate-Restricted Diets and Intermittent Fasting on Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension Management: Consensus Statement of the Korean Society for the Study of Obesity, Korean Diabetes Association, and Korean Society of Hypertension. Diabetes Metab J. 2022; 46(3): 355–376, doi: 10.4093/dmj.2022.0038, indexed in Pubmed: 35656560.