

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Επιδράσεις της διαλείπουσας διαίτας στη μεταβολική, στην καρδιαγγειακή και στη γενικότερη υγεία

Ένα νέο μοντέλο διαιτητικής παρέμβασης έχει αρχίσει να προσελκύει το επιστημονικό ενδιαφέρον ολοένα και περισσότερο, το οποίο στηρίζεται στον διαλείποντα περιορισμό της ενεργειακής πρόσληψης με εναλλαγή περιόδων μειωμένης θερμιδικής πρόσληψης και ημερών ελεύθερης σίτισης (intermittent energy restriction, IER). Τα σχήματα διαλείπουσας διαίτας που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι σχήματα με δίαιτα για δύο διαδοχικές ημέρες την εβδομάδα ή δίαιτα ημέρα παρά ημέρα, που περιλαμβάνουν μείωση της θερμιδικής πρόσληψης κατά 60–70% ή ακόμη και πλήρη αποχή από την τροφή ημέρα παρά ημέρα (intermittent fasting, IF). Η παρούσα ανασκόπηση αναδεικνύει την έλλειψη μελετών υψηλής επιστημονικής στάθμης που να τεκμηριώνουν την ισοδύναμη ή ανώτερη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των διαλείπουσων διαιτών έναντι των συνεχών υποθερμιδικών διαιτών σε βάθος χρόνου. Οι ελάχιστες διαθέσιμες τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης σχημάτων διαλείπουσας διαίτας με συνεχείς υποθερμιδικές δίαιτες σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς αναφέρουν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα ως προς την απώλεια βάρους για ένα χρονικό διάστημα έως τους 6 μήνες. Δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν ότι οι διαλείπουσες δίαιτες μπορεί να προλάβουν την αύξηση του σωματικού βάρους σε άτομα φυσιολογικού βάρους. Τα δεδομένα που αφορούν στην επίδραση της διαλείπουσας διαίτας στις αποθήκες του έκτοπου και σπλαγχνικού λίπους, στο μέγεθος των λιποκυττάρων, στη μυϊκή μάζα, στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στη μεταβολική ευελιξία είναι ετερογενή. Ειδικά στον πληθυσμό των ατόμων φυσιολογικού σωματικού βάρους έχουν αναδειχθεί δυσμενείς επιδράσεις της διαλείπουσας διαίτας στη μεταβολική ομοιόσταση, γεγονός που εγείρει ανησυχία και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Η δημοφιλία των διαλείπουσων διαιτών και το μεγάλο έλλειμμα γνώσης και βιβλιογραφίας επιβάλλουν την περαιτέρω μελέτη των εν λόγω διαιτητικών μοντέλων με καλά σχεδιασμένες μακροχρόνιες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο και η παχυσαρκία σχετίζονται αποδεδειγμένα με αυξημένη μεταβολική και καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αντίθετα, η απώλεια βάρους έχει δείχθει ότι μπορεί να μειώσει την επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη και τη συνολική θνητότητα και να βελτιώσει τις νοητικές επιδόσεις και τη γενικότερη φυσική κατάσταση του ατόμου. Τα πολλαπλά οφέλη για την υγεία τα οποία προσφέρει η μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων στις μελέτες σε ανθρώπους ενισχύονται από πληθώρα ερευνητικών δεδομένων σε πειραματόζωα, που έχουν δείξει ότι το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο (έλλειμμα

θερμίδων) μπορεί να προλάβει την εμφάνιση εκφυλιστικών νοσημάτων φθοράς, όπως οι νεοπλασίες, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο διαβήτης και η άνοια, να επιβραδύνει την ηλικιοεξαρτώμενη έκπτωση λειτουργικότητας και να αυξήσει την επιβίωση.¹

Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με την απώλεια βάρους έχουν διερευνήσει τον συνεχή περιορισμό της ενεργειακής πρόσληψης (continuous energy restriction, CER) που εφαρμόζεται σε καθημερινή βάση (συνεχείς υποθερμιδικές δίαιτες). Πρόσφατα, ένα νέο μοντέλο διαιτητικής παρέμβασης έχει αρχίσει να προσελκύει το ερευνητικό ενδιαφέρον ολοένα και περισσότερο, το οποίο στηρίζεται στον διαλείποντα περιορισμό της ενεργειακής πρόσληψης με εναλλαγή

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(1):57–73
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(1):57–73

Μ.Ε. Μπρίνια,¹
Θ. Σπίνος,¹
Μ. Σπίνου,¹
Δ. Μητσοπούλου,¹
Χ. Κολιάκη,²
Ν. Κατσιλάμπρος^{2,3}

¹Φοιτητές Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

²Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

³Ερευνητικό Εργαστήριο «Ν.Σ. Χρηστέας», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

The effects of intermittent energy restriction on metabolic and cardiovascular function and overall health

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αντίσταση στην ινσουλίνη
Αποτελεσματικότητα
Ασφάλεια
Διαλείπουσα διαίτα
Παχυσαρκία

Υποβλήθηκε 6.6.2017
Εγκρίθηκε 13.6.2017

περιόδων μειωμένης θερμιδικής πρόσληψης και ημερών ελεύθερης σίτισης (intermittent energy restriction, IER). Οι διαλείπουσες δίαιτες προβάλλονται ως μια ελκυστική εναλλακτική στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και των μεταβολικών επιπλοκών της σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, αλλά και στη βελτίωση της γενικότερης κατάστασης υγείας σε άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος για δύο κυρίως λόγους: Πρώτον, η διαλείπουσα διαίτα απαιτεί το άτομο να περιορίσει την πρόσληψη θερμίδων μόνο σε καθορισμένες ημέρες την εβδομάδα, που είναι θεωρητικά πιο εφικτό από τη συνήθη πρακτική της συνεχούς υποθερμιδικής διαίτας, η οποία είναι γνωστό ότι σχετίζεται με πτωχά ποσοστά συμμόρφωσης, και δεύτερον, πολλά από τα μεταβολικά οφέλη που επιτυγχάνονται με την απώλεια βάρους και το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο σχετίζονται περισσότερο με το ενεργειακό έλλειμμα *per se* και λιγότερο με την απώλεια βάρους, και επομένως εξασθενούν όταν το άτομο δεν βρίσκεται πλέον σε αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο. Με βάση το παραπάνω σκεπτικό, έχει προταθεί ότι επαναλαμβανόμενες βραχείες περιόδους σημαντικής μείωσης της πρόσληψης θερμίδων συγκεκριμένες ημέρες την εβδομάδα μπορεί να βοηθήσουν τα παχύσαρκα άτομα να απολέσουν αποτελεσματικά βάρος και να διατηρήσουν τα μεταβολικά οφέλη ακόμη και σε περιόδους ελεύθερης διαίτας. Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι τα σχήματα διαλείπουσας διαίτας μπορεί να είναι επωφελή και για άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος, αλλά αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Τα σχήματα που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι σχήματα με διαιτητική αγωγή δύο διαδοχικές ημέρες την εβδομάδα ή με διαίτα ημέρα παρά ημέρα που περιλαμβάνουν μείωση της θερμιδικής πρόσληψης κατά 60–70% ή ακόμη και πλήρη αποχή από την τροφή και σχεδόν μηδενική κατανάλωση θερμίδων ημέρα παρά ημέρα (intermittent fasting, IF).¹ Είναι σημαντικό να διαχωρίσει κάποιος τα σχήματα IF από τα υπόλοιπα σχήματα IER, καθώς τα πρώτα πυροδοτούν πολύ εντονότερες παθοφυσιολογικές μεταβολικές διακυμάνσεις σε σχέση με τα δεύτερα (μεγαλύτερη αύξηση της λιπόλυσης και της κετογένεσης), επάγουν μεγαλύτερο stress και σχετίζονται συχνότερα με αντιρροπιστική υπερφαγία τις ημέρες ελεύθερης λήψης τροφής.¹

Στην παρούσα ανασκόπηση θα συζητηθούν με κριτική προσέγγιση οι μεταβολικές, οι καρδιαγγειακές, οι νευρολογικές, οι αντινεοπλασματικές και άλλες επιδράσεις των σχημάτων διαλείπουσας διαίτας σε ανθρώπους και πειραματόζωα, θα αναφερθούν πιθανοί περιορισμοί στην ευρεία εφαρμογή αυτών των διαιτητικών μοντέλων, θα επισημανθούν τα κενά στην υπάρχουσα βιβλιογραφία και στην επιστημονική γνώση, καθώς επίσης και τα αναπάντητα ερωτήματα, και θα εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με

την αξία και τη χρησιμότητα των διαλείπουσων διαιτών στην καθημερινή κλινική πράξη ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτές.

2. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ

Τα δύο κύρια μοντέλα διαλείπουσας διαίτας που έχουν μελετηθεί στα πειραματόζωα είναι η διαίτα ημέρα παρά ημέρα (alternate day fasting, ADF) και ο χρονικός περιορισμός της λήψης τροφής μέσα στην ίδια ημέρα (time restricted feeding, TRF). Είναι ενδιαφέρον ότι η διαλείπουσα διαίτα φαίνεται να τροποποιεί στα πειραματόζωα κάποιες παραμέτρους του πρώτου γεύματος της ημέρας, όπως τον ρυθμό κατανάλωσης (kcal/min), το μέγεθος και τη διάρκεια του γεύματος, επίδραση που ενδέχεται να σχετίζεται με τις μεταβολές οι οποίες περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω.²

2.1. Απώλεια βάρους

Έχει δειχθεί ότι τα ποντίκια και οι αρουραίοι που ακολουθούν μια διαίτα ADF παρουσιάζουν χαμηλότερο σωματικό βάρος σε σχέση με εκείνα τα οποία τρέφονται κατά βούληση, με το μέγεθος της μείωσης του σωματικού βάρους να κυμαίνεται από 5–10% μέχρι και 25–30%, ανάλογα με το είδος του πειραματικού μοντέλου.^{3–5} Τα επίπεδα λίπους (ειδικά του σπλαγχνικού) εμφανίζονται σε κάποιες μελέτες μειωμένα, ενώ, παράλληλα, η άλιπη μάζα διατηρείται ανέπαφη, καθιστώντας τον λόγο της άλιπης προς τη λιπώδη μάζα να είναι σε γενικές γραμμές ευνοϊκότερος στα πειραματόζωα που ακολουθούν δίαιτες ADF σε σχέση με εκείνα τα οποία ακολουθούν συμβατικές δίαιτες, με μείωση της ενεργειακής πρόσληψης κατά 30–40%.^{6,7} Τα αποτελέσματα των πειραματικών μελετών σ' ό,τι αφορά στις αλλαγές του σωματικού βάρους και του λιπώδους ιστού δεν είναι ωστόσο απόλυτα ομοιογενή. Σε μια μελέτη με ποντίκια που ακολούθησαν διαίτα ADF, δεν παρατηρήθηκε κάποια ελάττωση του σωματικού βάρους σε σχέση με εκείνα τα οποία τρέφονταν κατά βούληση. Ωστόσο, σημειώθηκαν αξιοσημείωτες μεταβολές σε παραμέτρους μεταβολισμού της γλυκόζης και κινητοποίησης των ελευθέρων λιπαρών οξέων.⁴

Αναφορικά με τις επιδράσεις της διαλείπουσας διαίτας στην κατανομή του λιπώδους ιστού, τα δεδομένα των πειραματικών μελετών είναι αντικρουόμενα, με τις διάφορες μελέτες να παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα. Σε ορισμένες μελέτες παρατηρήθηκε αύξηση της ποσότητας του σπλαγχνικού λίπους και του μεγέθους των λιποκυττάρων στα πειραματόζωα που ακολούθησαν σχήματα διαλείπουσας διαίτας, παρά τη μείωση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης και του σωματικού βάρους.^{8,9} Σε μια άλλη μελέτη

παρατηρήθηκε ανακατανομή του λίπους από σπλαγχνικό (-40%) σε υποδόριο (+65%) στα θηλυκά ποντίκια, ενώ στα αρσενικά δεν σημειώθηκε αντίστοιχη μεταβολή, με παράλληλη μείωση του μεγέθους των σπλαγχνικών και των υποδόριων λιποκυττάρων, ανεξαρτήτως φύλου. Το αξιοσημείωτο στην εν λόγω μελέτη είναι ότι δεν απαιτήθηκε συνολικό ενεργειακό έλλειμμα για να εμφανιστούν οι παραπάνω ευνοϊκές μεταβολές, και συνεπώς τα οφέλη αποδίδονται στην εναλλαγή περιόδων τροφής-νηστείας και όχι στη μείωση της πρόσληψης θερμίδων.^{6,10}

2.1.1. Κριτική θεώρηση. Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων στα πειραματόζωα υπογραμμίζει σε κάθε περίπτωση τη δυσκολία μεταφοράς και εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων στους ανθρώπους. Μια πιθανή ερμηνεία για τα αποκλίνοντα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών είναι ότι τα πειραματόζωα που ακολουθούν διαλείπουσα νηστεία εμφανίζουν συμπεριφορά αντιρροπιστικής υπερφαγίας τις ημέρες κατά τις οποίες δεν υπάρχει περιορισμός, διαταράσσοντας έτσι τους κirkάδιους ρυθμούς τους. Ως αποτέλεσμα των διαταραγμένων κirkάδιων ρυθμών, παρατηρούνται αύξηση του κοιλιακού και του ηπατικού λίπους και δυσμενείς μεταβολικές αλλαγές.¹¹ Στους ανθρώπους αντίθετα, όπως θα αναλυθεί εκτενέστερα παρακάτω, παρατηρείται το εντυπωσιακό φαινόμενο *carry-over effect*, κατά το οποίο οι άνθρωποι που ακολουθούν διαλείπουσα διαίτα μειώνουν υποσυνείδητα τη θερμιδική τους πρόσληψη κατά τις ημέρες στις οποίες δεν προβλέπεται θερμιδικός περιορισμός. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει επίσης η ποιοτική σύσταση των γευμάτων, καθώς η υψηλή πρόσληψη πρωτεΐνης στο πλαίσιο διαλείπουσας διαίτας σε αρουραίους παρατηρείται ότι σχετίζεται με μεγαλύτερη απώλεια βάρους και μείωση του σπλαγχνικού λίπους, σε σχέση με διαλείπουσα διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος.¹²

2.2. Αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλες μεταβολικές επιδράσεις

Εισαγωγικά, αξίζει να αναφερθεί ότι όλες οι διαλείπουσες δίαιτες συνοδεύονται σε άλλοτε άλλο βαθμό από τις τυπικές μεταβολικές αλλαγές που χαρακτηρίζουν μια περίοδο νηστείας, όπως διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος εντός των κατώτερων φυσιολογικών ορίων, προοδευτική μείωση ή και εξάντληση των ηπατικών και των μυϊκών αποθηκών γλυκογόνου, κινητοποίηση των ελευθέρων λιπαρών οξέων και δημιουργία κετονών (λιπόλυση, κετογένεση), μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων λεπτίνης και συχνά άνοδο των κυκλοφορούντων επιπέδων αδιπονεκτίνης. Ανάλογα με τον τύπο της διαλείπουσας διαίτας και τα πειραματικά μοντέλα που μελετώνται, οι ανωτέρω

μεταβολικές επιδράσεις μπορεί να κυμαίνονται σημαντικά από μελέτη σε μελέτη. Είναι ωστόσο γεγονός ότι οι μελέτες σε πειραματόζωα προσφέρουν μεγαλύτερο βαθμό ελέγχου όσον αφορά στην ποσοτικοποίηση της διαιτητικής πρόσληψης και στον έλεγχο πιθανών περιβαλλοντικών συγχυτικών παραγόντων σε σχέση με τις μελέτες σε ανθρώπους.^{4,5,7,13-15}

Αναφορικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη, έχουν καταγραφεί σε πειραματικές μελέτες ποικίλες επιδράσεις της διαλείπουσας διαίτας στις βιολογικές δράσεις της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς. Σε μια μελέτη σε αρσενικούς αρουραίους τύπου Wistar που τρέφονταν με πλούσια σε λιπαρά διαίτα (*high-fat diet*), διερευνήθηκαν οι επιδράσεις της διαίτας ADF στην επαγόμενη από την ινσουλίνη μεταφορά της γλυκόζης στους σκελετικούς μυς. Οι αρουραίοι ακολούθησαν αρχικά για 4 μήνες μια πλούσια σε λιπαρά διαίτα και ύστερα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη, οι αρουραίοι συνέχισαν να ακολουθούν την πλούσια σε λιπαρά διαίτα, ενώ στη δεύτερη ακολούθησαν μια διαίτα ADF με εναλλασσόμενες ημέρες νηστείας και *ad libitum* διατροφής με υψηλά λιπαρά για 6 μήνες. Έγινε σύγκριση με ομάδα αρουραίων που τρέφονταν με συμβατική υποθερμιδική διαίτα για 10 εβδομάδες. Οι αρουραίοι που ακολούθησαν τη διαίτα ADF και τη συνήθη υποθερμιδική διαίτα παρουσίασαν μειωμένο βάρος και ενδοκοιλιακό λίπος σε σχέση με εκείνους οι οποίοι τρέφονταν με πλούσια σε λιπαρά διαίτα. Η επαγόμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη της γλυκόζης στους σκελετικούς μυς ήταν σημαντικά χαμηλότερη και στις δύο ομάδες με τις πλούσιες σε λιπαρά δίαιτες. Η διαίτα ADF δεν ήταν ικανή να μειώσει την επαγόμενη από την υψηλή σε λιπαρά διαίτα αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο των σκελετικών μυών, παρά τη σημαντική απώλεια ενδοκοιλιακού λίπους, πιθανόν λόγω μειωμένων επιπέδων GLUT-4 μεταφορέων γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα (*glucose transporters*). Παρά τη μη βελτίωση της μυϊκής αντίστασης στην ινσουλίνη, οι αρουραίοι που ακολούθησαν τη διαίτα ADF παρουσίασαν αύξηση της συγκέντρωσης της αδιπονεκτίνης στον ορό και μείωση του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA (*homeostasis model assessment of insulin resistance*), υποδεικνύοντας μια πιθανή βελτίωση της ηπατικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Συνεπώς, στο εν λόγω πειραματικό μοντέλο, η διαλείπουσα διαίτα επηρέασε ευνοϊκά την ηπατική αλλά όχι τη μυϊκή αντίσταση στην ινσουλίνη.¹³

Υπάρχουν δεδομένα που αναδεικνύουν τα βραχυπρόθεσμα και τα μεσοπρόθεσμα οφέλη της διαλείπουσας διαίτας στη λειτουργία του λιπώδους ιστού και στην ομοίωση της γλυκόζης και των λιπιδίων. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τα μακροπρόθεσμα οφέλη. Σε μια μελέτη σε ποντίκια εξετάστηκαν τα αποτελέσματα της κλασικής διαίτας ADF και των τροποποιημένων εκδοχών

της με περιορισμό της ενεργειακής πρόσληψης κατά 50 ή 100% (ADF-50%, ADF-100%) στο μέγεθος των λιποκυττάρων, στον μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων και στα επίπεδα της αδιπνεκτίνης σε σχέση με τις μεταβολές του σωματικού βάρους και της λιπώδους μάζας. Το σωματικό βάρος στα ADF-100% ποντίκια ήταν χαμηλότερο από τις άλλες ομάδες, ενώ το βάρος του λιπώδους ιστού παρέμεινε αμετάβλητο. Τα λιποκύτταρα της βουβωνικής και της επιδιδυμικής χώρας που αντανakλούν αποθήκες σπλαγγχνικού λίπους ήταν 35–50% μικρότερα στα ADF-50% και ADF-100% ποντίκια, σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου. Η λιπόλυση αυξήθηκε σημαντικά τόσο στα ADF-50% όσο και στα ADF-100% ποντίκια, όπως φάνηκε από την αύξηση της κυκλοφορούσας φωσφορικής άλφα-γλυκερόλης, ενώ τα επίπεδα της αδιπνεκτίνης στο πλάσμα δεν επηρεάστηκαν. Συνοψίζοντας, φάνηκε ότι τα τροποποιημένα σχήματα ADF (ADF-50%, ADF-100%) ρυθμίζουν ευνοϊκά τη λειτουργία των λιποκυττάρων, παρ' όλο που δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες μεταβολές στο βάρος του λιπώδους ιστού.⁶ Η μείωση του μεγέθους των λιποκυττάρων έχει βρεθεί ότι περιορίζει την εμφάνιση φλεγμονής και μεταβολικής απορρύθμισης, καθώς η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού συμβάλλει ουσιαστικά στην παθογένεια της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία αντίστασης στην ινσουλίνη και των συνοδών επιπλοκών.¹⁶

Η κινητοποίηση των ελευθέρων λιπαρών οξέων, η οξειδωση των λιπαρών οξέων και η κετογένεση αυξάνονται προοδευτικά κατά τις περιόδους νηστείας. Κατά τη μετάβαση από μια παρατεταμένη νηστεία σε επανασίτιση, ο καταβολισμός των λιπαρών οξέων μετά το γεύμα παραμένει μετατοπισμένος στην οξειδωση των λιπαρών οξέων και στην ηπατική κετογένεση, με αποτέλεσμα μια αξιοσημείωτη μείωση της μεταγευματικής λιπαιμίας. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτές οι οξείες διαταραχές στη διαχείριση των καυσίμων που πραγματοποιούνται επανειλημμένα στα σχήματα διαλείπουσας δίαιτας, προκαλούν σαφείς αλλαγές στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων χωρίς να απαιτούν απαραίτητα συνολικό ενεργειακό έλλειμμα.¹⁷ Κατά συνέπεια, είναι πιθανό να επηρεάζονται ευνοϊκά συγκεκριμένες πτυχές του μεταβολισμού, όπως για παράδειγμα ο μεταβολισμός των ηπατικών τριγλυκεριδίων.¹⁸ Στα τρωκτικά, έχει αναφερθεί πράγματι μείωση της ηπατικής στεάτωσης μετά από διαλείπουσα δίαιτα, που σχετίζεται ενδεχομένως με τη βελτίωση της ηπατικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη η οποία αναφέρθηκε προηγουμένως. Ποντίκια που ακολούθησαν μια TRF δίαιτα παρουσίασαν μειωμένη εναπόθεση λίπους στο ήπαρ, η οποία συνοδεύτηκε από βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη και μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης, σε σύγκριση με ποντίκια που τρέφονταν *ad libitum* με υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δίαιτα. Είναι

σημαντικό να σημειωθεί ότι οι εν λόγω ευνοϊκές αλλαγές εμφανίστηκαν απουσία τροποποιήσεων στη συνολική πρόσληψη ενέργειας.^{19,20}

Αντίθετα με τα παραπάνω θετικά αποτελέσματα, σε δύο άλλα πειραματικά μοντέλα με ηλικιωμένους αρσενικούς Sprague Dawley αρουραίους επιρρεπείς στην παχυσαρκία και σε υπερλιπιδαιμικά ποντίκια (LDL-receptor knockout), οι διαλείπουσες δίαιτες μείωσαν την ενεργειακή πρόσληψη και το σωματικό βάρος, αλλά αύξησαν το σπλαγγχνικό λίπος και το μέγεθος των λιποκυττάρων και επιδείνωσαν μακροπρόθεσμα τον μεταβολισμό της γλυκόζης σε σχέση με τα *ad libitum* τρεφόμενα ζώα.^{8,9} Οι δυσμενείς επιπτώσεις μπορεί να οφείλονται στο γεγονός ότι τα πειραματόζωα που ακολουθούν διαλείπουσα δίαιτα μπορεί να υιοθετούν ένα πρότυπο υπερφαγίας κατά τη διάρκεια της ημέρας αντί να σιτίζονται τις νυκτερινές ώρες όπως φυσιολογικά, με αποτέλεσμα τη διαταραχή των κινκάρδιων ρυθμών, η οποία επιφέρει συσσώρευση κοιλιακού και ηπατικού λίπους και δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις. Οι μελέτες που αναφέρουν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, όλες από τις οποίες χρησιμοποίησαν πρωτόκολλα ολοήμερης νηστείας, κατέγραψαν επίσης αυξημένους δείκτες οξειδωτικού stress, οξειδωτική τροποποίηση του υποδοχέα της ινσουλίνης, μειωμένη περιεκτικότητα μεταφορέων γλυκόζης και ενδείξεις μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας στους σκελετικούς μυς.^{8,21} Με βάση αυτά τα δεδομένα, εικάζεται ότι τα διατηρητικά σχήματα που περιλαμβάνουν ολική ημερήσια στέρηση τροφής επιφέρουν επανειλημμένα ακραίες μεταβολικές προκλήσεις, οι οποίες θα μπορούσαν ενδεχομένως με την πάροδο του χρόνου να οδηγήσουν σε εκτροπές της μεταβολικής ομοιόστασης των ιστών και επιβλαβείς αλλαγές στην ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη. Περαιτέρω έρευνα είναι συνεπώς αναγκαία για την αξιολόγηση των μεταβολικών και όχι μόνο βλαβών των πρωτοκόλλων IER, ανάλογα με τη συχνότητα εναλλαγής σίτισης-νηστείας και το μέγεθος του περιορισμού της ενεργειακής πρόσληψης κατά τις ημέρες νηστείας.

2.3. Μεταβολική ευελιξία

Έπειτα από περιόδους περιορισμού της ενεργειακής πρόσληψης, το ήπαρ, οι σκελετικοί μύες και το μυοκάρδιο στρέφονται στην καύση λίπους και στον καταβολισμό αμινοξέων. Αντίθετα, έπειτα από ένα γεύμα ευνοείται η πρόσληψη και η οξειδωση της γλυκόζης. Τα μεταβολικά μονοπάτια της οξειδωσης του λίπους και της γλυκόζης είναι αλληλοεξαρτώμενα (υπόθεση Randle) και ελέγχονται τόσο συστηματικά από ορμόνες όπως η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη, όσο και από αλλαγές στα ενδοκυττάρια επίπεδα μεταβολιτών που ρυθμίζουν τη λειτουργία των

μιτοχονδριακών ενζύμων, όπως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, το πυροσταφυλικό, το μαλονυλ-CoA και το κιτρικό οξύ.

Ως μεταβολική ευελιξία ορίζεται η ικανότητα του οργανισμού να κινητοποιεί εναλλάξ την οξειδωση της γλυκόζης και του λίπους ως απάντηση στη διαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών, στη νηστεία, στη λήψη τροφής ή και στο stress. Ο μεταβολισμός θεωρείται βέλτιστος όταν υπάρχει μεταβολική ευελιξία, καθώς αυτή συνεπάγεται βέλτιστη κυτταρική λειτουργία. Αντίθετα, σε καταστάσεις παχυσαρκίας, η εν λόγω μεταβολική προσαρμοστικότητα διαταράσσεται και δεν επιτυγχάνεται αποτελεσματική εναλλαγή μεταξύ του μεταβολισμού λίπους και γλυκόζης. Πραγματοποιείται ταυτόχρονη οξειδωση λίπους, γλυκόζης και αμινοξέων, με αποτέλεσμα την εκτόξευση του οξειδωτικού stress και τη σημαντική αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων τοξικών μεταβολιτών, όπως οι διακυλογλυκερόλες, τα κεραμίδια και τα ακετυλιωμένα προϊόντα μιτοχονδριακών πρωτεϊνών, που διαταράσσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία και προάγουν μηχανισμούς αντίστασης στην ινσουλίνη.²²

Η εναλλαγή περιόδων περιορισμού της ενεργειακής πρόσληψης με περιόδους φυσιολογικής πρόσληψης ενέργειας στο πλαίσιο μιας διαλείπουσας δίαιτας μπορεί να ευνοήσει τη διατήρηση μεταβολικής ευελιξίας σε σχέση με τις συμβατικές υποθερμιδικές δίαιτες, καθώς η διαλείπουσα δίαιτα περιέχει μεγαλύτερες περιόδους στέρησης θερμίδων σε σχέση με τη συνηθισμένη νηστεία στη διάρκεια της νύκτας. Μια πρόσφατη μελέτη σε αρουραίους υποστηρίζει τη συγκεκριμένη ιδέα. Αρσενικοί αρουραίοι τύπου Wistar ακολούθησαν για 48 ημέρες διαλείπουσα δίαιτα με οκτώ επαναλαμβανόμενους κύκλους 3 ημερών νηστείας που εναλλάσσονταν με 3 ημέρες κανονικής σίτισης, και συγκρίθηκαν με αρουραίους οι οποίοι ακολούθησαν μια ισοενεργειακή υποθερμιδική δίαιτα, με περιορισμό της ενεργειακής πρόσληψης κατά 20%. Οι αρουραίοι οι οποίοι ακολούθησαν τη διαλείπουσα δίαιτα εμφάνισαν σημαντική αύξηση της έκφρασης γονιδίων που ευθύνονται τόσο για την αποθήκευση όσο και για την οξειδωση του λίπους, αντικατοπτρίζοντας μια ικανοποιητική μεταβολική ευελιξία με αυξημένη οξειδωση λίπους κατά τη διάρκεια των ημερών νηστείας και αυξημένη λιπογένεση τις ημέρες κανονικής σίτισης.²³

2.4. Σακχαρώδης διαβήτης

Έχει δειχθεί ότι η διαλείπουσα δίαιτα μπορεί να προλάβει ή και να βελτιώσει σημαντικά τον γλυκαιμικό έλεγχο σε πειραματικά μοντέλα παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Όταν οι αρουραίοι τρέφονται με πλούσια σε λιπαρά δίαιτα αναπτύσσουν αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη, που μπορεί να βελτιωθούν σημαντικά με ένα

πρότυπο δίαιτα TRF.²⁴ Ομοίως, όταν C57BL/6 ποντίκια ακολουθούν μια δίαιτα πλούσια σε λιπαρά χωρίς περιορισμό θερμίδων, αναπτύσσουν παχυσαρκία, υπερινσουλιναιμία και συστηματική φλεγμονή. Αυτά προλαμβάνονται με τον περιορισμό των ωρών σίτισης.¹⁹

Έχει επίσης βρεθεί ότι η διαλείπουσα δίαιτα μπορεί να βελτιώσει την ένδεια ινσουλίνης και τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη σε ένα πειραματικό μοντέλο σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, μέσω ενός μηχανισμού που εμπεριέχει τη διατήρηση της λειτουργικότητας των παγκρεατικών β-κυττάρων.²⁵ Ένας επί πλέον κυτταρικός και μοριακός μηχανισμός με τον οποίο η διαλείπουσα δίαιτα προλαμβάνει και αναστρέφει τον διαβήτη περιλαμβάνει την αυξημένη ευαισθησία των ενδοκυττάρων οδών σηματοδότησης του υποδοχέα της ινσουλίνης, ώστε η ινσουλίνη να διεγείρει πιο αποτελεσματικά την πρόσληψη γλυκόζης από τα ηπατικά κύτταρα, τους μυς και άλλα είδη κυττάρων, περιλαμβανομένων των νευρώνων.²⁶

2.5. Καρδιαγγειακό σύστημα

Η σχέση μεταξύ διαλείπουσας δίαιτας και καρδιαγγειακής προστασίας παραμένει διφορούμενη. Σε μελέτες σε ποντίκια έχει δειχθεί ότι οι τροποποιημένες δίαιτες ADF επιδρούν ευεργετικά στη φυσιολογία του λιπώδους ιστού (κατανομή λίπους, μεταβολισμός τριγλυκεριδίων, αδιποκίνες), ώστε να παρέχεται προστασία έναντι της στεφανιαίας νόσου.²⁷ Τα επίπεδα των κυκλοφορούντων τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης είναι μειωμένα σε πειραματόζωα που ακολουθούν δίαιτες ADF και TRF. Επί πλέον, η δίαιτα TRF προστατεύει τα ποντίκια έναντι της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου που επάγεται από αθηρογόνες δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά, υδατάνθρακες και φρουκτόζη.²⁰

Έχουν αναδειχθεί καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις της διαλείπουσας δίαιτας σε διάφορα πειραματικά μοντέλα τρωκτικών. Σε ένα μοντέλο εμφράγματος του μυοκαρδίου, αρουραίοι που ακολούθησαν μια δίαιτα ADF επί 3 μήνες πριν από το έμφραγμα παρουσίασαν μειωμένη έκταση μυοκαρδιακού εμφράκτου και πτώση του αριθμού των αποπτωτικών κυττάρων στην περιοχή του εμφράγματος κατά περίπου 75%, σε σύγκριση με την *ad libitum* ομάδα ελέγχου. Οι υπερηχογραφικές αναλύσεις μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου ανέδειξαν επέκταση του εμφράγματος και αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας στους αρουραίους με *ad libitum* δίαιτα, όχι όμως σε εκείνους με δίαιτα ADF.²⁸ Όμοια με τους αρουραίους, η δίαιτα ADF προστάτευσε το μυοκάρδιο ποντικών που υπέστησαν έμφραγμα μυοκαρδίου μέσω μηχανισμών σχετιζόμενων με την αυτοφαγία και την προσαρμογή στις βλάβες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης.²⁹

Επίσης, έχει δειχθεί ότι η διαλείπουσα διαίτα αυξάνει την επιβίωση και επιταχύνει την επανάκτηση της μυοκαρδιακής λειτουργίας στους αρουραίους, όταν αρχίζει δύο εβδομάδες μετά την πειραματική επαγωγή μυοκαρδιακού εμφράκτου με απόφραξη της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Στη μελέτη αυτή, >75% των αρουραίων σε διαίτα ADF επιβίωσαν για μια περίοδο 8 εβδομάδων μετά το έμφραγμα, ενώ <25% εκείνων που ακολούθησαν φυσιολογική *ad libitum* διαίτα επιβίωσαν στο ίδιο χρονικό διάστημα. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί επαγωγής της ανωτέρω καρδιαγγειακής προστασίας περιλαμβάνουν μια σημαντική αύξηση μεσολαβητών προσαρμογής στο κυτταρικό stress στον μυοκαρδιακό ιστό των αρουραίων σε διαλείπουσα διαίτα έναντι της ομάδας ελέγχου.³⁰

Αντίθετα προς τα παραπάνω, έχει αναφερθεί ότι οι αρουραίοι που ακολουθούν μακροχρόνιες δίαιτες ADF παρουσιάζουν μείωση της ευενδοτότητας της αριστερής κοιλίας και μείωση των συστολικών εφεδρειών. Τα εν λόγω αποτελέσματα πρέπει να αξιολογηθούν με προσοχή, καθώς οι αρουραίοι οι οποίοι ακολούθησαν τη διαίτα ADF ζύγιζαν πολύ λιγότερο από εκείνους που τρέφονταν *ad libitum*, με αποτέλεσμα να έχουν ανάγκη λιγότερων εφεδρειών για να αντεπεξέλθουν στις ίδιες συνθήκες.³¹

Το καρδιαγγειακό σύστημα των τρωκτικών ανταποκρίνεται στη διαλείπουσα διαίτα με έναν τρόπο παρόμοιο με την απάντηση στην αερόβια άσκηση.³² Μέσα σε μία εβδομάδα από την έναρξη της διαίτας ADF, η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας και η αρτηριακή πίεση των αρουραίων ελαττώνονται σημαντικά, συνεχίζουν να μειώνονται τις επόμενες δύο εβδομάδες και παραμένουν μειωμένες τόσο στην περίοδο νηστείας όσο και κατά τις ημέρες σίτισης. Αυτό συμβαίνει λόγω αύξησης του παρασυμπαθητικού τόνου ως αποτέλεσμα της μεγαλύτερης διεγερσιμότητας των παρασυμπαθητικών νευρώνων του εγκεφαλικού στελέχους. Παρ' όλα αυτά, 1–2 εβδομάδες μετά την επιστροφή σε *ad libitum* διαίτα η καρδιακή συχνότητα επιστρέφει στα προ-ADF επίπεδα, αποδεικνύοντας ότι το καρδιαγγειακό όφελος της διαλείπουσας διαίτας είναι παροδικό.³³ Σύμφωνα με τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, τόσο η διαλείπουσα διαίτα όσο και η άσκηση ευοδώνουν τη δράση του παράγοντα brain-derived neurotrophic factor (BDNF), που οδηγεί σε βελτίωση της δραστηριότητας των παρασυμπαθητικών νευρώνων του εγκεφαλικού στελέχους, μειώνοντας την καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση και αυξάνοντας τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability).³⁴ Η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι επίσης αποτέλεσμα της βελτιωμένης ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής.³⁵ Οι παρεμφερείς επιδράσεις της διαλείπουσας διαίτας και της άσκησης στην καρδιακή συχνότητα και στην αρτηριακή πίεση οδηγούν στο συμπέρασμα ότι και οι δύο

τύποι διαλείπουσας βιοενεργητικής προσαρμογής μπορεί να συμβάλλουν στην καλή καρδιαγγειακή υγεία, χωρίς όμως να υπάρχουν δεδομένα για τη μακροχρόνια καρδιαγγειακή ασφάλεια της διαλείπουσας διαίτας.

2.6. Ορμονικές μεταβολές

Ποικίλες μεταβολές στα κυκλοφορούντα επίπεδα ορμονών έχουν καταγραφεί σε πειραματικές μελέτες με σχήματα διαλείπουσας διαίτας. Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας λεπτίνης μειώνονται, ενώ τα επίπεδα της αδιπνεκτίνης αυξάνονται μετά από μια διαίτα ADF.^{10,36} Επί πλέον, η διαλείπουσα διαίτα μπορεί να βελτιώσει την προσαρμογή στο νευροενδοκρινικό stress. Τα επίπεδα των κορτικοειδών είναι αυξημένα σε αρουραίους που ακολουθούν μια διαίτα ADF, αλλά σε αντίθεση με τις καταστάσεις χρόνιου ανεξέλεγκτου stress, τα κορτικοειδή δεν επιδρούν αρνητικά στη λειτουργία των εγκεφαλικών νευρώνων.⁵ Παράλληλα, η διαλείπουσα διαίτα μειώνει την έκφραση των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών ενώ διατηρεί σταθερά τα επίπεδα των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, γεγονός που θεωρείται ότι συμβάλλει στη συναπτική πλαστικότητα και στην αντίσταση στο stress των νευρώνων.^{37,38}

Έχει επίσης αναφερθεί ότι η διαίτα ADF επηρεάζει τα επίπεδα των φυλετικών ορμονών και τη λειτουργία των γονάδων. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης αυξάνονται στα αρσενικά αλλά όχι στα θηλυκά πειραματόζωα, καθώς επίσης αναφέρονται αξιοσημείωτες επιδράσεις στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη λειτουργία των αρσενικών γονάδων.³⁹

2.7. Κιρκάδιοι ρυθμοί

Η διαλείπουσα νηστεία επηρεάζει τη συμπεριφορά και τους κιρκάδιους ρυθμούς των πειραματοζώων και συμβάλλει ενδεχομένως στη μακροζωία και στην αντιγήρανση. Ο ενεργειακός μεταβολισμός ρυθμίζεται με κιρκάδιο τρόπο, όπως αποδεικνύεται από την κιρκάδια κυκλική διακύμανση όλων των βασικών ενεργειακών ρυθμιστικών ορμονών, όπως είναι η ινσουλίνη, η λεπτίνη, η κορτιζόλη και η αδιπνεκτίνη. Ο χρόνος των γευμάτων μπορεί να ασκήσει σημαντική επίδραση στους κιρκάδιους ρυθμούς⁴⁰ και η διαλείπουσα νηστεία ενδέχεται να τροποποιήσει τις κιρκάδιες πτυχές της συμπεριφοράς (π.χ. επίπεδο δραστηριότητας). Για παράδειγμα, όταν παρέχεται τροφή στα πειραματόζωα για λίγες μόνο ώρες σε έναν καθορισμένο χρόνο εντός της ημέρας, αυτά εμφανίζονται πιο δραστήρια κατά τη διάρκεια των 1–2 ωρών που ακολουθούν τη λήψη τροφής.⁴¹ Οι επιδράσεις της διαλείπουσας νηστείας στην κιρκάδια ρύθμιση της συμπεριφοράς και του ενεργειακού μεταβολισμού

ασκούνται μέσω δράσης τόσο στους περιφερικούς όσο και στον κεντρικό ρυθμιστή των κιρκάδιων κυκλωμάτων. Συγκεκριμένα, όταν η τροφή παρέχεται ή αποσύρεται κατά τη διάρκεια της ημέρας φαίνεται να ενεργοποιείται ο υπερχιασματικός πυρήνας του υποθαλάμου, που συνιστά τον κεντρικό ρυθμιστή του κιρκάδιου ρυθμού, ενώ όταν το γεύμα παρέχεται ή αποσύρεται κατά τη διάρκεια της νύκτας, αναλαμβάνει τον έλεγχο το «περιφερικό ρολόι».⁴²

2.8. Επιδράσεις στο νευρικό σύστημα

Στην παρούσα ενότητα θα συζητηθούν οι επιδράσεις της διαλείπουσας διαίτας στη νόσο Alzheimer (AD), στη νόσο Parkinson (PD), στη νόσο Huntington (HD) και στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Η εκφύλιση και ο θάνατος των νευρώνων που συμβαίνουν σε κάθε μια από αυτές τις νόσους αποδίδεται μερικά σε διαταραχές της λειτουργικότητας των μιτοχονδρίων και των λυσοσωμάτων, στην οξειδωτική βλάβη και σε διαταραχές της ομοιόστασης του ασβεστίου. Νεότερα ερευνητικά δεδομένα αποδίδουν τον θάνατο των νευρώνων στην υπερδιέγερσή τους, μέσα από μια διαδικασία που αναφέρεται ως excitotoxicity.⁴³ Η αρχική υπόθεση σχετικά με τις δράσεις της διαλείπουσας διαίτας ήταν ότι μπορεί να προστατέψει τα πειραματόζωα από τις νευροεκφυλιστικές νόσους, εφόσον αυτές οφείλονται στη γήρανση, με δεδομένο ότι η διαλείπουσα νηστεία ενδέχεται να εξουδετερώσει τη διαδικασία της γήρανσης.⁴⁴

Όταν τα πειραματόζωα υποβάλλονται σε διαλείπουσα διαίτα για αρκετούς μήνες, οι νευρώνες του ιπποκάμπου τους καθίστανται περισσότερο ανθεκτικοί στην προοδευτική λόγω ηλικίας εκφύλιση, ενώ, παράλληλα, οι γνωσιακές διαταραχές και τα ελλείμματα μνήμης βελτιώνονται. Επίσης, έχει δειχθεί ότι οι αρουραίοι που ακολουθούν διαλείπουσα διαίτα είναι περισσότερο ανθεκτικοί σε νευροτοξικούς παράγοντες, εμφανίζουν λιγότερη κινητική δυσλειτουργία και ηπιότερη εκφύλιση των νευρώνων του ραβδωτού σώματος, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να αξιοποιηθεί στην πρόληψη και στη θεραπεία της νόσου HD.⁴⁵ Τα ποντίκια με νόσο HD παρουσιάζουν προοδευτική εκφύλιση των νευρώνων του ραβδωτού σώματος και του φλοιού, ενώ, παράλληλα, εμφανίζουν μειωμένη έκφραση νευροτροφικών παραγόντων στις εν λόγω περιοχές του εγκεφάλου. Όταν εφαρμόζεται διαλείπουσα διαίτα πριν από την εμφάνιση κινητικής δυσλειτουργίας, αυξάνονται τα επίπεδα του παράγοντα BDNF στον εγκέφαλο και επιβραδύνεται σημαντικά η νευροεκφύλιση και η κινητική δυσλειτουργία.⁴⁶ Σε πειραματικά μοντέλα νόσου PD, τα ποντίκια που ακολουθούν διαλείπουσα διαίτα παρουσιάζουν ελαττωμένη απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων και βελτιωμένη λειτουργικότητα.⁴⁷ Επί πλέον, σε πιθήκους του γένους rhesus που υποβάλλονται σε περιο-

ρισμό θερμίδων έχει παρατηρηθεί μικρότερη επιδείνωση της κινητικής λειτουργίας και μικρότερος βαθμός εκφύλισης των ντοπαμινεργικών νευρώνων του ραβδωτού σώματος. Στην τελευταία αυτή μελέτη βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα νευροτροφικών παραγόντων, που φαίνεται ότι προστατεύουν τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες από την εκφύλιση.⁴⁸ Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η διαλείπουσα διαίτα προστατεύει έναντι της συναπτικής δυσλειτουργίας και των γνωστικών ελλειμμάτων σε μοντέλα ποντικών με νόσο AD είναι άγνωστος. Παράγοντες όπως η μείωση του οξειδωτικού stress, η διατήρηση της μιτοχονδριακής λειτουργικότητας, η αυξημένη δράση νευροτροφικών παραγόντων (περιλαμβανομένου του παράγοντα BDNF, που διεγείρει την παραγωγή νέων μιτοχονδρίων και αυξάνει την αυτοφαγία) φαίνεται ότι συμμετέχουν στην προστατευτική δράση της διαλείπουσας διαίτας στη νόσο AD, υποστηρίζοντας βιοενεργητικά τα μιτοχόνδρια και προστατεύοντας τους νευρώνες σε πειραματικά μοντέλα ποντικών με AD.^{29,49-52} Αντίθετα όμως με τα εντυπωσιακά αποτελέσματα σε AD, PD και HD, δεν σημειώθηκε κάποιο όφελος παρά μόνο επιδείνωση της κινητικής λειτουργίας σε ποντίκια με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS). Μια πιθανή εξήγηση για το παράδοξο αυτό αποτέλεσμα είναι ότι οι νευρώνες που επηρεάζονται στην ALS αδυνατούν να ανταποκριθούν προσαρμοστικά στη βιοενεργητική πρόκληση της διαλείπουσας νηστείας.⁵³ Τέλος, πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι αν η διαλείπουσα διαίτα εφαρμοστεί πριν από το ΑΕΕ, το μέγεθος της ισχαιμικής βλάβης στον εγκέφαλο μπορεί να ελαττωθεί και να αυξηθεί η λειτουργικότητα. Η διαλείπουσα διαίτα πιθανόν να λειτουργήσει ως ένας ήπιος παράγοντας stress για τους νευρώνες και τα νευρογλοιακά κύτταρα, οδηγώντας σε αύξηση της έκφρασης νευροτροφικών παραγόντων, πρωτεϊνών απάντησης στο stress, αντιοξειδωτικών ενζύμων και άλλων ρυθμιστικών πρωτεϊνών. Η επαγωγή της συναπτογένεσης και της αγγειογένεσης, καθώς και η μείωση των επιπέδων της λεκτίνης σε συνδυασμό με την αύξηση των επιπέδων των κετονών, συνιστούν επιπρόσθετες νευροπροστατευτικές πτυχές της διαλείπουσας νηστείας έναντι των βλαβών που προκαλεί το ΑΕΕ.⁵⁴

2.9. Νεοπλασίες

Μια σειρά από πρόσφατες μελέτες σε πειραματικά ζωικά μοντέλα έδειξε ότι η περιοδική στέρση τροφής με νηστεία δύο ή περισσότερων ημερών μπορεί να είναι εξ ίσου αποτελεσματική με τη χημειοθεραπεία στην επιβράδυνση της εξέλιξης διαφόρων τύπων καρκίνου, αλλά το κυριότερο, ενδέχεται να προστατεύσει τα φυσιολογικά κύτταρα από τις τοξικές επιδράσεις των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, ευαισθητοποιώντας παράλληλα τα καρκινικά κύτταρα στη δράση της θεραπείας.⁵⁵⁻⁵⁷

Η διαλείπουσα νηστεία έχει μελετηθεί σε πειραματικά μοντέλα κακοήθειας ποντικών, κυρίως σ' ό,τι αφορά στην πρόληψη του καρκίνου. Σε μια μελέτη που ερευνήθηκαν οι επιδράσεις της διαίτας ADF στην επιβίωση αρουραίων με ή χωρίς όγκους, το 50% των ADF αρουραίων επιβίωσε μέχρι τη 10η ημέρα έναντι ενός ποσοστού επιβίωσης 12,5% στην ομάδα ελέγχου. Στην εν λόγω μελέτη, η διαίτα άρχισε μία εβδομάδα προτού υποβληθούν οι αρουραίοι σε ενδοπεριτοναϊκή εμφύτευση καρκινικών κυττάρων, καθιστώντας δύσκολη τη διάκριση των μηχανισμών οι οποίοι σχετίζονται με την πρόληψη και τη θεραπεία της κακοήθειας.⁵⁸ Σε μια άλλη μελέτη, p53+/- ποντίκια με φαινότυπο ταχέως εξελισσόμενης θανατηφόρου κακοήθειας, τα οποία υποβλήθηκαν σε μία ημέρα νηστείας την εβδομάδα, επιβίωσαν σημαντικά περισσότερο από ποντίκια που ακολούθησαν *ad libitum* διαίτα.⁵⁹

Οι μελλοντικές μελέτες είναι σημαντικό να καθορίσουν αν οι διαλείπουσες δίαιτες επηρεάζουν τον μεταβολισμό των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, καθώς μια τέτοια προοπτική θα επηρέαζε σημαντικά τη φαρμακοθεραπεία των νεοπλασματικών νοσημάτων.

3. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

3.1. Απώλεια και διατήρηση βάρους

Έχει δειχθεί ότι η διαλείπουσα διαίτα είναι αποτελεσματική στην απώλεια βάρους κατά 4–10%, σε χρονικό διάστημα 4–24 εβδομάδων.^{60–68} Προκύπτει ωστόσο το ερώτημα: υπερέχει η διαλείπουσα διαίτα έναντι της κλασικής υποθερμιδικής διαίτας ή είναι το ίδιο αποτελεσματική; Η πλειοψηφία των κλινικών μελετών δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στην απώλεια βάρους μεταξύ των δύο προσεγγίσεων. Πιο συγκεκριμένα, μοντέλα διαλείπουσας διαίτας διάρκειας 2 ημερών με μειωμένη θερμιδική πρόσληψη κατά 55–70%,^{69–71} 4 ημερών εβδομαδιαία με μειωμένη θερμιδική πρόσληψη κατά 50%,⁷² 3–7 ημερών εβδομαδιαία με μειωμένη θερμιδική πρόσληψη κατά 10–70%⁷³ ή ημέρα παρά ημέρα με 70% μειωμένη θερμιδική πρόσληψη (ADF),⁷⁴ οδήγησαν σε παρόμοια απώλεια βάρους με ισοενεργειακές συνεχείς υποθερμιδικές δίαιτες. Ωστόσο, υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές ότι η διαλείπουσα διαίτα με χαμηλή κατανάλωση υδατανθράκων επιφέρει μεγαλύτερη μείωση του σωματικού λίπους συγκριτικά με την αντίστοιχη ισοενεργειακή υποθερμιδική διαίτα.⁶⁹

Η διατήρηση και η μη επαναπρόσληψη του απολεσθέντος σωματικού βάρους αποτελεί εξαιρετικά σημαντική συνιστώσα για την αποτελεσματικότητα ενός διαιτητικού σχήματος και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την

πειθαρχία, τη συμμόρφωση, την αποφασιστικότητα και την υποστήριξη των ατόμων που ακολουθούν τη διαίτα. Στις κλασικές υποθερμιδικές δίαιτες, ως διατήρηση της απώλειας βάρους ορίζεται η διατήρηση μιας απώλειας βάρους τουλάχιστον 10% του αρχικού σωματικού βάρους για διάστημα ≥ 12 μηνών.⁷⁵ Σε γενικές γραμμές, οι διαλείπουσες δίαιτες έχουν επιδείξει ικανοποιητική διατήρηση της απώλειας βάρους σε μικρά χρονικά διαστήματα των 3–6 μηνών, χωρίς να υπάρχουν ωστόσο επαρκή δεδομένα για πιο μακροχρόνια αποτελέσματα.⁶⁹ Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί παρόμοια διατήρηση της απώλειας βάρους μετά από έναν μήνα διαλείπουσας διαίτας μίας ημέρας την εβδομάδα, καθώς και μετά από 3 μήνες διαλείπουσας διαίτας δύο ημερών την εβδομάδα. Σε κάθε περίπτωση, απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες. Παράγοντες που θα μπορούσαν να περιορίσουν τη διατήρηση της απώλειας βάρους με τα σχήματα διαλείπουσας διαίτας, επηρεάζοντας αρνητικά τη συμμόρφωση, περιλαμβάνουν το αίσθημα πείνας των συμμετεχόντων,²⁷ το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη τις ημέρες ελεύθερης διαίτας (αν και το σχετικό φαινόμενο παρατηρείται λιγότερο συχνά από τα πειραματόζωα) και σε δυσκολία στην εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων σε άτομα που υποβάλλονται σε διαλείπουσα διαίτα ημέρα παρά ημέρα.⁷⁶

Στόχος μιας διαίτας είναι η μέγιστη απώλεια λίπους με ελαχιστοποίηση της απώλειας μυϊκής μάζας. Σε καταστάσεις μεγάλης μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης, αυξάνεται η ευαισθησία στις λιπολυτικές δράσεις των κατεχολαμινών και κινητοποιείται το ηπατικό και το σπλαγγνικό λίπος.⁷⁶ Η βιβλιογραφική επιβεβαίωση του συγκεκριμένου παθοφυσιολογικού φαινομένου προέρχεται από μελέτες σε υπέρβαρα άτομα^{77,78} και σε ασθενείς με διαβήτη,⁷⁸ όπου έχει δειχθεί ότι υποθερμιδικές δίαιτες με μεγάλο περιορισμό της ενεργειακής πρόσληψης (50–70%) οδηγούν σε σημαντική ελάττωση του έκτοπου ηπατικού λίπους. Σε μοντέλα διαλείπουσας διαίτας με απώλεια βάρους της τάξης του 3–7% παρατηρείται επίσης σημαντική απώλεια λίπους της τάξης των 3–5,5 kg.⁶¹ Ειδικότερα, η διαλείπουσα διαίτα ημέρα παρά ημέρα (ADF) ελαττώνει σημαντικά τη λιπώδη μάζα,⁷⁹ ενώ η διαλείπουσα διαίτα με περιορισμένη κατανάλωση υδατανθράκων και ελεύθερη κατανάλωση πρωτεϊνών είναι περισσότερο αποτελεσματική, τουλάχιστον για ένα μικρό χρονικό διάστημα, στην απώλεια λίπους σε σχέση με μια κλασική υποθερμιδική διαίτα.⁶⁹ Είναι γεγονός ότι οι διαλείπουσες δίαιτες προκαλούν μεγαλύτερη κινητοποίηση των ελευθέρων λιπαρών οξέων σε σχέση με τις συνεχείς υποθερμιδικές δίαιτες,^{17,80} άρα αναμένεται ίση ή μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην απώλεια λιπώδους

ιστού. Σ' ό,τι αφορά στη μυϊκή μάζα, είναι γνωστό ότι οι κλασικές υποθερμιδικές δίαιτες ελαττώνουν τη μυϊκή μάζα σε ποσοστό 10–60% της συνολικής απώλειας βάρους.⁸¹ Το ποσοστό αυτό φαίνεται να είναι μικρότερο στις διαλείπουσες δίαιτες.⁷⁴ Κατά συνέπεια, τα παχύσαρκα άτομα φαίνεται να ωφελούνται περισσότερο από τις διαλείπουσες δίαιτες ως προς τη διατήρηση της μυϊκής μάζας σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους.^{63,82} Αν και η διαλείπουσα δίαιτα είναι σε γενικές γραμμές αποτελεσματικότερη από μια συμβατική υποθερμιδική δίαιτα στη διατήρηση της μυϊκής μάζας, υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές ότι αυτό δεν επαληθεύεται πάντα.⁸³ Η αποτελεσματικότητα της διαλείπουσας δίαιτας ως προς τη διατήρηση της μυϊκής μάζας φαίνεται να είναι μεγαλύτερη όταν συνοδεύεται από υψηλή κατανάλωση πρωτεΐνης⁸⁴ ή από άσκηση.⁸¹ Επίσης, εξαρτάται από το μέγεθος της λιπώδους μάζας και τον ποσοστιαίο περιορισμό της θερμιδικής πρόσληψης.⁸¹ Ορισμένοι συγγραφείς πρότειναν ότι η κατανάλωση 1,2 g πρωτεΐνης ανά kg σωματικού βάρους στο πλαίσιο μιας διαλείπουσας δίαιτας διατηρεί περισσότερο τη μυϊκή μάζα σε σχέση με διαλείπουσες δίαιτες που περιλαμβάνουν 1 g πρωτεΐνης ανά kg βάρους.⁶⁹ Αναφορικά με την επίδραση της άσκησης, έχει παρατηρηθεί ότι η άσκηση οδηγεί σε σημαντική διατήρηση της μυϊκής μάζας όταν συνοδεύει μια διαλείπουσα δίαιτα,^{73,85} και ιδίως η ισομετρική άσκηση (resistance training) όχι μόνο βελτιώνει την αντοχή των μυών, αλλά διατηρεί και τα επίπεδα μυϊκής μάζας παρά την απώλεια βάρους.^{61,86}

3.2. Λιπιδαιμικό προφίλ

Οι περισσότερες μελέτες αναδεικνύουν μια θετική συσχέτιση μεταξύ της διαλείπουσας δίαιτας και της βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ των συμμετεχόντων,^{68,73,74,79} αν και υπήρξαν και μελέτες οι οποίες δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα λιπιδίων έναντι μιας συνεχούς υποθερμιδικής δίαιτας.^{67,69,70,72} Πιο συγκεκριμένα, η διαλείπουσα δίαιτα σχετίζεται με μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 14%,⁷³ μείωση των τριγλυκεριδίων νηστείας⁷⁴ και ελάττωση των σωματιδίων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL).⁷⁹ Επί πλέον, σε διαλείπουσα δίαιτα με περιορισμό της ενεργειακής πρόσληψης κατά τουλάχιστον 70% παρατηρήθηκε μετατόπιση των κλασμάτων LDL προς την κατεύθυνση μεγαλύτερων σε μέγεθος και λιγότερο αθηρογόνων σωματιδίων.^{85,86} Αξίζει να αναφερθεί ότι το συγκεκριμένο μοντέλο διαλείπουσας δίαιτας βρέθηκε να βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ και σε ασθενείς με διαβήτη.⁷² Βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ παρατηρήθηκε επίσης σε μια άλλη μελέτη, χωρίς ωστόσο να αποσαφηνίζεται αν τα ευνοϊκά αποτελέσματα οφείλονται στην επίδραση της

διαλείπουσας δίαιτας *per se* ή στην απώλεια βάρους και στο ενεργειακό έλλειμμα.⁸⁷ Σε άλλη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο δίαιτας TRF, κατά το οποίο οι συμμετέχοντες απείχαν από τροφή για διάστημα >12 ωρών την ημέρα με ένα μοναδικό απογευματινό γεύμα, και σημειώθηκαν τόσο αθηρογόνες (αύξηση LDL) όσο και αντιαθηρογόνες (αύξηση υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, μείωση τριγλυκεριδίων) αλλαγές σε διάστημα 8 εβδομάδων.⁸⁸ Σ' ό,τι αφορά στην εναπόθεση τριγλυκεριδίων σε έκτοπους ιστούς, που αποτελεί δείκτη σπλαγχνικού τύπου παχυσαρκίας, η εφαρμογή νηστείας 24–48 ωρών σε μη παχύσαρκα άτομα οδήγησε σε αύξηση των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων στις γυναίκες⁸⁹ και σε αύξηση των ηπατικών τριγλυκεριδίων στους άνδρες.^{89,90}

3.3. Γλυκαιμικό προφίλ, αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτης

Μελέτες σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς που διερεύνησαν τις επιδράσεις της διαλείπουσας δίαιτας στο γλυκαιμικό προφίλ και την ευαισθησία στην ινσουλίνη χρησιμοποιώντας ποικιλία μεθόδων, κατέληξαν σε πληθώρα αποτελεσμάτων. Σε πολλές από τις σχετικές μελέτες η διαλείπουσα δίαιτα δεν επηρέασε σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης ή και ινσουλίνης στο αίμα. Πιο συγκεκριμένα, όταν συγκρίθηκαν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος υγιών ατόμων που ακολούθησαν διαλείπουσα ή συνεχή υποθερμιδική δίαιτα για διάστημα 4–24 εβδομάδων, δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο διαιτών στις τιμές γλυκόζης νηστείας^{64,65,68,69,87,91} ή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}).⁶⁹ Όταν συγκρίθηκε μια διαλείπουσα δίαιτα δύο ημερών την εβδομάδα με ιδιαίτερα διατροφικά χαρακτηριστικά –μείωση ενεργειακής πρόσληψης 55–70%, χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων, κατά βούληση κατανάλωση πρωτεΐνης και μονοακόρεστων λιπαρών οξέων– με μια συμβατική υποθερμιδική δίαιτα, σημειώθηκε μεγαλύτερη μείωση της ινσουλίνης ορού και του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA με τη διαλείπουσα δίαιτα, ενώ η ευαισθησία στην ινσουλίνη η οποία εκτιμήθηκε με ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη παρέμεινε αμετάβλητη.⁶⁰ Και άλλες μελέτες που συνέκριναν διαλείπουσες δίαιτες με κλασικές υποθερμιδικές δίαιτες σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες, έδειξαν μείωση της ινσουλίνης νηστείας και του δείκτη HOMA μετά από 3 και 6 μήνες διαλείπουσας δίαιτας.⁷⁴ Ο δείκτης HOMA μελετήθηκε επίσης σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη σύγκρισης μιας διαλείπουσας δίαιτας με τουλάχιστον 70% θερμιδικό περιορισμό έναντι μιας συνεχούς υποθερμιδικής δίαιτας σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες, όπου διαπιστώθηκε μεγαλύτερη μείωση της ινσουλινοαντίστασης με τη διαλείπουσα δί-

αίτα, σε πρωινή μέτρηση του δείκτη HOMA τόσο μετά το πέρας των ημερών διαίτας όσο και μετά την περίοδο της ελεύθερης σίτισης.⁷⁰

Περαιτέρω έχει δειχθεί σε υπέρβαρα άτομα ότι η ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης (ευαισθησία των μυών στην ινσουλίνη) και η επαγόμενη από την ινσουλίνη αναστολή της λιπόλυσης (ευαισθησία λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη) κατά τη διάρκεια ενός ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναϊμικού clamp παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση μετά από διαλείπουσα δίαιτα δύο εβδομάδων. Η συγκεκριμένη παρατήρηση αποδόθηκε στα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας αδιπνονεκτίνης ύστερα από 20 ώρες νηστείας.⁹² Το φύλο του ατόμου φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της επίδρασης μιας διαλείπουσας διαίτας στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι οι άνδρες συμμετέχοντες παρουσίασαν μειωμένα επίπεδα μεταγευματικής ινσουλίνης, βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη και ευαισθησία στην ινσουλίνη μετά από ένα πρόγραμμα διαλείπουσας διαίτας 3 εβδομάδων, ενώ οι γυναίκες εμφάνισαν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και αυξημένη ινσουλινοαντίσταση στο επίπεδο των σκελετικών μυών χωρίς αρνητική επίδραση στην ενδογενή παραγωγή ινσουλίνης.²¹ Ωστόσο, οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν μετά από 36 ώρες νηστείας και είναι πιθανόν τα αποτελέσματα να αντανάκλουν μια προσπάθεια προσαρμογής του οργανισμού σε καταστάσεις παρατεταμένης νηστείας που χαρακτηρίζονται από μεγάλες διακυμάνσεις των ελευθέρων λιπαρών οξέων. Η μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς που διαπιστώθηκε στις γυναίκες αυξάνει τη διαθέσιμη γλυκόζη στον εγκέφαλο και σε άλλους ιστούς, με αποτέλεσμα μειωμένες απαιτήσεις για γλυκονογένεση και εξοικονόμηση πρωτεϊνικών αποθεμάτων.

Σε μη παχύσαρκα άτομα, η διαλείπουσα δίαιτα φαίνεται να οδηγεί σε διαφορετικά αποτελέσματα στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη σε σχέση με τα υπέρβαρα και τα παχύσαρκα άτομα. Οι ακριβείς επιπτώσεις των επαναλαμβανόμενων βραχυπρόθεσμων αυξήσεων των κυκλοφορούντων ελευθέρων λιπαρών οξέων στην ηπατική και στη μυϊκή αντίσταση στην ινσουλίνη δεν είναι επακριβώς γνωστές και απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικό για ομάδες του πληθυσμού οι οποίες είναι περισσότερο ευάλωτες στις αυξήσεις των ελευθέρων λιπαρών οξέων και στη συνολική λιποτοξικότητα, όπως είναι τα άτομα φυσιολογικού βάρους και οι γυναίκες.⁹³

Λίγα δεδομένα υπάρχουν για τη σύγκριση της διαλείπουσας διαίτας με την υποθερμιδική ως προς τη ρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ειδικότερα δείχθηκε ότι μια διαλείπουσα δίαιτα 4 ημερών με μείωση

της ενεργειακής πρόσληψης κατά τουλάχιστον 70% για διάστημα >12 εβδομάδων δεν μεταβάλλει στατιστικώς σημαντικά τα επίπεδα της HbA_{1c} σε υπέρβαρους και παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς, σε σχέση με μια συμβατική υποθερμιδική δίαιτα.⁷² Ο ίδιος βαθμός μείωσης της HbA_{1c} σε διαβητικούς ασθενείς αναφέρθηκε και από άλλους συγγραφείς μετά από ένα σχήμα διαλείπουσας και συνεχούς υποθερμιδικής διαίτας για 12 εβδομάδες.⁷¹ Ενδιαφέρον εύρημα της εν λόγω μελέτης ήταν η ανάδειξη θετικής συσχέτισης μεταξύ της μείωσης HbA_{1c} και της ποσοστιαίας μείωσης του σωματικού και του σπλαγχνικού λίπους.⁷¹ Ο συνδυασμός μιας υποθερμιδικής διαίτας με ενεργειακό έλλειμμα 25% με περιόδους διαλείπουσας νηστείας έδειξε να σχετίζεται με σημαντική σταθεροποίηση των τιμών HbA_{1c} σε διαβητικούς ασθενείς, και συνεπώς το συγκεκριμένο μοντέλο προτείνεται ως το πλέον αποτελεσματικό στη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε διαβητικούς ασθενείς.⁹⁴

Σε μια συστηματική ανασκόπηση μελετών διαλείπουσας διαίτας σε ασθενείς με διαβήτη διερευνήθηκε αν και πώς πρέπει να τροποποιηθεί η αντιδιαβητική αγωγή αυτών των ασθενών, με στόχο τη μείωση των επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Σε τρεις από τις μελέτες αυτές,⁹⁴⁻⁹⁶ η αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία διακόπηκε τουλάχιστον 2-3 εβδομάδες πριν από την έναρξη της μελέτης, ενώ σε μια άλλη μελέτη⁹⁷ η διακοπή της αγωγής έλαβε χώρα κατά την έναρξη του πρωτοκόλλου. Μετά τη διεξαγωγή πιλοτικής μελέτης, συνολικής διάρκειας 3 εβδομάδων, προέκυψε το εξής συμπέρασμα: Τόσο σε δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων όσο και σε διαλείπουσα δίαιτα θα πρέπει να διακόπτεται υπό προϋποθέσεις η από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή. Στη διαλείπουσα δίαιτα, η αντιδιαβητική αγωγή θα πρέπει συνήθως να διακόπτεται μόνο τις ημέρες της διαίτας. Οι τροποποιήσεις της αγωγής πρέπει να γίνονται με βάση τα επίπεδα της HbA_{1c} και όχι τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Πιο συγκεκριμένα, σε επίπεδα HbA_{1c} <7% πρέπει να διακόπτεται η χρήση σουλφονουριδίων και να μειώνονται οι μονάδες της ινσουλίνης, αν 7% < HbA_{1c} < 10% η αντιδιαβητική αγωγή πρέπει να διακόπτεται μόνο κατά τις ημέρες της διαίτας, ενώ σε επίπεδα HbA_{1c} > 10% προτείνεται συνέχιση της αντιδιαβητικής αγωγής. Σε κάθε περίπτωση, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα πρέπει να μετρώνται καθημερινά ώστε να καταγράφονται περιστατικά υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας, επιτρέποντας την εξατομίκευση στις αλλαγές της φαρμακευτικής αγωγής.⁹⁸ Σε άλλη μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με HbA_{1c} < 8%,⁷¹ η αγωγή με δισκία διακοπτόταν τελείως με στόχο την πρόληψη των επεισοδίων υπογλυκαιμίας, ενώ η ινσουλίνη μειωνόταν στην ομάδα της συνεχούς διαίτας και διακοπτόταν τελείως τις ημέρες στήρησης τροφής στην ομάδα της διαλείπουσας διαίτας. Σε ασθενείς με HbA_{1c} > 8%, συνεχιζόταν η από του στόματος αγωγή και η

δόση της χορηγούμενης ινσουλίνης μειωνόταν μόνο κατά τις ημέρες της δίαιτας.

3.4. Επιδράσεις στο γνωστικό πεδίο και στο συναίσθημα

Μελετήθηκαν οι μεταβολές στις γνωστικές λειτουργίες και στα επίπεδα νευροτροφικών παραγόντων σε μουσουλμάνους καλής φυσικής κατάστασης πριν και μετά από έντονη αερόβια άσκηση (επαναλαμβανόμενα sprints), ορισμένοι από τους οποίους ακολουθούσαν διαλείπουσα δίαιτα 3 ημερών, ενώ οι υπόλοιποι τρέφονταν ελεύθερα.⁹⁹ Οι γνωστικές λειτουργίες εκτιμήθηκαν με τη βοήθεια συγκεκριμένων δοκιμασιών πριν και μετά από την άσκηση. Η μελέτη κατέληξε ότι η διαλείπουσα δίαιτα δεν επηρεάζει αρνητικά την εκτελεστική λειτουργία, την ικανότητα χωροταξικού σχεδιασμού, και τη μνήμη εργασίας, ενώ οι συγκεντρώσεις του νευροτροφικού παράγοντα BDNF στον ορό βρέθηκαν αυξημένες. Τα αποτελέσματα περί μη αρνητικού επηρεασμού των γνωστικών λειτουργιών έρχονται σε αντιδιαστολή με τα αποτελέσματα άλλων μελετών που έδειξαν αρνητική επίδραση της διαλείπουσας δίαιτας στην ικανότητα χωροχρονικής αντίληψης και προσοχής. Η διαφορά αυτή έγκειται πιθανότατα στον μεγαλύτερο βαθμό αφυδάτωσης των συμμετεχόντων στις τελευταίες μελέτες.^{100,101} Σε μια άλλη μελέτη σε μουσουλμανικό πληθυσμό, ελέγχθηκε μεταξύ άλλων η επίδραση της διαλείπουσας δίαιτας (διάρκεια 28 ημερών, 14 ώρες την ημέρα αποχή από νερό/φαγητό) στις γνωστικές λειτουργίες και στο συναίσθημα των συμμετεχόντων.⁶⁷ Ως περίοδος ελέγχου ορίστηκε ένα διάστημα 28 ημερών με ελεύθερη διατροφή. Δεν παρατηρήθηκε στη μελέτη αυτή μεταβολή στη μνήμη, στην εκτελεστική λειτουργία και στην προσοχή των συμμετεχόντων πριν και μετά από τη δίαιτα. Ανεξαρτήτως δίαιτας, τα θετικά συναισθήματα ήταν εντονότερα μετά το γεύμα, ενώ τα αρνητικά μειώνονταν μεταγευματικά. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε μείωση των θετικών ή αύξηση των αρνητικών συναισθημάτων πριν ή μετά από την τροφή κατά τη μετάβαση από την περίοδο ελέγχου στη διαλείπουσα δίαιτα. Μεμονωμένα στις 15:00 το απόγευμα, παρατηρήθηκε στην περίοδο της νηστείας μεγαλύτερη μείωση των θετικών συναισθημάτων συγκριτικά με την περίοδο ελέγχου, σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα πείνας, δίψας και επιθυμίας φαγητού. Εν τούτοις, αυτό δεν φάνηκε να επηρεάζει τη συνολική διάθεση των συμμετεχόντων στις 28 ημέρες της νηστείας.⁶⁷

3.5. Καρδιαγγειακό σύστημα

Σχετικά με την επίδραση της διαλείπουσας δίαιτας στην αρτηριακή πίεση, οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι επιτυγχάνεται παρόμοια μείωση της αρτηριακής πίε-

σης με τις διαλείπουσες και τις συνήθεις υποθερμιδικές δίαιτες.^{69,70,73} Εν τούτοις, μελέτη σε πληθυσμό διαβητικών ασθενών κατέδειξε ότι η επιλογή της διαλείπουσας δίαιτας ήταν αποτελεσματικότερη στη μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης.⁷¹ Ως προς τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της διαλείπουσας δίαιτας, έχει αναφερθεί ότι ένα μοντέλο δίαιτας 5 ημερών ανά μήνα για 3 μήνες μπορεί να επιφέρει μείωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης.⁶⁸

3.6. Νεοπλασίες

Η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας. Επομένως, η απώλεια βάρους μπορεί δυναμικά να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασματικής νόσου.¹⁰² Δεν έχει ακόμη αποδειχθεί ότι η διαλείπουσα δίαιτα επιδρά στην επίπτωση του καρκίνου. Ωστόσο, έχει καταδειχθεί ότι επηρεάζει θετικά συγκεκριμένους βιοδείκτες όπως οι κυτταροκίνες, η ινσουλίνη, η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, παράγοντες που σχετίζονται με την καρκινογένεση.¹⁰³ Επίσης, τόσο η διαλείπουσα δίαιτα όσο και η συνεχής υποθερμιδική δίαιτα φαίνεται να μειώνουν μέσω της απώλειας βάρους βασικούς προφλεγμονώδεις μεσολαβητές.⁷⁰

Έχει παρατηρηθεί στη βιβλιογραφία συσχέτιση μεταξύ καρκίνου και υψηλών επιπέδων του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα IGF-1 (insulin-like growth factor 1).¹⁰⁴ Αναφορικά με την επίδραση της διαλείπουσας δίαιτας στα επίπεδα IGF, δεν έχουν αναφερθεί σε αρκετές μελέτες μεταβολές της συγκέντρωσής του στην κυκλοφορία με την απώλεια βάρους.^{69,70} Εν τούτοις, έχει δειχθεί ότι η εφαρμογή μιας διαλείπουσας δίαιτας 5 ημερών τον μήνα οδηγεί σε μείωση των επιπέδων IGF-1 τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε υπέρβαρα άτομα μετά τη λήξη της δίαιτας,¹⁰⁵ ενώ μετά το τέλος μιας διαλείπουσας δίαιτας με χαμηλή θερμιδική πρόσληψη και υψηλή πρόσληψη ακόρεστων λιπαρών παρατηρήθηκε επίσης σημαντική μείωση των επιπέδων IGF-1.⁶⁸

4. ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ – ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Στα υπέρβαρα και στα παχύσαρκα άτομα που ακολουθούν διαλείπουσες δίαιτες φαίνεται ότι η εν λόγω μορφή δίαιτας βελτιώνει τη διατροφική τους συμπεριφορά, την αντίληψή τους για την εικόνα του σώματος και τη διάθεσή τους. Αντίθετα, σε άτομα φυσιολογικού βάρους τα οποία δεν μπορούν να ελέγξουν την ποσότητα της καταναλισκόμενης τροφής (unrestrained eaters), και ειδικά με αυστηρά σχήματα μεγάλου θερμιδικού περιορισμού (π.χ. 70%), έχει περιγραφεί πληθώρα ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη διαλείπουσα δίαιτα που αφορούν στη διατροφική

συμπεριφορά, στη διάθεση και στη λειτουργικότητα, όπως αυξημένο αίσθημα πείνας, κακή διάθεση, ευερεθιστότητα, δυσκολία συγκέντρωσης, εύκολη κόπωση, σκέψεις οι οποίες σχετίζονται με το φαγητό, φόβος απώλειας του ελέγχου και υπερφαγία τις ημέρες ελεύθερης σίτισης που εκδηλώνεται συχνά ως επεισοδιακή υπερφαγία (binge eating disorder).¹ Επίσης, έχει διατυπωθεί η ανησυχία ότι οι αυστηρές και παρατεταμένες υποθερμιδικές δίαιτες (συνεχείς ή διαλείπουσες) μπορεί να διαταράξουν τον υποθαλαμο-υποφυσιακό-γοναδικό άξονα των νέων γυναικών, προκαλώντας διαταραχές της έμμηνης ρύσης και της αναπαραγωγικής τους ικανότητας. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν τεκμηριώνεται κλινικά σημαντική αρνητική επίδραση των διαλείπουσών διαιτών στην ωοθυλακιορρηξία και στη γονιμότητα γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας.¹ Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι δεν υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιας εφαρμογής αυτών των διαιτών. Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία φαίνεται επίσης ότι οι διαλείπουσες δίαιτες δεν επηρεάζουν την ικανότητα άσκησης και τη συμμόρφωση των ασθενών στα υγιεινοδιαιτητικά προγράμματα που περιλαμβάνουν σωματική άσκηση.¹ Για όλες τις ανωτέρω ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δεν υπάρχουν επί του παρόντος δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας, ιδίως στα άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους.

5. ΑΝΑΠΑΝΤΗΤΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΕΝΑ ΣΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Αυτή τη στιγμή υπάρχει ένα αξιοσημείωτο κενό στην επιστημονική βιβλιογραφία σ' ό,τι αφορά στη μακροχρόνια εφαρμογή των σχημάτων διαλείπουσας διαιτητικής παρέμβασης (>6 μήνες), στην εφαρμογή των διαλείπουσών διαιτών σε άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους για τη διερεύνηση άλλων πιθανών ευνοϊκών επιδράσεων ανεξαρτήτως της απώλειας βάρους, στην ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness) και στην απ' ευθείας "head-to-head" σύγκριση συγκεκριμένων σχημάτων διαλείπουσας διαίτας προκειμένου να αναδειχθεί το βέλτιστο μοντέλο ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Λιγοστά είναι επίσης τα δεδομένα σχετικά με την εφαρμογή των διαλείπουσών διαιτών στον ανδρικό πληθυσμό, στους ηλικιωμένους, και σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη. Ως εκ τούτου, τα μείζονα ερωτήματα αν η ελάττωση του σωματικού βάρους που επιτυγχάνουν οι διαλείπουσες δίαιτες είναι διατηρήσιμη επί μακρόν ή όχι, αν η συμμόρφωση μακροπρόθεσμα είναι ανώτερη ή όχι σε σχέση με τις συνεχείς υποθερμιδικές δίαιτες, αν οι διαλείπουσες δίαιτες μπορούν να εφαρμοστούν με ασφάλεια για μακρό

χρονικό διάστημα σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών, αν προσφέρουν μια ευνοϊκή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και ποια είναι τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά (π.χ. αναλογία λίπους-πρωτεΐνης-υδατανθράκων) που πρέπει να διαθέτει ένα σχήμα διαλείπουσας διαίτας ώστε να είναι περισσότερο αποτελεσματικό στην απώλεια βάρους και στη βελτίωση των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, παραμένουν προς το παρόν αναπάντητα και καθιστούν επιβεβλημένη τη διεξαγωγή περισσότερων τυχαίοποιημένων και μακροχρόνιων κλινικών μελετών σε διάφορες ομάδες πληθυσμού στο μέλλον.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα ανασκόπηση επισημαίνει και αναδεικνύει τον ανεπαρκή αριθμό μελετών υψηλής επιστημονικής στάθμης που να τεκμηριώνουν την ισοδύναμη ή την ανώτερη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των διαλείπουσών διαιτών έναντι των συνεχών υποθερμιδικών διαιτών σε βάθος χρόνου. Οι ελάχιστες διαθέσιμες τυχαίοποιημένες μελέτες σύγκρισης σχημάτων διαλείπουσας διαίτας με συνεχείς υποθερμιδικές δίαιτες σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς αναφέρουν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα ως προς την απώλεια βάρους για ένα χρονικό διάστημα έως τους 6 μήνες, με μία μόνο μελέτη να αναφέρει μεγαλύτερη μείωση της λιπώδους μάζας με τη διαλείπουσα διαίτα. Έως τώρα, δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν ότι οι διαλείπουσες δίαιτες μπορεί να προλάβουν την αύξηση του σωματικού βάρους σε άτομα φυσιολογικού βάρους. Στον πληθυσμό των ατόμων φυσιολογικού βάρους υπήρξαν επί πλέον αναφορές κακής ανοχής και συμμόρφωσης στις διαλείπουσες δίαιτες, ιδίως με τα σχήματα IF και IER μεγάλου θερμοδικού περιορισμού. Τα σχήματα IER είναι σε γενικές γραμμές προτιμητέα έναντι των σχημάτων IF, λόγω μεγαλύτερης συμμόρφωσης, χαμηλότερων επιπέδων stress και ηπιότερων μεταβολικών προσαρμογών (ροές ελευθέρων λιπαρών οξέων και κετονών).

Η εν λόγω ανασκόπηση υπογραμμίζει επίσης την ετερογένεια των δεδομένων που αφορούν στην επίδραση της διαλείπουσας διαίτας στις αποθήκες του έκτοπου και του σπλαγχνικού λίπους, στο μέγεθος των λιποκυττάρων και στη λειτουργία του λιπώδους ιστού, στη μυϊκή μάζα, στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε διάφορους ιστούς και στη μεταβολική ευελιξία. Ειδικά στον πληθυσμό των ατόμων φυσιολογικού σωματικού βάρους και σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα τρωκτικών, έχουν αναδειχθεί δυσμενείς επιδράσεις της διαλείπουσας διαίτας στον λιπώδη ιστό και στη μεταβολική ομοιόσταση, γεγονός που εγείρει ανησυχία και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Η μελλοντική έρευνα στο πεδίο της διαλείπουσας διαίτας χρειάζεται οπωσδήποτε δύο τύπους τυχαιοποιημένων μελετών: Πρώτον, μακροχρόνιες τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν σχήματα IER και CER για χρονικό διάστημα >6 μηνών ώστε να δειχθεί αν η διαλείπουσα διαίτα μπορεί να ακολουθηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα και να αναδειχθούν τυχόν μακροπρόθεσμες ωφέλιμες ή βλαπτικές επιδράσεις στο σωματικό βάρος, στη σύνθεση του σώματος και στη μεταβολική υγεία που ενδεχομένως δεν έχουν αναδειχθεί έως τώρα, και δεύτερον, μεταβολικές μελέτες υπό ελεγχόμενες συνθήκες σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών οι οποίες θα διερευνήσουν τις επιδράσεις της διαλείπουσας διαίτας στο έκτοπο λίπος, στη μυϊκή μάζα, στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στη μεταβολική πλαστικότητα, χρησιμοποιώντας μεθόδους αναφοράς όπως μαγνητική τομογραφία και clamps γλυκόζης. Επίσης, είναι αναγκαίο να διερευνηθεί ποιο είναι το βέλτιστο πρότυπο περιορισμού λήψης τροφής, π.χ. δύο διαδοχικές ημέρες την εβδομάδα, ημέρα παρά ημέρα, 5 ημέρες τον μήνα κ.λπ., καθώς επίσης η βέλτιστη ποιοτική

σύσταση των γευμάτων σ' ό,τι αφορά στην αναλογία των μακροθρεπτικών συστατικών.

Η δημοφιλία των διαλείπουσων διαιτών στο ευρύ κοινό και το μεγάλο έλλειμμα γνώσης και βιβλιογραφίας που επισημάνθηκε με έμφαση στην παρούσα ανασκόπηση, επιβάλλουν την περαιτέρω μελέτη των συγκεκριμένων διαιτητικών μοντέλων με εντατικούς ρυθμούς και καλό μεθοδολογικό σχεδιασμό. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, δεν μπορεί να αποφανθεί κάποιος καταληκτικά για το αν οι διαλείπουσες δίαιτες αποτελούν μακροπρόθεσμα μια ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο απώλειας βάρους σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς, ή αν μπορούν να επιδράσουν ευεργετικά στην υγεία λεπτόσωμων ατόμων ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους. Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται εξατομίκευση και κριτική προσέγγιση όταν καλείται ο θεράπων ιατρός να αποφασίσει ποιος ασθενής θα μπορούσε να επωφεληθεί από ένα σχήμα διαλείπουσας διαίτας για βραχύ χρονικό διάστημα, με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της προσωπικότητάς του και τα συνοδά προβλήματα υγείας που αντιμετωπίζει.

ABSTRACT

The effects of intermittent energy restriction on metabolic and cardiovascular function and overall health

M.E. BRINIA,¹ T. SPINOS,¹ M. SPINOY,¹ D. MITSOPOULOU,¹ C. KOLIAKI,² N. KATSILAMBROS^{2,3}

¹School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ²First Propedeutic Department of Internal Medicine, "Laiko" University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ³"Christeas Hall" Research Laboratory, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2018, 35(1):57–73

A novel model of dietary intervention is attracting increasing scientific attention. This is intermittent energy restriction (IER), which is based on the intermittent restriction of caloric intake, with shifts between periods of reduced caloric intake and periods of unrestricted *ad libitum* feeding. The most carefully studied regimens of IER are those of energy restriction on two consecutive days per week, alternate day energy restriction by 60–70%, and complete fasting on alternate days (intermittent fasting, IF). This is a review of the evidence to date, critically highlighting the lack of high-quality scientific data to demonstrate the superior or equal long-term safety and efficacy of intermittent dietary regimens compared with continuous hypocaloric diets. The few available randomized studies comparing intermittent dietary regimens with continuous hypocaloric diets in overweight and obese patients, report equal efficacy in terms of weight loss for a period of up to 6 months. To date, no studies suggest that intermittent diets are able to prevent weight gain in normal-weight subjects. The data concerning the impact of intermittent diets on ectopic fat stores, adipocyte size, fat-free mass, insulin resistance and metabolic flexibility, are heterogeneous. Some studies in normal-weight subjects have shown detrimental effects of intermittent diets on fat distribution and metabolic homeostasis, raising safety concerns and the need for further investigation. In view of the knowledge gaps highlighted in this review, the popularity of various intermittent diets underscores the vital need for rigorous research in the field of intermittent dieting, with appropriately designed, long-term, randomized studies in several subgroups of patients.

Key words: Efficacy, Insulin resistance, Intermittent energy restriction, Obesity, Safety

Βιβλιογραφία

- HARVIE M, HOWELL A. Potential benefits and harms of intermittent energy restriction and intermittent fasting amongst obese, overweight and normal weight subjects – A narrative review of human and animal evidence. *Behav Sci (Basel)* 2017, 7: pii:E4
- GOTTHARDT JD, BELLO NT. Meal pattern alterations associated with intermittent fasting for weight loss are normalized after high-fat diet re-feeding. *Physiol Behav* 2017, 174:49–56
- 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, 38:36–45
- ANSON RM, GUO Z, DE CABO R, IYUN T, RIOS M, HAGEPANOS A 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 USA* 2003, 100:6216–6220
- WAN R, CAMANDOLA S, MATTSON MP. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. *J Nutr* 2003, 133:1921–1929
- VARADY KA, ROOHK DJ, LOEYC, McVOY-HEIN BK, HELLERSTEIN MK. Effects of modified alternate-day fasting regimens on adipocyte size, triglyceride metabolism, and plasma adiponectin levels in mice. *J Lipid Res* 2007, 48:2212–2219
- GOTTHARDT JD, VERPEUT JL, YEOMANS BL, YANG JA, YASREBI A, ROEPKE TA 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, 157:679–691
- CERQUEIRA FM, DA CUNHA FM, CALDEIRA DA SILVA CC, CHAUSSE B, ROMANO RL, GARCIA CC ET AL. Long-term intermittent feeding, but not caloric restriction, leads to redox imbalance, insulin receptor nitration, and glucose intolerance. *Free Radic Biol Med* 2011, 51:1454–1460
- DORIGHELLO GG, ROVANI JC, LUHMAN CJ, PAIM BA, RAPOSO HF, VERCESI AE ET AL. Food restriction by intermittent fasting induces diabetes and obesity and aggravates spontaneous atherosclerosis development in hypercholesterolaemic mice. *Br J Nutr* 2014, 111:979–986
- VARADY KA, ALLISTER CA, ROOHK DJ, HELLERSTEIN MK. Improvements in body fat distribution and circulating adiponectin by alternate-day fasting versus calorie restriction. *J Nutr Biochem* 2010, 21:188–195
- KLIEWER KL, KE JY, LEE HY, STOUT MB, COLE RM, SAMUEL VT ET AL. Short-term food restriction followed by controlled refeeding promotes gorging behavior, enhances fat deposition, and diminishes insulin sensitivity in mice. *J Nutr Biochem* 2015, 26:721–728
- 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
- HIGASHIDA K, FUJIMOTO E, HIGUCHI M, TERADA S. Effects of alternate-day fasting on high-fat diet-induced insulin resistance in rat skeletal muscle. *Life Sci* 2013, 93:208–213
- BAUMEIER C, KAISER D, HEEREN J, SCHEJA L, JOHN C, WEISE C 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, 1851:566–576
- WAN R, AHMET I, BROWN M, CHENG A, KAMIMURA N, TALAN M ET AL. Cardioprotective effect of intermittent fasting is associated with an elevation of adiponectin levels in rats. *J Nutr Biochem* 2010, 21:413–417
- GOOSSENS GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav* 2008, 94:206–218
- ANTONI R, JOHNSTON KL, COLLINS AL, ROBERTSON MD. Investigation into the acute effects of total and partial energy restriction on postprandial metabolism among overweight/obese participants. *Br J Nutr* 2016, 115:951–959
- FABBRINI E, MAGKOS F, MOHAMMED BS, PIETKA T, ABUMRAD NA, PATTERSON BW ET AL. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106:15430–15435
- HATORI M, VOLLMERS C, ZARRINPAR A, DiTACCHIO L, BUSHONG EA, GILL S ET AL. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab* 2012, 15:848–860
- CHAIX A, ZARRINPAR A, MIU P, PANDA S. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metab* 2014, 20:991–1005
- HEILBRONN LK, CIVITARESE AE, BOGACKA I, SMITH SR, HULVER M, RAVUSSIN E. Glucose tolerance and skeletal muscle gene expression in response to alternate day fasting. *Obes Res* 2005, 13:574–581
- MUOIO DM. Metabolic inflexibility: When mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell* 2014, 159:1253–1262
- KARBOWSKA J, KOCHAN Z. Intermittent fasting up-regulates *Fsp27/Cidec* gene expression in white adipose tissue. *Nutrition* 2012, 28:294–299
- BELKACEMI L, SELSELET-ATTOU G, LOUCHAMI K, SENER A, MALAISSE WJ. Intermittent fasting modulation of the diabetic syndrome in sand rats. II. *In vivo* investigations. *Int J Mol Med* 2010, 26:759–765
- BELKACEMI L, SELSELET-ATTOU G, HUPKENS E, NGUIDJOE E, LOUCHAMI K, SENER A ET AL. Intermittent fasting modulation of the diabetic syndrome in streptozotocin-injected rats. *Int J Endocrinol* 2012, 2012:962012
- SEQUEA DA, SHARMA N, ARIAS EB, CARTEE GD. Calorie restriction enhances insulin-stimulated glucose uptake and Akt phosphorylation in both fast-twitch and slow-twitch skeletal muscle of 24-month-old rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012, 67:1279–1285
- VARADY KA, HUDAK CS, HELLERSTEIN MK. Modified alternate-day fasting and cardioprotection: Relation to adipose tissue dynamics and dietary fat intake. *Metabolism* 2009, 58:803–811
- AHMET I, WAN R, MATTSON MP, LAKATTA EG, TALAN MI. Cardio-

- protection by intermittent fasting in rats. *Circulation* 2005, 112:3115–3121
29. GODAR RJ, MA X, LIU H, MURPHY JT, WEINHEIMER CJ, KOVACS A ET AL. Repetitive stimulation of autophagy-lysosome machinery by intermittent fasting preconditions the myocardium to ischemia-reperfusion injury. *Autophagy* 2015, 11:1537–1560
 30. KATARE RG, KAKINUMA Y, ARIKAWA M, YAMASAKI F, SATO T. Chronic intermittent fasting improves the survival following large myocardial ischemia by activation of BDNF/VEGF/PI3K signaling pathway. *J Mol Cell Cardiol* 2009, 46:405–412
 31. AHMET I, WAN R, MATTSON MP, LAKATTA EG, TALAN MI. Chronic alternate-day fasting results in reduced diastolic compliance and diminished systolic reserve in rats. *J Card Fail* 2010, 16:843–853
 32. SCHEUER J, TIPTON CM. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol* 1977, 39:221–251
 33. MAGER DE, WAN R, BROWN M, CHENG A, WARESKI P, ABERNETHY DR ET AL. Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *FASEB J* 2006, 20:631–637
 34. 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, 129:573–580
 35. RAZZAK RL, ABU-HOZAIFA BM, BAMOSA AO, ALI NM. Assessment of enhanced endothelium-dependent vasodilation by intermittent fasting in Wistar albino rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 2011, 55:336–342
 36. 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, 144:2446–2453
 37. LEE J, HERMAN JP, MATTSON MP. Dietary restriction selectively decreases glucocorticoid receptor expression in the hippocampus and cerebral cortex of rats. *Exp Neurol* 2000, 166:435–441
 38. STRANAHAN AM, ARUMUGAM TV, LEE K, MATTSON MP. Mineralocorticoid receptor activation restores medial perforant path LTP in diabetic rats. *Synapse* 2010, 64:528–532
 39. MARTIN B, PEARSON M, BRENNEMAN R, GOLDEN E, WOOD W, PRABHU V ET AL. Gonadal transcriptome alterations in response to dietary energy intake: Sensing the reproductive environment. *PLoS One* 2009, 4:e4146
 40. KOLIAKI C, KATSILAMBROS N. The timing of meals and obesity: An emerging association with clinical implications. *Arch Helv Med* 2016, 33:39–44
 41. STEPHAN FK. The “other” circadian system: Food as a Zeitgeber. *J Biol Rhythms* 2002, 17:284–292
 42. FROY O, MISKIN R. Effect of feeding regimens on circadian rhythms: Implications for aging and longevity. *Aging (Albany NY)* 2010, 2:7–27
 43. MATTSON MP. Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: Abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders. *Neuromolecular Med* 2003, 3:65–94
 44. MATTSON MP. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. *Cell Metab* 2012, 16:706–722
 45. 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, 45:8–15
 46. DUAN W, GUO Z, JIANG H, WARE M, LI XJ, MATTSON MP. Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression, and increases survival in huntingtin mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:2911–2916
 47. 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, 57:195–206
 48. MASWOOD N, YOUNG J, TILMONT E, ZHANG Z, GASH DM, GERHARDT GA ET AL. Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:18171–18176
 49. CHENG A, WAN R, YANG JL, KAMIMURA N, SON TG, OUYANG X ET AL. Involvement of PGC-1 α in the formation and maintenance of neuronal dendritic spines. *Nat Commun* 2012, 3:1250
 50. MARK RJ, KELLER JN, KRUMAN I, MATTSON MP. Basic FGF attenuates amyloid beta-peptide-induced oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and impairment of Na⁺/K⁺-ATPase activity in hippocampal neurons. *Brain Res* 1997, 756:205–214
 51. LIU D, PITTA M, JIANG H, LEE JH, ZHANG G, CHEN X ET AL. Nicotinamide forestalls pathology and cognitive decline in Alzheimer mice: Evidence for improved neuronal bioenergetics and autophagy procession. *Neurobiol Aging* 2013, 34:1564–1580
 52. LIN AL, ZHENG W, HALLORAN JJ, BURBANK RR, HUSSONG SA, HART MJ ET AL. Chronic rapamycin restores brain vascular integrity and function through NO synthase activation and improves memory in symptomatic mice modeling Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013, 33:1412–1421
 53. PEDERSEN WA, MATTSON MP. No benefit of dietary restriction on disease onset or progression in amyotrophic lateral sclerosis Cu/Zn-superoxide dismutase mutant mice. *Brain Res* 1999, 833:117–120
 54. FANN DY, NG GY, POH L, ARUMUGAM TV. Positive effects of intermittent fasting in ischemic stroke. *Exp Gerontol* 2017, 89:93–102
 55. RAFFAGHELLO L, LEE C, SAFDIE FM, WEI M, MADIA F, BIANCHI G ET AL. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105:8215–8220
 56. LEE C, RAFFAGHELLO L, BRANDHORST S, SAFDIE FM, BIANCHI G, MARTIN-MONTALVO A ET AL. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med* 2012, 4:124ra27
 57. LEE C, LONGO VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: From model organisms to patients. *Oncogene* 2011, 30:3305–3316
 58. SIEGEL I, LIU TL, NEPOMUCENO N, GLEICHER N. Effects of short-term dietary restriction on survival of mammary ascites tumor-bearing rats. *Cancer Invest* 1988, 6:677–680
 59. BERRIGAN D, PERKINS SN, HAINES DC, HURSTING SD. Adult-onset

- calorie restriction and fasting delay spontaneous tumorigenesis in p53-deficient mice. *Carcinogenesis* 2002, 23:817–822
60. CATENACCI VA, PAN Z, OSTENDORF D, BRANNON S, GOZANSKY WS, MATTSON MP ET AL. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2016, 24:1874–1883
 61. TINSLEY GM, LA BOUNTY PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev* 2015, 73:661–674
 62. KLEMPPEL MC, KROEGER CM, NORKEVICIUTE E, GOSLAWSKI M, PHILLIPS SA, VARADY KA. Benefit of a low-fat over high-fat diet on vascular health during alternate day fasting. *Nutr Diabetes* 2013, 3:e71
 63. VARADY KA, BHUTANI S, KLEMPPEL MC, KROEGER CM, TREPANOWSKI JF, HAUS JM ET AL. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: A randomized controlled trial. *Nutr J* 2013, 12:146
 64. 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, 22:2524–2531
 65. HARVIE MN, SIMS AH, PEGINGTON M, SPENCE K, MITCHELL A, VAUGHAN AA ET AL. Intermittent energy restriction induces changes in breast gene expression and systemic metabolism. *Breast Cancer Res* 2016, 18:57
 66. ZUO L, HE F, TINSLEY GM, PANNELL BK, WARD E, ARCIERO PJ. Comparison of high-protein, intermittent fasting low-calorie diet and heart healthy diet for vascular health of the obese. *Front Physiol* 2016, 7:350
 67. HARDER-LAURIDSEN NM, ROSENBERG A, BENATTI FB, DAMM JA, THOMSEN C, MORTENSEN EL ET AL. Ramadan model of intermittent fasting for 28 d had no major effect on body composition, glucose metabolism, or cognitive functions in healthy lean men. *Nutrition* 2017, 37:92–103
 68. WEI M, BRANDHORST S, SHELEHCHI M, MIRZAEI H, CHENG CW, BUDNIAK J ET AL. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med* 2017, 9:pii: eaai8700
 69. HARVIE M, WRIGHT C, PEGINGTON M, McMULLAN D, MITCHELL E, MARTIN B ET AL. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction vs daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr* 2013, 110:1534–1547
 70. HARVIE MN, PEGINGTON M, MATTSON MP, FRYSTYK J, DILLON B, EVANS G 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, 35:714–727
 71. CARTER S, CLIFTON PM, KEOGH JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2016, 122:106–112
 72. ASH S, REEVES MM, YEO S, MORRISON G, CAREY D, CAPRA S. Effect of intensive dietetic interventions on weight and glycaemic control in overweight men with type II diabetes: A randomised trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27:797–802
 73. HILL JO, SCHLUNDT DG, SBROCCO T, SHARPT, POPE-CORDLE J, STETSON B ET AL. Evaluation of an alternating-calorie diet with and without exercise in the treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 1989, 50:248–254
 74. VARADY KA, BHUTANI S, KLEMPPEL MC, KROEGER CM. Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults. *Lipids Health Dis* 2011, 10:119
 75. WING RR, PHELAN S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005, 82(Suppl 1):222S–225S
 76. TAYLOR R. Banting memorial lecture 2012: Reversing the twin cycles of type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013, 30:267–275
 77. KIRK E, REEDS DN, FINCK BN, MAYURRANJAN SM, PATTERSON BW, KLEIN S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009, 136:1552–1560
 78. LIM EL, HOLLINGSWORTH KG, ARIBISALA BS, CHEN MJ, MATHERS JC, TAYLOR R. Reversal of type 2 diabetes: Normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011, 54:2506–2514
 79. VARADY KA, DAM VT, KLEMPPEL MC, HORNE M, CRUZ R, KROEGER CM 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
 80. SALGIN B, MARCOVECCHIO ML, HUMPHREYS SM, HILL N, CHASSIN LJ, LUNN DJ ET AL. Effects of prolonged fasting and sustained lipolysis on insulin secretion and insulin sensitivity in normal subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009, 296:E454–E461
 81. CHASTON TB, DIXON JB, O'BRIEN PE. Changes in fat-free mass during significant weight loss: A systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2007, 31:743–750
 82. VARADY KA, BHUTANI S, CHURCH EC, KLEMPPEL MC. Short-term modified alternate-day fasting: A novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr* 2009, 90:1138–1143
 83. HEYMSFIELD SB, GONZALEZ MC, SHEN W, REDMAN L, THOMAS D. Weight loss composition is one-fourth fat-free mass: A critical review and critique of this widely cited rule. *Obes Rev* 2014, 15:310–321
 84. SOENEN S, MARTENS EA, HOCHSTENBACH-WAELEN A, LEMMENS SG, WESTERTERP-PLANTENGA MS. Normal protein intake is required for body weight loss and weight maintenance, and elevated protein intake for additional preservation of resting energy expenditure and fat free mass. *J Nutr* 2013, 143:591–596
 85. BHUTANI S, KLEMPPEL 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, 21:1370–1379
 86. MORO T, TINSLEY G, BIANCO A, MARCOLIN G, PACELLI QF, BATTAGLIA G 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, 14:290
 87. JOHNSON JB, SUMMER W, CUTLER RG, MARTIN B, HYUN DH, DIX-

- ITVD 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, 42:665–674
88. STOTE KS, BAER DJ, SPEARS K, PAUL DR, HARRIS GK, RUMPLER WV ET AL. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am J Clin Nutr* 2007, 85:981–988
89. BROWNING JD, BAXTER J, SATAPATI S, BURGESS SC. The effect of short-term fasting on liver and skeletal muscle lipid, glucose, and energy metabolism in healthy women and men. *J Lipid Res* 2012, 53:577–586
90. MOLLER L, STODKILDE-JORGENSEN H, JENSEN FT, JORGENSEN JO. Fasting in healthy subjects is associated with intrahepatic accumulation of lipids as assessed by 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Clin Sci (Lond)* 2008, 114:547–552
91. 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, 12:4
92. HALBERG N, HENRIKSEN M, SÖDERHAMN N, STALLKNECHT B, PLOUG T, SCHJERLING P ET AL. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol (1985)* 2005, 99:2128–2136
93. BLOOM WL, AZAR G, CLARK J, MCKAY JH. Comparison of metabolic changes in fasting obese and lean patients. *Ann N Y Acad Sci* 1965, 131:623–631
94. WILLIAMS KV, MULLEN ML, KELLEY DE, WING RR. The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998, 21:2–8
95. KELLEY DE, WING R, BUONOCORE C, STURIS J, POLONSKY K, FITZSIMMONS M. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77:1287–1293
96. UUSITUPA MI, LAAKSO M, SARLUND H, MAJANDER H, TAKALA J, PENTTILÄ I. Effects of a very-low-calorie diet on metabolic control and cardiovascular risk factors in the treatment of obese non-insulin-dependent diabetics. *Am J Clin Nutr* 1990, 51:768–773
97. WING RR, BLAIR E, MARCUS M, EPSTEIN LH, HARVEY J. Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: Does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? *Am J Med* 1994, 97:354–362
98. CARTER S, CLIFTON PM, KEOGH JB. Intermittent energy restriction in type 2 diabetes: A short discussion of medication management. *World J Diabetes* 2016, 7:627–630
99. CHERIF A, MEEUSEN R, FAROOQ A, BRIKI W, FENNENI MA, CHAMARI K ET AL. Repeated sprints in fasted state impair reaction time performance. *J Am Coll Nutr* 2017, 36:210–217
100. TIAN HH, AZIZ AR, PNG W, WAHID MF, YEO D, CONSTANCE PNG AL. Effects of fasting during ramadan month on cognitive function in muslim athletes. *Asian J Sports Med* 2011, 2:145–153
101. DONIGER GM, SIMON ES, ZIVOTOFSKY AZ. Comprehensive computerized assessment of cognitive sequelae of a complete 12–16 hour fast. *Behav Neurosci* 2006, 120:804–816
102. RENEHAN AG, TYSON M, EGGER M, HELLER RF, ZWAHLEN M. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008, 371:569–578
103. HURSTING SD, DIGIOVANNI J, DANNENBERG AJ, AZRAD M, LEROITH D, DEMARK-WAHNEFRIED W ET AL. Obesity, energy balance, and cancer: New opportunities for prevention. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012, 5:1260–1272
104. LEVINE ME, SUAREZ JA, BRANDHORST S, BALASUBRAMANIAN P, CHENG CW, MADIA F ET AL. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab* 2014, 19:407–417
105. BRANDHORST S, CHOI IY, WEI M, CHENG CW, SEDRAKYAN S, NAVARRETE G ET AL. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metab* 2015, 22:86–99

Corresponding author:

C. Koliaki, 27 Anatolikos Romylias street, 156 69 Papagos, Greece
e-mail: ckoliaki@yahoo.com