

# Włączenie przełącznika metabolicznego: Zrozumienie i stosowanie korzyści zdrowotnych płynących z postu

## Wstęp

Ciągle uważa się, że ograniczenie kalorii (**CR - Calorie restriction**), czyli zmniejszenie spożycia kalorii, bez złego odżywiania, powoduje zmniejszenie masy ciała i przedłuża zdrowe życie u różnych gatunków,(1) w tym zwierząt z rzędu ssaków naczelnych.(2) Badania przeprowadzone u ludzi z nadwagą wskazują, że krótkotrwałe CR (6 miesięcy) może znacznie poprawić kilka czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, insulino-wrażliwość i funkcje mitochondrialne.(3) Pojawia się coraz więcej dowodów z badań klinicznych na ludziach, że u osób dorosłych z nadwagą, CR może mieć kilka korzystnych efektów, poza utratą ciężaru ciała. Niestety, wyniki badań interwencyjnych nad otyłością w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat wskazują, że ogromna większość ludzi ma znaczne trudności z utrzymaniem codziennej diety CR przez długie okresy czasu.(4)

W ostatnich latach, post przerywany (**IF – intermitted fasting**) zyskał popularność jako alternatywa dla ciągłego CR i wykazuje dostarczanie podobnych korzyści pod względem utraty wagi i zdrowia kardiometabolicznego.(5-9) W przeciwieństwie do tradycyjnych paradygmatów ograniczeń kalorycznych, IF jest podejściem dietetycznym, które wymaga postu przez różne okresy czasu, zazwyczaj przez 12 godzin lub dłużej.(6, 10, 11) Na przykład, post zmienno-dniowy (**ADF – Alternate-Day Fasting**) jest formą IF, w której osoby na przemian nie spożywają kalorii w jeden dzień, a jedzą bez ograniczeń na następny.(8) Podobnie, post zmienno-dniowy zmodyfikowany (**ADMF**) jest formą IF, w której osoby na przemian konsumują małą ilość kalorii w jeden dzień (< 25 % zapotrzebowania na energię), oraz bez ograniczeń na następny dzień.(12) W tabeli 1 zdefiniowano różne terminy stosowane w celu opisanie różnych typów IF omawianych w tym przeglądzie.

Tabela 1

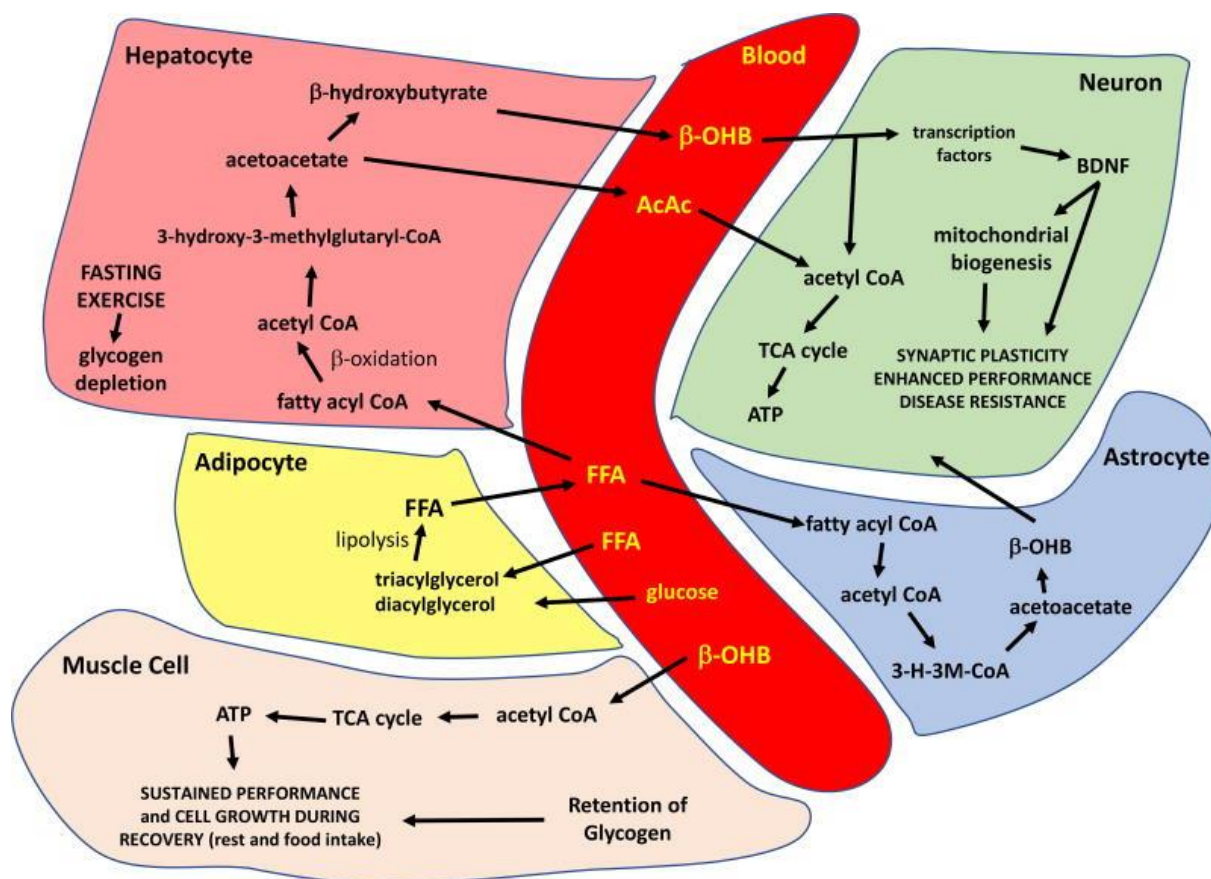
<b>Post przerywany - Intermittent Fasting (IF)</b>	Ten sposób odżywiania się obejmuje posty trwające przez różne okresy czasu, minimum przez 12 godzin lub dłużej.
<b>Ograniczenie kalorii - Calorie Restriction (CR)</b>	Ten sposób odżywiania się polega na ciągłym zmniejszaniu ilości spożywanych kalorii bez niedożywienia.
<b>Czasowo ograniczone żywienie - Time Restricted Feeding (TRF)</b>	Ten sposób odżywiania się polega na ograniczeniu spożycia pokarmu do określonych przedziałów czasowych w ciągu dnia, zazwyczaj od 8 do 12 godzin dziennie. Należy do typu IF.
<b>Post zmienno-dniowy - Alternate Day Fasting (ADF)</b>	Ten wzorzec jedzenia obejmuje naprzemienne dni postu oraz dni nieograniczonego jedzenia, nazywane również dniami „uczty”. Należy do typu IF.
<b>Post zmienno-dniowy zmodyfikowany - Alternate Day Modified Fasting (ADMF)</b>	Sposób identyczny jak wyżej, z tym, że w dni postu można spożywać do 500 kcal lub 20-25% zapotrzebowania na energię.
<b>Post okresowy - Periodic Fasting (PF)</b>	Polega na poszczeniu tylko przez jeden lub dwa dni w tygodniu, a w pozostałe jedzenie bez ograniczeń. Również należy do typu IF.

Wykazano, że nałożenie ograniczeń czasowych na żywienie ma szerokie skutki ogólnoustrojowe i wyzwała podobne szlaki biologiczne jak ograniczenie kalorii.(5) Na przykład wykazano, że schematy IF poprawiają czynniki ryzyka sercowo-metabolicznego (takie jak oporność na insulinę, dyslipidemię i cytokiny zapalne)(13) zmniejszają masę tłuszczu trzewnego(6) i powodują podobne poziomy utraty wagi jak ograniczenie kalorii.(8)

Oprócz skutków utraty wagi i poprawy metabolicznej opisano kilka innych korzystnych skutków terapeutycznego postu, w tym poprawę: profilu lipidowego(14) zapalenia kości i stawów,(15) gojenie zakrzepicy,(15) gojenie opornych owrzodzeń skóry, (16) oraz tolerancję na zabiegi chirurgiczne o charakterze planowym(17).

Jednym z kluczowych mechanizmów odpowiedzialnych za wiele z tych korzystnych efektów wydaje się być "włączenie" przełącznika metabolicznego. Ale co to jest ten przełącznik metaboliczny i jak jest włączany? Tutaj definiujemy przełącznik metaboliczny jako przejście preferencji organizmu od wykorzystania glukozy z glikogenolizy do wykorzystywania kwasów tłuszczowych i ketonów pochodzących z kwasów tłuszczowych. Powodem, dla którego używamy słowa "preferencji" jest to, że obecnie istnieje coraz więcej badań wskazujących, że ketony są preferowanym paliwem zarówno dla mózgu, jak i ciała w okresach postu i długotrwałych ćwiczeń. (18, 19) Istotne dla zarządzania wagą jest to, że, ten przełącznik reprezentuje przesunięcie z syntezy lipidów i przechowywania tłuszczu do wykorzystania tłuszczu w postaci wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) i ketonów pochodzących z kwasów tłuszczowych. Z tego powodu, wielu ekspertów zasugerowało, że różne rodzaje okresowego postu mogą mieć potencjał w leczeniu otyłości i związanych z nią zaburzeń metabolicznych, w tym zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2.(20)

Przełącznik metaboliczny występuje zazwyczaj w trzeciej fazie postu, kiedy to glikogen przechowywany w hepatocytach jest wyczerpany, a przyspieszona lipoliza tkanki tłuszczowej powoduje wzrost zawartości kwasów tłuszczowych i glicerolu(21) Przełączenie metaboliczne występuje zwykle między 12 a 36 godzinami po zaprzestaniu spożywania pokarmu w zależności od zawartości glikogenu w wątrobie na początku postu oraz od ilości wydatku energetycznego/ćwiczeń w czasie postu. Lipidy w tłuszczach (triacyloglicerol i diacyloglicerol) są następnie metabolizowane do wolnych kwasów tłuszczowych, które są uwalniane do krwi (rysunek 1). Jednocześnie, inne typy komórek mogą również rozpocząć generowanie ketonów, z czego astrocyty w mózgu są jednym z godnych uwagi przykładów. Wolne kwasy tłuszczowe są transportowane do hepatocytów, gdzie są metabolizowane przez  $\beta$ -oksydację w celu wytworzenia ketonów  $\beta$ -OHB i acetoctanu, co z kolei może wywołać biogenezę mitochondrialną(22). Skuteczna kontrola biogenezy mitochondrialnej staje się krytyczna dla utrzymania produkcji energii, zapobiegania endogenicznemu stresowi oksydacyjnemu oraz sprzyja zdrowemu starzeniu.



Rysunek 1

Podsumowanie głównych szlaków metabolicznych biorących udział w przemianach metabolicznych i odpowiedzi pobudzonych komórek na  $\beta$ -hydroksymaślan ketonu ( $\beta$ -OHB). Opis znajduje się w tekście. AcAc: acetoactan; ATP: adenozynotryfosforan; FFA: wolne kwasy tłuszczowe; TCA: kwas trikarboksylowy.

Ketony są transportowane w dużych ilościach do komórek o wysokiej aktywności metabolicznej (komórki mięśniowe i neurony), gdzie są metabolizowane do koenzymu acetylowego A, który następnie wchodzi w cykl kwasu trikarboksylowego (TCA) w celu wygenerowania ATP. Poprzez te procesy fizjologiczne, ketony służą jako źródło energii do podtrzymania funkcji mięśni i komórek mózgowych podczas postu i dłuższych okresów wysiłku fizycznego/ćwiczeń(21) Zatem, okazuje się, że kiedy przełącznik metaboliczny jest odwrócony, pierwotne źródło energii dla organizmu przesuwa się z glukozy do wolnych kwasów tłuszczowych pochodzących z lipolizy tkanki tłuszczowej oraz do ketonów, co służy zachowaniu mięśni. Na poparcie tego, utrzymanie czystej masy mięśniowej jest zwiększone po utracie wagi w wyniku okresowego postu w porównaniu do ciągłego ograniczenia kalorii u ludzi.(8) Dodatkowo, u myszy, spadek masy mięśniowej, który występuje podczas normalnego starzenia się, jest zablokowany poprzez ograniczony czas karmienia (TRF) z dodatkowym 40% ograniczeniem kalorycznym(23).

Istnieje kilka potencjalnych mechanizmów, przez które przejście do kwasów tłuszczowych i utleniania ketonów, w stosunku do utleniania glukozy, może służyć do zachowania masy mięśniowej. Komórki mięśniowe przechowują trójglicerydy w warstwach lipidów, zapewniając lokalne źródło kwasów tłuszczowych, które są wykorzystywane do  $\beta$ -oksydacji i wytwarzania ketonu w okresach przedłużonego postu i rozszerzonych ćwiczeń (patrz Nakamura i in., 2014 do przeglądu).(24) Regulator transkrypcji PPAR- $\alpha$  indukuje ekspresję genów, które pośredniczą w utlenianiu kwasów tłuszczowych w komórkach mięśniowych, a także reguluje biogenezę komórek mięśniowych

mitochondrialnych i metabolizm glukozy. Cele genu PPAR- $\alpha$ , które pośredniczą w zmianie preferencji paliwa w komórkach mięśniowych z glukozy na kwasy tłuszczowe podczas postu i ćwiczeń wytrzymałościowych, obejmują translokazę kwasów tłuszczowych CD36, białko wiążące kwasy tłuszczowe 3, białko rozprężania mitochondrialnego 3, PGC-1 $\alpha$ , dehydrogenazę kinazy pirogronowej 4 i skrzynkę widełkową O1A. Myszy z charakterystycznym dla komórek mięśniowych wybiciem genu PPAR- $\alpha$  wykazują zmniejszoną liczbę włókien oksydacyjnych w mięśniu piszczelowym(25) , natomiast nadmierna ekspresja PPAR- $\alpha$  powoduje zwiększoną liczbę włókien oksydacyjnych.(26) Myszy pozbawione PGC-1 $\alpha$  tylko w mięśniu szkieletowym nie tolerują wysiłku fizycznego, a ich komórki mięśniowe nie wykazują funkcjonalnej adaptacji do wysiłku fizycznego.(27) Pojawiające się dowody sugerują zatem krytyczną rolę szlaków metabolicznych związanych z przełączeniem, zarówno w ostrych adaptacjach funkcjonalnych w wyzwaniach bioenergetycznych, jak i w długotrwałym wzroście mięśni i wydolności wytrzymałościowej, które powstają w wyniku przerywanego włączania przełącznika metabolicznego.

W oparciu o wyniki opisane powyżej, wielu ekspertów zaproponowało, że okresowy post może poprawić kompozycję ciała u osób z nadwagą, jednak wpływ tego podejścia żywieniowego na masę ciała i skład ciała u ludzi nie jest obecnie dobrze zrozumiany. W tym dokumencie, opisano ewolucyjne podstawy optymalnej funkcji mózgu i ciała w stanie postu i doświadczenia historycznego z postu u ludzi. Następnie opisano przegląd skutków różnych rodzajów postu okresowego na wynikach badań komórkowych, systemowych i przedklinicznych.

W końcowej sekcji, dokonujemy przeglądu wyników badań klinicznych na ludziach, w których badano wpływ schematów IF na zmiany w składzie ciała, zdrowie kardio-metaboliczne i wyniki wydajnościowe u ludzi.

### **Perspektywa ewolucyjna**

Wiele dzikich zwierząt regularnie doświadcza dłuższych okresów z niewielką ilością pokarmu lub bez niego. Na przykład stada wilków żyjących w Północnych Górach Skalistych Stanów Zjednoczonych zwykle zabijają ofiary, takie jak jelenie, łosie czy żubry tylko raz na jeden lub dwa tygodnie. Ich sukces zależy od tego, czy ich mózgi i ciała funkcjonują na wysokim poziomie, dzięki czemu mogą pracować ze swoimi kompanami stada w celu "sformułowania" i realizacji strategii chwytania i zabijania zwierząt drapieżnych(28) Aby przetrwać w takich środowiskach, zwierzęta muszą posiadać zdolność do szybkiego przejścia z metabolizmu lipidogenezy (magazynowania tłuszczu) do mobilizacji tłuszczu w celu uzyskania energii poprzez utlenianie kwasów tłuszczowych. Ta elastyczność metaboliczna umożliwia jednostkom magazynowanie energii w postaci lipidów w magazynach tłuszczu, gdy dostępna jest żywność, a następnie osiąganie wysokich wydajności w dłuższych okresach, gdy żywność nie jest dostępna(29) W związku z tym, te jednostki, których mózg i ciało funkcjonowały optymalnie w warunkach braku żywności lub niedoboru miały dodatkową przewagę w przeżywalności.

Wiedza na temat wczesnej ewolucji człowieka oraz dane z ostatnich badań społeczeństw myśliwych-zbieraczy sugerują, że ludzie ewoluowali w środowiskach, w których doświadczały oni okresowo wydłużonych przedziałów czasu z niewielką ilością żywności lub bez niej.(30, 31) Rzeczywiście, można rozsądnie przypuszczać, że nadrzędne zdolności poznawcze ludzi rozwinęły się w miarę dostosowywania się, co umożliwiło wynalezienie narzędzi i metod polowań, udomowienia zwierząt, rolnictwa, przechowywania i przetwarzania żywności(32) Jednakże według naszej wiedzy nie przeprowadzono badań, w których zmierzono poziomy ketonu w osoczu, ani też nie określono częstotliwości i czasu trwania zmian metabolicznych u współczesnych myśliwych-zbieraczy.

## **Post u ludzi: Perspektywa historyczna**

Z historycznego punktu widzenia post jest stosowany zarówno jako praktyka religijna, jak i medyczna od tysięcy lat. Post dla celów medycznych sugerowano od czasów starożytnych lekarzy chińskich, greckich i rzymskich(33) Przez tysiąclecia wielu z nich zalecało poszczenie z powodów medycznych. Na przykład Benjamin Franklin powiedział: " Najlepszym ze wszystkich leków jest odpoczynek i post"(34) Podobnie Mark Twain napisał: "Trochę głodu może naprawdę zrobić więcej dla przeciętnego chorego człowieka, niż mogą najlepsze leki i najlepsi lekarzy. Nie chodzi mi o ograniczoną dietę; mam na myśli całkowite wstrzymanie się od jedzenia przez jeden lub dwa dni"(35).

Wstępne badania naukowe przeprowadzone w 1914 r. wykorzystywały post do leczenia zarówno cukrzycy typu 1, jak i typu 2.(36),(37) Następnie liczne badania sugerowały post jako leczenie cukrzycy typu 2. Genuth(38) opisał przypadek kobiety z ciężką otyłością, u której po czterech tygodniach postu ustąpiła cukrzyca; znacząco tolerancja glukozy pozostała prawidłowa przez ponad rok po odzyskaniu utraconej wagi. Jackson i wsp.(39) stwierdzili poprawę tolerancji glukozy po 17-99 dniach postu, a poprawa w metabolizmie glukozy i insuliny nie była związana z utratą wagi podczas postu lub odzyskaniem wagi po poście. Kilka dodatkowych badań wykazało poprawę wrażliwości na insulinę i tolerancji na glukozę u osób z cukrzycą bezpośrednio po poście(40) (41-46)

Te potencjalne korzyści należy jednak porównać z potencjalnymi zagrożeniami, ponieważ w literaturze medycznej pojawiły się liczne niepożądane skutki "postu terapeutycznego". Należą do nich: nudności i wymioty,(47) obrzęk,(48) łysienie i neuropatia ruchowa,(14) hiperurykemia i nefropatia moczanowa,(49) nieregularne miesiączki,(49) nieprawidłowe testy czynności wątroby i zmniejszona gęstość kości,(17) niedobór tiaminy i encefalopatia Wernicke'a,(50, 51) i łagodna kwasica metaboliczna.(52) Ponadto zgłoszono kilka zgonów podczas postu terapeutycznego lub bezpośrednio po nim, w tym kwasicę mlekową, niedrożność jelita cienkiego, niewydolność nerek i zaburzenia rytmu serca.(53)

Opisane powyżej niepożądane zdarzenia wystąpiły tylko podczas lub po przedłużonych postach trwających kilka tygodni lub dłużej i nie zostały zgłoszone w próbach krótszych lub częstszych postów, takich jak dieta "5:2", która polega na spożywaniu nie więcej niż 500 kalorii przez dwa dni w tygodniu (7) diety ADF lub diety IF.(8, 54) Tak więc, chociaż post terapeutyczny był popularny już w latach 50-tych i 60-tych,(21) potencjalna dotkliwość niepożądanych zdarzeń po poście terapeutycznym ograniczyła jego zastosowanie w medycynie tradycyjnej i doprowadziła do rozwoju postów oszczędnych pod względem białka, które są nadal stosowane do dziś. Dopiero w ciągu ostatniej dekady zainteresowanie naukowców korzyściami płynącymi z krótkoterminowych metod poszczenia, takich jak IF lub ADF, u ludzi powróciło, częściowo ze względu na pozytywne wyniki uzyskane dzięki IF w modelach zwierzęcych (opisanych poniżej).

## **Adaptacyjne reakcje komórkowe i molekularne na post w modelach zwierzęcych**

Trzy schematy IF, które zostały najdokładniej zbadane u myszy laboratoryjnych i szczurów to ADF, TRF (8 - 12 godzinne okno żywieniowe każdego dnia) i bardzo niskokaloryczna dieta trzy kolejne dni/tydzień (4:3 IF). Ponadto, zawieramy przykłady badań IF, w których szczury lub myszy były utrzymywane codziennie na 30-40% CR, ponieważ zazwyczaj zużywają cały ich dzienny przydział żywności w ciągu 3 - 6 godzin okna czasowego od otrzymania go, a tym samym poszczą przez co

najmniej 18 godzin/dzień.(55, 56) Obserwowana redukcja tkanki tłuszczowej i podniesienie poziomu ketonów u tych myszy silnie wskazuje, że metaboliczny przełącznik zachodzi u zwierząt przy 30-40% CR.(57, 58)

Wczesne badania wykazały, że jeżeli szczury są utrzymywane na ADF począwszy od 10 miesiąca życia, ich średnia długość życia jest zwiększona o 30% w porównaniu do szczurów ściółkowatych karmionych ad libitum [i1].(59) Szczury ADF utrzymywały niższą masę ciała i, gdy są zapewnione w klatce kółka do biegania, utrzymywały wysoki poziom codziennego biegu w porównaniu ze szczurami kontrolnymi karmionymi ad libitum. Według naszej wiedzy, podobne badania dotyczące długości życia nie zostały przeprowadzone na gryzoniach na diecie TRF lub 4:3 IF. Wszystkie trzy schematy IF jednak powodują wzrost poziomu ketonów, według ilości i na okres czasu, które są określone przez schemat IF, wskazując, że przełącznik metaboliczny jest włączany sporadycznie.(60, 61) W tej sekcji, porównujemy i kontrastujemy wyniki analiz próbek krwi i tkanek dla różnych rodzajów organów myszy lub szczurów utrzymywanych na jednym z tych schematów IF w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi karmionymi ad libitum.

*[i1] - ad libitum – wg. uznania. Znaczy to, że zwierzęta jadły ile chciały i kiedy chciały.*

### **Krążące biomarkery**

W porównaniu do zwierząt karmionych ad libitum, szczury lub myszy utrzymywane na ADF i/lub IF wykazują obniżony poziom glukozy w osoczu, insuliny i leptyny oraz podwyższony poziom ketonów i adiponektyny, które są najbardziej widoczne w dni postu. (60, 62-64)

Myszy karmione dietą o wysokiej zawartości tłuszczu ad libitum wykazują otyłość, podwyższony poziom glukozy w osoczu, insuliny i leptyny oraz upośledzoną tolerancję glukozy; TRF w większości przypadków normalizuje te niekorzystne skutki diety o wysokiej zawartości tłuszczu.(61, 65) W porównaniu z myszami karmionymi ad libitum, myszy na diecie 4:3 IF wykazują również obniżenie poziomu glukozy w osoczu oraz podwyższenie poziomu ketonów, które są najbardziej widoczne pod koniec okresu postu.(66) Co ciekawe, poziomy insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) są zmniejszone pod koniec trzydniowego okresu postu u myszy na diecie 4:3(66), podczas gdy IGF-1 nie został zmniejszony, a nawet zwiększony, u myszy na diecie ADF.(60) W badaniu diety 4:3 IF zwierzęta straciły na wadze w okresie IF, podczas gdy w badaniu ADF myszy nie straciły na wadze. Obniżone poziomy IGF-1 mogą wynikać z długoterminowego ujemnego bilansu energetycznego u zwierząt na diecie 4:3, podczas gdy podniesienie poziomów IGF-1 u myszy na ADF może pośredniczyć w utrzymaniu chudej masy ciała.

### **Wątroba**

Podczas pierwszych kilku godzin pozbawienia żywności i do wyczerpania zapasów glikogenu wątrobowego, glikogenoliza w hepatocytach generuje glukozę dla tkanek pozawątrobowych.(21) Najdokładniejsze badania reakcji molekularnych i biochemicznych komórek wątrobowych na IF są te z myszy na TRF karmionych albo normalną albo wysokotłuszczową dietą.(61, 65) Wczesne badania TRF miały na celu zrozumienie, w jaki sposób czas przyjmowania pokarmu wpływa na rytm okołodobowy.(67, 68) TRF (4 godzinny okres karmienia każdego dnia) znormalizował rytm okołodobowy, ulepszył regulacje stężenia glukozy i zmniejszył przyrost masy ciała u myszy(68) Podobnie, post 16h przy 8h oknie żywieniowym, zapobiegł otyłości wywołanej wysoką zawartością

tłuszczu u myszy(65) obniżył poziom glukozy, zwiększył poziom insuliny i wrażliwość na insulinę w modelu szczurów cukrzycy typu I.(69)

U myszy karmionych dietą wysokotłuszczową TRF normalizuje ekspresję genów biorących udział w metabolizmie kwasów tłuszczowych (Fasn),  $\beta$ -oksydacji (Ppary) i obrony przeciwutleniającej (Sod1) w wątrobie.(61) TRF akcentuje rytmy dobowe w ekspresji wielu różnych genów w komórkach wątroby, w tym kodujących Per2, Bmal1 i Cry1. TRF całkowicie zapobiega również niekorzystnemu wpływowi diety wysokotłuszczowej na rytm cyklu fosforylacji CREB (cykliczny element odpowiedzi AMP - białko wiążące), czynnika transkrypcyjnego, który odgrywa kluczową rolę w glukoneogenezie podczas postu.(61) TRF całkowicie zapobiega również gromadzeniu się lipidów w wątrobie, które występują u myszy utrzymywanych w diecie wysokotłuszczowej.(61) Ponadto wiele markerów stanu zapalnego (TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-1 $\beta$ ) jest redukowanych w wątrobach myszy na TRF, a analizy metabolomiczne wskazują na liczne zmiany w metabolizmie wątroby (palmitynian, oleinian i palmitoleinian), cząsteczki szlaku bioenergetycznego (glukoza-6-fosforan, cytrynian i ophthalmat), a zredukowany poziom glutationu - ważnego antyoksydant, spowodowany dietą wysokotłuszczową, jest odwracany przez TRF.(61) Jednakże dieta IF nie zawsze skutkowała poprawą wskaźników zdrowotnych. Na przykład, w porównaniu z młodymi szczurami karmionymi dietą wysokotłuszczową ad libitum, te, które karmione są tą samą dietą tylko przez trzy godziny dziennie przez pięć tygodni, wykazywały zwiększoną insulinooporność pomimo zmniejszenia ilości tkanki tłuszczowej.(70)

Przejście w programach transkrypcyjnych, które zachodzi w komórkach wątroby w odpowiedzi na przełącznik metaboliczny jest częściowo regulowane przez sirtuiny(71) SIRT1 hamuje produkcję glukozy poprzez hamowanie glukoneogenezy za pośrednictwem CRTC2. Analizy czasowe w okresie postu wykazały, że SIRT1 jest aktywowany podczas przejścia metabolicznego z glikogolizy do produkcji ketonu, co prowadzi do deacetylacji i degradacji CRTC2(29) Ponadto, SIRT1 hamuje lipolizę i syntezę cholesterolu poprzez regulację aktywności katabolicznych dróg cholesterolu.(29) SIRT1 działa jako pozytywny regulator utleniania się kwasów tłuszczowych w wątrobie. Zwiększa szybkość utleniania kwasów tłuszczowych przez deacetylowanie PGC-1 $\alpha$ (72) oraz przez aktywację proliferatorów peroksysomowych receptora  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ).(73) PPAR $\alpha$  promuje utlenianie kwasów tłuszczowych  $\beta$  zarówno w mitochondriach, jak i peroksysomach. Ponadto, SIRT1 wchodzi w interakcję z pochodzącym z hepatocytów fibroblastowym czynnikiem wzrostu 21 (FGF21) w celu koordynowania adaptacyjnej odpowiedzi na post poprzez indukowanie ketogenezy, zapobieganie stłuszczeniu wątroby i kontrolowanie wydatków energetycznych.(74)

Jednak sztuczna nadekspresja SIRT1 u myszy nie zwiększyła zdolności ADF do zmniejszenia otluszczenia i zwiększenia wrażliwości na insulinę(75) sugerując, że istnieją dodatkowe drogi, przez które IF uruchamia przełącznik metaboliczny. Mitochondrialny SIRT3 jest krytyczny dla utleniania kwasów tłuszczowych i ketogenezy podczas postu. Bezpośrednio reguluje stan acetylacji i aktywność enzymów mitochondrialnych biorących udział w przemianie metabolicznej, w tym syntazy acetylo-CoA 2, dehydrogenazy długołańcuchowej acylo-CoA, transkarbamoilazy ornityny oraz podjednostki Complex 1 w łańcuchu transportu elektronów mitochondrialnych.(76-78) Myszy pozbawione SIRT3 wykazują znamiona zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych podczas postu, takich jak obniżony poziom ATP i nietolerancja na narażenie na chłód.(78) Shimazu et al. (2010)(79) stwierdzono, że SIRT3 jest również niezbędny do ketogenezy w hepatocytach; wykazały one syntazę 2 (HMGCS2) deacetylanu 3-hydroksy-3-metyloglutylu CoA SIRT3, który jest enzymem ograniczającym tempo produkcji  $\beta$ -hydroksymaślanu podczas postu. W konsekwencji myszy pozbawione SIRT3 mają niższy poziom ketonu w osoczu podczas postu.

## Mięśnie

Biorąc pod uwagę, że mięsień szkieletowy jest głównym konsumentem energii i wykorzystuje ketony podczas długotrwałego postu, przeprowadzono zaskakująco niewiele badań, w których wpływ IF na tkankę mięśniową został oceniony na każdym poziomie, od molekularnego i biochemicznego do funkcjonalnego. Wynika to być może z nacisku na reakcje metaboliczne mięśni na ćwiczenia, z których wyłoniła się obszerna literatura. Kilka badań zgłosiło zmiany w ekspresji genów w mięśniach w ciągu 6-12 godzin od początku pozbawienia żywności; geny obejmują FOXO1, PGC-1 $\alpha$ , MyoD i rozpręgnięcia białka 3.(80, 81) Co ciekawe, spadek masy mięśniowej, który występuje podczas normalnego starzenia się u myszy jest uniemożliwiony przez 40% CR/TRF, a ten korzystny wpływ na mięśnie jest związany ze zwiększoną aktywnością w 2-3 godziny przed żywieniem i lepszą wydajnością w testach zwinnosci.(23) Gdy myszy są utrzymywane na diecie o wysokiej zawartości tłuszczu, stają się otyłe, gdy są karmione ad libitum, ale gdy są utrzymywane na ADF, nie stają się otyłe i zachowują masę mięśniową.(82) Ponadto myszy na diecie o niskiej zawartości tłuszczu zyskują więcej mięśni podczas karmienia ADF w porównaniu z myszami karmionymi tą samą dietą ad libitum.(82)

Gromadzenie dowodów sugeruje, że niektóre układy narządów wykazują podobne odpowiedzi komórkowe i molekularne na ćwiczenia aerobowe i IF (np. tłumienie mTOR, stymulacja autofagii[i2] i biogenezy mitochondrialnej). (83, 84) Dlatego też jest to istotne, aby krótko podsumować główne reakcje komórek mięśniowych na ćwiczenia przed przeglądem skutków postu na mięśnie.

Acetylocholina uwalniana z presynaptycznych komórek nerwowych aktywuje receptory nikotynowe na błonie komórkowej mięśni, powodując depolaryzację błony i napływ Ca<sup>2+</sup> poprzez zależne od napięcia kanały oraz Ca<sup>2+</sup> uwalnianie z siateczki endoplazmatycznej (sarkoplazmatycznej). Ca<sup>2+</sup> angażuje następnie wiele sygnałów zstępujących po sobie, w tym kinazy (np. CaMKII) i fosfatazy (np, kalcyneuryna), SIRT1 i SIRT3, reaktywne gatunki tlenu, AMPK i czynniki transkrypcyjne CREB, FOXO1, FOXO3 i PGC-1 $\alpha$ .(85) Podobnie jak w przypadku ćwiczeń, poszczenie przez okres wystarczający do włączenia przełącznika metabolicznego powoduje aktywację AMPK w komórkach mięśniowych, które z kolei mogą aktywować SIRT1.(86) W konsekwencji, programy ekspresji genów i potranslacyjne modyfikacje zachowanych białek, które wspierają biogenezę mitochondrialną, autofagię i odporność na stres komórkowy są aktywowane, podczas gdy mTOR i ogólna synteza białek są tłumione.

*[i2] Autofagia - biologiczny proces kataboliczny polegający na kontrolowanym rozkładzie przez komórkę cząsteczek chemicznych, fragmentów komórki i organelli komórkowych. W warunkach fizjologicznych autofagia jest wykorzystywana między innymi do degradacji uszkodzonych lub niepotrzebnych wewnątrzkomórkowych białek czy organelli komórkowych. Przypuszcza się, że autofagia ma ogromny wpływ w terapii chorób neurodegeneratywnych, nowotworów i procesów zapalnych.*

IF i ćwiczenia stymulują mitochondrialną biogenezę i odporność na stres mitochondrialny w komórkach mięśniowych poprzez mechanizmy obejmujące drugiego komunikatora Ca<sup>2+</sup> i zwiększenie stosunku AMP/ATP. Podwyższenie poziomu cytoplazmatycznego Ca<sup>2+</sup>, który pośredniczy w skurczu mięśni, aktywuje również kinazę białkową Ca<sup>2+</sup> /calmodulinopodobną IV, która z kolei aktywuje czynnik transkrypcyjny CREB. Wzrost stosunku AMP/ATP aktywuje AMPK. Zarówno CREB jak i AMPK regulują ekspresję PGC-1 $\alpha$ , głównego regulatora transkrypcji wielu genów, które kodują białka pośredniczące w podziale i wzroście mitochondriów.(87) Podobnie jak w komórkach wątroby, post indukuje ekspresję SIRT3 w komórkach mięśni szkieletowych, a myszy pozbawione SIRT3 wykazują zmniejszoną aktywność AMPK i CREB oraz zmniejszoną ekspresję PGC-1 $\alpha$ .(88) SIRT3 chroni również komórki mięśniowe przed stresem oksydacyjnym poprzez deacetylizację i aktywację SOD2. Dane sugerują również, że post stymuluje autofagię w komórkach mięśniowych poprzez mechanizmy obejmujące zależne od AMPK hamowanie sygnalizacji mTOR i regulację w górę białek promujących autofagię FOXO3a i ULK1.(89) AMPK przyczynia się również do zwiększenia wrażliwości komórek mięśniowych na insulinę, która występuje w odpowiedzi na IF i ćwiczenia. Tak więc myszy z



niedoborem AMPK $\alpha$ 2 są odporne na insulinouczulające działanie diety TRF, w której dostarcza się im ilość pokarmu odpowiadającą 60% ich spożycia ad libitum(90) Ponadto myszy pozbawione charakterystycznego dla mięśni AMPK wykazują hiperglikemię i upośledzoną glukoneogenezę, która może wynikać z upośledzenia autofagii w komórkach mięśniowych.(91) Należy zwrócić uwagę, że wrażliwość komórek na insulinę, jest bardzo pożądana, ponieważ w dzisiejszych czasach bardzo często występuje insulinooporność, która prowadzi do cukrzycy typu 2.

### **Układ sercowo-naczyniowy**

Badania szczurów i myszy udokumentowały silny wpływ IF i/lub ADF na częstość akcji serca i ciśnienie krwi. W jednym z badań wszczepiono nadajniki u szczurów, które umożliwiały ciągłe monitorowanie częstości akcji serca i ciśnienia krwi w klatkach domowych.(92) Po 48-godzinnym zapisie bazowym szczury zostały przypisane do diety kontrolnej ad libitum lub diety ADF, a nagrania były dokonywane w wyznaczonych okresach czasowych w ciągu sześciu miesięcy. U szczurów na diecie ADF, ale nie w diecie ad libitum, tętno spoczynkowe i ciśnienie krwi zmniejszyły się stopniowo w ciągu pierwszego miesiąca ADF, a następnie utrzymywały się na niższych poziomach (350 uderzeń/min u szczurów ad libitum (AL) w porównaniu z 250 uderzeń/min u szczurów ADF; średnie ciśnienie krwi 120 mm Hg u szczurów AL i 90 mm Hg u szczurów IF). Ponadto szczury na ADF wykazywały wyższą adaptację do stresu sercowo-naczyniowego, na co wskazuje obniżone ciśnienie krwi i wzrost częstości akcji serca podczas i po jednej godzinie stresu immobilizacyjnego(92) Jednakże stwierdzono, że samce utrzymywane na ADF przez sześć miesięcy wykazują obniżoną rezerwę sercową(93), chociaż nie jest jasne, czy jest to związane z procesem patologicznym, czy też wiąże się z długoterminowym zmniejszeniem obciążenia serca z powodu obniżonego ciśnienia krwi i częstości akcji serca w odpowiedzi na ADF(63).

Zmienność rytmu serca jest również zwiększona w odpowiedzi na ADF, w wyniku zwiększonego napięcia przywspółczulnego.(93) Wpływ ADF na rytm serca, ciśnienie krwi i zmienność rytmu serca jest bardzo podobny do wpływu treningu wytrzymałościowego, sugerując podobne mechanizmy leżące u jego podstaw.(94) Co ciekawe, wpływ IF na regulację układu sercowo-naczyniowego wynika z pośrednictwa BDNF w zwiększaniu aktywności neuronów sercowo-naczyniowych w jądrze motorycznym pnia mózgu.(95) Ponieważ wiadomo, że ćwiczenia fizyczne są silnym czynnikiem pobudzającym ekspresję BDNF w mózgu,(96) potrzebne są badania w celu ustalenia, czy sygnalizacja BDNF pnia mózgu również pośredniczy w korzystnym wpływie treningu wytrzymałościowego na częstość akcji serca i ciśnienie krwi.

### **Centralny system nerwowy**

Spadek funkcji poznawczych wraz z wiekiem jest hamowany u myszy utrzymywanych na 40% CR/TRF. (97, 98) Na przykład wczesne badanie wykazało, że 40% CR/TRF zapobiegło związanym z wiekiem spadkom wydajności ruchowej (test rotarodowy) i uczenia się w labiryncie (14 jednostek T-maze) u myszy.(99) Chociaż komórkowe i molekularne mechanizmy, przez które IF zwiększa wydajność poznawczą i motoryczną nie zostały ustalone, przejście do wykorzystania ketonu wydaje się być jednym z kluczowych mechanizmów biologicznych, który zapobiega związanym z wiekiem redukcji w integralności białej materii mózgu i zachowuje pamięć przestrzenną. (97)

Pojawiające się wyniki sugerują również inne możliwe mechanizmy, dzięki którym IF może utrzymać lub nawet wzmocnić funkcję poznawczą podczas starzenia się. Na przykład, zarówno normalna waga i

otyłe myszy utrzymywane przez trzy miesiące na 40% CR/TRF wykazują zwiększoną gęstość dendrytycznych kolców na neuronach hipokampa, a ten wzrost liczby synaps jest skorelowany ze zwiększonym poziomem pochodzącego z mózgu czynnika neurotroficznego (BDNF).(100) Dobrze wiadomo, że BDNF odgrywa podstawową rolę w uczeniu się i pamięci, a także pośredniczy w przeciwlękowych i przeciwdepresyjnych efektach ćwiczeń i leków przeciwdepresyjnych.(96, 101) Sygnalizacja BDNF może odgrywać ważną rolę w zwiększaniu plastyczności synaptycznej przez IF, jak również w produkcji nowych neuronów z komórek macierzystych (neurogenesa) w hipokampie.(102) Ostatnie wyniki badań sugerują, że  $\beta$ -OHB ma również ważne funkcje sygnalizacyjne obejmujące aktywację czynników transkrypcyjnych. W neuronach  $\beta$ -OHB indukuje ekspresję BDNF, co z kolei stymuluje biogenezę mitochondrialną i tworzenie nowych synaps. W ten sposób zdarzenia wywołane przez włączenie przełącznika metabolicznego mogą odgrywać główną rolę w optymalizacji wydajności mózgu i ciała przez IF.

Oprócz BDNF, badania wykazały, że ADF zwiększa ekspresję czynnika wzrostu fibroblastów 2, heme-tlenazy 1 i regulowanego białka glukozy 78 w korze mózgowej i prążkowi; białka te chronią neurony przed stresem eksotoksycznym, metabolicznym i oksydacyjnym.(103) Badania myszy z warunkowym pozbawieniem CREB w hipokampie i przodomózgowiu wykazały krytyczną rolę tego czynnika transkrypcyjnego jako mediatora efektów wspomagających percepcję podczas IF (40% CR/TRF).(104) Dodatkowe ustalenia sugerują, że 50% CR/TRF może zapobiec związanym z wiekiem wzrostom metylacji DNA, co może w ten sposób podtrzymać ekspresję/reaktywność genów zaangażowanych w adaptacyjną neuroplastyczność i percepcję.(105) Łącznie, dostępne dane sugerują, że IF wpływa na wiele połączonych transkrypcją szlaków sygnałowych, które skutkują wzmocnieniem plastyczności synaptycznej i odporności neuronalnej na stres.

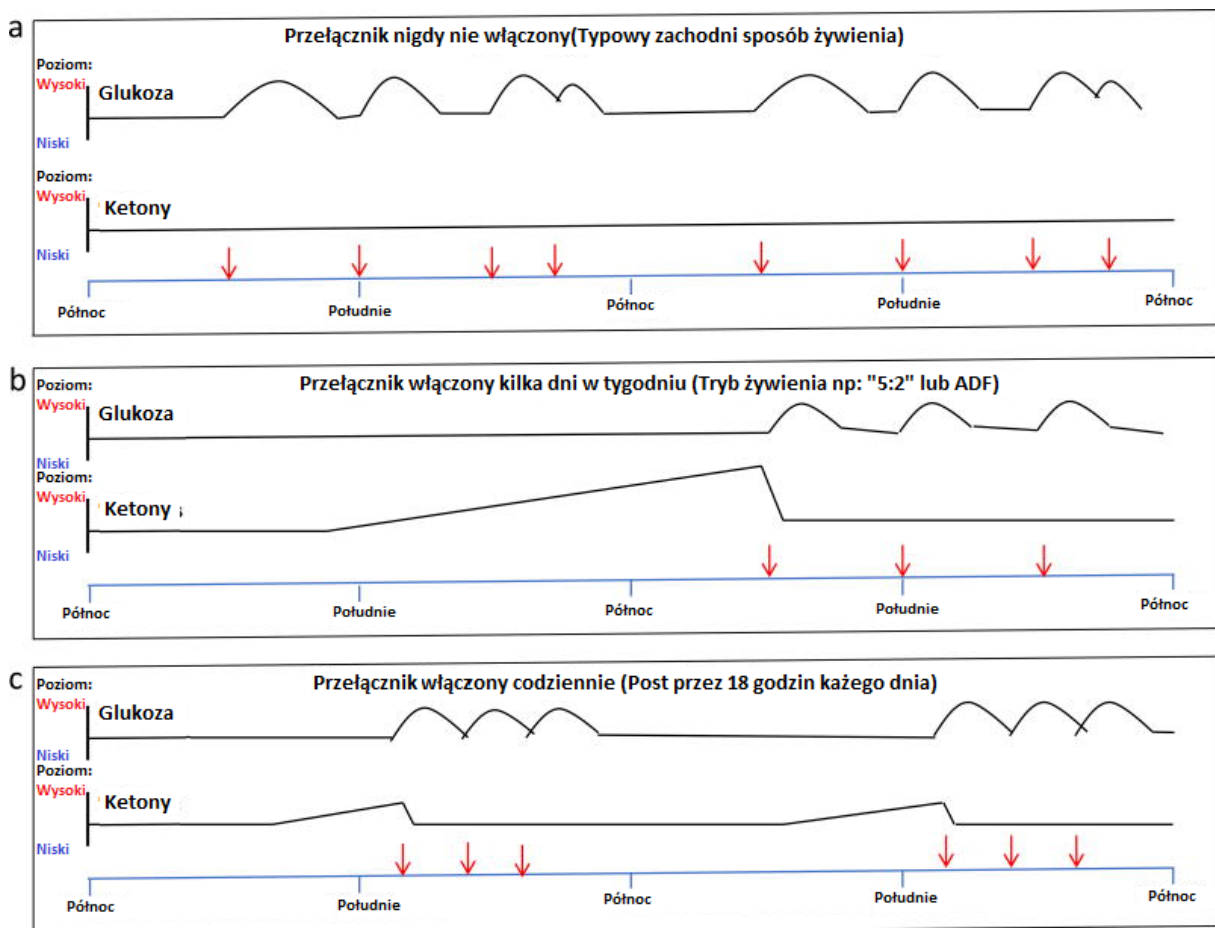
Ostatnie badania na zwierzętach laboratoryjnych zapewniają dalsze wsparcie, że funkcje poznawcze i sprawność fizyczna są wzmacniane przez IF. Na przykład, gdy myszy były utrzymywane na diecie ADF przez 6-8 miesięcy, ich wydajność w dwóch różnych testach uczenia się i pamięci (zadanie warunkujące działanie i zadanie rozpoznawania nowych obiektów) została znacznie poprawiona w porównaniu z myszami kontrolnymi karmionymi codziennie(106) Podobnie myszy utrzymywane na ADF przez 11 miesięcy wykazywały doskonałe zdolności poznawcze w teście pamięci przestrzennej w labiryncie Barnesa.(107) Inne badanie wykazało, że gdy stare szczury (20-miesięczne) były utrzymywane na diecie ADF przez trzy miesiące, ich osiągi lokomotoryczne w teście rotarodowym, jak również ich uczenie się i wydajność pamięci w teście labiryntu wodnego, zostały znacznie poprawione.(108) Tak więc, wyniki badań przedklinicznych sugerują, że IF może poprawić osiągi poznawcze i lokomotoryczne nawet wtedy, gdy zostały zapoczątkowane w późnym wieku.

Liczne badania wykazały, że ADF może chronić neurony w mózgu przed dysfunkcją i degeneracją w modelach zwierzęcych szeregu różnych zaburzeń neurologicznych, w tym padaczki,(109) choroby Alzheimera,(110) i choroby Parkinsona (111) i udaru mózgu (112). Na przykład myszy utrzymywane na ADF przez trzy miesiące przed przejściowym zamknięciem tętnicy środkowej mózgu (zwierzęcy model udaru niedokrwiennego) wykazują bardzo istotne zmniejszenie uszkodzeń mózgu i deficytów neurologicznych oraz zmniejszenie wywołanej udarem reaktywnej neurogenety(112) Podstawowe mechanizmy prawdopodobnie obejmują zarówno aktywację adaptacyjnych szlaków sygnałowych reakcji na stres w neuronach przez czynniki neurotroficzne i neuroprzekazniki(112), jak i czynniki krążenia. Jest dobrze ustalone, że keton  $\beta$ -OHB może tłumić napady padaczkowe, a pojawiające się wyniki sugerują, że  $\beta$ -OHB może również odgrywać rolę w neuroprotekcijnym działaniu IF w modelach zwierzęcych chorób Alzheimera i Parkinsona oraz udaru mózgu. Jako dowód zgłoszono, że  $\beta$ -OHB stymuluje transkrypcję genu kodującego BDNF w neuronach hipokampu(113) W odniesieniu do przyszłych badań translacyjnych istotne znaczenie będzie miało ustalenie, czy IF jest korzystne,

gdy jest inicjowane po wystąpieniu objawów najpierw w modelach zwierzęcych, a następnie u pacjentów.

### Wpływ postu przerywanego na zmiany w budowie ciała u ludzi

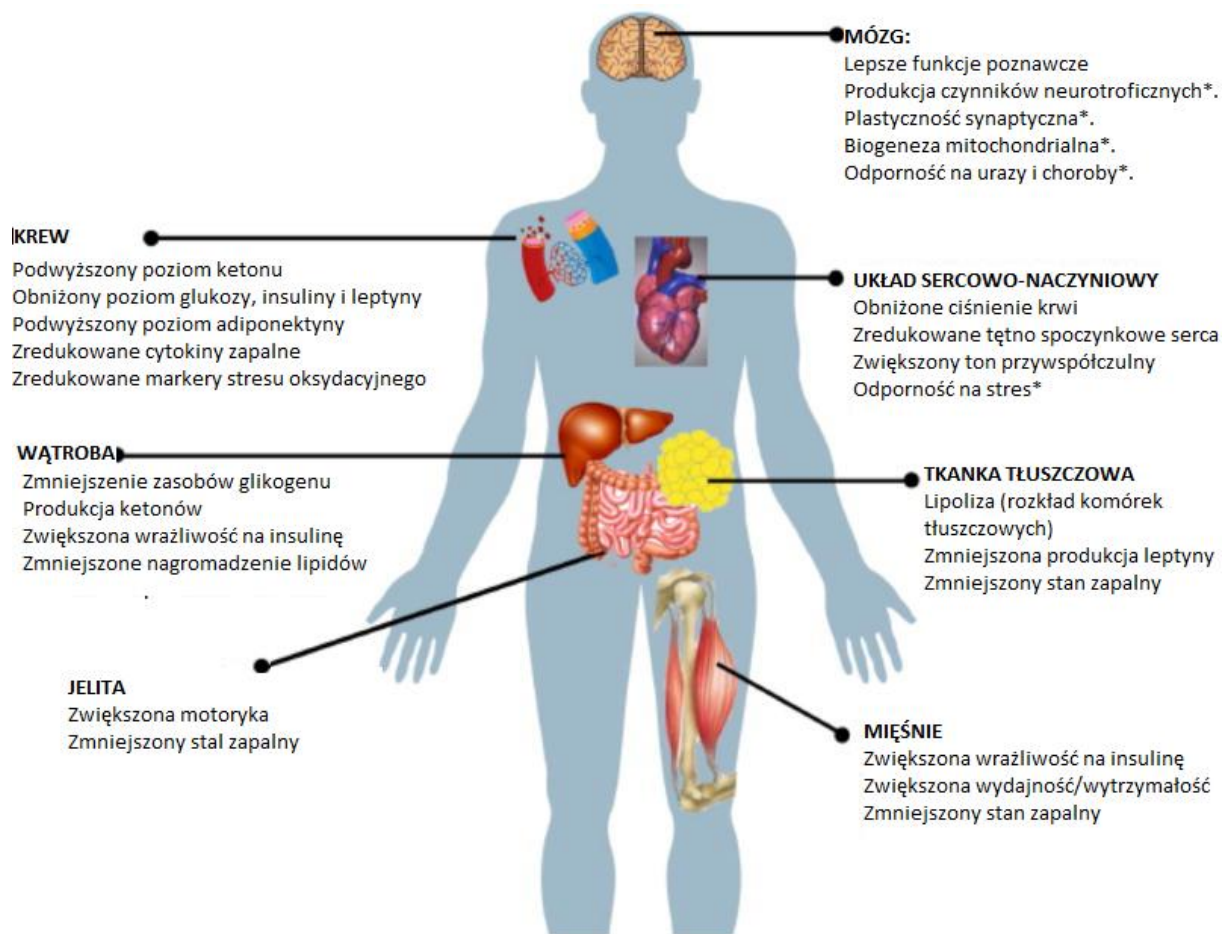
Osoby z typowym zachodnim wzorcem jedzenia trzech lub więcej posiłków dziennie nigdy nie włączają przełącznika metabolicznego, a tym samym ich poziom ketonu pozostaje stale niski. Dodatkowo, ponieważ ich oporność na insulinę wzrasta wraz z nadwagą i cukrzycą, czas potrzebny na odwrócenie przełącznika jest wydłużony (rysunek 2). Różne wzorce jedzenia IF opisane w tym artykule wszystkie włączają przełącznik metaboliczny, z różną częstotliwością i czasem trwania (Rysunek 2). W porównaniu do wzoru jedzenia, w którym jedzenie jest spożywane w długich odstępach czasu (zazwyczaj 12 lub więcej godzin dziennie), schematy przerywanego postu mogą powodować szeroki zakres korzystnych skutków dla zdrowia, w tym poprawę metabolizmu glukozy, (7, 10, 114-116) zmniejszone zapalenie, (117, 118) zmniejszone ciśnienie krwi, (12, 75, 115, 119) poprawa zdrowia układu krążenia, (120-123) i zwiększona odporność komórek na stres i choroby u ludzi (rysunek 3). (118, 124) Efekty te zostały wyraźnie ustalone w badaniach na zwierzętach, jak opisano powyżej, ale niestety tylko niektóre z tych adaptacji do IF zostały zbadane u ludzi, a następnie zazwyczaj u osób z nadwagą lub otyłych.



Rysunek 2

Krzywe krążących poziomów glukozy i ketonu w ciągu 48 godzin u osób z typowym amerykańskim wzorcem żywieniowym lub dwoma różnymi wzorcami żywieniowymi IF. a) U osób, które spożywają trzy posiłki i przekąski każdego dnia, przełącznik metaboliczny nigdy nie jest "włączony", a ich poziom ketonu pozostaje bardzo niski, a powierzchnia pod krzywą poziomu glukozy jest wysoka w porównaniu z osobami spożywającymi posiłki w systemie IF. b) W tym przykładzie osoba ta pościła całkowicie pierwszego dnia, a następnie zjadła trzy oddzielne

posiłki następnego dnia. W dniu postu ketony są stopniowo podnoszone, a poziom glukozy pozostaje niski, podczas gdy w dniu jedzenia ketony pozostają niskie, a poziom glukozy jest podwyższony w trakcie i przez kilka godzin po spożyciu posiłku. (c) W tym przykładzie osoba spożywa całą swoją żywność w ciągu 6-godzinnego okna żywieniowego każdego dnia. W ten sposób przełącznik metaboliczny jest włączany po 12 godzinach postu i pozostaje włączony przez około sześć godzin dziennie, aż do momentu, gdy jedzenie jest spożywane po około 18 godzinach postu. Zmodyfikowano z Mattson et al 2016.(9)



Rysunek 3

Przykłady funkcjonalnych efektów i głównych komórkowych oraz molekularnych odpowiedzi różnych układów narządów przy IF. U ludzi i gryzoni IF powoduje obniżenie poziomu krążącej insuliny i leptyny, podwyższenie poziomu ketonu oraz obniżenie poziomu cytokin prozapalnych i markerów stresu oksydacyjnego. Komórki wątroby reagują na post, generując ketony oraz zwiększając wrażliwość na insulinę i zmniejszając akumulację lipidów. Markery stanu zapalnego w jelitach są redukowane przez IF. Zwiększa się insulinowa wrażliwość komórek mięśniowych i zmniejsza się stan zapalny w komórkach mięśniowych w odpowiedzi na przełącznik metaboliczny wywołany postem i ćwiczeniami. Pojawiające się wyniki sugerują ponadto, że trening fizyczny w stanie postu może zwiększyć wzrost mięśni i wytrzymałość. Udokumentowano silny, korzystny wpływ IF na układ sercowo-naczyniowy, w tym obniżone ciśnienie krwi, obniżone tętno spoczynkowe, zwiększoną zmienność rytmu serca (lepsza adaptacja do stresu sercowo-naczyniowego) oraz odporność mięśnia sercowego na uszkodzenia w zwierzęcych modelach zawału mięśnia sercowego. Badania na zwierzętach laboratoryjnych i ludziach wykazały, że IF może poprawić poznanie (uczenie się i pamięć); podstawowe mechanizmy mogą obejmować czynniki neurotroficzne, stymulację biogenezy mitochondrialnej i autofagię oraz tworzenie nowych synaps. IF również zwiększa odporność neuronów na stres i tłumi zapalenie neuronów. \*Pokazane w modelach zwierzęcych, ale jeszcze nie zbadane u ludzi.

Wiele korzystnych skutków metabolicznych i zdrowotnych opisanych powyżej może być napędzanych przez redukcję masy ciała i/lub tkanki tłuszczowej. Przy kalorycznym ograniczeniu, około jedna czwarta do jednej trzeciej utraty wagi jest utratą chudej tkanki (mięśni). W badaniu 34 zdrowych mężczyzn losowo przypisanych do albo normalnej diety kontrolnej lub dziennego TRF (16 godzin codziennego postu), a następnie przez dwa miesiące, podczas których utrzymywali standardowy program trening wytrzymałościowy, mężczyźni w grupie TRF wykazywali zmniejszenie masy tłuszczu z

zachowaniem chudej masy i maksymalnej siły.(125) Chociaż wyniki ostatnich i kilku innych poprzednich badań sugerują, że mniejsza część chudej masy jest tracona przy żywieniu IF w porównaniu do ciągłego CR(8, 54) istnieje potrzeba większej ilości badań w tej dziedzinie, ponieważ podejście to może nie być optymalne dla wszystkich dorosłych. Jest to również szczególnie ważne pytanie dla osób starszych, ze względu na utratę masy mięśniowej związanej zarówno ze starzeniem się (sarkopenia), jak i w odpowiedzi na ograniczenie kaloryczne (126, 127).

W celu lepszego zrozumienia wpływu schematów żywienia IF na zmiany w składzie ciała, dokonaliśmy przeglądu wpływu schematów TRF i ADF na skład ciała u ludzi w oparciu o wyniki badań klinicznych przeprowadzonych w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat. Wstępnie ustalone kryteria włączenia były następujące: 1) interwencyjne badania kliniczne, 2) liczebność próby co najmniej 10 uczestników, 3) czterotygodniowe lub dłuższe okresy obserwacji, 4) włączenie uczestników dorosłych (>18 lat), 5) obiektywne pomiary masy ciała i składu ciała przed i po próbie, oraz 6) artykuł napisany w języku angielskim. Próby te zidentyfikowaliśmy, przeszukując PubMed przy użyciu następujących terminów: "poszczenie" i/lub "post przerywany" i/lub "poszczenie zamienne" i/lub "żywienie ograniczone w czasie" i/lub "alternatywne dni postu zmodyfikowanego". Filtry były ustawione tak, aby wyświetlać tylko "badania kliniczne", "badania na ludziach" i "badania w języku angielskim".

W przypadku badań IF obejmujących TRF, zdefiniowanych jako post na okres co najmniej 12 godzin, ale krótszy niż 24 godziny, trzy z czterech kwalifikujących się badań wykazały znaczne zmniejszenie masy ciała i tkanki tłuszczowej. Żadne istotne zmiany w chudej masie nie zostały zgłoszone do jakiegokolwiek badania, co sugeruje, że obserwowane ubytki masy ciała składały się głównie z tkanki tłuszczowej. Wielkość ubytku masy ciała była jednak stosunkowo niewielka (< 5,0 kg) we wszystkich badaniach. W tabeli 2 przedstawiono wyniki badań klinicznych, w których badano TRF (122, 125, 128-130).

Tabela 2

Badanie	Uczestnicy	Czas (tyg.)	BMI	Schemat	Metody	Masa tłuszczu (kg)	Masa tłuszczowa (%)	Chuda Masa (kg)	Waga (kg)	Waga (%)
(128) (129)	10 kobiet, 5 mężczyzn (w wieku 45,0 ± 0,7)	16	23,4 ± 0,5	Żywienie ograniczone w czasie	1 posiłek dziennie w okresie 4 godzinnym.	↓ 2.1kg	↓ 13.0%	↑ 1.5kg	↓ 1.4kg	↓ 2.1%
Klempelein. (2012) (122)	54 otyłe kobiety (w wieku 35–65 lat)	8	30–39,9	IF i ograniczenie kaloryczne (CR) na 30% całkowitego zapotrzebowania na kalorie z płynami (L) lub żywnością (F).	IF CR-L lub IF CR-F przez 6 dni, potem dzień postu przy spożyciu 120kcal.	CR-L: ↓ 2.8 ±1.2kg CR-F: ↓ 1.9 ±0.7kg		Brak danych	CR-L: ↓ 3.9 ±1.4kg CR-F: ↓ 2.5 ±.6kg	CR-L: ↓ 4.1 ±1.5% CR-F: ↓ 2.6± 4%
Moroin. (2016) (125)	34 mężczyzn wycwiczoneh w <b>treningu wytrzymałościowym (RT)</b> (w wieku 29,21 ± 3,8)	8	-	TRF z 16-godzinnym okresem postu.	100% dziennego zapotrzebowania na kalorie w 3 posiłkach w ciągu 8 godzin (13:00, 16:00, 20:00). Post przez pozostałe 16 godzin.	↓ 1.62 ± 1.53kg	↓ 16.4%	↑ 0.64kg	↓ 0.97± 1.58kg	↓ 1.2%
Tinsleyin. (2017) (130)	18 mężczyzn <b>RT</b> (w wieku 22,9 ± 4,1)	8	-	TRF 4 dni w tygodniu z 16-godzinnym okresem postu.	Nieograniczone spożycie kalorii w dni treningowe bez narzuconego czasu(3), nieograniczone spożycie kalorii w okienku czterogodzinnym w pozostałe dni (4).	↓ 0.6kg	↓ 3.4%	↓ 0.2kg	↓ 1.0kg	↓ 0.6%

W przypadku badań IF obejmujących ADMF lub ADF, zdecydowana większość (9 z 10) prób testowała ADMF, przy czym tylko jedna próba testowała ADF. Znaczne zmniejszenie masy ciała i tkanki tłuszczowej zaobserwowano w 10 z 10 kwalifikujących się prób, a skala ubytków masy ciała była dość duża, przy czym połowa (5 z 10) z tych prób zgłaszała klinicznie istotne zmniejszenie masy ciała (> 5,0 kg). Warto zauważyć, że pięć badań, które nie wykazały klinicznie znaczącej redukcji masy ciała, miało charakter krótkoterminowy (8-12 tygodni), a wszystkie pięć z tych badań wykazało ubytki masy ciała wynoszące 3,0 kg lub więcej. Zgłoszony wpływ na chudą masę ciała był zróżnicowany, w przypadku trzech z 10 kwalifikujących się badań, odnotowano znaczne zmniejszenie chudej masy ciała. W oparciu o te ustalenia, schematy ADMF wydają się przynosić konsekwentne zmniejszenie masy ciała i tkanki tłuszczowej, ale mają mniej konsekwentny wpływ na zmiany w chudej tkance. Tabela 3 przedstawia wyniki badań klinicznych, w których badano schematy ADMF i ADF (12, 54, 119, 131-135).

ADMF - Alternate Day Modified Fasting – naprzemienne dni zmodyfikowanego postu. W porównaniu z ADF(naprzemienne dni postu) w dni postu dopuszczalne jest spożycie ograniczonej ilości kalorii.

Tabela 3

Badanie	Uczestnicy	Czas (tyg.)	BMI	Schemat	Metody	Masa tłuszczu (kg)	Masa tłuszczowa (%)	Chuda Masa (kg)	Waga (kg)	Waga (%)
Bhutani et al. (2013)(131)	64 otyłych mężczyzn i kobiet w wieku 42 ± 2 (ADMF), 45 ± 5 (kombinacja)	12	35 ± 1	ADMF 25% zapotrzebowania w dni postu	Zamiennie pomiędzy dniami postu (25% zapotrzebowania kalorycznego) i bez ograniczeń w dni uczty.	↓ 2.0 ±1.0kg	↓ 4.7%	↓ 1.0 ±1.0kg	↓ 3.0 ±1.0kg	↓ 3.2%
Cateucci et al. (2016)(54)	26 zdrowych otyłych osób (w wieku 39,6 ± 9,5)	8	35,8 ± 4	ADF	Zamiennie pomiędzy dniami postu (bez jedzenia) i bez ograniczeń w dni uczty.	↓ 3.7 ±0.5kg	↓ 1.1 ±0.3%	↓ 3.2 ±0.6kg	↓ 8.2 ±0.9kg	↓ 8.8 ±0.9%
Eshghinia & Mohtamad zadeh (2013)(132)	34 mężczyzn wycwiczoneh w <b>treningu wytrzymałościowym (RT)</b> (w wieku 29,21 ± 3,8)	6	33,16 ± 5,02	ADMF 25-30% zapotrzebowania w dni postu	Zamiennie pomiędzy dniami postu (25-30% zapotrzebowania kalorycznego) i 1700-1800kcal w dni uczty.	Brak danych	↓ 2.8%	-	↓ 6.0kg	↓ 7.1%
Hoddy et al. (2016)(133)	54 (47 kobiet, 7 mężczyzn) (W wieku 47 ± 3, 46 ± 2, 47 ± 2)	8	34 ± 1	ADMF 25% zapotrzebowania w dni postu	Zamiennie pomiędzy dniami postu (25% zapotrzebowania kalorycznego) i bez ograniczeń w dni uczty.  Podział wyników w zależności od poziomu insulinooporności	1: ↓ 2kg 2: ↓ 2kg 3: ↓ 2kg	↓ 6±1% ↓ 6±1% ↓ 5±1%	↓ 1kg ↓ 2kg ↓ 1kg	↓ 3.7kg ↓ 3.8kg ↓ 3.8kg	↓ 4±1% ↓ 4±1% ↓ 4±1%
Hoddy et al. (2014)(119)	74 otyłych (W wieku 45 ± 3 obiad (O), 46 ± 2 kolacja (K))	8	O: 35 ± 1 K: 34 ± 1	ADMF 500 kalorii w dni postu	Zamiennie pomiędzy dniami postu (500 kalorii podczas obiadu lub kolacji) i bez ograniczeń w dni uczty.	O: ↓ 1.8kg K: ↓ 2.6kg	O: ↓ 4,3% K: ↓ 6,2%	O: ↓ 1.3kg K: ↓ 1,4kg	O: ↓ 3.5 ±0.4kg K: ↓ 4.1 ±0.5kg	O: ↓ 3.8 ±0.5% K: ↓ 4.2±0.5%

Bada- nie	Uczestnicy	Czas (tyg.)	BMI	Schemat	Metody	Masa tłuszcz- u (kg)	Masa tłuszcz- owa (%)	Chuda Masa (kg)	Waga (kg)	Waga (%)
Klem- pel et al. (2013)(134)	35 otyłych (w wieku 25–65 lat)	8	30–39,9	ADMF 25% zapotrzebowania w dni postu	Wysoko tłuszczowa (WT) lub nisko tłuszczowa (NT). Żywnienie na zmianę: 25% i 125% zapotrzebowania kalorycznego.	WT: ↓ 5.4 ±1.5kg  NT: ↓ 4.2 ±0.6kg	WT: ↓ 11.1%  NT: ↓ 8.8%	WT: ↑ 1.1 ±1.3kg  NT: ↑ 0.5 ±0.7kg	WT: ↓ 4.1 ±1.0kg  NT: ↓ 3.7 ±0.7kg	WT: ↓ 4.8 ±1.1%  NT: ↓ 4.2 ±0.8%
Trepano- wski et al. (2017) (135)	100 osób z nadwagą i otyłością  86 kobiet, 14 mężczyzn (w wieku 44 ± 11)	26  52	35 ± 4	ADMF 25% zapotrzebowania w dni postu	Żywnienie na zmianę: 25% i 125% zapotrzebowania kalorycznego przez 6 miesięcy  Dodatkowo przez 6 miesięcy utrzymanie żywienia na zmianę 50% i 150% zapotrzebowania kalorycznego	↓ 4.2kg  ↓ 2.0kg	↓ 11.1%  ↓ 5.3%	↓ 1.5kg  ↓ 0.9kg	↓ 6.5kg  ↓ 5.7kg	↓ 6.8%  ↓ 6.0%
Varady et al. (2013)(12)	32 (35–65 lat)	12	20–29,9	ADMF 25% zapotrzebowania w dni postu	Zamiennie pomiędzy dniami postu (25% zapotrzebowania kalorycznego) i bez ograniczeń w dni uczty	↓ 3.6 ±0.7kg	↓ 13.8%	↓ 1.6 kg	↓ 5.2 ±0.9kg	↓ 6.5 ±1.0%
Varady et al. (2009)(123) Klem- pel et al. (2010)(145)	16 otyłych mężczyzn i kobiet (w wieku 46 ± 2)	8	34 ± 1	ADMF 25% zapotrzebowania w dni postu	Zamiennie pomiędzy dniami postu (25% zapotrzebowania kalorycznego) i bez ograniczeń w dni uczty	↓ 5.4 ±0.8kg	↓ 3.0%	↓ 0.1±0.1 kg	↓ 5.6 ±1.0kg	↓ 5.8 ±1.1%
Varady i in. (2015) (146)	29 kobiet z nadwagą (w wieku: NT: 43,2 ± 2,3 WT: 42,4 ± 3,0)	8	WT: 34,6 ± 7  NT: 34,4 ± 8	ADMF 25% zapotrzebowania w dni postu	Zamiennie pomiędzy dniami postu (25% zapotrzebowania kalorycznego – podczas jednego posiłku. Dodatkowy podział na posiłek wysoko i nisko tłuszczowy (WT i NT)) i bez ograniczeń w dni uczty.	WT: ↓ 2.9kg  NT: ↓ 1.5kg	WT: ↓ 8.0%  NT: ↓ 4.1%	Brak danych	WT: ↓ 4.7kg  NT: ↓ 4.1kg	WT: ↓ 5.3%  NT: ↓ 4.9%

### Wpływ postu przerywanego na zmiany w zdrowiu kardio-metabolicznym u ludzi

W tej sekcji, krótko omówimy pojawiające się ustalenia dotyczące wpływu IF na wyniki kardiometaboliczne u ludzi. Zespół metaboliczny, będący połączeniem insulinooporności, nadciśnienia tętniczego i otyłości brzusznej, jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby miażdżycowej serca oraz wynikającego z niej zawału serca i niewydolności serca.(136) Każda z tych definiujących cech zespołu metabolicznego jest łagodzona przez IF u szczurów i myszy (92, 93) oraz w modelach cukrzycy typu 2 (insulinooporność-zależna).(63, 69, 137) Pojawiająca się literatura wskazuje, że IF może również poprawić wiele kluczowych cech zespołu metabolicznego u ludzi poprzez zmniejszenie stężenia glukozy na czczo, insuliny na czczo i insulinooporności (8, 138).



W większości badań, schematy IF wykazały zmniejszenie ogólnej masy tłuszczu i tłuszczu trzewnego, z których oba są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy. (139) Modele IF wahające się w czasie trwania od 8 do 24 tygodni konsekwentnie okazały się zmniejszać oporność na insulinę. (12, 115, 118, 119, 122, 123, 131, 132, 134, 140) Zgodnie z tym, wiele, ale nie wszystkie, (7) duże badania obserwacyjne wykazały również zmniejszone ryzyko wystąpienia cukrzycy u uczestników po wzorcu jedzenia IF.

Na przykład, w badaniu przeprowadzonym przez Horne i współpracowników(120) seria pacjentów w Utah przechodzących kauteryzację tętnic wieńcowych była badana pod kątem praktyki okresowego postu (powszechna praktyka religijna w Kościele mormońskim) i obecności cukrzycy w oparciu o diagnozę i stosowanie leków. Uczestnicy, którzy zgłaszali posty okresowe, mieli znacznie niższe szanse na cukrzycę w porównaniu z tymi, którzy nie zgłaszali postów regularnie. Zgodnie z tym, schematy postu przerywanego (zarówno TRF jak i ADMF) wykazały zmniejszenie poziomu glukozy na czczo o 3 do 6% u osób z cukrzycą (12, 123, 134), jednak posty przerywane nie wykazują wpływu na poziom glukozy na czczo u osób zdrowych (141).

Obniżenie całkowitego stężenia cholesterolu wynosi zazwyczaj od 6 do 21%, przy czym stężenie cholesterolu LDL zmniejsza się o 7 do 32% po zastosowaniu IF. (12, 115, 118, 122, 123, 134) Podobnie, schemat IF również wykazał obniżenie poziomu triglicerydów o 16 do 42% w większości badanych prac.(12, 115, 118, 119, 122, 123, 131, 132, 134, 140) Znaczące redukcje skurczowego (3 do 8%) i rozkurczowego ciśnienia krwi (6 do 10%) zostały również zgłoszone po 6 do 24 tygodniach IF, aczkolwiek zmiany te wydają się być napędzane przez utratę masy ciała jako że, znaczące redukcje ciśnienia krwi zostały zgłoszone tylko w badaniach, w których uczestnicy stracili 6% lub więcej ich masy ciała (12, 115, 123, 132).

Nie wszystkie badania na ludziach wykazały jednak korzystny wpływ TRF na wskaźniki zdrowotne kardiometaboliczne. Na przykład, w małym badaniu osób dorosłych w średnim wieku, uczestnikom zapewniono trzy pełne posiłki odpowiadające ich szacowanemu dziennemu spożyciu kalorii w ciągu 4 godzin (4 - 8 PM) każdego dnia przez dwa miesiące. W porównaniu do sytuacji, gdy uczestnicy jedli te same trzy posiłki w typowych porach śniadaniowych i obiadowych, było bardzo niewiele istotnych różnic we wskaźnikach zdrowotnych w dwumiesięcznym okresie żywieniowym.(129) Tam, gdzie istotne, niektóre zmiany były pozytywne (zmniejszona masa tłuszczu i poziom cholesterolu HDL), a niektóre negatywne (podwyższone ciśnienie krwi i poziom cholesterolu LDL). Kiedy rano wykonywano testy tolerancji glukozy na tych samych uczestnikach, ci na TRF wykazywali gorszą tolerancję glukozy w porównaniu z uczestnikami jedzącymi trzy posiłki w regularnych odstępach czasu(128) Ta ostatnia różnica wynikała prawdopodobnie z faktu, że test tolerancji glukozy był wykonywany w ciągu 12 godzin po spożyciu pełnej dobowej ilości kalorii, na co wskazuje podwyższony poziom glukozy, ale normalne poziomy insuliny, leptyny, ghreliny i adiponektyny w grupie TRF.(128) Należy zwrócić uwagę, że okienko żywieniowe było wąskie oraz badana grupa była mała. W wielu innych badaniach TRF oraz ADF nie stwierdzono opisanych wyżej negatywnych efektów.

### **Wpływ postu przerywanego na wyniki poznawcze i wydajnościowe u ludzi**

Ludzkie próby IF, które obejmują wyniki wydajności poznawczej i fizycznej są niestety ograniczone. Badania poznania i nastroju podczas rozszerzonych postów, sugerują tylko nieliczne lub żadne skutki uboczne, a poprawa wydajności w niektórych dziedzinach poznawczych, w tym funkcji wykonawczych zostały odnotowane. (142-144) W odniesieniu do wydajności fizycznej, niedawna randomizowana kontrolowana próba IF (20 godzin postu 4 dni/tydzień) w ciągu jednego miesiąca



treningu oporowego u mężczyzn wykazała nadrzędne ulepszenia w wytrzymałości górnej i dolnej części ciała w grupie IF w porównaniu do grupy kontrolnej.(130) Oczywiście, wiele dodatkowych kontrolowanych prób długoterminowych, w których funkcja mózgu i wydajność fizyczna są badane u ludzi podczas postu przerywanego są potrzebne do potwierdzenia dowodów z rozważań ewolucyjnych i badań antropologicznych.

### **Przyszłe kierunki**

Podczas gdy nasza recenzja sugeruje IF powoduje zarówno utratę masy ciała i tłuszczu (nawet jeśli spożycie kalorii nie jest ograniczone), jak również zwiększoną wrażliwość na insulinę u osób z nadwagą, pozostaje ważna potrzeba randomizowanych kontrolowanych prób (RCTs) IF u osób z normalną wagą. Pojawiające się wyniki wskazują, że IF w połączeniu z treningiem oporowym może przynieść korzystne zmiany w składzie ciała i siły u młodych, zdrowych mężczyzn. Dodatkowe badania są potrzebne, aby lepiej zrozumieć skutki łączenia IF z treningiem oporowym na skład ciała i wyniki wytrzymałościowe w innych populacjach.

Pozostaje ważna potrzeba działań, które mogą poprawić niezdrowe zmiany w składzie ciała zachodzące podczas starzenia się. Biorąc pod uwagę znaną utratę chudej masy ciała, która występuje zarówno podczas starzenia się, jak i ciągłej CR, schematy IF mogą być skutecznym podejściem, aby pomóc starszym dorosłym schudnąć przy jednoczesnym zachowaniu większych ilości chudej masy ciała.

W połączeniu z badaniami na zwierzętach, doświadczenia medyczne związane z poszczeniem, regulacją poziomu glukozy i cukrzycą silnie sugerują, że IF może być skuteczny w zapobieganiu cukrzycy typu 2. W związku z tym należy dążyć do stosowania IF z punktami końcowymi, które koncentrują się na wynikach choroby i/lub wynikach w zakresie wydajności (np. wytrzymałość i funkcje poznawcze). Możliwości stosowania takich podejść należy również dokładnie ocenić w takich badaniach, ponieważ osoby z niektórych poprzednich badań zgłaszały wysoki poziom głodu i potencjalny dyskomfort w dni postu (124, 140).

Mając duże znaczenie dla kwestii wykonalności, sugerujemy, że przyszłe randomizowane, kontrolowane próby IF powinny wykorzystywać biomarkery przełącznika metabolicznego (np. poziomy ketonu w osoczu) jako miarę zgodności i wielkości ujemnego bilansu energetycznego w okresie postu. Jest to krytyczne aby włączyć przełącznik w celu przesunięcia metabolizmu z lipidogenezy (przechowywania tłuszczu) do mobilizacji tłuszczu dla energii poprzez  $\beta$ -oksydację kwasów tłuszczowych. Ponadto, w oparciu o rosnące ciało badań, które wskazują, że ketony są preferowanym paliwem zarówno dla mózgu i ciała,(18) hipotezujemy, że gdy raz przełącznik zostanie włączony, zarówno tolerancja i trwałość IF są znacznie zwiększone. Badania eksperymentalne, jednak są potrzebne, aby odróżnić wpływ ograniczeń kalorycznych od metabolicznych przełączników indukowanych przez IF na metabolizm tłuszczu, głód i ogólną tolerancję.

Jako że korzyści zdrowotne i skuteczność terapeutyczna IF w różnych warunkach chorobowych wynikają z badań klinicznych, ważne jest zrozumienie obecnych barier w powszechnym stosowaniu IF przez społeczność medyczną i żywieniową oraz opracowanie strategii szerokiego wdrożenia. Jednym z argumentów przeciwko IF jest to, że pomimo dużej ilości danych dotyczących zwierząt, niektóre badania na ludziach nie wykazały takich istotnych korzyści z IF nad CR.(54) Przestrzeganie zaleceń dotyczących postu było zmienne, niektóre badania krótkoterminowe zgłosiły ponad 90% przestrzegania (54) podczas gdy w jednorocznym badaniu ADMF wskaźnik rezygnacji wynosił 38% vs 29% w standardowej grupie ograniczeń kalorycznych.(135)

Istnieje wiele powodów, dla których niektóre osoby doświadczają trudności w przestrzeganiu schematów IF, ale przede wszystkim fakt, że bardzo niewiele badań zapewniło, że "przełącznik" został naprawdę włączony, a ketoza została osiągnięta. Aby to się udało, osoby nie mogą spożywać nawet minimalnych ilości pożywienia w czasie postu. Chociaż niektóre osoby mają trudności w przestrzeganiu zasad, większość badań wykazuje podobne wskaźniki rezygnacji lub niestosowania w grupach terapeutycznych i kontrolnych. Wreszcie, pomimo wielu długoterminowych badań, w których odnotowano bardzo niewiele zdarzeń niepożądanych, bezpieczeństwo pozostaje potencjalnym problemem. Jeśli wyniki badań nakreślonych powyżej zapewnią dodatkowe wsparcie dla korzyści metabolicznych IF, to jednak można przewidzieć w niedalekiej przyszłości, że pracownicy służby zdrowia mogą zalecić schemat IF pacjentom z nadwagą, opornością na insulinę i/lub nadciśnieniem.

## Źródła

1. Weindruch R. The retardation of aging by caloric restriction: studies in rodents and primates. *Toxicol Pathol.* 1996;24(6):742-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science.* 2009;325(5937):201-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Redman LM, Ravussin E. Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(2):275-87. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Scheen AJ. The future of obesity: new drugs versus lifestyle interventions. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17(3):263-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Anton S, Leeuwenburgh C. Fasting or caloric restriction for healthy aging. *Exp Gerontol.* 2013;48(10):1003-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Barnosky AR, Hoddy KK, Unterman TG, Varady KA. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings. *Transl Res.* 2014;164(4):302-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. 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):1534-47. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Varady KA. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss? *Obes Rev.* 2011;12(7):e593-e601. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2016 [[Google Scholar](#)]
10. Arguin H, Dionne IJ, Senechal M, et al. Short- and long-term effects of continuous versus intermittent restrictive diet approaches on body composition and the metabolic profile in overweight and obese postmenopausal women: a pilot study. *Menopause.* 2012;19(8):870-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab.* 2016;23(6):1048-59. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2013;12(1):146. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P, Varady KA. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. *Nutr Rev.* 2014;72(5):308-18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Rooth G, Carlstrom S. Therapeutic fasting. *Acta Medica Scandinavica.* 1970;187(6):455-63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Lawlor T, Wells DG. Metabolic hazards of fasting. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1969;22(8):1142-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Spencer IO. Death during therapeutic starvation for obesity. *Lancet.* 1968;1(7555):1288-90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Fasting and obesity. *British Medical Journal.* 1978;1(6114):673. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab.* 2017;25(2):262-84. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Volek JS, Noakes T, Phinney SD. Rethinking fat as a fuel for endurance exercise. *Eur J Sport Sci.* 2015;15(1):13-20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Varady KA, Hellerstein MK. Do calorie restriction or alternate-day fasting regimens modulate adipose tissue physiology in a way that reduces chronic disease risk? *Nutr Rev.* 2008;66(6):333-42. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Cahill GF. Fuel Metabolism in Starvation. *Annu Rev Nutr.* 2005;26:1-22. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res.* 2014;55(11):2211-28. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. van NK, Rusli F, van DM, et al. Behavioural changes are a major contributing factor in the reduction of sarcopenia in caloric-restricted ageing mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;6(3):253-68. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Nakamura MT, Yudell BE, Loor JJ. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Prog Lipid Res.* 2014;53:124-44. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Schuler M, Ali F, Chambon C, et al. PGC1alpha expression is controlled in skeletal muscles by PPARbeta, whose ablation results in fiber-type switching, obesity, and type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2006;4(5):407-14. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Luquet S, Lopez-Soriano J, Holst D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta controls muscle development and oxidative capability. *FASEB J.* 2003;17(15):2299-301. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Handschin C, Chin S, Li P, et al. Skeletal muscle fiber-type switching, exercise intolerance, and myopathy in PGC-1alpha muscle-specific knock-out animals. *J Biol Chem.* 2007;282(41):30014-21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. MacNulty DR, Tallian A, Stahler DR, Smith DW. Influence of group size on the success of wolves hunting bison. *PLoS One.* 2014;9(11):e112884. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Walker AK, Yang F, Jiang K, et al. Conserved role of SIRT1 orthologs in fasting-dependent inhibition of the lipid/cholesterol regulator SREBP. *Genes Dev.* 2010;24(13):1403-17. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Crittenden AN, Schnorr SL. Current views on hunter-gatherer nutrition and the evolution of the human diet. *Am J Phys Anthropol.* 2017;16263(Suppl):84-109. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. De Vynck JC, Anderson R, Atwater C, et al. Return rates from intertidal foraging from Blombos Cave to Pinnacle Point: Understanding early human economies. *J Hum Evol.* 2016;92:101-15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Mattson MP. Challenging oneself intermittently to improve health. *Dose Response.* 2014;12(4):600-18. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

33. Kastner M. Fasting. In: Kastner M, Burroughs H, editors. *Alternative healing: The complete AZ guide to over 160 different alternative therapies*. Las Mesa: Halcyon Publishing; 1993. pp. 92–93. [[Google Scholar](#)]
34. *A Dictionary of Thoughts*. Tyron Edwards; 1908. p. 339. [[Google Scholar](#)]
35. Mark Twain. *My Debut as a Literary Person*. 1903 [[Google Scholar](#)]
36. Allen FM. *Studies Concerning Diabetes*. 1914;63:939–43. [[Google Scholar](#)]
37. Fitz R. The Treatment of Diabetes Mellitus. *Medical Clinics of North America*. 1923;7:649–67. [[Google Scholar](#)]
38. Genuth SM. Insulin secretion in obesity and diabetes: an illustrative case. *Annals of Internal Medicine*. 1977;87(6):714–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Jackson IM, McKiddie MT, Buchanan KD. Effect of fasting on glucose and insulin metabolism of obese patients. *Lancet*. 1969;1(7589):285–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Greenfield M, Kolterman O, Olefsky JM, Reaven GM. The effect of ten days of fasting on various aspects of carbohydrate metabolism in obese diabetic subjects with significant fasting hyperglycemia. *Metabolism: Clinical & Experimental*. 1978;27(12:Suppl 2) Suppl-52. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Beck P, Koumans JHT, Winterling CA, Stein MF, Daughaday WH, Kipnis DM. Studies of Insulin and Growth Hormone Secretion in Human Obesity. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine*. 1964;64:654. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Jackson IM, McKiddie MT, Buchanan KD. The effect of prolonged fasting on carbohydrate metabolism: evidence for heterogeneity in obesity. *Journal of Endocrinology*. 1968;40(2):259–60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Jackson IM, McKiddie MT, Buchanan KD. Influence of blood-lipid levels and effect of prolonged fasting on carbohydrate metabolism in obesity. *Lancet*. 1971;2(7722):450–2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Jackson RA, Moloney M, Lowy C, et al. Differences between metabolic responses to fasting in obese diabetic and obese nondiabetic subjects. *Diabetes*. 1971;20(4):214–27. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Yalow RS, Glick SM, Roth J, Berson SA. Plasma Insulin and Growth Hormone Levels in Obesity and Diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965;131:357–73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Schalch DS. Changes in Carbohydrate Tolerance in Obese Diabetics During Starvation. *Diabetes*. 1966;15:527. [[Google Scholar](#)]
47. Harrison MT, Harden RM. The long-term value of fasting in the treatment of obesity. *Lancet*. 1966;2(7477):1340–2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Hermann LS, Iversen M. Death during therapeutic starvation. *Lancet*. 1968;2(7561):217. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Munro JF, Duncan LJ. Fasting in the treatment of obesity. *Practitioner*. 1972;208(246):493–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Devathanan G, Koh C. Wernicke's encephalopathy in prolonged fasting. *Lancet*. 1982;2(8307):1108–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Waterston JA, Gilligan BS. Wernicke's encephalopathy after prolonged fasting. *Medical Journal of Australia*. 1986;145(3–4):154–5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Ross SK, Macleod A, Ireland JT, Thomson WS. Acidosis in obese fasting patients. *British Medical Journal*. 1969;1(640):380–1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Kerndt PR, Naughton JL, Driscoll CE, Loxterkamp DA. Fasting: the history, pathophysiology and complications. *Western Journal of Medicine*. 1982;137(5):379–99. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(9):1874–83. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Duffy PH, Feuers R, Nakamura KD, Leakey J, Hart RW. Effect of chronic caloric restriction on the synchronization of various physiological measures in old female Fischer 344 rats. *Chronobiol Int*. 1990;7(2):113–24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Duffy PH, Feuers RJ, Hart RW. Effect of chronic caloric restriction on the circadian regulation of physiological and behavioral variables in old male B6C3F1 mice. *Chronobiol Int*. 1990;7(4):291–303. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Barzilai N, Banerjee S, Hawkins M, Chen W, Rossetti L. Caloric restriction reverses hepatic insulin resistance in aging rats by decreasing visceral fat. *J Clin Invest*. 1998;101(7):1353–61. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Greene AE, Todorova MT, McGowan R, Seyfried TN. Caloric restriction inhibits seizure susceptibility in epileptic EL mice by reducing blood glucose. *Epilepsia*. 2001;42(11):1371–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Goodrick CL, Ingram DK, Reynolds MA, Freeman JR, Cider NL. Differential effects of intermittent feeding and voluntary exercise on body weight and lifespan in adult rats. *J Gerontol*. 1983;38(1):36–45. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Anson RM, Guo Z, de CR, et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(10):6216–20. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab*. 2012;15(6):848–60. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Duan W, Guo Z, Jiang H, Ware M, Mattson MP. Reversal of behavioral and metabolic abnormalities, and insulin resistance syndrome, by dietary restriction in mice deficient in brain-derived neurotrophic factor. *Endocrinology*. 2003;144(6):2446–53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Wan R, Camandola S, Mattson MP. Intermittent fasting and dietary supplementation with 2-deoxy-D-glucose improve functional and metabolic cardiovascular risk factors in rats. *FASEB J*. 2003;17(9):1133–4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Wan R, Ahmet I, Brown M, et al. Cardioprotective effect of intermittent fasting is associated with an elevation of adiponectin levels in rats. *J Nutr Biochem*. 2010;21(5):413–7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metab*. 2014;20(6):991–1005. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Brandhorst S, Choi IY, Wei M, et al. A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan. *Cell Metab*. 2015;22(1):86–99. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Satoh Y, Kawai H, Kudo N, Kawashima Y, Mitsumoto A. Time-restricted feeding entrains daily rhythms of energy metabolism in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290(5):R1276–R1283. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Sherman H, Genzer Y, Cohen R, Chapnik N, Madar Z, Froy O. Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *FASEB J*. 2012;26(8):3493–502. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Belkacemi L, Selselet-Attou G, Bulur N, Louchami K, Sener A, Malaisse WJ. Intermittent fasting modulation of the diabetic syndrome in sand rats. III. Post-mortem investigations. *Int J Mol Med*. 2011;27(1):95–102. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Park S, Yoo KM, Hyun JS, Kang S. Intermittent fasting reduces body fat but exacerbates hepatic insulin resistance in young rats regardless of high protein and fat diets. *J Nutr Biochem*. 2017;40:14–22. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Liu Y, Dentin R, Chen D, et al. A fasting inducible switch modulates gluconeogenesis via activator/coactivator exchange. *Nature*. 2008;456(7219):269–73. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature*. 2005;434(7029):113–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Purushotham A, Schug TT, Xu Q, Surapreddi S, Guo X, Li X. Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation. *Cell Metab*. 2009;9(4):327–38. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Li Y, Wong K, Giles A, et al. Hepatic SIRT1 attenuates hepatic steatosis and controls energy balance in mice by inducing fibroblast growth factor 21. *Gastroenterology*. 2014;146(2):539–49. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Boutant M, Kulkarni SS, Joffraud M, et al. SIRT1 Gain of Function Does Not Mimic or Enhance the Adaptations to Intermittent Fasting. *Cell Rep*. 2016;14(9):2068–75. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

76. Ahn BH, Kim HS, Song S, et al. A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(38):14447–52. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
77. Hallows WC, Yu W, Smith BC, et al. Sirt3 promotes the urea cycle and fatty acid oxidation during dietary restriction. *Mol Cell*. 2011;41(2):139–49. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
78. Hirschev MD, Shimazu T, Goetzman E, et al. SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation. *Nature*. 2010;464(7285):121–5. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
79. Shimazu T, Hirschev MD, Hua L, et al. SIRT3 deacetylates mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase 2 and regulates ketone body production. *Cell Metab*. 2010;12(6):654–61. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
80. de LP, Farina P, Moreno M, et al. Sequential changes in the signal transduction responses of skeletal muscle following food deprivation. *FASEB J*. 2006;20(14):2579–81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
81. Furuyama T, Kitayama K, Yamashita H, Mori N. Forkhead transcription factor FOXO1 (FKHR)-dependent induction of PDK4 gene expression in skeletal muscle during energy deprivation. *Biochem J*. 2003;375(Pt 2):365–71. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
82. Gotthardt JD, Verpeut JL, Yeomans BL, et al. Intermittent Fasting Promotes Fat Loss With Lean Mass Retention, Increased Hypothalamic Norepinephrine Content, and Increased Neuropeptide Y Gene Expression in Diet-Induced Obese Male Mice. *Endocrinology*. 2016;157(2):679–91. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
83. Hoppeler H, Baum O, Lurman G, Mueller M. Molecular mechanisms of muscle plasticity with exercise. *Compr Physiol*. 2011;1(3):1383–412. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
84. Mattson MP. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. *Cell Metab*. 2012;16(6):706–22. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
85. Vainshtein A, Hood DA. The regulation of autophagy during exercise in skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2016;120(6):664–73. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
86. Canto C, Jiang LQ, Deshmukh AS, et al. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle. *Cell Metab*. 2010;11(3):213–9. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
87. Wu Z, Huang X, Feng Y, et al. Transducer of regulated CREB-binding proteins (TORCs) induce PGC-1alpha transcription and mitochondrial biogenesis in muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(39):14379–84. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
88. Palacios OM, Carmona JJ, Michan S, et al. Diet and exercise signals regulate SIRT3 and activate AMPK and PGC-1alpha in skeletal muscle. *Aging (Albany NY)* 2009;1(9):771–83. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
89. Fritzen AM, Frosgid C, Jeppesen J, et al. Role of AMPK in regulation of LC3 lipidation as a marker of autophagy in skeletal muscle. *Cell Signal*. 2016;28(6):663–74. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
90. Wang P, Zhang RY, Song J, et al. Loss of AMP-activated protein kinase-alpha2 impairs the insulin-sensitizing effect of calorie restriction in skeletal muscle. *Diabetes*. 2012;61(5):1051–61. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
91. Bujak AL, Crane JD, Lally JS, et al. AMPK activation of muscle autophagy prevents fasting-induced hypoglycemia and myopathy during aging. *Cell Metab*. 2015;21(6):883–90. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
92. Wan R, Camandola S, Mattson MP. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. *J Nutr*. 2003;133(6):1921–9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
93. Mager DE, Wan R, Brown M, et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *FASEB J*. 2006;20(6):631–7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
94. Plews DJ, Laursen PB, Stanley J, Kilding AE, Buchheit M. Training adaptation and heart rate variability in elite endurance athletes: opening the door to effective monitoring. *Sports Med*. 2013;43(9):773–81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
95. Wan R, Weigand LA, Bateman R, Griffioen K, Mendelowitz D, Mattson MP. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability. *J Neurochem*. 2014;129(4):573–80. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
96. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(2):89–98. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
97. Guo J, Bakshi V, Lin AL. Early Shifts of Brain Metabolism by Caloric Restriction Preserve White Matter Integrity and Long-Term Memory in Aging Mice. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:213. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
98. Kuhla A, Lange S, Holzmann C, et al. Lifelong caloric restriction increases working memory in mice. *PLoS One*. 2013;8(7):e68778. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
99. Ingram DK, Weindruch R, Spangler EL, Freeman JR, Walford RL. Dietary restriction benefits learning and motor performance of aged mice. *J Gerontol*. 1987;42(1):78–81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
100. Stranahan AM, Lee K, Martin B, et al. Voluntary exercise and caloric restriction enhance hippocampal dendritic spine density and BDNF levels in diabetic mice. *Hippocampus*. 2009;19(10):951–61. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
101. Mitre M, Mariga A, Chao MV. Neurotrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clin Sci (Lond)* 2017;131(1):13–23. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
102. Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem*. 2002;82(6):1367–75. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
103. Arumugam TV, Phillips TM, Cheng A, Morrell CH, Mattson MP, Wan R. Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Ann Neurol*. 2010;67(1):41–52. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
104. Fusco S, Ripoli C, Podda MV, et al. A role for neuronal cAMP responsive-element binding (CREB)-1 in brain responses to calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(2):621–6. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
105. Chouliaras L, van den Hove DL, Kenis G, et al. Age-related increase in levels of 5-hydroxymethylcytosine in mouse hippocampus is prevented by caloric restriction. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(5):536–44. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
106. Fontan-Lozano A, Saez-Cassanelli JL, Iñda MC, et al. Caloric restriction increases learning consolidation and facilitates synaptic plasticity through mechanisms dependent on NR2B subunits of the NMDA receptor. *J Neurosci*. 2007;27(38):10185–95. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
107. Li L, Wang Z, Zuo Z. Chronic intermittent fasting improves cognitive functions and brain structures in mice. *PLoS One*. 2013;8(6):e66069. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
108. Singh R, Lakhanpal D, Kumar S, et al. Late-onset intermittent fasting dietary restriction as a potential intervention to retard age-associated brain function impairments in male rats. *Age (Dordr)* 2012;34(4):917–33. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
109. Bruce-Keller AJ, Umberger G, McFall R, Mattson MP. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Ann Neurol*. 1999;45(1):8–15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
110. Halagappa VK, Guo Z, Pearson M, et al. Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2007;26(1):212–20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
111. Duan W, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res*. 1999;57(2):195–206. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
112. Manzanero S, Erion JR, Santro T, et al. Intermittent fasting attenuates increases in neurogenesis after ischemia and reperfusion and improves recovery. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(5):897–905. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
113. Marosi K, Kim SW, Moehl K, et al. 3-Hydroxybutyrate regulates energy metabolism and induces BDNF expression in cerebral cortical neurons. *J Neurochem*. 2016;139(5):769–81. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
114. Halberg N, Henriksen M, Soderhamn N, et al. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol* (1985) 2005;99(6):2128–36. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
115. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, 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):714–27. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
116. Ziaee V, Razaeei M, Ahmadijad Z, et al. The changes of metabolic profile and weight during Ramadan fasting. *Singapore Med J*. 2006;47(5):409–14. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

117. Faris MA, Kacimi S, Al-Kurd RA, et al. Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. *Nutr Res.* 2012;32(12):947–55. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Johnson JB, Sumner W, Cutler RG, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med.* 2007;42(5):665–74. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky A, Bhutani S, Varady KA. Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(12):2524–31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Horne BD, Muhlestein JB, May HT, et al. Relation of routine, periodic fasting to risk of diabetes mellitus, and coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 2012;109(11):1558–62. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Horne BD, Muhlestein JB, Lappe DL, et al. Randomized cross-over trial of short-term water-only fasting: metabolic and cardiovascular consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(11):1050–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Klempel MC, Kroeger CM, Bhutani S, Trepanowski JF, Varady KA. Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. *Nutr J.* 2012;11:98. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Varady KA, Bhutani S, Church EC, Klempel MC. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1138–43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Wegman MP, Guo MH, Bennett DM, et al. Practicality of intermittent fasting in humans and its effect on oxidative stress and genes related to aging and metabolism. *Rejuvenation Res.* 2015;18(2):162–72. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Moro T, Tinsley G, Bianco A, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med.* 2016;14(1):290. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Anton SD, Karabetian C, Naugle K, Buford TW. Obesity and diabetes as accelerators of functional decline: can lifestyle interventions maintain functional status in high risk older adults? *Exp Gerontol.* 2013;48(9):888–97. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Buford TW, Anton SD, Judge AR, et al. Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing Res Rev.* 2010;9(4):369–83. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
128. 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):1729–34. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
129. 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):981–8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. 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):200–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. 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):1370–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. 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. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Hoddy KK, Bhutani S, Phillips SA, Varady KA. Effects of different degrees of insulin resistance on endothelial function in obese adults undergoing alternate day fasting. *Nutr Healthy Aging.* 2016;4(1):63–71. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting increases LDL particle size independently of dietary fat content in obese humans. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(7):783–5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177(7):930–8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(4):364–73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Baumeier C, Kaiser D, Heeren J, et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter hepatic lipid droplet proteome and diacylglycerol species and prevent diabetes in NZO mice. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(5):566–76. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Klempel MC, Kroeger CM, Bhutani S, Trepanowski JF, Varady KA. Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. *Nutr J.* 2012;11:98. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA.* 2012;308(11):1150–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(1):69–73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
141. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, et al. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(9):e96–e121. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Liebermeister H, Schroter K. Absence of detrimental changes of cognitive parameters during fasting. *Int J Obes.* 1983;7(1):45–51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Solianik R, Sujeta A, Terentjeviene A, Skurvydas A. Effect of 48 h Fasting on Autonomic Function, Brain Activity, Cognition, and Mood in Amateur Weight Lifters. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1503956. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Veasey RC, Gonzalez JT, Kennedy DO, Haskell CF, Stevenson EJ. Breakfast consumption and exercise interact to affect cognitive performance and mood later in the day. A randomized controlled trial. *Appetite.* 2013;68:38–44. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Klempel MC, Bhutani S, Fitzgibbon M, Freels S, Varady KA. Dietary and physical activity adaptations to alternate day modified fasting: implications for optimal weight loss. *Nutr J.* 2010;9:35. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Varady KA, Dam VT, Klempel MC, et al. Effects of weight loss via high fat vs. low fat alternate day fasting diets on free fatty acid profiles. *Sci Rep.* 2015;5:7561. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]