



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**Διαλειμματική Νηστεία/Δίαιτα (Intermittent Fasting Diet) νέα τάση ή νέα
διατροφική προσέγγιση;**

Πτυχιακή εργασία

Σεχέρ Τσακή



Αθήνα, 2022



HAROKOPIO UNIVERSITY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCE AND EDUCATION

DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS

Intermittent fasting diet a new trend or a new dietary approach?

Bachelor thesis

Secher Tsakir



Athens, 2022



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Σκουρολιάκου Μαρία (Επιβλέπουσα)

**Επίκουρη καθηγήτρια Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής,
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Καλιώρα Ανδριάννα

**Επίκουρη καθηγήτρια Διατροφής του Ανθρώπου και Τρόφιμα,
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Σκενδέρη Αικατερίνη

**Μέλος Ειδικού και Εργαστηριακού Διδακτικού Προσωπικού (Ε.Ε.ΔΙ.Π),
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Η Σεχέρ Τσακήρ δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2)** Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.
- 3)** Όπου υφίστανται δικαιώματα άλλων δημιουργών έχουν διασφαλιστεί όλες οι αναγκαίες άδειες χρήσης ενώ το αντίστοιχο υλικό είναι ευδιάκριτο στην υποβληθείσα εργασία.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την πραγματοποίηση της παρούσας εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω πρωτίστως την επιβλέπουσα καθηγήτρια της πτυχιακής μου μελέτης Σκουρολιάκου Μαρία, Επίκουρη καθηγήτρια Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για την ανάθεση ενός ενδιαφέροντος θέματος και την επίβλεψη αυτής της πτυχιακής εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους καθηγητές του Τμήματος Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν τα χρόνια των προπτυχιακών μου σπουδών.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την ηθική και υλική υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου και για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά.....	9
Περίληψη στα Αγγλικά.....	10
Κατάλογος Εικόνων.....	11
Κατάλογος Πινάκων.....	12
Συντομογραφίες.....	13
Εισαγωγή.....	14
Κεφ.1 Παχυσαρκία.....	15
1.1 Ορισμός.....	15
1.2 Επιδημιολογία της παχυσαρκίας.....	15
1.3 Μέθοδοι προσδιορισμού της παχυσαρκίας.....	18
1.4 Αιτιολογία της παχυσαρκίας.....	19
1.5 Παχυσαρκία και κίνδυνος για σχετιζόμενες παθήσεις.....	20
Κεφ.2 Διαλειμματική νηστεία και αντιμετώπιση παχυσαρκίας.....	21
2.1 Ορισμός	22
2.2 Σχήματα διαλειμματικής νηστείας	22
2.2.1 Εναλλασσόμενη νηστεία	24
2.2.2 Τροποποιημένη εναλλασσόμενη νηστεία	26
2.2.3 Χρονικά περιορισμένη σίτιση.....	28
2.2.4 Θρησκευτική νηστεία.....	31
2.2.4.1 Η νηστεία του Ραμαζανιού.....	31
2.2.4.2 Άλλες θρησκευτικές νηστείες.....	32
2.3 Μεταβολικές προσαρμογές στη διαλειμματική νηστεία.....	33
2.4 Μηχανισμοί προαγωγής υγείας που σχετίζονται με τη νηστεία.....	35
2.4.1 Κιρκάδιοι ρυθμοί.....	36
2.4.2 Εντερική μικροχλωρίδα.....	38
2.4.3 Τροποποιησιμες συμπεριφορές τρόπου ζωής.....	39

2.4.3.1 Ενεργειακή πρόσληψη.....	39
2.4.3.2 Ενεργειακή δαπάνη.....	40
2.4.3.3 Πρότυπα ύπνου.....	41
2.5 Επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στην υγεία και στις ασθένειες.....	42
2.5.1 Παχυσαρκία.....	42
2.5.2 Καρδιαγγειακή νόσο.....	44
2.5.3 Δυσλιπιδαιμία.....	47
2.5.4 Σακχαρώδης διαβήτης.....	47
2.5.5 Νεοπλασίες.....	50
2.5.6 Γνωστική λειτουργία.....	51
2.5.7 Ψυχοκοινωνική επίπτωση.....	52
2.5.8 Διαλειμματική νηστεία και μακροζωία.....	53
2.6 Επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες.....	53
2.6.1 Νόσος Alzheimer.....	54
2.6.2 Νόσος Parkinson.....	55
2.6.3 Σκλήρυνση κατά πλάκας.....	55
2.6.4 Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.....	56
2.6.5 Επιληψία.....	57
2.7 Πιθανά οφέλη διαλειμματικής νηστείας.....	58
2.8 Ανεπιθύμητες επιπτώσεις διαλειμματικής νηστείας.....	60
Κεφ.3 Σύγκριση διαλειμματικής νηστείας και θερμιδικού περιορισμού.....	61
Κεφ.4 Μεθοδολογία.....	62
4.1 Διατύπωση επιστημονικής υπόθεσης.....	62
4.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών.....	62
4.3 Καθορισμός των μελετών.....	63
4.4 Στατιστική ανάλυση.....	65
Κεφ.5 Αποτελέσματα.....	65
Κεφ.6 Συζήτηση.....	68

6.1 Περιορισμοί.....	69
Κεφ.7 Συμπεράσματα.....	69
Βιβλιογραφία.....	70

Περίληψη στα Ελληνικά

Η παρούσα εργασία έχει ως θέμα τη διαλειμματική νηστεία/δίαιτα, ως νέα τάση ή νέα διατροφική προσέγγιση. Αποτελείται από το θεωρητικό μέρος που γίνεται αναφορά στο φαινόμενο της παχυσαρκίας, η επιδημιολογία της, οι μέθοδοι προσδιορισμού της, η αιτιολογία της και οι παθήσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Επίσης, παρουσιάζεται η διαλειμματική νηστεία ως στρατηγική πρόληψής και αντιμετώπισής της. Έπειτα, αναλύονται τα σχήματα της διαλειμματικής νηστείας, οι μεταβολικές προσαρμογές της, οι μηχανισμοί της, οι επιδράσεις της στην υγεία και στις ασθένειες, τα πιθανά οφέλη της, οι ανεπιθύμητες ενέργειές της και η σύγκρισή της με τον θερμιδικό περιορισμό. Στο δεύτερο μέρος της εργασίας παρουσιάζονται τα δεδομένα και τα αποτελέσματα από της πρόσφατες μελέτες που αναγράφονται στη βιβλιογραφία. Οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν το ρόλο της διαλειμματικής νηστείας στη βελτίωση της σύστασης του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του βάρους, της περιφέρειας μέσης, της λιπώδους μάζας, του δείκτη μάζας σώματος, της αρτηριακής πίεσης, της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της ινσουλίνης νηστείας και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις για τη λιποπρωτεϊνική χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας, τη λιποπρωτεϊνική χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας ή τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Χρειάζονται περαιτέρω μακροχρόνιες και καλά σχεδιασμένες μελέτες σχετικά με τις παρεμβάσεις της διαλειμματικής νηστείας για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.

Λέξεις κλειδιά: διαλειμματική νηστεία, δίαιτα, παχυσαρκία, υγιεινό πρότυπο

Περίληψη στα Αγγλικά

The present study deals with intermittent fasting / diet, as a new trend or new dietary approach. It consists of the theoretical part that refers to the phenomenon of obesity, its epidemiology, methods of its determination, etiology and diseases related to obesity. Intermittent fasting is also presented as a strategy to prevent and treat it. Afterward, the patterns of intermittent fasting, its metabolic adjustments, mechanisms, effects on health and diseases, possible benefits, side effects and comparison with calorie restriction are analyzed. The second part of the study presents the data and results from recent studies listed in the literature. These studies support the role of intermittent fasting in improving body composition, including weight, waist circumference, fat mass, body mass index, blood pressure, total cholesterol, triglycerides, fasting insulin, and insulin resistance. No effects were observed for low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, or glycosylated hemoglobin. Further long-term and well-designed studies on intermittent fasting interventions are needed to draw definitive conclusions.

Keywords: intermittent fasting, diet, obesity, healthy pattern

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Πληθυσμός (άρρενες, θήλεις, σύνολο) ηλικίας 15 ετών και άνω κατά κατηγορία ΔΜΣ, 2019.....	16
Εικόνα 2: Ποσοστιαία κατανομή παιδιών ηλικίας 2 έως 14 ετών, κατά κατηγορία ΔΜΣ, 2019	18
Εικόνα 3: Μεταβολικές προσαρμογές στη διαλειμματική νηστεία.....	34
Εικόνα 4: Πιθανοί μηχανισμοί που συνδέουν τη διαλειμματική νηστεία με την παχυσαρκία, τον διαβήτη τύπου 2, τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον καρκίνο.....	36
Εικόνα 5: Προτεινόμενοι μηχανισμοί για το πώς η διαλειμματική νηστεία μειώνει τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.....	45
Εικόνα 6: Παραδείγματα λειτουργικών επιδράσεων και κύριων κυτταρικών και μοριακών αποκρίσεων διαφόρων οργάνων στη διαλειμματική νηστεία.....	59
Εικόνα 7: Το σχήμα της στρατηγικής αναζήτησης.....	64

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Ποσοστιαία κατανομή ανδρών κάθε ομάδας ηλικιών κατά κατηγορία ΔΜΣ, 2019.....	17
Πίνακας 2: Ποσοστιαία κατανομή γυναικών κάθε ομάδας ηλικιών κατά κατηγορία ΔΜΣ, 2019	17
Πίνακας 3: Κατηγοριοποίηση υπέρβαρων και παχύσαρκων ανάλογα με το ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης και τον κίνδυνο νοσηρότητας.....	19
Πίνακας 4: Σχήματα και περιγραφή διαλειμματικής νηστείας.....	24
Πίνακας 5: Τα αποτελέσματα που υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό Stata.....	64

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ/ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

IER	Intermittent Energy Restriction
IF	Intermittent Fasting
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
CER	Continuous Energy Restriction
ADF	Alternate Day Fasting
mADF	Modified Alternate Day Fasting
PF	Periodic Fasting
TRF	Time-Restricted Feeding
HDL	High-Density Lipoprotein
LDL	Low-Density Lipoprotein
CRP	C-Reactive Protein
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
PYY	Peptide Tyrosine - Tyrosine
IL-6	Interleukin 6
SD	Standard Deviation
CI	Confidence Interval
HbA1c	Hemoglobin A1c
OR	Odds Ratio
PGC-1α	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator 1α
NAD ⁺	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
PARP1	Poly(Adenosine Diphosphate [ADP] – Ribose Polymerase 1
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance
IGF-1	Insulin-Like Growth Factor 1
APP	Amyloid Precursor Protein
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
WMD	Weighted Mean Difference

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

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 διαλειμματικής νηστείας 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 διαλειμματικών νηστειών έναντι των συνεχών υποθερμιδικών διαιτών σε βάθος χρόνου. Οι ελάχιστες διαθέσιμες τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης σχημάτων διαλειμματικής νηστείας 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 διαλειμματικές νηστείες μπορεί να προλάβουν την αύξηση του σωματικού βάρους σε άτομα φυσιολογικού βάρους. Τα δεδομένα που αφορούν στην επίδραση της διαλειμματικής νηστείας 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 διαλειμματικής νηστείας στη μεταβολική ομοιόσταση, γεγονός που εγείρει ανησυχία και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Η δημοφιλία των διαλειμματικών νηστειών 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 (Μπρίνια και συν, 2018).

Κεφάλαιο 1: Παχυσαρκία

1.1 Ορισμός

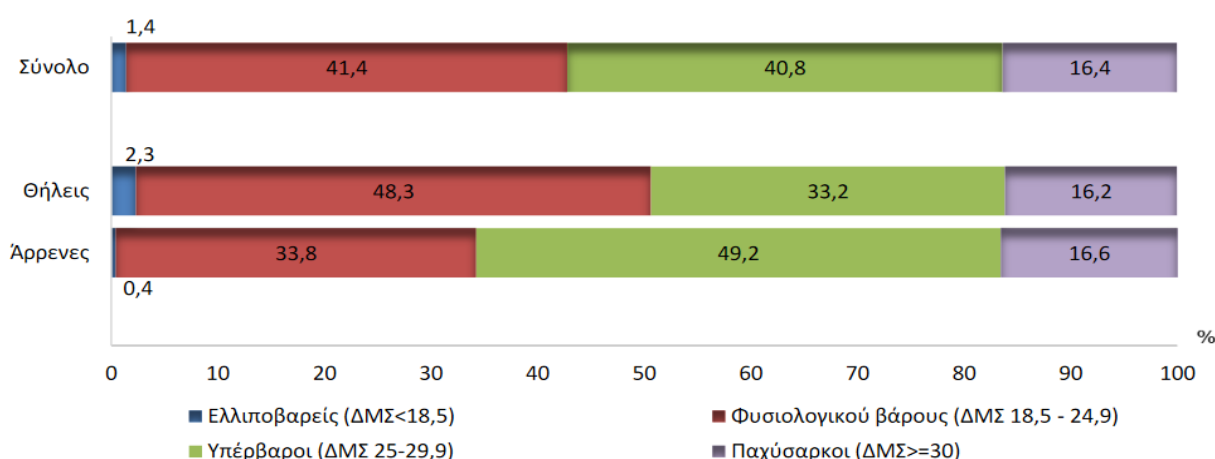
Η παχυσαρκία συχνά ορίζεται απλώς ως μια κατάσταση μη φυσιολογικής ή υπερβολικής συσσώρευσης λίπους στον λιπώδη ιστό, στο βαθμό που μπορεί να επηρεαστεί η υγεία (Garrow, 1988). Η υποκείμενη ασθένεια είναι η ανεπιθύμητη θετική ισορροπία ενέργειας και αύξηση βάρους. Ωστόσο, τα παχύσαρκα άτομα διαφέρουν όχι μόνο στην ποσότητα του υπερβολικού λίπους που αποθηκεύουν, αλλά και στην περιφερική κατανομή αυτού του λίπους στο σώμα. Η κατανομή του λίπους που προκαλείται από την αύξηση του σωματικού βάρους επηρεάζει τους κινδύνους που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τα είδη ασθενειών που προκύπτουν. Πράγματι, το υπερβολικό κοιλιακό λίπος είναι τόσο μεγάλος παράγοντας κινδύνου για ασθένεια όσο και το υπερβολικό σωματικό λίπος καθ'αυτό.

1.2 Επιδημιολογία της παχυσαρκίας

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ανέφερε ότι το 2016 περισσότεροι από 1,9 δισεκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω ήταν υπέρβαροι. Από αυτούς πάνω από 650 εκατομμύρια ενήλικες ήταν παχύσαρκοι. Το 39% των ενηλίκων ηλικίας 18 ετών και άνω (39% των ανδρών και 40% των γυναικών) ήταν υπέρβαροι. Συνολικά, περίπου το 13% του ενήλικου παγκόσμιου πληθυσμού (11% των ανδρών και 15% των γυναικών) ήταν παχύσαρκοι. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της παχυσαρκίας σχεδόν τριπλασιάστηκε μεταξύ του 1975 και του 2016 (World Health Organization, 2018).

Το 2016, πάνω από 340 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι ηλικίας 5-19 ετών ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας μεταξύ των παιδιών και των εφήβων ηλικίας 5-19 ετών αυξήθηκε δραματικά από 4% το 1975 σε 18% το 2016. Η άνοδος συνέβη παρόμοια τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια: το 2016 το 18% των κοριτσιών και το 19% των αγοριών ήταν υπέρβαρα. Ενώ μόλις το 1% των παιδιών και των εφήβων ηλικίας 5-19 ετών ήταν παχύσαρκοι το 1975, περισσότερα από 124 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι (6% των κοριτσιών και 8% των αγοριών) ήταν παχύσαρκα. Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία συνδέονται με περισσότερους θανάτους παγκοσμίως σε σχέση με το ελλιποβαρές (World Health Organization, 2018).

Στην Ελλάδα, στο σύνολο του πληθυσμού ηλικίας 15 ετών και άνω που δήλωσε και το ύψος και το βάρος του: 1,4% είναι ελλιποβαρείς (Δείκτης Μάζας Σώματος, ΔΜΣ <18,5), 41,4% είναι φυσιολογικού βάρους (ΔΜΣ: 18,5 – 24,9), 40,8% είναι υπέρβαροι (ΔΜΣ: 25 – 29,9) και 16,4% είναι παχύσαρκοι (ΔΜΣ ≥30,0). Αναλυτικά για τους άνδρες και για τις γυναίκες ηλικίας 15 ετών και άνω, τα ποσοστά ανά κατηγορία ΔΜΣ παρουσιάζονται στην Εικόνα 1. Ένας στους δύο άνδρες (49,2%) και μία στις τρεις γυναίκες (33,2%) είναι υπέρβαροι, ενώ ένα στα έξι άτομα είναι παχύσαρκο (16,4%) (Hellenic Statistical Authority, 2020).



Εικόνα 1: Πληθυσμός (άρρενες, θήλεις, σύνολο) ηλικίας 15 ετών και άνω κατά κατηγορία ΔΜΣ, 2019 (Hellenic Statistical Authority, 2020).

Σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της έρευνας έτους 2014, καταγράφεται σταθερότητα (-0,5%) στο ποσοστό του πληθυσμού ηλικίας 15 ετών και άνω που έχει φυσιολογικό βάρος (2014: 41,6%), αύξηση 4,1% στο ποσοστό του πληθυσμού που είναι υπέρβαροι (2014: 39,2%), και μείωση 3,5% στο ποσοστό του πληθυσμού που είναι παχύσαρκοι (2014: 17,0%). Επίσης, μείωση 36,4% καταγράφεται στο ποσοστό όσων είναι ελλιποβαρείς (2014: 2,2%).

Διαφοροποιήσεις παρατηρούνται ανάλογα με την ηλικία και το φύλο (Πίνακες 1 και 2). Το μεγαλύτερο ποσοστό υπέρβαρων ανδρών αφορά στην ηλικιακή ομάδα 75 ετών και άνω (57,1%) και το μεγαλύτερο ποσοστό υπέρβαρων γυναικών στην ηλικιακή ομάδα 65-74 ετών (50,1%). Το μεγαλύτερο ποσοστό πληθυσμού με φυσιολογικό βάρος καταγράφεται, για άνδρες και γυναίκες, στην ηλικιακή ομάδα 15-24 ετών (69,9% και 77,2%, αντίστοιχα). Το 27,3% των ανδρών και το 16,7% των γυναικών στην ηλικιακή ομάδα 15-24 ετών είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (Hellenic Statistical Authority, 2020).

%

ΔΜΣ	Ομάδες ηλικιών άρρενες							
	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75+	ΣΥΝΟΛΟ
Ελλιποβαρείς	2,8	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,4	0,4
Φυσιολογικού βάρους	69,9	45,3	33,3	24,5	20,2	22,7	27,8	33,8
Υπέρβαροι	22,3	43,9	51,4	54,4	54,9	56,3	57,1	49,2
Παχύσαρκοι	5,0	10,8	15,3	21,1	24,9	20,9	14,8	16,6

Πίνακας 1: Ποσοστιαία κατανομή ανδρών κάθε ομάδας ηλικιών κατά κατηγορία ΔΜΣ, 2019 (Hellenic Statistical Authority, 2020).

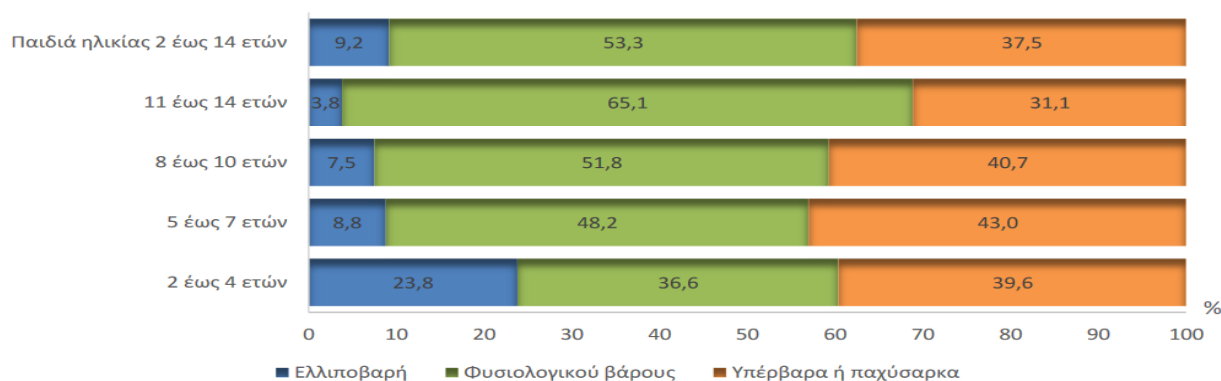
%

ΔΜΣ	Ομάδες ηλικιών θήλεις							
	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75+	ΣΥΝΟΛΟ
Ελλιποβαρείς	6,1	4,4	2,9	1,4	1,0	0,4	1,2	2,3
Φυσιολογικού βάρους	77,2	69,3	60,2	49,0	32,3	25,1	30,0	48,3
Υπέρβαρες	15,3	15,2	27,0	32,6	41,7	50,1	47,1	33,2
Παχύσαρκες	1,4	11,0	9,8	17,1	25,0	24,4	21,7	16,2

Πίνακας 2: Ποσοστιαία κατανομή γυναικών κάθε ομάδας ηλικιών κατά κατηγορία ΔΜΣ, 2019 (Hellenic Statistical Authority, 2020).

Ειδικότερα, για τον πληθυσμό ηλικίας 15 έως 18 ετών, 2 στους 10 (19,0%) είναι υπέρβαροι και παχύσαρκοι. Συγκριτικά με το 2014 (υπέρβαροι και παχύσαρκοι 16,6%) καταγράφεται αύξηση 14,5% (Hellenic Statistical Authority, 2020).

Στην Ελλάδα, στο σύνολο των παιδιών ηλικίας 2 έως και 14 ετών: 9,2% είναι ελλιποβαρή, 53,3% είναι φυσιολογικού βάρους και 37,5% είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Αναλυτικά, για τις ομάδες ηλικιών 2 έως 4 ετών, 5 έως 7 ετών, 8 έως 10 ετών και 11 έως 14 ετών η ποσοστιαία κατανομή των παιδιών κατά κατηγορία ΔΜΣ, παρουσιάζεται στην Εικόνα 2 που ακολουθεί.



Εικόνα 2: Ποσοστιαία κατανομή παιδιών ηλικίας 2 έως 14 ετών, κατά κατηγορία ΔΜΣ, 2019 (Hellenic Statistical Authority, 2020).

Τα περισσότερα ελλιποβαρή (23,8%) παιδιά καταγράφονται στις ηλικίες 2 έως 4 ετών, ενώ τα περισσότερα υπέρβαρα ή παχύσαρκα (43,0%) στις ηλικίες 5 έως 7 ετών.

1.3 Μέθοδοι προσδιορισμού της παχυσαρκίας

Για την αξιολόγηση του σωματικού λίπους υπάρχουν ποικίλες μέθοδοι. Γενικά χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις εργαστηριακές μεθόδους (όπως η αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία, η απορροφησιμετρία ακτίνων χ διπλής ενέργειας, η υποβρύχια ζύγιση, η διάλυση διπλά σημεισμένου νερού) και τις μεθόδους πεδίου, δηλαδή μεθόδους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ευκολία στην κλινική πρακτική, όπως η ανθρωπομετρία (βάρος, ύψος, δερματικές πτυχές και περιφέρειες) και η ανάλυση της βιοηλεκτρικής εμπέδησης. Κατά την αξιολόγηση της σύστασης σώματος στην κλινική πρακτική, είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη δύο βασικές παράμετροι: η αξιοπιστία και η επαναληψιμότητα της μεθόδου, καθώς και το χρονικό διάστημα που θα μεσολαβεί μεταξύ επαναλαμβανόμενων μετρήσεων κατά τη διάρκεια του θεραπευτικού πρωτοκόλλου (Ellis, 2001).

Από την άλλη, ο πιο εύχρηστος τρόπος αξιολόγησης του σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας είναι ο ΔΜΣ, ο οποίος προτάθηκε από τον Quetelet και χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα μετά την κατάταξη που δημιουργήθηκε από τον Garrow (Garrow, 1986). Ο ΔΜΣ ορίζεται ως εξής: Δείκτης μάζας σώματος= Βάρος σώματος/ύψος² (kg/m²). Κάθε μεταβολική, καρδιαγγειακή και καρκινική νοσηρότητα αρχίζει να αυξάνει, αν και με αργό ρυθμό, με ΔΜΣ≥

25kg/m².

Το σημαντικό μειονέκτημα του ΔΜΣ αφορά τη χρήση του στην αξιολόγηση ατόμων των οποίων η μυϊκή μάζα είναι ιδιαίτερα αυξημένη, όπως είναι οι αθλητές ενδυνάμωσης. Στις περιπτώσεις αυτές το σωματικό βάρος μπορεί να είναι αυξημένο σε σχέση με το ύψος τους, αλλά εντούτοις δεν θα μπορούσαν να θεωρηθούν παχύσαρκοι, γιατί η αύξηση του βάρους δεν συνοδεύεται και από αντίστοιχη αύξηση του λιπώδους ιστού. Το ποσοστό αυτών των ατόμων, όμως, στο γενικό πληθυσμό είναι πολύ μικρό, γεγονός που δικαιολογεί την ευρεία χρήση του ΔΜΣ, ο οποίος παρουσιάζει υψηλές τιμές συσχέτισης με το σωματικό λίπος, όπως αυτό προκύπτει από τις ανεξάρτητες μεθόδους μέτρησής του. Ωστόσο παρατηρούνται διαφοροποιήσεις ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, τη φυσική κατάσταση και την εθνικότητα (Deurenberg & Deurenberg-Yap, 2001; Prentice & Jebb, 2001).

Οι συστάσεις του ΠΟΥ προτείνουν τη χρήση ενός ακόμα δείκτη για την αξιολόγηση της κατανομής του λίπους. Πιο συγκεκριμένα, προτείνεται η μέτρηση της περιφέρειας της μέσης, η οποία συσχετίζεται με τα αποθέματα σπλαχνικού λίπους, ως έμμεσο μέτρο εκτίμησης της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας (Zhu et al., 2002). Εάν η περιφέρεια μέσης είναι μεγαλύτερη από 102 εκατοστά για τους άνδρες και 88 εκατοστά για τις γυναίκες υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης και καρδιαγγειακών νοσημάτων.

		Κίνδυνος Νοσηρότητας, σχετιζόμενος με την περιφέρεια μέσης και το σωματικό βάρος	
	Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m²)	Άνδρες < 102 cm	Άνδρες > 102 cm
		Γυναίκες < 88 cm	Γυναίκες > 88 cm
Λιποβαρής	<18,5	—	—
Φυσιολογικού βάρους	18,5-24,9	—	—
Υπέρβαρος	25-29,9	Αυξημένος	Υψηλός
Παχύσαρκος I	30-34,9	Υψηλός	Πολύ υψηλός
Παχύσαρκος II	35-39,9	Πολύ υψηλός	Πολύ υψηλός
Παχύσαρκος III	>40	Εξαιρετικά υψηλός	Εξαιρετικά υψηλός

Πίνακας 3: Κατηγοριοποίηση υπέρβαρων και παχύσαρκων ανάλογα με το ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης και τον σχετιζόμενο κίνδυνο νοσηρότητας (World Health Organization, 1998).

1.4 Αιτιολογία της παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία αποτελεί αποτέλεσμα της διαταραχής του ισοζυγίου ενέργειας και, πιο συγκεκριμένα, αποτέλεσμα του θετικού ισοζυγίου ενέργειας. Με τον όρο ισοζύγιο ενέργειας

καλούμε την ισορροπία μεταξύ της ενεργειακής πρόσληψης και της ενεργειακής κατανάλωσης. Διαταραχή του ισοζυγίου οδηγεί σε αλλαγή των ενεργειακών αποθηκών του σώματος και επομένως αλλαγή του σωματικού βάρους. Στο θετικό ισοζύγιο ενέργειας, η ενεργειακή πρόσληψη είναι μεγαλύτερη από την ενεργειακή κατανάλωση με αποτέλεσμα, όταν αυτό διατηρηθεί για ένα σημαντικό χρονικό διάστημα, να αυξηθούν οι ενεργειακές αποθήκες του σώματος, το σωματικό λίπος, και επομένως να εμφανιστεί παχυσαρκία. Μία σειρά από περιβαλλοντικούς παράγοντες επηρεάζουν το ισοζύγιο ενέργειας, ενώ η επιδεκτικότητα του ατόμου στις περιβαλλοντικές επιδράσεις επηρεάζεται από γενετικούς και άλλους βιολογικούς παράγοντες (Ζαμπέλας, 2011: 525).

Η περίσσεια του λιπώδους ιστού στον ανθρώπινο οργανισμό σχετίζεται τόσο με το μέγεθος όσο και τον αριθμό των λιποκυττάρων του. Ο αριθμός των λιποκυττάρων αυξάνεται κυρίως κατά την παιδική ηλικία και στα αρχικά στάδια της εφηβίας (Soriguer Escofet et al., 1996; Chumlea et al., 1982). Τα λιπώδη κύτταρα αυξάνονται σε μέγεθος και όταν φτάσουν στο μέγιστό τους μπορούν να διαιρεθούν. Η παχυσαρκία προκύπτει ως αποτέλεσμα της αύξησης του μεγέθους των λιποκυττάρων, του αριθμού τους ή συνδυασμό αυτών. Με την απώλεια βάρους τα λιπώδη κύτταρα μικραίνουν σε μέγεθος αλλά ο αριθμός τους παραμένει σταθερός. Εάν το χαμένο βάρος επανακτηθεί, τα λιποκύτταρα αυξάνονται πάλι με ταχύτητα σε μέγεθος (Wabitch, 2000; Ailhaud et al., 1992).

1.5 Παχυσαρκία και κίνδυνος για σχετιζόμενες παθήσεις

Οι ασθένειες που σχετίζονται με την παχυσαρκία έχουν καθοριστεί με βάση τα αποτελέσματα πολυάριθμων ερευνών που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία χρόνια. Έχει διαπιστωθεί ότι η παχυσαρκία συνδέεται με την ινσουλινοαντοχή, την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την αθηροσκλήρωση, τις καρδιοπάθειες, ορισμένα αναπνευστικά προβλήματα, κάποιες διαταραχές του ύπνου, κάποιες ψυχιατρικές διαταραχές, προβλήματα στη χοληδόχο κύστη, την οστεοαρθρίτιδα και άλλες νόσους (Ζαμπέλας, 2011: 534).

Γενικά, οι οργανικές διαταραχές εξαρτώνται σε ένα βαθμό και από την περιοχή του σώματος στην οποία εντοπίζεται η συσσώρευση του λίπους. Η γενικευμένη συσσώρευση του λίπους στο σώμα επιφέρει αλλαγές στο συνολικό όγκο του αίματος και στην καρδιακή

λειτουργία, ενώ η κατανομή του λίπους στην κοιλιακή χώρα διαφοροποιεί την αναπνευστική λειτουργία. Επίσης, η συσσώρευση κοιλιακού λίπους, δηλαδή η παχυσαρκία ανδροειδούς τύπου, αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης, υψηλών επιπέδων ινσουλίνης, ινσουλινοαντοχής, σακχαρώδη διαβήτη και υπερλιπιδαιμίας (Ζαμπέλας, 2011: 534).

Κεφάλαιο 2: Διαλειμματική νηστεία και αντιμετώπιση παχυσαρκίας

Το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο και η παχυσαρκία σχετίζονται αποδεδειγμένα με αυξημένη μεταβολική και καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αντίθετα, η απώλεια βάρους έχειδειχθεί 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 (Harvie & Howell, 2017).

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 περιόδων μειωμένης θερμιδικής πρόσληψης και ημερών ελεύθερης σίτισης (Intermittent Energy Restriction, IER). Οι διαλειμματικές νηστείες 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 διαλειμματική νηστεία 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 περίοδοι 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 δίαιτας. Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι τα σχήματα διαλειμματικής νηστείας μπορεί να είναι επωφελή και για άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος, αλλά αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης (Μπρίνια και συν, 2018).

2.1 Ορισμός

Η διαλειμματική νηστεία είναι ένας ευρύς όρος που περιλαμβάνει διατροφικά πρότυπα με τακτικά εμφανιζόμενες περιόδους αποχής κατανάλωσης τροφής μεγαλύτερες από μια τυπική ολονύκτια νηστεία (Tinsley & Bounty, 2015). Σε αντίθεση με τις παραδοσιακές μεθόδους συνεχούς ενεργειακού περιορισμού, τα σχήματα διαλειμματικής νηστείας χρησιμοποιούν διακοπτόμενο ενεργειακό περιορισμό εναλλάσσοντας περιόδους λιγότερο περιορισμένης ή απεριόριστης κατανάλωσης τροφής με περιόδους σοβαρά περιορισμένης πρόσληψης ενέργειας.

2.2 Σχήματα διαλειμματικής νηστείας

Η διαλειμματική νηστεία κέρδισε πρόσφατα δημοσιότητα ως νέα προσέγγιση για τη μείωση του σωματικού βάρους και τη βελτίωση της μεταβολικής κατάστασης. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των σχημάτων της διαλειμματικής νηστείας είναι ότι όλα τα γεύματα καταναλώνονται κατά τη διάρκεια ενός αυστηρά καθορισμένου χρονικού διαστήματος και ακολουθούνται από τη νηστεία. Μια τέτοια νηστεία επιτυγχάνεται με την κατανάλωση ελάχιστου έως καθόλου τροφής ή θερμιδικών ποτών για περιόδους που τυπικά κυμαίνονται από 16 έως 24 ώρες, π.χ., όπως η παράταση της φυσιολογικής ολονύκτιας νηστείας (Stockman et al., 2018). Έτσι, η διαλειμματική νηστεία δεν περιγράφει πια θρεπτικά συστατικά επιτρέπονται, υποθέτοντας ότι τα άτομα που την ακολουθούν έχουν υιοθετήσει μια ισορροπημένη διατροφή και συμμορφώνονται με τους κανόνες της υγιεινής διατροφής.

Επειδή το χρονικό διάστημα της σίτισης είναι μικρό, η συνολική θερμιδική πρόσληψη είναι χαμηλότερη σε σχέση με τον απεριόριστο χρόνο πρόσληψης τροφής (Patterson & Sears, 2017).

Στην καθημερινή πρακτική και στις κλινικές δοκιμές έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα σχήματα διαλειμματικής νηστείας (Πίνακας 4). Η πιο δημοφιλής είναι η εναλλασσόμενη νηστεία (Alternate Day Fasting, ADF), η οποία περιλαμβάνει «ημέρες νηστείας» που εναλλάσσονται με «ημέρες κατανάλωσης τροφής» (ad libitum), που συνήθως πραγματοποιείται για εβδομάδες έως μήνες (Catenacci et al., 2016). Κατά τη διάρκεια της τροποποιημένης εναλλασσόμενης νηστείας (Modified Alternate Day Fasting, mADF), μια μικρή θερμιδική πρόσληψη (π.χ., το 25% των ενεργειακών απαιτήσεων) επιτρέπεται στις «ημέρες νηστείας» (Jaganathan et al., 2017; Varady et al., 2009; Bhutani et al., 2010; Bhutani et al., 2013; Varady et al., 2015; Trepanowski et al., 2017). Υπάρχουν επίσης και άλλες εκδοχές όπως το 1/6 και το 2/5 (που ονομάζονται περιοδική νηστεία, κυκλική νηστεία ή περιοδικός περιορισμός θερμίδων) που περιλαμβάνουν νηστεία για μία ή δύο ημέρες την εβδομάδα, αντίστοιχα (Carter et al., 2016; Klempel et al., 2012; Harvie et al., 2013; Sundfør et al., 2018). Ένα άλλο σχήμα της διαλειμματικής νηστείας είναι η χρονικά περιορισμένη σίτιση (Time-Restricted Feeding, TRF), η οποία επιτρέπει την κατανάλωση τροφής μόνο εντός καθορισμένου χρονικού διαστήματος (3-12 ώρες) και νηστεία για το υπόλοιπο της ημέρας (Moro et al., 2016; Byrne et al., 2018; Sutton et al., 2018; Gabel et al., 2018). Το Ραμαζάνι είναι ένα παράδειγμα χρονικά περιορισμένης σίτισης που ασκούν οι μουσουλμάνοι κατά τον ένατο μήνα του Ισλαμικού σεληνιακού ημερολογίου. Κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού, οι μουσουλμάνοι απέχουν από το φαγητό, το ποτό, το κάπνισμα και τη λήψη των φαρμάκων κατά τη διάρκεια της ημέρας, αλλά από το ηλιοβασίλεμα έως την ανατολή του ηλίου καταναλώνουν τρόφιμα ή υγρά χωρίς περιορισμό (Almalki & Alshahrani, 2016). Ωστόσο, στους ανθρώπους αυτή η μορφή θρησκευτικής νηστείας δεν συμμορφώνεται με τους καρδιακούς ρυθμούς.

Σχήμα νηστείας	Περιγραφή
Alternate-day fasting (ADF) Εναλλασσόμενη νηστεία	Μια κυκλική διαίτα που απαιτεί νηστεία για μια μέρα (χωρίς κατανάλωση θερμίδων) και μετά ελεύθερη κατανάλωση για μια μέρα.
Alternate-modified-day fasting (AMDF) Τροποποιημένη εναλλασσόμενη νηστεία	Ένα κυκλικό πρότυπο διατροφής που απαιτεί νηστεία (κατανάλωση 20–25% των ενεργειακών αναγκών) για μια ημέρα και στη συνέχεια ελεύθερη κατανάλωση φαγητού για μια μέρα; η δημοφιλής διαίτα 5:2 περιλαμβάνει ένα ασυνεχές αυστηρό όριο ενέργειας 2 ημέρες την εβδομάδα και άλλες 5 ημέρες ελεύθερη κατανάλωση τροφής.
Time-restricted feeding (TRF) Χρονικά περιορισμένη σίτιση	Ολόκληρη νηστεία (χωρίς θερμίδες) για τουλάχιστον 12 ώρες την ημέρα και ελεύθερη κατανάλωση τον υπόλοιπο χρόνο; επί του παρόντος επικρατεί το πρότυπο νηστείας 16:8.
Periodic fasting (PF) Περιοδική νηστεία	Ένα κυκλικό εβδομαδιαίο διατροφικό πρότυπο που αποτελείται από νηστεία 1 έως 2 ημέρες την εβδομάδα (κάψιμο 25% ή λιγότερες των απαιτούμενων θερμίδων) και ελεύθερη κατανάλωση την υπόλοιπη εβδομάδα σε κλίμακα 6:1 ή 5:2.
Θρησκευτικές νηστείες	Αυτά περιλαμβάνουν: 1. Η ισλαμική νηστεία του Ραμαζανιού: κατά τη διάρκεια του ιερού μήνα νηστείας 30 ημερών του Ραμαζανιού, οι πιστοί νηστεύουν από την ανατολή έως τη δύση του ηλίου και τρώνε ελεύθερα μετά τη δύση του ηλίου. 2. Ελληνορθόδοξες νηστείες: Κατά τη διάρκεια της νηστείας, οι άνθρωποι νηστεύουν από γαλακτοκομικά προϊόντα, αυγά και κρέας για 40 ημέρες. 3. Νηστεία του Δανιήλ: Πρόκειται για βιβλική νηστεία, συνήθως για 10–40 ημέρες. 4. Εβραϊκή νηστεία: μια από τις σημαντικότερες νηστείες στο εβραϊκό ημερολόγιο είναι η νηστεία του Γιομ Κιπούρ.

Πίνακας 4: Σχήματα και περιγραφή διαλειμματικής νηστείας (Yang et al., 2021).

2.2.1 Εναλλασσόμενη νηστεία

Η εναλλασσόμενη νηστεία περιλαμβάνει εναλλασσόμενες ημέρες νηστείας, κατά τις οποίες δεν καταναλώνονται θερμίδες, και ημέρες σίτισης, κατά τις οποίες καταναλώνονται τροφές και ποτά κατά βούληση. Το 2007, οι Varady & Hellerstein (Varady & Hellerstein, 2007) επανεξέτασαν μελέτες εναλλασσόμενης νηστείας σε τρωκτικά και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτό το σχήμα νηστείας ήταν εξίσου αποτελεσματικό με τον απλό θερμιδικό περιορισμό στη μείωση του σωματικού βάρους που σχετίζεται με την παχυσαρκία και των συγκεντρώσεων ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας. Η εναλλασσόμενη νηστεία σε τρωκτικά μοντέλα παχυσαρκίας έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, μειώνει τη στεάτωση του ήπατος και την έκφραση των φλεγμονωδών γονιδίων και έχει ευεργετικές επιδράσεις στους παράγοντες κινδύνου για καρκίνο, όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός (Gotthardt et al., 2016; Joslin et al., 2017; Varady & Hellerstein, 2007; Yang et al., 2016).

Τέσσερις μελέτες παρέμβασης έχουν διερευνήσει τις μεταβολικές επιδράσεις της εναλλασσόμενης νηστείας (Antoni et al., 2016; Halberg et al., 2005; Heilbronn et al., 2005;

Horne et al., 2013). Τα μεγέθη του δείγματος ήταν μέτρια και κυμαίνονταν από 8 έως 30 ενήλικες κανονικού βάρους και 10 υπέρβαρους ή παχύσαρκους ενήλικες (Antoni et al., 2016). Δεν δόθηκαν πληροφορίες σχετικά με τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας αυτών των συμμετεχόντων. Δύο από τις τρεις μελέτες ανέφεραν σημαντική απώλεια βάρους, αν και αμφισβητείται η κλινική σημασία της απώλειας βάρους σε μια μελέτη 1 ημέρας (Horne et al., 2013). Στη μελέτη 22 ημερών εναλλασσόμενης νηστείας, οι συμμετέχοντες παρουσίασαν μέση απώλεια βάρους 2,5% ($p < 0,001$) (Heilbronn et al., 2005). Τρεις από τις μελέτες βρήκαν σημαντική μείωση σε τουλάχιστον έναν γλυκορρυθμιστικό δείκτη. Αντίθετα, η μελέτη που περιλάμβανε υπέρβαρους και παχύσαρκους συμμετέχοντες δεν παρουσίασε και, στην πραγματικότητα, ανέφερε επιζήμια επίδραση της ολικής νηστείας 1 ημέρας στη μεταγευματική γλυκόζη και ινσουλίνη την επόμενη ημέρα (Antoni et al., 2016). Αυτή η ίδια μελέτη και μια άλλη εξέτασαν τα επίπεδα λιπιδίων με ετερογενή αποτελέσματα. Η μελέτη νηστείας 1 ημέρας παρατήρησε βελτιωμένες μεταγευματικές τριακυλογλυκερόλες την επόμενη ημέρα. Μια μελέτη παρατήρησε βελτιώσεις στη χοληστερόλη των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (High-Density Lipoprotein, HDL) και στα τριγλυκερίδια νηστείας, αλλά αυξημένη χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (Low-Density Lipoprotein, LDL) στο τέλος της μελέτης. Μία από τις δύο μελέτες που αξιολογούσαν τη φλεγμονή βρήκε σημαντικές βελτιώσεις στους βιοδείκτες της φλεγμονής.

Μια προειδοποίηση αυτής της έρευνας είναι ότι σε τρεις από αυτές τις τέσσερις μελέτες συμμετείχαν ενήλικες κανονικού βάρους που ήταν απίθανο να παρουσιάσουν ουσιαστικές βελτιώσεις στους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Οι Appleton & Baker (Appleton & Baker, 2015) ανέφεραν πρόσφατα ότι στις γυναίκες ($n = 16$), μια νηστεία 2 ημερών είχε ως αποτέλεσμα την απόσπαση της προσοχής, αλλά όχι πείνα, και συσχετίστηκε με χαμηλότερη διάθεση και αντιληπτή απόδοση εργασίας σε σύγκριση με 2 ημέρες πριν και μετά την περίοδο της νηστείας. Antoni et al. (Antoni et al., 2016) παρατήρησε ότι μια νηστεία 1 ημέρας είχε ως αποτέλεσμα 30% μείωση της ενεργειακής πρόσληψης 3 ημέρες μετά τη νηστεία. Heilbronn et al. (Heilbronn et al., 2005) σημείωσε ότι οι συμμετέχοντες ανέφεραν σημαντική πείνα τις ημέρες νηστείας, η οποία δεν μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου.

Μερικά δεδομένα σχετικά με την εναλλασσόμενη νηστεία υποδηλώνουν ότι αυτό το σχήμα μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια απώλεια βάρους και σε βελτιώσεις σε ορισμένους

μεταβολικούς παραμέτρους. Ωστόσο, οι αναφορές για την ακραία πείνα κατά τη διάρκεια της νηστείας υποδεικνύουν ότι αυτό μπορεί να μην είναι μια εφικτή παρέμβαση για τη δημόσια υγεία.

2.2.2 Τροποποιημένη εναλλασσόμενη νηστεία

Η τροποποιημένη εναλλασσόμενη νηστεία γενικά προσδιορίζει ότι η κατανάλωση ενέργειας περιορίζεται στο 20-25% των ενεργειακών αναγκών τις τακτικά προγραμματισμένες ημέρες νηστείας. Σε αυτές τις μελέτες, ο όρος νηστεία χρησιμοποιείται για να περιγράψει περιόδους σοβαρά περιορισμένης ενεργειακής πρόσληψης παρά μη ενεργειακής πρόσληψης. Αυτός ο τύπος σχήματος, που ονομάζεται επίσης διαλειμματικός ενεργειακός περιορισμός, είναι η βάση για τη δημοφιλή δίαιτα 5:2, η οποία περιλαμβάνει περιορισμό ενέργειας για 2 μη συνεχόμενες ημέρες την εβδομάδα και απεριόριστη κατανάλωση φαγητού κατά τις άλλες 5 ημέρες της εβδομάδας (Mosley & Spencer, 2013).

Varady et al. (Varady et al., 2009) έχουν διερευνήσει τις επιπτώσεις της τροποποιημένης εναλλασσόμενης νηστείας σε ποντίκια. Σε μια δοκιμή που συνέκρινε τον ενεργειακό περιορισμό κατά 85% της εναλλασσόμενης νηστείας με τροφή κατά βούληση, η ομάδα περιορισμένης ενέργειας είχε ως αποτέλεσμα μειωμένο σπλαχνικό λίπος, λεπτίνη και ρεζιστίνη και αυξημένη αδιπνονεκτίνη. Παρόμοιες μελέτες που διεξήχθησαν από αυτήν την ερευνητική ομάδα διαπίστωσαν επίσης ότι σε ποντίκια αυτά τα σχήματα νηστείας φαίνεται να μειώνουν το μέγεθος των λιποκυττάρων, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τα επίπεδα του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1 (Varady et al., 2007a; Varady et al., 2007b; Varady et al., 2008).

Εντοπίσθηκαν εννέα δοκιμές τροποποιημένης εναλλασσόμενης νηστείας σε ανθρώπους (Bhutani et al., 2013; Eshghinia & Mohammadzadeh, 2013; Harvie et al., 2011; Harvie et al., 2013; Hoddy et al., 2016; Johnson et al., 2007; Varady et al., 2009; Varady et al., 2013; Williams et al., 1998). Τα μεγέθη του δείγματος της μελέτης κυμαίνονταν από 10 έως 107 ενήλικες, οι οποίοι ήταν όλοι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Η διάρκεια των παρεμβάσεων νηστείας κυμαινόταν από 2 έως 6 μήνες. Από τις εννέα μελέτες, μόνο μία θέσπισε στόχους εβδομαδιαίας άσκησης (Williams et al., 1998). Συνολικά, 7 από τις 9 μελέτες (78%) ανέφεραν στατιστικά σημαντική απώλεια βάρους, η οποία κυμαινόταν από 3,2% σε σύγκριση με μια

ομάδα ελέγχου (Bhutani et al., 2013) κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 12 εβδομάδων έως 8,0% σε μια δοκιμή με ένα σκέλος κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 8 εβδομάδων (Johnson et al., 2007). Τρεις από τις έξι μελέτες διαπίστωσαν σημαντικές μειώσεις στην ινσουλίνη νηστείας και μία διαπίστωσε μειώσεις στη γλυκόζη νηστείας. Τρεις από τις οκτώ μελέτες βρήκαν σημαντικές βελτιώσεις στην κυκλοφορία της LDL χοληστερόλης ή των τριακυλογλυκερολών. Τρεις από τις έξι μελέτες βρήκαν σημαντικές βελτιώσεις στους δείκτες φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-Reactive Protein, CRP), του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (Tumor Necrosis Factor- alpha, TNF-α), της αδιπονεκτίνης, της λεπτίνης και του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Αν και Hoddy et al. (Hoddy et al., 2016) παρατήρησε σημαντικές αυξήσεις στην περιοχή κάτω από την καμπύλη της οξείας μέτρησης απόκρισης μεταγευματικής γκρελίνης σε ένα τεστ ανοχής γεύματος στο τέλος της μελέτης σε σύγκριση με την αρχική, η υποκειμενική πείνα των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια αυτού του τεστ ανοχής γεύματος παρέμεινε αμετάβλητη μετά την παρέμβαση. Είναι ενδιαφέρον ότι τα αισθήματα πληρότητας των συμμετεχόντων και τα επίπεδα PYY (Peptide Tyrosine - Tyrosine, PYY) αυξήθηκαν. Έτσι, αν και ορισμένες αλλαγές στα επίπεδα πεπτιδίων του εντέρου που σχετίζονται με την πείνα (δηλαδή, αυξημένη γκρελίνη) συμβαίνουν με τη τροποποιημένη εναλλασσόμενη νηστεία, υπήρχαν καθαρά ευεργετικά αποτελέσματα στα συναισθήματα που σχετίζονται με τη μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη. Οι μισές από αυτές τις μελέτες αξιολόγησαν κάποια πτυχή της διάθεσης ή άλλες τις παρενέργειες συμπεριφοράς ως απόκριση στο σχήμα νηστείας (Harvie et al., 2011; Harvie et al., 2013; Johnson et al., 2007; Varady et al., 2013). Γενικά, αυτές οι μελέτες ανέφεραν ότι ένα μικρό ποσοστό (γενικά <15%) των συμμετεχόντων ανέφερε αρνητικές παρενέργειες, όπως αίσθημα κρύου, ευερεθιστότητας, χαμηλής ενέργειας ή πείνας. Ωστόσο, υπήρξαν μέσες βελτιώσεις στη διάθεση, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της έντασης, του θυμού και της κόπωσης, και αυξήσεις στην αυτοπεποίθηση και στη θετική διάθεση.

Τρεις από τις εννέα δοκιμές που συνοψίστηκαν παραπάνω συνέκριναν την τροποποιημένη εναλλασσόμενη νηστεία με τον απλό ενεργειακό περιορισμό (Harvie et al., 2011; Harvie et al., 2013; Williams et al., 1998). Τα σχήματα απώλειας βάρους ήταν είτε 1.200–1.500 kcal (Williams et al., 1998) είτε 25% ενεργειακός περιορισμός ανά ημέρα (Harvie et al., 2011; Harvie et al., 2013). Μία από αυτές τις μελέτες θέσπισε στόχους εβδομαδιαίας άσκησης (Williams et al., 1998). Σε μία μόνο περίπτωση το σχήμα νηστείας είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη

απώλεια βάρους (μέση απώλεια 9,6%) από μια τυπική δίαιτα απώλειας βάρους (μέση απώλεια 5,5%) (Williams et al., 1998). Σε δύο από αυτές τις μελέτες, υπήρχαν σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις ινσουλίνης σε σύγκριση με τον ενεργειακό περιορισμό, αλλά δεν υπήρχαν άλλες διαφορές στις συγκεντρώσεις των βιοδεικτών. Η ελεγχόμενη δοκιμή απώλειας βάρους διάρκειας 12 εβδομάδων διαπίστωσε ότι η τροποποιημένη εναλλασσόμενη νηστεία σε συνδυασμό με ένα πρωτόκολλο άσκησης παράγαγε σημαντικά ανώτερα αποτελέσματα απώλειας βάρους (μέση απώλεια 6,5%) σε σύγκριση με τη νηστεία μόνο (μέση απώλεια 3,2%) ή την άσκηση μόνο (μέση απώλεια 1,1 %) (Bhutani et al., 2013).

Οι ανασκοπήσεις και οι μετα-ανασκοπήσεις έχουν συγκρίνει την αποτελεσματικότητα των σχημάτων νηστείας με τον συνεχή ενεργειακό περιορισμό (Barnosky et al., 2014; Harvie & Howell, 2016; Headland et al., 2016; Seimon et al., 2015; Varady, 2011). Οι συντάκτες αυτών των δημοσιεύσεων αναφέρουν ομόφωνα ότι, δεδομένης της τρέχουσας κατάστασης των αποδεικτικών στοιχείων, τα συνολικά μεταβολικά οφέλη της νηστείας δεν είναι ανώτερα από εκείνα του συνεχούς ενεργειακού περιορισμού. Επιπλέον, δηλώνουν ότι λείπουν και χρειάζονται μελέτες για παρεμβάσεις νηστείας που τροφοδοτούνται και ελέγχονται σωστά και έχουν επαρκή διάρκεια.

Τα αποτελέσματα από τον περιορισμένο αριθμό δοκιμών παρέμβασης τροποποιημένων σχημάτων νηστείας υποδηλώνουν ότι αυτά τα πρότυπα διατροφής έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια βάρους, με μέτριες και ετερογενείς επιδράσεις σε δείκτες γλυκαιμίας, λιπιδίων και φλεγμονώδεις δείκτες.

2.2.3 Χρονικά περιορισμένη σίτιση

Δύο πρόσφατες δημοσιεύσεις εξέτασαν τη χρονικά περιορισμένη σίτιση σε μοντέλα τρωκτικών (Longo & Panda, 2016; Rothschild et al., 2014). Εντοπίστηκαν 13 μελέτες που είχαν ημερήσιοι περίοδοι νηστείας που κυμαίνονταν από 12 έως 21 ώρες σε πολλά μοντέλα τρωκτικών, με μεταβλητότητα σε συντονισμό με τις φωτεινές και σκοτεινές φάσεις και τη σύνθεση της τροφής. Παρά την ετερογένεια των δημοσιευμένων μελετών σε τρωκτικά, η χρονικά περιορισμένη σίτιση συσχετίστηκε με μειώσεις στο σωματικό βάρος, τη συνολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, τη γλυκόζη, την ινσουλίνη, την ιντερλευκίνη 6 (Interleukin 6, IL-6) και τον TNF-α, καθώς και με βελτιώσεις σε ευαισθησία στην ινσουλίνη. Είναι ενδιαφέρον ότι

εμφανίστηκαν θετικά αποτελέσματα για την υγεία παρά τις μεταβλητές επιπτώσεις της διαλειμματικής νηστείας στην απώλεια βάρους. Σχεδόν όλες οι μελέτες σχημάτων νηστείας σε τρωκτικά, συμπεριλαμβανόμενη την χρονικά περιορισμένη σίτιση, έχουν διεξαχθεί σε αρσενικά ποντίκια. Δημοσιεύθηκε μια μελέτη που ανακεφαλαιώνει το συνολικό μεταβολικό όφελος της χρονικά περιορισμένης σίτισης ως στρατηγική παρέμβασης σε ένα παχύσαρκο, μετεμμηνοπαυσιακό θηλυκό μοντέλο ποντικού (Chung et al., 2016). Έτσι, το υπόδειγμα της παρέμβασης χρονικά περιορισμένης σίτισης φαίνεται να είναι προσαρμοστικό τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες.

Η έρευνα σχετικά με τη χρονικά περιορισμένη σίτιση σε ζώα υπογραμμίζει τη δυνητική σημασία του συγχρονισμού των σχημάτων διαλειμματικής νηστείας με τους καθημερινούς κιρκάδιους ρυθμούς. Τα τρωκτικά που τρέφονται κατά βούληση με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά τρώνε κατά τη διάρκεια της νύχτας και της ημέρας, διαταράσσοντας τον κανονικό νυχτερινό κύκλο σίτισης. Αυτά τα ποντίκια που τρέφονται κατά βούληση με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά γίνονται παχύσαρκα και μεταβολικά δυσλειτουργικά και μπορούν να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2. Ήταν άγνωστο εάν η μεταβολική δυσλειτουργία που προκαλείται από τη δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά προήλθε από τη δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, αυξημένη καθαρή θερμιδική πρόσληψη, διαταραχή των κιρκάδιων ρυθμών ή συνδυασμό αυτών. Είναι ενδιαφέρον ότι τα ποντίκια των οποίων η διατροφή με την υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά περιορίστηκε σε 8 ώρες κατά τη διάρκεια της κανονικής νυχτερινής σίτισης, κατανάλωναν ισοδύναμη ενέργεια, αλλά προστατεύτηκαν από την παχυσαρκία, την υπερνισουλιναιμία, την ηπατική στεάτωση και τη φλεγμονή σε σύγκριση με τα ποντίκια που τρέφονταν κατά βούληση με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (Hatori et al., 2012). Η χρονικά περιορισμένη σίτιση είναι επίσης αποτελεσματική ως παρέμβαση για την επαγόμενη από τη διατροφή παχυσαρκία και τη σχετική μεταβολική δυσλειτουργία (Chaix et al., 2014; Chung et al., 2016).

Εντοπίστηκαν μόνο τέσσερις δοκιμές σε ανθρώπους που διερεύνησαν τις επιπτώσεις των χρονικά περιορισμένων διατροφικών παρεμβάσεων που παρατείνουν τη διάρκεια της νυχτερινής νηστείας. Δύο από αυτές τις μελέτες διασταυρούμενης μετάβασης βρήκαν σημαντικές μειώσεις στο βάρος. Μια μελέτη σε 29 άνδρες κανονικού βάρους (2 εβδομάδες ανά ομάδα μελέτης) όρισε ένα μεσοδιάστημα νυχτερινής νηστείας ≥ 11 ωρών, το οποίο

οδήγησε σε σημαντική διαφορά αλλαγής βάρους μεταξύ της παρέμβασης [-0,4 (Standard Deviation, SD 1,1) kg] και του ελέγχου [+0,6 (SD 0,9) kg], που ισοδυναμεί με απώλεια βάρους 2,1% (LeCheminant et al., 2013). Δεν αξιολογήθηκαν οι βιοδείκτες. Μια άλλη μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης ανέφερε ένα αποτέλεσμα απώλειας βάρους 4,1% από την κατανάλωση ενός μόνο γεύματος το απόγευμα κάθε μέρα για 8 εβδομάδες χωρίς περιορισμό θερμίδων σε σύγκριση με μια ισοθερμιδική δίαιτα που καταναλώνεται ως τρία γεύματα την ημέρα (Carlson et al., 2007; Stote et al., 2007). Η συχνότητα ενός γεύματος την ημέρα συσχετίστηκε επίσης με μειώσεις της γλυκόζης νηστείας και βελτιώσεις στην LDL και HDL χοληστερόλη. Αν και η αυτοαναφερόμενη πείνα ήταν υψηλότερη το πρωί για όσους καταναλώναν ένα γεύμα την ημέρα, αυτό το σχήμα νηστείας θεωρήθηκε αποδεκτό επειδή δεν υπήρχαν μέσες αλλαγές στις μετρήσεις της υπερέντασης, της κατάθλιψης, του θυμού, της δύναμης, της κόπωσης ή της σύγχυσης.

Τα μακροπρόθεσμα μεταβολικά οφέλη που σχετίζονται με την κατανάλωση ή τη μη κατανάλωση πρωινού δηλαδή, η παράταση της νυχτερινής νηστείας μέχρι το μεσημεριανό γεύμα αποτελούν μεγάλο ερευνητικό και δημόσιο ενδιαφέρον. Εστιάζοντας συγκεκριμένα στην παράλειψη του πρωινού (που ισοδυναμεί με μια νυχτερινή νηστεία ≥ 13 ωρών), Chowdhury και οι συνεργάτες του (Chowdhury et al., 2016a; Chowdhury et al., 2016b) διεξήγαγαν μια μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης 1 ημέρας και μια μελέτη παρέμβασης 6 εβδομάδων σε παχύσαρκα άτομα. Οι οξείες επιδράσεις το πρωί και μετά το γεύμα της παράλειψης του πρωινού γεύματος αξιολογήθηκαν στη μελέτη 1 ημέρας. Την ημέρα που δεν έτρωγαν πρωινό, οι συμμετέχοντες πεινούσαν περισσότερο το μεσημέρι και είχαν υψηλότερα επίπεδα ακετυλιωμένης γκρελίνης στο πλάσμα σε σύγκριση με τα επίπεδά τους την ημέρα που έτρωγαν πρωινό. Τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης μετά το γεύμα τους ήταν υψηλότερα την ημέρα χωρίς πρωινό, αλλά δεν έτρωγαν περισσότερες θερμίδες στο μεσημεριανό γεύμα. Είχαν χαμηλότερα μεταγευματικά επίπεδα PYY, λεπτίνης και ακετυλιωμένης γκρελίνης χωρίς αλλαγή στην όρεξη αργότερα το απόγευμα σε σύγκριση με την ημέρα που έτρωγαν πρωινό. Οι ορμόνες και τα πεπτίδια που ρυθμίζουν τον κορεσμό και την όρεξη επηρεάστηκαν από την παρατεταμένη πρωινή νηστεία, αλλά αυτές οι αλλαγές δεν επηρέασαν σημαντικά την πρόσληψη θερμίδων. Είναι ενδιαφέρον ότι στην ελεγχόμενη δοκιμή 6 εβδομάδων, δεν παρατήρησαν κανένα όφελος όσον αφορά την αλλαγή βάρους, τον γλυκαιμικό έλεγχο, τα

λιπίδια ή τους φλεγμονώδεις δείκτες για την ομάδα που παρέλειψε το πρωινό γεύμα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Μελέτες σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι ο περιορισμός της διαθεσιμότητας τροφής στον κανονικό κύκλο σίτισης τη νύχτα βελτιώνει το μεταβολικό προφίλ και μειώνει τον κίνδυνο της παχυσαρκίας και των παθήσεων που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και ο καρκίνος. Τα αποτελέσματα από μικρές κλινικές μελέτες σχετικά με τη χρονικά περιορισμένη σίτιση είναι ασαφής. Ωστόσο, η πιθανή σημασία της ευθυγράμμισης της πρόσληψης τροφής με τις ώρες της ημέρας για τη μεταβολική υγεία των ανθρώπων υποστηρίζεται επίσης από τα επιδημιολογικά στοιχεία.

2.2.4 Θρησκευτική νηστεία

Η νηστεία είναι μια σημαντική πρακτική σε πολλές θρησκείες, τόσο για πνευματικά όσο και για σωματικά οφέλη. Η δημοσιευμένη έρευνα σχετικά με τα σχήματα νηστείας που βασίζονται στη θρησκευτική πρακτική είναι σχεδόν εξ ολοκλήρου παρατηρητική. Επομένως, παρέχεται μόνο μια επισκόπηση αυτών των σχημάτων (Patterson & Sears, 2017).

2.2.4.1 Η νηστεία του Ραμαζανιού

Είναι σημαντικό συστατικό της Ισλαμικής πρακτικής για τους υγιείς ενήλικες μουσουλμάνους να νηστεύουν από την ανατολή έως τη δύση του ηλίου κατά τη διάρκεια του ιερού μήνα του Ραμαζανιού. Επιπλέον, απαγορεύεται η λήψη υγρών, το κάπνισμα και τα φάρμακα. Ανάλογα με τη γεωγραφική θέση όσων νηστεύουν το Ραμαζάνι, η ημερήσια νηστεία μπορεί να ποικίλλει από 11 έως 22 ώρες. Η Ισλαμική νηστεία κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού δεν απαιτεί ενεργειακό περιορισμό; ωστόσο, καθώς η πρόσληψη τροφής και υγρών γίνεται λιγότερο συχνή, μπορεί να συμβούν αλλαγές στο σωματικό βάρος.

Μια μετα-ανάλυση 35 μελετών του 2012 εξέτασε τις αλλαγές του βάρους κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού. Σε αυτές τις μελέτες, οι ηλικίες των συμμετεχόντων κυμαίνονταν από 18 έως 58 ετών; περισσότερες από τις μισές (52%) των μελετών διεξήχθησαν τόσο με άνδρες όσο και με γυναίκες, το 34% διεξήχθησαν μόνο με άνδρες και το 11% διεξήχθη μόνο με γυναίκες (Sadeghirad et al., 2014). Οι συγγραφείς της ανασκόπησης βρήκαν στατιστικά σημαντική

απώλεια βάρους σε 21 (60%) από τις μελέτες (Sadeghirad et al., 2014). Όταν συγκεντρώθηκαν, οι μελέτες σε αυτή τη μετα-ανάλυση έδειξαν μείωση βάρους κατά 1,24 kg [95% διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval, CI), -1,60 έως -0,88 kg] κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού. Σε 16 μελέτες παρακολούθησης, το μέσο βάρος που ανακτήθηκε κατά τις 2 εβδομάδες μετά το Ραμαζάνι ήταν 0,72 kg (95% CI, 0,32 έως 1,13 kg).

Μια μετα-ανάλυση 30 μελετών κοόρτης του 2013 που περιελάμβανε υγιείς νεαρούς άνδρες και γυναίκες εξέτασε εάν η νηστεία του Ραμαζανιού άλλαξε τους βιοδείκτες εκτός από το βάρος (Kui et al., 2014). Το πρωταρχικό εύρημα αυτής της μετα-ανάλυσης ήταν ότι μετά τη νηστεία του Ραμαζανιού, τα επίπεδα LDL και γλυκόζης αίματος νηστείας μειώθηκαν και στα δύο φύλα και επίσης σε ολόκληρη την ομάδα σε σύγκριση με τα επίπεδα πριν από το Ραμαζάνι (Kui et al., 2014). Στις γυναίκες, τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης ήταν σημαντικά αυξημένα. Στους άνδρες, υπήρξε σημαντική μείωση του βάρους, της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η νηστεία του Ραμαζανιού σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις φλεγμονωδών δεικτών, όπως CRP, IL-6 και TNF-α (Aksungar et al., 2007; Faris et al., 2012). Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η νηστεία του Ραμαζανιού που ακολουθήθηκε από ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 για 15-21 ημέρες οδηγεί σε στατιστικά και κλινικά σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Hemoglobin A1c, HbA1c) κατά περίπου 0,5 βαθμούς, υποδηλώνοντας ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος βελτιώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της νηστείας του Ραμαζανιού σε αυτόν τον πληθυσμό (Yeoh et al., 2015). Το Ραμαζάνι είναι η πιο κοινή μορφή χρονικά περιορισμένης σίτισης και οδηγεί σε παροδική απώλεια βάρους, με ασαφή στοιχεία για βελτιώσεις στους μεταβολικούς δείκτες. Ωστόσο, αυτό το πρότυπο διατροφής έρχεται σε βιολογική αντίθεση με τους κirkάδιους ρυθμούς του ανθρώπου και, ως εκ τούτου, είναι απίθανο να επιδιωχθεί ως επιθυμητή παρέμβαση απώλειας βάρους.

2.2.4.2 Άλλες θρησκευτικές νηστείες

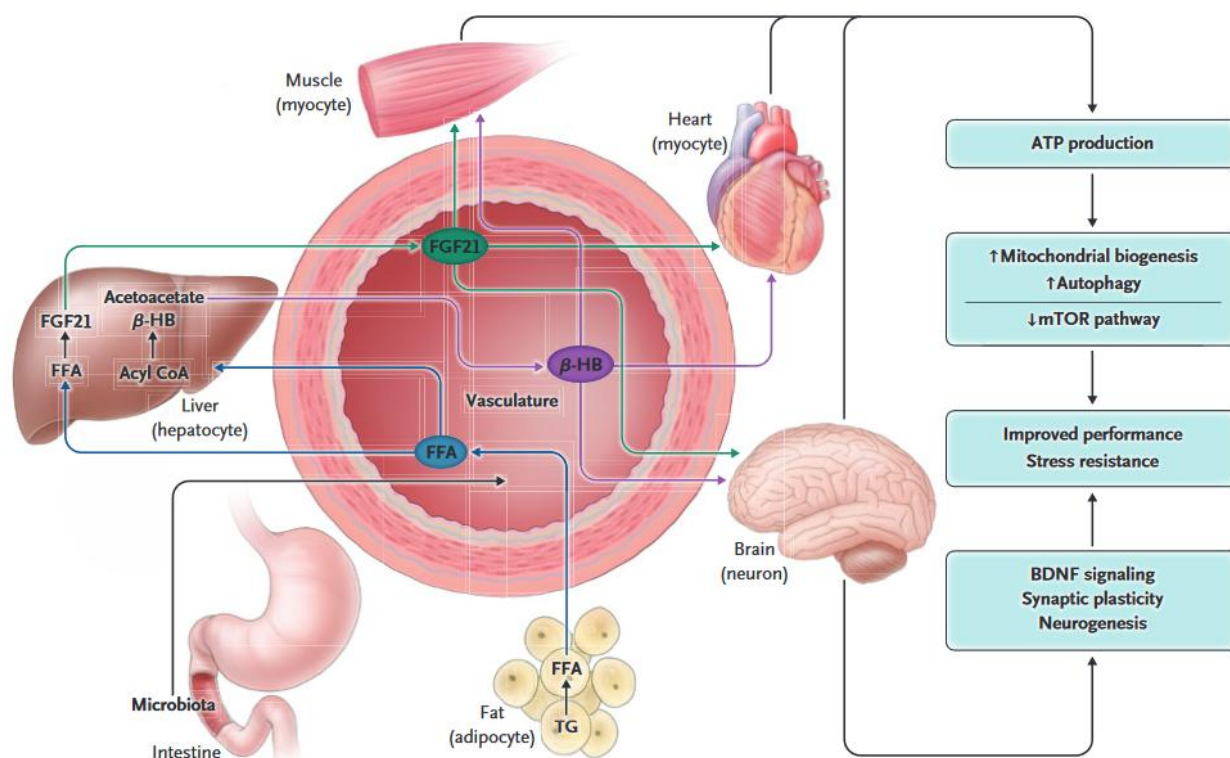
Μια μελέτη 448 ασθενών από νοσοκομεία στη Γιούτα διαπίστωσε ότι οι οπαδοί της Εκκλησίας του Ιησού Χριστού των Αγίων των Τελευταίων Ημερών που ανέφεραν ότι νήστευαν τακτικά (29%) εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερο βάρος και χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, καθώς και χαμηλότερο επιπολασμό διαβήτη (αναλογία πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR), 0,41; 95% CI, 0,17 έως 0,99) και στεφανιαία στένωση (OR, 0,42, 95% CI, 0,21 έως 0,84) (Horne et al.,

2008). Οι Αντβεντιστές της Έβδομης Ημέρας τονίζουν την υγιεινή διατροφή και τον τρόπο ζωής ως σημαντικές εκφράσεις της πίστης τους και ζουν περίπου 7,3 χρόνια περισσότερο από άλλη λευκή φυλή. Αυτή η αύξηση στο προσδόκιμο ζωής έχει αποδοθεί κυρίως στον υγιεινό τρόπο ζωής τους, συμπεριλαμβανομένου του μη καπνίσματος, της διατροφής με βάση τα φυτά και της τακτικής άσκησης (Fraser & Shavlik, 2001). Οι Αντβεντιστές της Έβδομης Ημέρας καταναλώνουν συχνά το τελευταίο από τα δύο καθημερινά γεύματά τους το απόγευμα, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα μια παρατεταμένη νυχτερινή περίοδο νηστείας που μπορεί να είναι φυσιολογικά σημαντική. Αν και είναι άγνωστο το ποσοστό των Αντβεντιστών της Έβδομης Ημέρας που ακολουθούν ένα πρότυπο δύο γευμάτων την ημέρα, αυτό το πρότυπο είναι τυπικά χρόνιο και μερικές φορές δια βίου, γεγονός που θα επέτρεπε αρκετό χρόνο για να επιτευχθούν σταθερές αλλαγές στη φυσιολογία (Stote et al., 2007). Ωστόσο, η σχέση μεταξύ της υγείας και της μειωμένης συχνότητας γευμάτων και της παρατεταμένης νυχτερινής νηστείας μεταξύ των Αντβεντιστών δεν έχει μελετηθεί (Kelly, 2007).

Υπάρχουν σημαντικά δεδομένα παρατήρησης για διάφορες μορφές θρησκευτικής νηστείας, τα περισσότερα από τα οποία υποδηλώνουν ότι αυτά τα σχήματα έχουν ως αποτέλεσμα παροδική απώλεια βάρους και ετερογενείς επιπτώσεις σε άλλους βιοδείκτες.

2.3 Μεταβολικές προσαρμογές στη διαλειμματική νηστεία

Η γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα είναι οι κύριες πηγές ενέργειας για τα κύτταρα. Μετά τα γεύματα, η γλυκόζη χρησιμοποιείται για ενέργεια και το λίπος αποθηκεύεται στον λιπώδη ιστό ως τριγλυκερίδια. Κατά τις περιόδους νηστείας, τα τριγλυκερίδια διασπώνται σε λιπαρά οξέα και γλυκερίνη, τα οποία χρησιμοποιούνται για ενέργεια. Το ήπαρ μετατρέπει τα λιπαρά οξέα σε κετονοσώματα, τα οποία παρέχουν μια κύρια πηγή ενέργειας για πολλούς ιστούς, ιδιαίτερα τον εγκέφαλο, κατά τη διάρκεια της νηστείας (Εικόνα 3). Στη φάση σίτισης, τα επίπεδα των κετονοσωμάτων στο αίμα είναι χαμηλά και στον άνθρωπο, αυξάνονται εντός 8 έως 12 ωρών μετά την έναρξη της νηστείας, φτάνοντας σε επίπεδα τόσο υψηλά όσο 2 έως 5 mM σε 24 ώρες (Cahill, 1970; Patel et al., 2019). Στα τρωκτικά, μια αύξηση των επιπέδων κετόνης στο πλάσμα εμφανίζεται εντός 4 έως 8 ωρών μετά την έναρξη της νηστείας, φτάνοντας σε χιλιοστογραμμομοριακά επίπεδα εντός 24 ωρών (Browning et al., 2012). Ο χρόνος αυτής της απόκρισης δίνει κάποια ένδειξη για τις κατάλληλες περιόδους νηστείας σε σχήματα διαλειμματικής νηστείας (Panda, 2016; Di Francesco et al., 2018).



Εικόνα 3: Μεταβολικές προσαρμογές στη διαλειμματική νηστεία (de Cabo & Mattson, 2019).

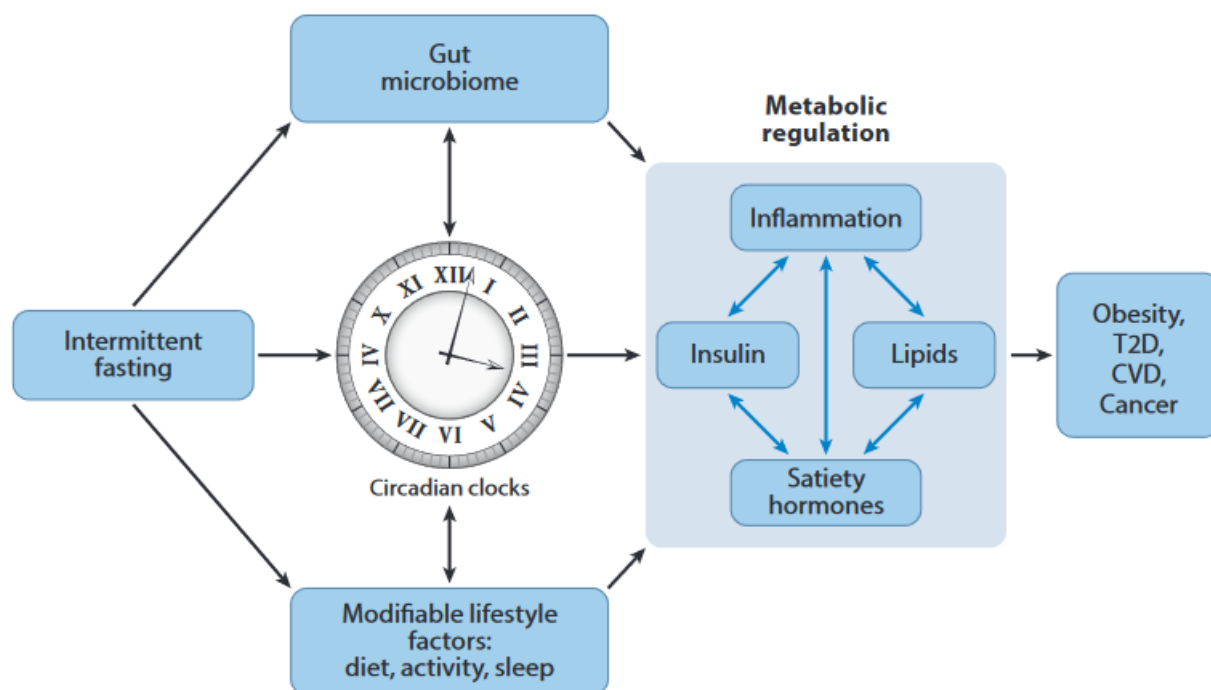
Στους ανθρώπους, τα τρία πιο ευρέως μελετημένα σχήματα διαλειμματικής νηστείας είναι η εναλλασσόμενη νηστεία, η διαλειμματική νηστεία 5:2 (νηστεία 2 ημέρες κάθε εβδομάδα) και η χρονικά περιορισμένη σίτιση (Anton et al., 2018). Οι δίαιτες που μειώνουν σημαντικά την πρόσληψη θερμίδων για 1 ημέρα ή περισσότερες κάθε εβδομάδα (π.χ. μείωση σε 500 έως 700 θερμίδες την ημέρα) έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα κετονοσωμάτων εκείνες τις ημέρες (Johnson et al., 2007; Knopp et al., 1991; Skrha et al., 2005; Harvie et al., 2011). Η μεταβολική αλλαγή από τη χρήση της γλυκόζης ως πηγή καυσίμου στη χρήση λιπαρών οξέων και κετονοσωμάτων έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο λόγο αναπνευστικής ανταλλαγής (αναλογία διοξειδίου του άνθρακα που παράγεται προς οξυγόνο που καταναλώνεται), υποδηλώνοντας μεγαλύτερη μεταβολική ευελιξία και αποτελεσματικότητα παραγωγής ενέργειας από λιπαρά οξέα και κετονοσώματα (Di Francesco et al., 2018).

Τα κετονοσώματα δεν είναι απλώς καύσιμα που χρησιμοποιούνται σε περιόδους νηστείας, είναι ισχυρά μόρια σηματοδότησης με σημαντικές επιδράσεις στις λειτουργίες των κυττάρων

και των οργάνων (Newman & Verdin, 2017). Τα κετονοσώματα ρυθμίζουν την έκφραση και τη δραστηριότητα πολλών πρωτεϊνών και μορίων που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την υγεία και τη γήρανση. Αυτά περιλαμβάνουν τον ενεργοποιημένο από πολλαπλασιαστή υπεροξισώματος υποδοχέα γ συνενεργοποιητή 1α (Peroxisome Proliferator-Activated Recertor γ Coactivator 1a, PGC-1α), τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών 21, (Fisher & Maratos-Flier, 2016; Gälman et al., 2008) δινουκλεοτίδιο αδενίνης νικοτιναμιδίου (Nicotinamide Adenine Dinucleotide, NAD^+), σιρτουίνες, (Imai & Guarente, 2016) πολυ(διφωσφορικής αδενοσίνης [ADP]-ριβόζη) πολυμεράση 1 (Poly(Adenosine Diphosphate [ADP] – Ribose) Polymerase 1, PARP1), και ADP ριβοσυλ-κυκλάση (CD38) (Lee, 2001). Επηρεάζοντας αυτές τις κύριες κυτταρικές οδούς, τα κετονοσώματα που παράγονται κατά τη διάρκεια της νηστείας έχουν βαθιές επιπτώσεις στον συστηματικό μεταβολισμό. Επιπλέον, τα κετονοσώματα διεγείρουν την έκφραση του γονιδίου του BDNF (Εικόνα 3), με επιπτώσεις στην υγεία του εγκεφάλου και στις ψυχιατρικές και νευροεκφυλιστικές διαταραχές (Mattson et al., 2018).

2.4 Μηχανισμοί προαγωγής υγείας που σχετίζονται με τη νηστεία

Η εικόνα 4 απεικονίζει τις σχέσεις μεταξύ παραγόντων που υποτίθεται ότι συνδέουν τη διαλειμματική νηστεία και τις επιπτώσεις της στην υγεία. Εν συντομία, τα σχήματα διαλειμματικής νηστείας υποτίθεται ότι επηρεάζουν τη μεταβολική ρύθμιση μέσω επιδράσεων στους (α) κirkάδιους ρυθμούς, (β) στην εντερική μικροχλωρίδα και (γ) στις τροποποιήσιμες συμπεριφορές του τρόπου ζωής. Οι αρνητικές διαταραχές αυτών των βιολογικών και φυσιολογικών συστημάτων μπορούν να δημιουργήσουν ένα μεταβολικό περιβάλλον, το οποίο προδιαθέτει τα άτομα να αναπτύξουν παχυσαρκία, διαβήτη, καρδιαγγειακές παθήσεις και καρκίνο (Patterson & Sears, 2017).



Εικόνα 4: Πιθανοί μηχανισμοί που συνδέουν τη διαλειμματική νηστεία με την παχυσαρκία, τον διαβήτη τύπου 2, τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον καρκίνο (Patterson & Sears, 2017).

2.4.1 Κιρκάδιοι ρυθμοί

Οι οργανισμοί έχουν εξελιχθεί για να περιορίζουν τη δραστηριότητά τους τη νύχτα ή την ημέρα αναπτύσσοντας ένα ενδογενές κιρκάδιο ρολόι για να διασφαλίσουν ότι οι φυσιολογικές διεργασίες εκτελούνται στους βέλτιστους χρόνους (Panda et al., 2002). Η ώρα της ημέρας παίζει σημαντικό ρόλο στην ενσωμάτωση του μεταβολισμού και της ενέργειας, καθώς και φυσιολογικών δεικτών, όπως η ορμονική έκκριση, ο σωματικός συντονισμός και ο ύπνος (Froy & Miskin, 2010). Στα θηλαστικά, το κύριο βιολογικό ρολόι βρίσκεται στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου και παρασύρεται σε φωτεινά και σκοτεινά ερεθίσματα. Παρόμοιοι ταλαντωτές ρολογιού έχουν βρεθεί σε περιφερειακούς ιστούς, όπως το ήπαρ, ως το κυρίαρχο σημάδι χρονισμού (δηλαδή, το zeitgeber).

Οι κιρκάδιοι ρυθμοί εμφανίζονται σε 24ωρους κύκλους φωτός-σκότους και περιλαμβάνουν αλλαγές στη βιολογία και στη συμπεριφορά. Ο αποσυγχρονισμός του κύριου ρολογιού του υπερχιασματικού πυρήνα στον εγκέφαλο και των περιφερικών κιρκάδιων ρολογιών στα

κύτταρα του ήπατος, του λίπους και των σκελετικών μυών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο χρόνιων ασθενειών (Scheer et al., 2009). Τα σήματα όρεξης φαίνεται να είναι η κυρίαρχη ένδειξη χρονισμού για τους ρυθμούς των περιφερειακών ρολογιών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ελέγχουν τις μεταβολικές οδούς. Έτσι, η κατανάλωση ενέργειας εκτός της κανονικής φάσης σίτισης (δηλαδή, το φαγητό αργά το βράδυ στον άνθρωπο) μπορεί να επαναφέρει ορισμένα περιφερειακά ρολόγια και να διαταράξει την ενεργειακή ισορροπία (Challet, 2013). Η απόδειξη ότι τα σήματα όρεξης και ο χρόνος των γευμάτων είναι κινκάρδιοι συγχρονιστές βασίζονται σε μεγάλο βαθμό σε ζωικές έρευνες (Eckel-Mahan et al., 2013; Sensi et al., 1993). Ωστόσο, υπάρχει μια μεγάλη και ισχυρή βιβλιογραφία για τους ανθρώπους που υποδεικνύει ότι η εργασία με βάρδιες διαταράσσει τους κινκάρδιους ρυθμούς και, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, σχετίζεται με αυξημένους κινδύνους καρδιομεταβολικής νόσου και καρκίνου (Grundy et al., 2013; Savvidis & Koutsilieris, 2012; Stevens et al., 2007; Stevens & Rea, 2001; Straif et al., 2007).

Οι κινκάρδιοι ρυθμοί έχουν επίπτωση στον μεταβολισμό καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας στους ανθρώπους και αυτές οι επιδράσεις είναι εύπλαστες με τη συμπεριφορική παρέμβαση. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη μειώνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατά τη διάρκεια της νύχτας (Gamble et al., 2014). Αυτό οφείλεται, εν μέρει, στον κινκάρδιο ρυθμό έκκρισης της ινσουλίνης και στην παρεμποδιστική δράση της αυξητικής ορμόνης στην ινσουλίνη, οι παλμικές συγκεντρώσεις της οποίας αυξάνονται τη νύχτα. Οι μεταγευματικές αποκρίσεις της ινσουλίνης και της γλυκόζης στα γεύματα αυξάνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατά τη διάρκεια της νύχτας (Frape et al., 1997; Gibbs et al., 2014; Morgan et al., 2003; Polonsky et al., 1988; Saad et al., 2012). Έτσι, τα γεύματα που καταναλώνονται τη νύχτα σχετίζονται με μεγαλύτερη μεταγευματική έκκριση σε γλυκόζη και ινσουλίνη σε σχέση με τα γεύματα που καταναλώνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα HbA1c και κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 με την πάροδο του χρόνου. Οι βραχυπρόθεσμες μελέτες παρέμβασης που έχουν σχεδιαστεί για να διαταράξουν τους κινκάρδιους ρυθμούς σε ανθρώπους έχουν μεταβολικές συνέπειες. Για παράδειγμα, η πρόκληση της κινκάρδιας κακής ευθυγράμμισης στους ανθρώπους με την παράταση της ημέρας από τον κύκλο 24 ωρών σε 28ωρο κύκλο προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη μετά από 3 κύκλους (Scheer et al., 2009). Τα σχήματα νηστείας που αποκλείουν ή μειώνουν δραματικά την ενεργειακή πρόσληψη το βράδυ και αποκλείουν την ενεργειακή πρόσληψη κατά τη διάρκεια της νύχτας συγχρονίζουν τη λήψη

τροφής με τους χρόνους της βέλτιστης μεταγευματικής ορμονικής απόκρισης. Ως συγχρονιστές του κικκάδιου ρυθμού, υποτίθεται ότι τα σχήματα νηστείας και χρονικά περιορισμένης σίτισης που επιβάλλουν ενεργά έναν ημερήσιο ρυθμό πρόσληψης τροφής ευθυγραμμισμένο με τον κύκλο φωτός-σκότους 24 ωρών οδηγούν σε βελτιωμένες ταλαντώσεις στην έκφραση του γονιδίου του κικκάδιου ρολογιού, τον επαναπρογραμματισμό των μοριακών μηχανισμών του ενεργειακού μεταβολισμού και βελτιωμένη ρύθμιση του σωματικού βάρους (Hatori et al., 2012).

Συνολικά, αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν έντονα ότι ο χρόνος πρόσληψης τροφής είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για την ανθρώπινη υγεία και τον κίνδυνο ασθενειών.

2.4.2 Εντερική μικροχλωρίδα

Πολλές λειτουργίες της γαστρεντερικής οδού εμφανίζουν ισχυρούς κικκάδιους ρυθμούς ή ρυθμούς ύπνου-αφύπνισης. Για παράδειγμα, η γαστρική κένωση και η ροή του αίματος είναι μεγαλύτερες κατά τη διάρκεια της ημέρας από ό,τι τη νύχτα και, όπως περιγράφεται παραπάνω, οι μεταβολικές αποκρίσεις της γλυκόζης είναι πιο αργές το βράδυ από ό,τι το πρωί (Sanders & Moore, 1992). Επομένως, είναι εύλογο ότι ένα χρόνιο διαταραγμένο κικκαδικό προφίλ μπορεί να επηρεάσει τη γαστρεντερική λειτουργία και να βλάψει το μεταβολισμό και την υγεία (Ekmekcioglu & Touitou, 2011). Η εντερική μικροχλωρίδα επηρεάζει τη μεταβολική υγεία, η ποικιλομορφία του ρυθμίζεται από τη διατροφή και έχει κικκάδιο ρυθμό που παρασύρεται από τα σήματα που ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής (Ridaura et al., 2013; Tilg & Kaser, 2011; Turnbaugh et al., 2006; Xu & Knight, 2015). Μελέτες σε τρωκτικά δείχνουν ότι η εντερική μικροχλωρίδα είναι εξαιρετικά δυναμική, εμφανίζοντας καθημερινές κυκλικές διακυμάνσεις στην ποικιλομορφία της σύνθεσης. Η διαλειμματική νηστεία μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη μικροχλωρίδα του εντέρου, η οποία είναι πολύπλοκη, ποικιλόμορφη και τεράστια μικροβιακή κοινότητα που κατοικεί στον εντερικό σωλήνα. Μελέτες υποδεικνύουν ότι οι αλλαγές στη σύνθεση και στη μεταβολική λειτουργία της μικροχλωρίδας του εντέρου σε παχύσαρκα άτομα μπορεί να επιτρέψουν σε μια παχύ μικροχλωρίδα να συλλέξει περισσότερη ενέργεια από τη διατροφή από μια άπαχη μικροχλωρίδα και, ως εκ τούτου, να επηρεάσει την καθαρή απορρόφηση, τη δαπάνη και την αποθήκευση ενέργειας (Ridaura et al., 2013; Tilg & Kaser, 2011; Turnbaugh et al., 2006). Η παχυσαρκία που προκαλείται από τη διατροφή μειώνει

τις κυκλικές διακυμάνσεις της μικροχλωρίδας. Η χρονικά περιορισμένη σίτιση σε ποντίκια, στα οποία η τροφή είναι διαθέσιμη μόνο κατά τη νυχτερινή ενεργό φάση, αποκαθιστά εν μέρει αυτές τις κυκλικές διακυμάνσεις (Zarrinpar et al., 2014). Έτσι, οι κυκλικές αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου που προκύπτουν από τους ρυθμούς ημερήσιας πρόσληψης και νηστείας συμβάλλουν στην ποικιλομορφία της μικροχλωρίδας του εντέρου και αντιπροσωπεύουν έναν μηχανισμό με τον οποίο το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει το μεταβολισμό του ξενιστή. Μια παρατεταμένη περίοδος νηστείας (δηλαδή, ανάπαυση του εντέρου) θα μπορούσε επίσης να οδηγήσει σε μειωμένη διαπερατότητα του εντέρου και, ως αποτέλεσμα, σε αμβλύτερη μεταγευματική ενδοτοξιναιμία (Herieka & Erridge, 2014; Kelly et al., 2012; Laugerette et al., 2014; Moreira et al., 2012) και σε αμβλύτερη συστηματική φλεγμονή (Shen et al., 2013; Tilg & Kaser, 2011), που είναι συνήθως αυξημένη στην παχυσαρκία. Πρόσφατα, οι ερευνητές από το Salk Institute for Biological Studies ανέφεραν ότι μια οδός εγκεφάλου-εντέρου που ενεργοποιείται στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της νηστείας δρα προάγοντας την ενεργειακή ισορροπία ενισχύοντας την ακεραιότητα του εντερικού επιθηλίου (Shen et al., 2016). Τέλος, η δυσβίωση που προκαλείται από jet-lag τόσο σε ποντίκια όσο και σε ανθρώπους προάγει τη δυσανεξία στη γλυκόζη και τη παχυσαρκία που μπορούν να μεταφερθούν σε ποντίκια χωρίς μικρόβια κατά τη μεταμόσχευση κοπράνων (Thaiss et al., 2014).

2.4.3 Τροποποιήσιμες συμπεριφορές τρόπου ζωής

Τα σχήματα νηστείας έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν τροποποιήσιμες συμπεριφορές υγείας. Μια μελέτη σε 8 υπέρβαρους νεαρούς ενήλικες διαπίστωσε ότι η αύξηση της διάρκειας της νυχτερινής νηστείας σε ≥ 14 ώρες είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικές μειώσεις στην ενεργειακή πρόσληψη και στο βάρος, καθώς και βελτιώσεις στην ικανοποίηση από τον ίδιο τον ύπνο, στον κορεσμό πριν τον ύπνο και στα επίπεδα ενέργειας (Gill & Panda, 2015).

2.4.3.1 Ενεργειακή πρόσληψη

Οι μελέτες εναλλασσόμενης νηστείας και τροποποιημένης εναλλασσόμενης νηστείας έχουν τεκμηριώσει μειωμένη κατανάλωση ενέργειας. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω (Μελέτες Παρέμβασης, Εναλλασσόμενη Νηστεία), ακόμη και μια νηστεία 1 ημέρας ή 75% περιορισμός

Θερμίδων αποδείχθηκε ότι μειώνει την πρόσληψη θερμίδων κατά περίπου 30% κατά τις επόμενες 3 ημέρες (Antoni et al., 2016). Η μελέτη Chowdhury et al. (Chowdhury et al., 2016b) της παράλειψης πρωινού δεν έδειξε αύξηση στην πρόσληψη τροφής κατά το μεσημεριανό γεύμα μετά την παρατεταμένη πρωινή νηστεία και δεν έδειξε αύξηση στην όρεξη μετά το γεύμα. Casazza et al. (Casazza et al., 2015) διεξήγαγε μια συστηματική ανασκόπηση των πεποιθήσεων που σχετίζονται με την παχυσαρκία σχετικά με την απώλεια βάρους, δηλώνοντας ότι δεν υπήρχαν στοιχεία που να υποστηρίζουν την ιδέα ότι η παράλειψη πρωινού επηρεάζει ανεξάρτητα την παχυσαρκία. Αρκετοί από αυτούς τους συγγραφείς διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή απώλειας βάρους, συγκρίνοντας τις ομάδες παράλειψης πρωινού, κατανάλωσης πρωινού και ελέγχου, διαπιστώνοντας ότι η απώλεια βάρους δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των ομάδων (Dhurandhar et al., 2014). Ωστόσο, η επίδραση της νηστείας σε αυτή τη μελέτη είναι ασαφής επειδή η διάρκεια της νηστείας κατά τη διάρκεια της νύχτας και μέχρι το πρωί δεν καταγράφηκε, η ελάχιστη διαφορά στη διάρκεια της πρωινής νηστείας που επιτρεπόταν στις ομάδες παρέμβασης ήταν μόνο 1 ώρα και δεν ελεγχόταν η διακοπή του φαγητού το βράδυ. Οι μελέτες των σχημάτων νηστείας σε ενήλικες που ζουν ελεύθερα εξαρτώνται από την αυτοαναφερόμενη ενεργειακή πρόσληψη, η οποία συσχετίζεται ελάχιστα με τους αντικειμενικούς δείκτες ενεργειακής πρόσληψης (Freedman et al., 2014) και συγχέει τις σχετικές αναλύσεις. Η αλλαγή βάρους προσφέρει μια έμμεση αξιολόγηση της επίδρασης της διαλειμματικής νηστείας στην ενεργειακή πρόσληψη και παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του βάρους στο 73% των δοκιμών της διαλειμματικής νηστείας. Τα περισσότερα σχήματα νηστείας μειώνουν τον συνολικό αριθμό των διαθέσιμων ωρών για φαγητό και, ως εκ τούτου, μπορεί να μειώσουν τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη και τον κίνδυνο παχυσαρκίας. Ο χρονισμός της πρόσληψης τροφής σε σχέση με τον 24ωρο κύκλο φωτός-σκότους πιθανότατα έχει σημαντική επίδραση στην πρόσληψη τροφής, καθώς και στην ενεργειακή απόδοση και στον έλεγχο του βάρους. Έρευνα σε εργαζόμενους σε βάρδιες και σε νυχτερινούς εργαζόμενους, που τρώνε τις περισσότερες από τις ημερήσιες θερμίδες τους τη νύχτα και έχουν αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία, έχει δείξει αλλαγές στις ορμόνες που ρυθμίζουν την όρεξη (λεπτίνη, γκρελίνη, ξενίνη) που μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης (Crispim et al., 2011; Schiavo-Cardozo et al., 2013; Wirth et al., 2014).

2.4.3.2 Ενεργειακή δαπάνη

Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι το κirkάδιο ρολόι ρυθμίζει την κίνηση. Τα ποντίκια σε ένα περιορισμένο χρονικό διάστημα, με ισοθερμιδικό σχήμα σίτισης έχουν δείξει βελτιωμένο συντονισμό των μυών προς το τέλος της περιόδου σίτισης (Hatori et al., 2012). Οι μελέτες σε τρωκτικά αποδεικνύουν ότι τα προγράμματα σίτισης με περιορισμένο χρόνο αυξάνουν την κίνηση (Chung et al., 2016; Hatori et al., 2012) και βελτιώνουν τους κirkάδιους ρυθμούς δραστηριότητας (Hatori et al., 2012), ένας δείκτης της συνολικής ρυθμικότητας. Ωστόσο, τα δεδομένα για τους ανθρώπους είναι σπάνια σχετικά με το εάν τα σχήματα διαλειμματικής νηστείας επηρεάζουν την ενεργειακή δαπάνη μεταξύ των ενηλίκων που ζουν ελεύθερα. Hoddy et al. (Hoddy et al., 2016) δεν παρατήρησαν αλλαγές στη σωματική δραστηριότητα που αξιολογήθηκαν με ακτιγραφία κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση κατά τη διάρκεια της μελέτης εναλλασσόμενης νηστείας. Chowdhury et al. (Chowdhury et al., 2016a) δεν παρατήρησε διαφορές στην 24ωρη σωματική δραστηριότητα στην ομάδα παρέμβασης που παρέλειψε το πρωινό γεύμα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

2.4.3.3 Πρότυπα ύπνου

Πολυάριθμες μελέτες παρατήρησης έχουν αναφέρει ότι το νυχτερινό φαγητό σχετίζεται με μειωμένη διάρκεια ύπνου και κακή ποιότητα ύπνου (Antelmi et al., 2014; Yamaguchi et al., 2013), που μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας, διαβήτη, καρδιαγγειακών παθήσεων και καρκίνου (Buxton & Marcelli, 2010; Ford et al., 2014; Gallicchio & Kalesan, 2009; Grandner et al., 2010; Patel & Hu, 2008; Spiegel et al., 2005). Συγκεκριμένα, η κατανάλωση γευμάτων σε μη φυσιολογικές κirkαδικές ώρες (δηλαδή αργά τη νύχτα) θεωρείται ότι οδηγεί σε κirkάδιο αποσυγχρονισμό (Bass & Takahashi, 2010) και επακόλουθη διαταραχή των φυσιολογικών προτύπων ύπνου. Chowdhury et al. (Chowdhury et al., 2016a) δεν βρήκε καμία επίδραση της τακτικής παράλειψης του πρωινού γεύματος (δηλαδή της παράτασης της νυχτερινής νηστείας) στον χρόνο αφύπνισης, στον χρόνο ύπνου ή στη διάρκεια του ύπνου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Οι πιθανές επιπτώσεις της παρατεταμένης νυχτερινής νηστείας στην ενεργειακή πρόσληψη, στον ύπνο, στη σωματική δραστηριότητα και στον κirkάδιο ρυθμό δραστηριότητας μπορεί να δράσουν συντονισμένα για να μειώσουν τους κινδύνους καρδιομεταβολικής νόσου και καρκίνου.

2.5 Επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στην υγεία και στις ασθένειες

2.5.1 Παχυσαρκία

Έχει δειχθεί ότι η διαλειμματική νηστεία είναι αποτελεσματική στην απώλεια βάρους κατά 4–10%, σε χρονικό διάστημα 4–24 εβδομάδων (Catenacci et al., 2016; Tinsley & La Bounty, 2015; Klempel et al., 2013; Varady et al., 2013; Hoddy et al., 2014; Harvie et al., 2016; Zuo et al., 2016; Harder-Lauridsen et al., 2017; Wei et al., 2017). Προκύπτει ωστόσο το ερώτημα: υπερέχει η διαλειμματική νηστεία έναντι της κλασικής υποθερμιδικής δίαιτας 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 διαλειμματικής νηστείας διάρκειας 2 ημερών με μειωμένη θερμιδική πρόσληψη κατά 55–70% (Harvie et al., 2013; Harvie et al., 2011; Carter et al., 2016), 4 ημερών εβδομαδιαία με μειωμένη θερμιδική πρόσληψη κατά 50% (Ash et al., 2003), 3–7 ημερών εβδομαδιαία με μειωμένη θερμιδική πρόσληψη κατά 10–70% (Hill et al., 1989) ή εναλλασσόμενη νηστεία με 70% μειωμένη θερμιδική πρόσληψη (Varady et al., 2011), οδήγησαν σε παρόμοια απώλεια βάρους με ισοενεργειακές συνεχείς υποθερμιδικές δίαιτες. Ωστόσο, υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές ότι η διαλειμματική νηστεία με χαμηλή κατανάλωση υδατανθράκων επιφέρει μεγαλύτερη μείωση του σωματικού λίπους συγκριτικά με την αντίστοιχη ισοενεργειακή υποθερμιδική δίαιτα (Harvie et al., 2013).

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 δίαιτα. 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 (Wing & Phelan, 2005). Σε γενικές γραμμές, η διαλειμματική νηστεία έχει επιδείξει ικανοποιητική διατήρηση της απώλειας βάρους σε μικρά χρονικά διαστήματα των 3–6 μηνών, χωρίς να υπάρχουν ωστόσο επαρκή δεδομένα για πιο μακροχρόνια αποτελέσματα (Harvie et al., 2013). Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί παρόμοια διατήρηση της απώλειας βάρους μετά από έναν μήνα διαλειμματικής νηστείας μίας ημέρας την εβδομάδα, καθώς και μετά από 3 μήνες διαλειμματικής νηστείας 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 διαλειμματικής νηστείας, επηρεάζοντας αρνητικά τη συμμόρφωση, περιλαμβάνουν το αίσθημα πείνας των συμμετεχόντων (Heilbronn et al., 2005), το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη τις ημέρες ελεύθερης δίαιτας (αν και το σχετικό φαινόμενο παρατηρείται λιγότερο συχνά από τα πειραματόζωα) και σε δυσκολία στην εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων σε άτομα που υποβάλλονται σε εναλλασσόμενη νηστεία (Taylor, 2013).

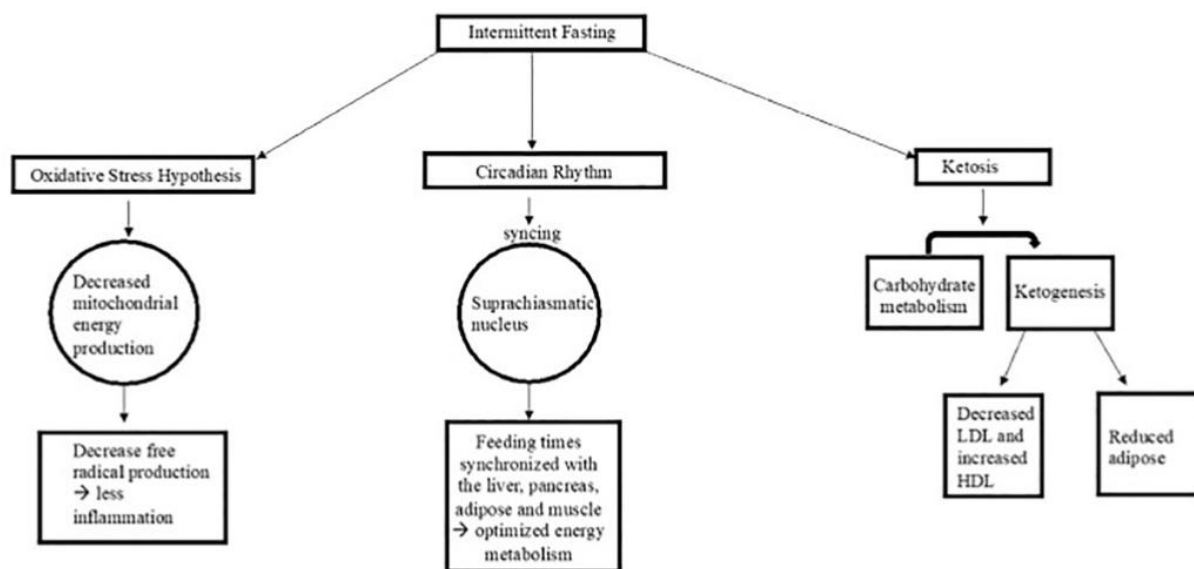
Στόχος μιας δίαιτας είναι η μέγιστη απώλεια λίπους με ελαχιστοποίηση της απώλειας μυϊκής μάζας. Σε καταστάσεις μεγάλης μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης, αυξάνεται η ευαισθησία στις λιπολυτικές δράσεις των κατεχολαμινών και κινητοποιείται το ηπατικό και το σπλαγχνικό λίπος (Taylor, 2013). Η βιβλιογραφική επιβεβαίωση του συγκεκριμένου παθοφυσιολογικού φαινομένου προέρχεται από μελέτες σε υπέρβαρα άτομα (Kirk et al., 2009; Lim et al., 2011) και σε ασθενείς με διαβήτη (Lim et al., 2011), όπου έχει δειχθεί ότι υποθερμιδικές δίαιτες με μεγάλο περιορισμό της ενεργειακής πρόσληψης (50–70%) οδηγούν σε σημαντική ελάττωση του έκτοπου ηπατικού λίπους. Σε μοντέλα διαλειμματικής νηστείας με απώλεια βάρους της τάξης του 3–7% παρατηρείται επίσης σημαντική απώλεια λίπους της τάξης των 3–5,5 kg (Tinsley et al., 2015). Ειδικότερα, η εναλλασσόμενη νηστεία ελαττώνει σημαντικά τη λιπώδη μάζα (Varady et al., 2015), ενώ η διαλειμματική νηστεία 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 δίαιτα (Harvie et al., 2013). Είναι γεγονός ότι οι διαλειμματικές νηστείες προκαλούν μεγαλύτερη κινητοποίηση των ελευθέρων λιπαρών οξέων σε σχέση με τις συνεχείς υποθερμιδικές δίαιτες (Antoni et al., 2016; Salgin et al., 2009), άρα αναμένεται ίση ή μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην απώλεια λιπώδους ιστού. Σ' ό,τι αφορά τη μυϊκή μάζα, είναι γνωστό ότι οι κλασικές υποθερμιδικές δίαιτες ελαττώνουν τη μυϊκή μάζα σε ποσοστό 10–60% της συνολικής απώλειας βάρους (Chaston et al., 2007). Το ποσοστό αυτό φαίνεται να είναι μικρότερο στις διαλειμματικές νηστείες (Varady et al., 2011). Κατά συνέπεια, τα παχύσαρκα άτομα φαίνεται να ωφελούνται περισσότερο από τις διαλειμματικές νηστείες ως προς τη διατήρηση της μυϊκής μάζας σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους (Varady et al., 2013; Varady et al., 2009). Αν και η διαλειμματική νηστεία είναι σε γενικές γραμμές αποτελεσματικότερη από μια συμβατική υποθερμιδική δίαιτα στη διατήρηση της μυϊκής μάζας, υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές ότι αυτό δεν επαληθεύεται πάντα (Heymsfield et al.,

2014). Η αποτελεσματικότητα της διαλειμματικής νηστείας ως προς τη διατήρηση της μυϊκής μάζας φαίνεται να είναι μεγαλύτερη όταν συνοδεύεται από υψηλή κατανάλωση πρωτεΐνης (Soenen et al., 2013) ή από άσκηση (Chaston et al., 2007). Επίσης, εξαρτάται από το μέγεθος της λιπώδους μάζας και τον ποσοστιαίο περιορισμό της θερμιδικής πρόσληψης (Chaston et al., 2007). Ορισμένοι συγγραφείς πρότειναν ότι η κατανάλωση 1,2g πρωτεΐνης ανά kg σωματικού βάρους στο πλαίσιο μιας διαλειμματικής νηστείας διατηρεί περισσότερο τη μυϊκή μάζα σε σχέση με διαλειμματικές νηστείες που περιλαμβάνουν 1g πρωτεΐνης ανά kg βάρους (Harvie et al., 2013). Αναφορικά με την επίδραση της άσκησης, έχει παρατηρηθεί ότι η άσκηση οδηγεί σε σημαντική διατήρηση της μυϊκής μάζας όταν συνοδεύει μια διαλειμματική νηστεία (Hill et al., 1989; Bhutani et al., 2013), και ιδίως η ισομετρική άσκηση όχι μόνο βελτιώνει την αντοχή των μυών, αλλά διατηρεί και τα επίπεδα μυϊκής μάζας παρά την απώλεια βάρους (Tinsley & Bounty, 2015; Moro et al., 2016).

2.5.2 Καρδιαγγειακή νόσο

Σχετικά με την επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στην αρτηριακή πίεση, οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι επιτυγχάνεται παρόμοια μείωση της αρτηριακής πίεσης με τις διαλειμματικές νηστείες και τις συνήθεις υποθερμιδικές δίαιτες (Harvie et al., 2013; Harvie et al., 2011; Hill et al., 1989). Εν τούτοις, μελέτη σε πληθυσμό διαβητικών ασθενών κατέδειξε ότι η επιλογή της διαλειμματικής νηστείας ήταν αποτελεσματικότερη στη μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (Carter et al., 2016). Ως προς τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της διαλειμματικής νηστείας, έχει αναφερθεί ότι ένα μοντέλο διαίτας 5 ημερών ανά μήνα για 3 μήνες μπορεί να επιφέρει μείωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (Wei et al., 2017).

Υπάρχουν διάφοροι προτεινόμενοι μηχανισμοί για το πώς η διαλειμματική νηστεία θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερα καρδιαγγειακά αποτελέσματα (Εικόνα 3). Η υπόθεση του οξειδωτικού στρες υποστηρίζει τη μειωμένη οξειδωτική προσβολή (Merry, 2014). Μια δεύτερη θεωρία, η υπόθεση του κιρκάδιου ρυθμού, σχετίζεται περισσότερο με τη διαλειμματική νηστεία παρά με τον θερμιδικό περιορισμό, υποδεικνύοντας έναν μηχανισμό μοναδικό για τη διαλειμματική νηστεία. Μια τρίτη θεωρία περιλαμβάνει τη διαλειμματική νηστεία που προκαλεί μια κετογονική κατάσταση, η οποία έχει συνδεθεί με μειώσεις των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.



Εικόνα 5: Προτεινόμενοι μηχανισμοί για το πώς η διαλειμματική νηστεία μειώνει τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (Dong et al., 2020).

1) Υπόθεση οξειδωτικού στρες: Η υπόθεση του οξειδωτικού στρες αναφέρει ότι η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης προκαλεί τα μιτοχόνδρια να παράγουν λιγότερες ελεύθερες ρίζες (Merry, 2004). Μετά από 8 εβδομάδες εναλλασσόμενης νηστείας, οι παχύσαρκοι ασθενείς με άσθμα εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα φλεγμονής όπως ο TNF-α και ουδετερογενείς παράγοντες, καθώς και οξειδωτικό στρες, συμπεριλαμβανομένων νιτροτυροσίνης, 8-ισοπροσάνης, πρωτεϊνικών καρβονυλίων και 4-υδροξυεϊκών προσαγωγών. Επιπλέον, είχαν υψηλότερα επίπεδα του αντιοξειδωτικού ουρικού οξέος (Johnson et al., 2007).

2) Θεωρία κirkάδιου ρυθμού: Η θεωρία του κirkάδιου ρυθμού υποθέτει ότι οι φυσιολογικές διεργασίες συμβαίνουν στον πιο κατάλληλο χρόνο όπως υπαγορεύεται από την εξέλιξη (Panda et al., 2002). Η σωστή νηστεία μπορεί να επιτρέψει τη βελτιστοποίηση με τα περιφερειακά ρολόγια των οργάνων, όπως αυτά στο ήπαρ, στους λιπώδεις και στους σκελετικούς ιστούς. Η απορρύθμιση αυτού του συστήματος αυξάνει τον κίνδυνο για χρόνιες ασθένειες, όπως αποδεικνύεται από το υψηλότερο ποσοστό καρδιομεταβολικών ασθενειών στους εργαζόμενους σε βάρδιες (Scheer et al., 2009). Ένα κirkάδιο παράδειγμα που σχετίζεται με τη διαλειμματική νηστεία είναι η μείωση των επιπέδων ινσουλίνης αργότερα μέσα στην ημέρα

(Morgan et al., 2003). Τα αργά γεύματα συνδέονται με υψηλότερα επίπεδα μεταγευματικής γλυκόζης από τα ημερήσια γεύματα, αυξάνοντας τον κίνδυνο διαβήτη. Στους ανθρώπους, η κίρκαδική κακή ευθυγράμμιση αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη μόνο μετά από 3 ημέρες (Scheer et al., 2009). Η πρόσληψη τροφής τη νύχτα μειώνει τόσο την ποιότητα όσο και την ποσότητα του ύπνου, γεγονός που οδηγεί επίσης σε αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, παχυσαρκία και καρδιαγγειακές παθήσεις (Buxton & Marcelli, 2010; Spiegel et al., 1985). Διαφορετικά σχήματα νηστείας με περιορισμένο χρόνο έχουν δείξει μεταβλητά αποτελέσματα με βάση το χρόνο της νηστείας, γεγονός που τονίζει τον ρόλο του κίρκαδιου συστήματος σε αυτό το διατροφικό πρότυπο. Τα άτομα στα οποία επιτρεπόταν να φάνε κατά τη διάρκεια της ημέρας είχαν καλύτερη απώλεια βάρους με λιγότερο λίπος, έλεγχο γλυκόζης, επίπεδα λιπιδίων και φλεγμονή (Moro et al., 2016). Αντίθετα, όσοι έλαβαν ταχεία αγωγή περιορισμένης ώρας που επέτρεπε την πρόσληψη αργά το απόγευμα ή το βράδυ ορίστηκε ως πέρα από τις 16:00 δεν είχαν καμία βελτίωση ή ακόμη και επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης, της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων (Carlson et al., 2007; Stote et al., 2007). Έτσι, η διαλειμματική νηστεία, όταν χρονομετρηθεί σωστά, μπορεί να συγχρονιστεί με τον κίρκαδιο ρυθμό και να βελτιώσει την καρδιακή υγεία.

3) Κετογονική κατάσταση: Η διαλειμματική νηστεία προκαλεί μια κετογονική κατάσταση, όπως αποδεικνύεται από την αύξηση των επιπέδων β-υδροξυβουτυρικού σε υπέρβαρα άτομα που νηστεύουν (Johnson et al., 2007). Μετά από 6-8 ώρες νηστείας, τα επίπεδα κετόνης γίνονται ανιχνεύσιμα, γεγονός που σηματοδοτεί τη μετάβαση από την αποθήκευση λίπους στη χρήση λίπους με μείωση των επιπέδων LDL και αύξηση των επιπέδων HDL (Anton et al., 2018; Dashti et al., 2006). Αυτή η αλλαγή από τη χρήση γλυκόζης ως ενέργεια στη χρήση λιπαρών οξέων και κετονών ως ενέργεια ονομάζεται διακοπτόμενη μεταβολική εναλλαγή. Επιπλέον, η κετογονική διαίτα προάγει την απώλεια βάρους, καθώς η επεξεργασία των κετονών απαιτεί μεγαλύτερη ενέργεια (Jornayvaz et al., 2010). Η διαλειμματική νηστεία περιέχει στοιχεία της κετογονικής διαίτας, επωφελούμενη από τον αυξημένο μεταβολισμό του λίπους που οδηγεί σε βελτίωση του βάρους και των λιπιδίων. Είναι σημαντικό ότι η διαλειμματική νηστεία μπορεί να είναι πιο ωφέλιμη από την κετογονική διαίτα, καθώς η κετογονική διαίτα περιλαμβάνει υψηλή κατανάλωση ζωικών λιπών. Η υπερβολική πρόσληψη λίπους μπορεί να είναι επιζήμια, καθώς σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα του N-οξειδίου της τριμεθυλαμίνης, ενός μεταβολίτη που σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που έχει βρεθεί ότι είναι υψηλότερος σε μια κετογονική διαίτα (Park et al., 2019).

2.5.3 Δυσλιπιδαιμία

Οι περισσότερες μελέτες αναδεικνύουν μια θετική συσχέτιση μεταξύ της διαλειμματικής νηστείας και της βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ των συμμετεχόντων (Wei et al., 2017; Hill et al., 1989; Varady et al., 2011; Varady et al., 2015), αν και υπήρξαν και μελέτες οι οποίες δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα λιπιδίων έναντι μιας συνεχούς υποθερμικής δίαιτας (Harder-Lauridsen et al., 2017; Harvie et al., 2013; Harvie et al., 2011; Ash et al., 2003). Πιο συγκεκριμένα, η διαλειμματική νηστεία σχετίζεται με μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 14% (Hill et al., 1989), μείωση των τριγλυκεριδίων νηστείας (Varady et al., 2011) και ελάττωση των σωματιδίων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) (Varady et al., 2015). Επί πλέον, σε διαλειμματική νηστεία με περιορισμό της ενεργειακής πρόσληψης κατά τουλάχιστον 70% παρατηρήθηκε μετατόπιση των κλασμάτων LDL προς την κατεύθυνση μεγαλύτερων σε μέγεθος και λιγότερο αθηρογόνων σωματιδίων (Bhutani et al., 2013; Moro et al., 2016). Αξίζει να αναφερθεί ότι το συγκεκριμένο μοντέλο διαλειμματικής νηστείας βρέθηκε να βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ και σε ασθενείς με διαβήτη (Ash et al., 2003). Βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ παρατηρήθηκε επίσης σε μια άλλη μελέτη, χωρίς ωστόσο να αποσαφηνίζεται αν τα ευνοϊκά αποτελέσματα οφείλονται στην επίδραση της διαλειμματικής νηστείας *per se* ή στην απώλεια βάρους και στο ενεργειακό έλλειμμα (Johnson et al., 2007). Σε άλλη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο χρονικά περιορισμένης σίτισης, 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 (Stote et al., 2007). 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 γυναίκες (Browning et al., 2012) και σε αύξηση των ηπατικών τριγλυκεριδίων στους άνδρες (Browning et al., 2012; Moller et al., 2008).

2.5.4 Σακχαρώδης διαβήτης

Μελέτες σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς που διερεύνησαν τις επιδράσεις της διαλειμματικής νηστείας στο γλυκαιμικό προφίλ και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη χρησιμοποιώντας ποικιλία μεθόδων, κατέληξαν σε πληθώρα αποτελεσμάτων. Σε πολλές από

τις σχετικές μελέτες η διαλειμματική νηστεία δεν επηρέασε σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης ή και ινσουλίνης στο αίμα. Πιο συγκεκριμένα, όταν συγκρίθηκαν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος υγιών ατόμων που ακολούθησαν διαλειμματική νηστεία ή συνεχή υποθερμιδική δίαιτα για διάστημα 4–24 εβδομάδων, δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο διαιτών στις τιμές γλυκόζης νηστείας (Hoddy et al., 2014; Harvie et al., 2016; Wei et al., 2017; Harvie et al., 2013; Johnson et al., 2007; Eshghinia & Mohammadzadeh, 2013) ή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) (Harvie et al., 2013). Όταν συγκρίθηκε μια διαλειμματική νηστεία 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-IR (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance, HOMA-IR) με τη διαλειμματική νηστεία, ενώ η ευαισθησία στην ινσουλίνη η οποία εκτιμήθηκε με ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη παρέμεινε αμετάβλητη (Catenacci et al., 2016). Και άλλες μελέτες που συνέκριναν διαλειμματικές νηστείες με κλασικές υποθερμιδικές δίαιτες σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες, έδειξαν μείωση της ινσουλίνης νηστείας και του δείκτη HOMA-IR μετά από 3 και 6 μήνες διαλειμματικής νηστείας (Varady et al., 2011). Ο δείκτης HOMA-IR μελετήθηκε επίσης σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης μιας διαλειμματικής νηστείας με τουλάχιστον 70% θερμιδικό περιορισμό έναντι μιας συνεχούς υποθερμιδικής δίαιτας σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες, όπου διαπιστώθηκε μεγαλύτερη μείωση της ινσουλινοαντίστασης με τη διαλειμματική νηστεία, σε πρωινή μέτρηση του δείκτη HOMA-IR τόσο μετά το πέρας των ημερών νηστείας όσο και μετά την περίοδο της ελεύθερης σίτισης (Harvie et al., 2011).

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 υπερινσουλιναιμικού clamp παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση μετά από διαλειμματική νηστεία δύο εβδομάδων. Η συγκεκριμένη παρατήρηση αποδόθηκε στα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας αδιπνονεκτίνης ύστερα από 20 ώρες νηστείας (Halberg et al., 1985). Το φύλο του ατόμου φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της επίδρασης μιας διαλειμματικής νηστείας 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 διαλειμματικής νηστείας 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 (Heilbronn et al., 2005). Ωστόσο, οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν μετά από 36 ώρες νηστείας και είναι πιθανόν τα αποτελέσματα να αντανακλούν 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 γλυκονεογένεση και εξοικονόμηση πρωτεϊνικών αποθεμάτων.

Σε μη παχύσαρκα άτομα, η διαλειμματική νηστεία 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 συνοδό λιποτοξικότητα, όπως είναι τα άτομα φυσιολογικού βάρους και οι γυναίκες (Bloom et al., 1965).

Λίγα δεδομένα υπάρχουν για τη σύγκριση της διαλειμματικής νηστείας με την υποθερμιδική ως προς τη ρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ειδικότερα δείχθηκε ότι μια διαλειμματική νηστεία 4 ημερών με μείωση της ενεργειακής πρόσληψης κατά τουλάχιστον 70% για διάστημα >12 εβδομάδων δεν μεταβάλλει στατιστικώς σημαντικά τα επίπεδα της HbA1c σε υπέρβαρους και παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς, σε σχέση με μια συμβατική υποθερμιδική δίαιτα (Ash et al., 2003). Ο ίδιος βαθμός μείωσης της HbA1c σε διαβητικούς ασθενείς αναφέρθηκε και από άλλους συγγραφείς μετά από ένα σχήμα διαλειμματικής νηστείας και συνεχούς υποθερμιδικής διαίτας για 12 εβδομάδες (Carter et al., 2016). Ενδιαφέρον εύρημα της εν λόγω μελέτης ήταν η ανάδειξη θετικής συσχέτισης μεταξύ της μείωσης HbA1c και της ποσοστιαίας μείωσης του σωματικού και του σπλαγχνικού λίπους (Carter et al., 2016). Ο συνδυασμός μιας υποθερμιδικής διαίτας με ενεργειακό έλλειμμα 25% με περιόδους διαλειμματικής νηστείας

έδειξε να σχετίζεται με σημαντική σταθεροποίηση των τιμών HbA1c σε διαβητικούς ασθενείς, και συνεπώς το συγκεκριμένο μοντέλο προτείνεται ως το πλέον αποτελεσματικό στη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε διαβητικούς ασθενείς (Williams et al., 1998).

Σε μια συστηματική ανασκόπηση μελετών διαλειμματικής νηστείας 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 (Williams et al., 1998; Kelley et al., 1993; Uusitupa et al., 1990), η αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία διακόπηκε τουλάχιστον 2–3 εβδομάδες πριν από την έναρξη της μελέτης, ενώ σε μια άλλη μελέτη (Wing et al., 1994) 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 διαλειμματική νηστεία θα πρέπει να διακόπτεται υπό προϋποθέσεις η από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή. Στη διαλειμματική νηστεία, η αντιδιαβητική αγωγή θα πρέπει συνήθως να διακόπτεται μόνο τις ημέρες της νηστείας. Οι τροποποιήσεις της αγωγής πρέπει να γίνονται με βάση τα επίπεδα της HbA1c και όχι τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Πιο συγκεκριμένα, σε επίπεδα HbA1c <HbA1c10% 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 (Carter et al., 2016). Σε άλλη μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με HbA1c 8%, συνεχιζόταν η από του στόματος αγωγή και η δόση της χορηγούμενης ινσουλίνης μειωνόταν μόνο κατά τις ημέρες της νηστείας.

2.5.5 Νεοπλασίες

Η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας. Επομένως, η απώλεια βάρους μπορεί δυνητικά να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασματικής νόσου (Renehan et al., 2008). Δεν έχει ακόμη αποδειχθεί ότι η διαλειμματική νηστεία 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 (Hursting et al., 2012). Επίσης, τόσο η διαλειμματική νηστεία όσο και η συνεχής υποθερμιδική δίαιτα φαίνεται να μειώνουν μέσω της απώλειας βάρους βασικούς προφλεγμονώδεις μεσολαβητές (Harvie et al., 2011).

Έχει παρατηρηθεί στη βιβλιογραφία συσχέτιση μεταξύ καρκίνου και υψηλών επιπέδων του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor 1, IGF-1) (Levine et al., 2014). Αναφορικά με την επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στα επίπεδα IGF-1, δεν έχουν αναφερθεί σε αρκετές μελέτες μεταβολές της συγκέντρωσής του στην κυκλοφορία με την απώλεια βάρους (Harvie et al., 2013; Harvie et al., 2011). Εν τούτοις, έχει δειχθεί ότι η εφαρμογή μιας διαλειμματικής νηστείας 5 ημερών τον μήνα οδηγεί σε μείωση των επιπέδων IGF-1 τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε υπέρβαρα άτομα μετά τη λήξη της νηστείας (Brandhorst et al., 2015), ενώ μετά το τέλος μιας διαλειμματικής νηστείας με χαμηλή θερμιδική πρόσληψη και υψηλή πρόσληψη ακόρεστων λιπαρών παρατηρήθηκε επίσης σημαντική μείωση των επιπέδων IGF-1 (Wei et al., 2017).

2.5.6 Γνωστική λειτουργία

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 διαλειμματική νηστεία 3 ημερών, ενώ οι υπόλοιποι τρέφονταν ελεύθερα (Cherif et al., 2017). Οι γνωστικές λειτουργίες εκτιμήθηκαν με τη βοήθεια συγκεκριμένων δοκιμασιών πριν και μετά από την άσκηση. Η μελέτη κατέληξε ότι η διαλειμματική νηστεία δεν επηρεάζει αρνητικά την εκτελεστική λειτουργία, την ικανότητα χωροταξικού σχεδιασμού, και τη μνήμη εργασίας, ενώ οι συγκεντρώσεις του νευροτροφικού παράγοντα 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 διαλειμματικής νηστείας στην ικανότητα χωροχρονικής αντίληψης και προσοχής. Η διαφορά αυτή έγκειται πιθανότατα στον μεγαλύτερο βαθμό αφυδάτωσης των συμμετεχόντων στις τελευταίες μελέτες (Tian et al., 2011; Doniger et al., 2006). Σε μια άλλη μελέτη σε μουσουλμανικό πληθυσμό, ελέγχθηκε μεταξύ άλλων η επίδραση της διαλειμματικής νηστείας (διάρκεια 28 ημερών, 14 ώρες την ημέρα αποχή από νερό/φαγητό) στις γνωστικές λειτουργίες και στο συναίσθημα των συμμετεχόντων (Harder-Lauridsen et al., 2017). 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 νηστεία. Ανεξαρτήτως νηστείας, 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 διαλειμματική νηστεία. 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 (Harder-Lauridsen et al., 2017).

2.5.7 Ψυχοκοινωνική επίπτωση

Επειδή τα μεγάλα επεισόδια νηστείας μπορεί να οδηγήσουν σε μεγάλες μερίδες ανθυγιεινών τροφίμων στο τέλος της νηστείας, είναι αμφίβολο εάν μπορούν να διατηρηθούν τα οφέλη απώλειας βάρους της διαλειμματικής νηστείας. Η διαταραχή επεισοδιακής υπερφαγίας, η οποία επηρεάζει 2,8 εκατομμύρια Αμερικανούς, είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη μεταξύ των ατόμων με παχυσαρκία και εκείνων που αναζητούν απώλεια βάρους (Pull et al., 2004). Η διαταραχή επεισοδιακής υπερφαγίας είναι μεγαλύτερη από την κανονική κατανάλωση φαγητού σε μια μικρή χρονική περίοδο, συχνά συνοδεύεται από απώλεια ελέγχου του φαγητού (Vocks et al., 2010). Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι η διαλειμματική νηστεία μπορεί να έχει επιπτώσεις στην κατάθλιψη και στη διαταραχή επεισοδιακής υπερφαγίας.

Hoddy et al. διαπίστωσε ότι 8 εβδομάδες εναλλασσόμενη νηστεία σε 59 άτομα με παχυσαρκία μείωσαν την κατάθλιψη και την επεισοδιακή υπερφαγία (Hoddy et al., 2015). Ενώ η μείωση της κατάθλιψης και της επεισοδιακής υπερφαγίας ήταν στατιστικά σημαντική, δεν φαίνεται κλινικά σημαντική, καθώς οι απόλυτες αλλαγές ήταν ελάχιστες. Επιπρόσθετα, η καθαρική συμπεριφορά και ο φόβος για το λίπος παραμένουν αμετάβλητα, αν και η εναλλασσόμενη νηστεία αύξησε την περιοριστική διατροφή και βελτίωσε την αντιληπτή εικόνα του σώματος (Hoddy et al., 2015). Είναι σημαντικό να εξεταστεί εάν η μείωση των δεικτών της κατάθλιψης και της επεισοδιακής υπερφαγίας είναι αρκετά σημαντική κλινικά ώστε να υπάρχει κίνδυνος αυξημένης περιοριστικής διατροφής. Επιπλέον, είναι σημαντικό να ορίζεται η «περιοριστική διατροφή» με σαφήνεια μεταξύ των μελετών, όπως Bhutani et al. διαπίστωσε ότι σε άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε εναλλασσόμενη νηστεία ή εναλλασσόμενη

νηστεία συν άσκηση, η περιορισμένη διατροφή αυξήθηκε ενώ η μη ελεγχόμενη διατροφή μειώθηκε (Bhutani et al., 2013).

Παρά τα ψυχοκοινωνικά οφέλη που διαπίστωσαν οι Hoddy et al. και Bhutani et al., οι ερευνητικές μελέτες θα πρέπει να αξιολογήσουν τις μακροπρόθεσμες συσχετίσεις μεταξύ της διαλειμματικής νηστείας, της επεισοδιακής υπερφαγίας και της κατάθλιψης, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αρνητικών ψυχοκοινωνικών επιπτώσεων. Στο ενδιάμεσο, ο συνεχής ενεργειακός περιορισμός φαίνεται να είναι πιο κατάλληλος για άτομα που διατρέχουν κίνδυνο οποιασδήποτε διατροφικής διαταραχής, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής επεισοδιακής υπερφαγίας.

2.5.8 Διαλειμματική νηστεία και μακροζωία

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με ανθρώπους σχετικά με τη μακροζωία και τη διαλειμματική νηστεία. Σε κυτταρικό επίπεδο, οι ινοβλάστες του ανθρώπινου δέρματος *in vitro* που προσομοιώνουν τη διαλειμματική νηστεία είχαν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής από τους ελέγχους. Επιπλέον, αυτή η ομάδα διατήρησε τη νεανική της μορφολογία ενώ οι μάρτυρες ανέπτυξαν μια γερασμένη μορφολογία, η οποία σχετίζεται με μια μικρότερη, πιο λεπτή εμφάνιση. Έτσι, αυτή η *ex vivo* μελέτη σε ανθρώπινους ινοβλάστες υποδηλώνει ότι η διαλειμματική νηστεία θα μπορούσε να καθυστερήσει τη γήρανση σε κυτταρικό επίπεδο (Sodagam et al., 2017).

2.6 Επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες

Οι νευρολογικές παθήσεις είναι οι κύριες αιτίες νοσηρότητας σε όλο τον κόσμο (Feigin et al., 2019). Οι νευροαναπτυξιακές και ψυχιατρικές διαταραχές μπορούν να προκαλέσουν μακροχρόνιες προσωπικές, κοινωνικές και συναισθηματικές δυσκολίες (Caspi et al., 2013). Λόγω των προαναφερθέντων μεταβολικών, κυτταρικών και κirkάδιων επιδράσεων κατά τη νηστεία, η διαλειμματική νηστεία μπορεί να έχει μεγάλες δυνατότητες να θεραπεύει/προλαμβάνει ασθένειες που σχετίζονται με τον εγκέφαλο. Γενικά, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις άμεσες επιπτώσεις της διαλειμματικής νηστείας στους μηχανισμούς

που συμβάλλουν στην ανάπτυξη ασθενειών που σχετίζονται με τον εγκέφαλο στον άνθρωπο είναι σπάνια.

2.6.1 Νόσος Alzheimer

Ο υποκείμενος μηχανισμός που προκαλεί τη νόσο του Alzheimer είναι άγνωστος. Είναι γνωστό, ωστόσο, ότι η νόσος Alzheimer χαρακτηρίζεται παθολογικά από βήτα-αμυλοειδείς (Αβ) πλάκες και νευροϊνιδιακά μπερδέματα, που οδηγούν σε νευρωνικό θάνατο, ο οποίος κλινικά χαρακτηρίζεται από αποσύνθεση των γνωστικών ικανοτήτων. Αρκετές μελέτες που χρησιμοποιούν ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η διαλειμματική νηστεία θα μπορούσε να μειώσει τη συσσώρευση πλακών Αβ και να επιβραδύνει τη γνωστική έκπτωση (Halagappa et al., 2007; Zhang et al., 2017; Stewart et al., 1989). Δεδομένου ότι ο ακριβής μηχανισμός της νόσου δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός, οι μηχανισμοί με τους οποίους η διαλειμματική νηστεία μπορεί να έχει επιπτώσεις στη νόσο του Alzheimer είναι επίσης ανοιχτοί μόνο για συζήτηση. Υποστηρίζεται ότι η διαλειμματική νηστεία μπορεί να μειώσει ή και να αποτρέψει τη νευροπαθολογία και τη γνωστική έκπτωση που σχετίζεται με τη νόσο Alzheimer ρυθμίζοντας προς τα πάνω τις οδούς αντίστασης στο στρες του νευρώνα και καταστέλλοντας τις φλεγμονώδεις διεργασίες μέσω της μειωμένης δραστηριότητας της οδού mTOR (Mattson et al., 2018). Στον εγκέφαλο, υπάρχει μείωση των ρυθμών του μεταβολισμού της γλυκόζης με την ηλικία, η οποία μπορεί να είναι παρούσα πολύ πριν από την εμφάνιση της νόσου και σχετίζεται με την πυκνότητα της πλάκας Αβ (Cunnane et al., 2016; Meier-Ruge et al., 1994). Οι κετόνες μπορεί να παρουσιάζουν μια εναλλακτική πηγή ενέργειας σε υπομεταβολική κατάσταση (Cunnane et al., 2016; Cunnane et al., 2011; Gibas, 2017). Σε ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer ή ήπια γνωστική εξασθένηση, η ένεση BHB (μια κετόνη) μετά από περίπου 12 έως 16 ώρες νηστείας οδήγησε σε βελτιωμένη γνωστική λειτουργία, που αξιολογήθηκε σε διάφορα νευροψυχολογικά τεστ που χορηγήθηκαν 90 λεπτά μετά την ένεση (Reger et al., 2004). Όσον αφορά τη διαλειμματική νηστεία, μια χρονικά περιορισμένη σίτιση 14 ωρών για 30 συνεχόμενες ημέρες έχει δείξει ότι μειώνει την πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς (Amyloid Precursor Protein, APP), την πρόδρομη ουσία του Αβ, στο αίμα δεκατεσσάρων υγιών ατόμων (Mindikoglu et al., 2020). Οοί και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι μια περιοδική νηστεία 3 ετών ενίσχυσε τη γνωστική λειτουργία σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας με ήπια γνωστική εξασθένηση σε σύγκριση με τους ενήλικες αντίστοιχης

ηλικίας που τηρούν ακανόνιστα την περιοδική νηστεία και τους ενήλικες αντίστοιχης ηλικίας που δεν τηρούν περιοδική νηστεία (Ooi et al., 2020).

2.6.2 Νόσος Parkinson

Η νόσος Parkinson χαρακτηρίζεται από την παρουσία σωμάτων Lewy που περιέχουν ασυνουκλεΐνη και την απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία, η οποία κλινικά εκδηλώνεται με προβλήματα κινητικού ελέγχου (ακαμψία, βραδυκινησία και τρόμος) και γνωστικές ελλείψεις (Tysnes & Storstein, 2017; Robbins & Cools, 2014; Zgaljardic et al., 2003). Ένα ζωικό μοντέλο της νόσου Parkinson, στο οποίο ο εκφυλισμός των νευρώνων του μέλαινα ραβδωτού σώματος προκαλεί συμπεριφορά παρόμοια με τη νόσο Parkinson, μπορεί να προκληθεί από τη χορήγηση μιτοχονδριακών τοξινών που συσσωρεύονται στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες (Mattson et al., 2018). Χρησιμοποιώντας αυτό το μοντέλο, νευροτοξικά ποντίκια με νόσο Parkinson που προκλήθηκαν σε δίαιτα που μιμείται τη νηστεία έδειξαν μεγαλύτερη διατήρηση των κινητικών δεξιοτήτων και λιγότερη ντοπαμινεργική νευρωνική απώλεια στη μέλαινα ουσία (Zhou et al., 2019). Συγκεκριμένα, μια δίαιτα που μιμείται τη νηστεία αναμόρφωσε τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου, η οποία μέσω των σηματοδοτικών επιδράσεων των μεταβολιτών αποκατέστησε την ισορροπία των αστροκυττάρων και των μικρογλοίων στη μέλαινα ουσία που πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνες για τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις στη νόσο Parkinson (Zhou et al., 2019). Ο BDNF, σημαντικός για την επιβίωση των ντοπαμινεργικών νευρώνων (Baquet et al., 2004; Howells et al., 2000), ενισχύθηκε σε ποντίκια που έκαναν δίαιτα που μιμείται τη νηστεία και ως εκ τούτου, εικάστηκε ότι έπαιξε ρόλο στη νευροπροστασία με τη μεσολάβηση της δίαιτας που μιμείται τη νηστεία (Zhou et al., 2019). Υψηλότερα επίπεδα BDNF βρέθηκαν επίσης σε πιθήκους μακάκου σε σχήμα χρονικά περιορισμένης σίτισης, στους οποίους χορηγήθηκε νευροτοξική ένεση για να μιμηθεί τη νόσο Parkinson, η οποία οδήγησε σε μειωμένες κινητικές ανεπάρκειες και εξασθενημένη μείωση της ντοπαμίνης (Maswood et al., 2004). Σε ανθρώπους, δεν έχουν πραγματοποιηθεί ακόμη κλινικές δοκιμές στη αρχική πορεία της νόσου ώστε να ανιχνευθεί η επίδραση της διαλειμματικής νηστείας που τροποποιεί τη νόσο.

2.6.3 Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι μια αυτοάνοση διαταραχή στην οποία η ανώμαλη φλεγμονώδης απόκριση του σώματος με τη μεσολάβηση των T-κυττάρων προκαλεί

απομυελίνωση και αξονική βλάβη, οδηγώντας σε νευρωνικό θάνατο (Choi et al., 2016; Raine & Wu, 1993). Κλινικά, οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας παρουσιάζουν ελλείμματα στη σύνθετη προσοχή, στην αποτελεσματικότητα της επεξεργασίας πληροφοριών, στην εκτελεστική λειτουργία, στην ταχύτητα επεξεργασίας και στη μακροπρόθεσμη μνήμη (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Είναι πιο συχνή στις δυτικές χώρες με τη διατροφή να είναι ένας πιθανός παράγοντας που συμβάλλει, γεγονός που οδήγησε τους ερευνητές να εξετάσουν το ρόλο μεταξύ της διαλειμματικής νηστείας και της σκλήρυνσης κατά πλάκας (Cignarella et al., 2018; Choi et al., 2016). Τρεις κύκλοι μιας δίαιτας που μιμείται τη νηστεία ανέτρεψαν πλήρως την εξέλιξη της νόσου σε ποντίκια που προκλήθηκαν από σκλήρυνση κατά πλάκας (Choi et al., 2016). Ένας πιθανός μηχανισμός διαλειμματικής νηστείας στην αναπηρία της σκλήρυνσης κατά πλάκας μπορεί να είναι η τροποποίηση της μικροχλωρίδας του εντέρου, καθώς 4 εβδομάδες εναλλασσόμενης νηστείας ενεργοποίησαν μικροβιακές μεταβολικές οδούς και αύξησαν την ποικιλία της μικροχλωρίδας του εντέρου σε ένα ζωικό μοντέλο με σκλήρυνση κατά πλάκας (Cignarella et al., 2018). Αυτό, με τη σειρά του, οδήγησε σε μειωμένα επίπεδα των T-λεμφοκυττάρων, τα οποία πιστεύεται ότι είναι η αιτία της παθογένεσης της σκλήρυνσης κατά πλάκας (Legroux & Arbour, 2015). Είναι ενδιαφέρον ότι η μεταμόσχευση μικροχλωρίδας του εντέρου των ποντικών με σκλήρυνση κατά πλάκας σε διαλειμματική νηστεία μείωσε την παθογένεση της σκλήρυνσης κατά πλάκας στα ποντίκια με σκλήρυνση κατά πλάκας χωρίς διαλειμματική νηστεία (Cignarella et al., 2018). Στους ανθρώπους, ένας κύκλος 7 ημερών δίαιτας που μιμείται τη νηστεία οδήγησε σε μειωμένες αναφορές αναπηρίας σκλήρυνσης κατά πλάκας σε 60 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (Choi et al., 2016). Σε μια μικρή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με 5 ασθενείς σκλήρυνσης κατά πλάκας και 9 μάρτυρες, μια εναλλασσόμενη νηστεία 15 ημερών προκάλεσε αλλαγές στη μικροχλωρίδα του εντέρου που είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ποντίκια (Cignarella et al., 2018).

2.6.4 Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο

Το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο χαρακτηρίζεται από απόφραξη της ροής του αίματος σε ένα μέρος του εγκεφάλου που οδηγεί σε νευρωνικό θάνατο και απώλεια (γνωστικής) λειτουργικότητας (Dirnagl et al., 1999). Σε ζωικά μοντέλα ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, τα τρωκτικά σε εναλλασσόμενη νηστεία 3 μηνών πριν από την απόφραξη των εγκεφαλικών αγγείων εμφάνισαν μειωμένη νευρωνική απώλεια του φλοιού και μειωμένη γνωστική έκπτωση σε σύγκριση με τα ζώα που τρέφονταν κατά βούληση (Arumugam et al., 2010). Τα

ίδια αποτελέσματα λήφθηκαν για την αποκατάσταση των ελλειμμάτων χωρικής μνήμης σε αρουραίους που διατηρήθηκαν σε χρονικά περιορισμένη σίτιση 3 μηνών πριν από την απόφραξη των εγκεφαλικών αγγείων σε σύγκριση με αρουραίους που τρέφονταν κατά βούληση (Roberge et al., 2008). Κατά τη διάρκεια ενός ισχαιμικού επεισοδίου, η γρήγορη επαναιμάτωση της ροής του αίματος σχετίζεται με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα, αλλά η επαναιμάτωση συνδέεται αντιφατικά με την έξαρση της βλάβης των ιστών (Eltzschig & Eckle, 2011). Οι δραστικές μορφές οξυγόνου, ένας τύπος ελεύθερων ριζών, διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην έναρξη του κυτταρικού θανάτου και ως εκ τούτου διευρύνουν τον τραυματισμό των ιστών. Τα αυξημένα επίπεδα κετονών κατά τη διάρκεια μιας νηστείας πιστεύεται ότι μεσολαβούν τις διεγερτικές προστατευτικές επιδράσεις της διαλειμματικής νηστείας μειώνοντας τα επίπεδα των δραστικών μορφών οξυγόνου (Gibson et al., 2012). Οι ενέσεις κετονών μετά από απόφραξη εγκεφαλικών αγγείων σε αρουραίους βρέθηκε ότι μειώνουν τα επίπεδα των δραστικών μορφών οξυγόνου, γεγονός που οδήγησε σε ενισχυμένη αντίσταση στο στρες καθώς και σε καταστολή της νευροφλεγμονής, που είναι και οι δύο θετικές για την κυτταρική επιβίωση (Prins et al., 2004; Rahman et al., 2014; Yin et al., 2015). Είναι ενδιαφέρον ότι η νηστεία που ξεκίνησε αμέσως μετά τον τραυματισμό και διατηρήθηκε για 24 ώρες μείωσε την απώλεια των νευρώνων σε αρουραίους (Davis et al., 2008), η οποία θα μπορούσε να είναι κλινικά σημαντική για τον άνθρωπο, αλλά μέχρι σήμερα δεν έχει δοκιμαστεί ακόμη σε κλινικές ή τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Σε μια μελέτη παρατήρησης, Bener και οι συνεργάτες του εξέτασαν τον αριθμό των νοσηλειών από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε μουσουλμάνους ενώ νήστευαν κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού (το οποίο είναι ένας τύπος χρονικά περιορισμένης σίτισης) και συνέκριναν αυτή τη συχνότητα με τους μήνες που δεν νήστευαν (Bener et al., 2006). Ωστόσο, δεν βρήκαν διαφορές στον αριθμό των νοσηλειών από εγκεφαλικό επεισόδιο μεταξύ του Ραμαζανιού και των μηνών που δεν νήστευαν.

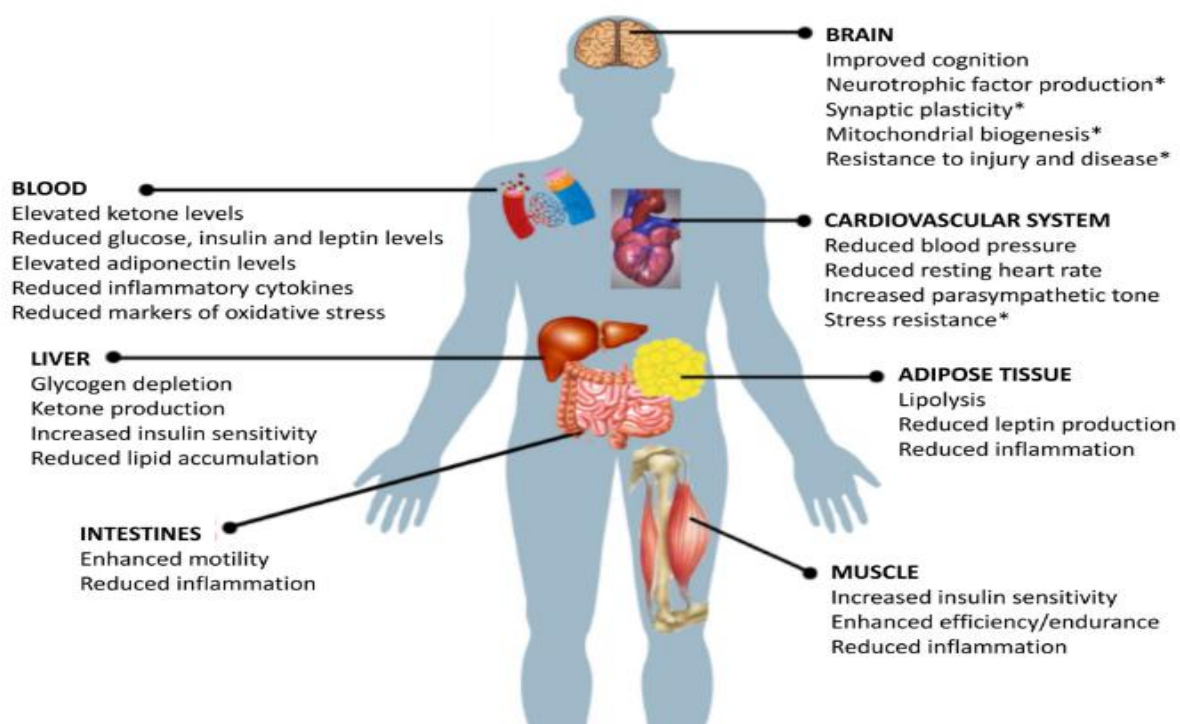
2.6.5 Επιληψία

Η επιληψία είναι μια νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες εκρήξεις μη φυσιολογικής υπερβολικής νευρωνικής δραστηριότητας, που ονομάζονται επιληπτικές κρίσεις, στις οποίες χάνεται ο κινητικός έλεγχος και συχνά η συνείδηση (Duncan et al., 2006). Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι οι μεταβολικές και οι βιοχημικές επιδράσεις της διαλειμματικής νηστείας, συμπεριλαμβανομένων των μειωμένων επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, της αναστολής σηματοδότησης mTOR, των μειωμένων φλεγμονωδών δεικτών, της

αυξημένης σηματοδότησης AMPK και της αυξημένης αυτοφαγίας, οδηγούν σε αντισπασμωδικές και αντιεπιληπτικές επιδράσεις σε ζωικά μοντέλα (Yuen & Sander, 2014). Σε ένα ζωικό μοντέλο επιληψίας, οι αρουραίοι που διατήρησαν την εναλλασσόμενη νηστεία για αρκετούς μήνες εμφάνισαν λιγότερη νευρωνική βλάβη στον ιππόκαμπο και εμφάνισαν βελτιωμένη απόδοση σε έναν χωρικό υδάτινο λαβύρινθο μετά από επιληπτική κρίση σε σύγκριση με αρουραίους που προκλήθηκαν από επιληπτικές κρίσεις που τρέφονταν κατά βούληση (Bruce-Keller et al., 1999). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί για 7-10 εβδομάδες και 6 μήνες εναλλασσόμενης νηστείας σε αρουραίους που προκαλούνται από επιληψία (Youssef et al., 2008; Contestabile et al., 2004). Σε παιδιά με επιληψία που δεν ανταποκρίνονται σε αντιεπιληπτική θεραπεία, ένα σχήμα περιοδικής νηστείας για δύο μήνες βελτίωσε τον έλεγχο των κρίσεων σε τέσσερα από τα έξι παιδιά (Hartman et al., 2013).

2.7 Πιθανά οφέλη διαλειμματικής νηστείας

Σε σύγκριση με ένα διατροφικό πρότυπο στο οποίο η τροφή καταναλώνεται σε μεγάλα χρονικά διαστήματα (συνήθως 12 ή περισσότερες ώρες ημερησίως), οι συνήθειες διαλειμματικής νηστείας μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα ένα ευρύ φάσμα ευεργετικών επιδράσεων στην υγεία, συμπεριλαμβανομένου του βελτιωμένου μεταβολισμού της γλυκόζης, (Harvie et al., 2013; Arguin et al., 2012; Halberg et al., 1985; Harvie et al., 2011; Ziaee et al., 2006) μείωση της φλεγμονής, (Faris et al., 2012; Johnson et al., 2007) μείωση της αρτηριακής πίεσης, (Varady et al., 2013; Boutant et al., 2016; Harvie et al., 2011; Hoddy et al., 2014) βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας, (Horne et al., 2012; Horne et al., 2013; Klempel et al., 2012; Varady et al., 2009) και αυξημένη αντίσταση των κυττάρων στο στρες και στις ασθένειες στους ανθρώπους (Εικόνα 6) (Johnson et al., 2007; Wegman et al., 2015). Αυτές οι επιδράσεις έχουν σαφώς τεκμηριωθεί σε μελέτες σε ζώα όπως περιγράφεται παραπάνω, αλλά μόνο μερικές από αυτές τις προσαρμογές στη διαλειμματική νηστεία έχουν διερευνηθεί σε ανθρώπους και τυπικά σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα.



Εικόνα 6: Παραδείγματα λειτουργικών επιδράσεων και κύριων κυτταρικών και μοριακών αποκρίσεων διαφόρων οργάνων στη διαλειμματική νηστεία (Anton et al., 2018).

Σε ανθρώπους και τρωκτικά, η διαλειμματική νηστεία έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης και λεπτίνης στην κυκλοφορία, αυξημένα επίπεδα κετόνης και μειωμένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών και δεικτών οξειδωτικού στρες. Τα ηπατικά κύτταρα ανταποκρίνονται στη νηστεία δημιουργώντας κετόνες και αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνοντας τη συσσώρευση λιπιδίων. Οι δείκτες φλεγμονής στο έντερο μειώνονται με τη διαλειμματική νηστεία. Η ευαισθησία των μυϊκών κυττάρων στην ινσουλίνη ενισχύεται και η φλεγμονή μειώνεται στα μυϊκά κύτταρα ως απόκριση στη μεταβολική προσαρμογή που προκαλείται από τη νηστεία και την άσκηση. Τα αναδυόμενα ευρήματα υποδηλώνουν περαιτέρω ότι η άσκηση σε κατάσταση νηστείας μπορεί να ενισχύσει την ανάπτυξη και την αντοχή των μυών. Έχουν τεκμηριωθεί ισχυρές ευεργετικές επιδράσεις της διαλειμματικής νηστείας στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως μειωμένη αρτηριακή πίεση, μειωμένος καρδιακός ρυθμός ηρεμίας, αυξημένη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού (βελτιωμένη προσαρμογή στο καρδιαγγειακό στρες) και αντίσταση του καρδιακού μυός σε βλάβες σε ζωικά μοντέλα εμφράγματος του μυοκαρδίου. Μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους έχουν δείξει ότι η διαλειμματική νηστεία μπορεί να βελτιώσει τη γνωστική

λειτουργία (μάθηση και μνήμη). Οι υποκείμενοι μηχανισμοί μπορεί να περιλαμβάνουν νευροτροφικούς παράγοντες, διέγερση της μιτοχονδριακής βιογένεσης και αυτοφαγίας και το σχηματισμό νέων συνάψεων (Anton et al., 2018).

2.8 Ανεπιθύμητες επιπτώσεις διαλειμματικής νηστείας

Η διαλειμματική νηστεία έχει και τα μειονεκτήματά της. Περίοδοι νηστείας λίγων ωρών στην αρχή προκαλούν τεράστια προβλήματα. Αυτό συνοδεύεται από κακή διάθεση στην αρχή της δίαιτας, όπως κούραση ή ζάλη, γιατί το σώμα χρειάζεται χρόνο για να συνηθίσει να χρησιμοποιεί κετόνες αντί για γλυκόζη. Ασφαλώς, αυτή δεν είναι μια καλή δίαιτα για ασθενείς με αντιδραστική υπογλυκαιμία. Επιπλέον, ο θερμιδικός περιορισμός με την ταυτόχρονη χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπογλυκαιμία και ακόμη και σε θάνατο (Beshyah et al., 2019). Στους ηλικιωμένους, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, αρρυθμίας και εγκεφαλικού. Οι διακυμάνσεις στη συγκέντρωση της γλυκόζης προκαλούν αστάθεια, με αποτέλεσμα αυξημένο αριθμό πτώσεων και συχνά κατάγματα λόγω οστεοπόρωσης (Dardano et al., 2014). Η δοκιμή ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD) επιβεβαίωσε μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά την παρουσία υπογλυκαιμίας τόσο σε ηλικιωμένα όσο και σε νεότερα άτομα (Miller et al., 2014). Ο υψηλός κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης έχει μεγάλη σημασία, ειδικά όταν δεν υπάρχει αρκετή ινσουλίνη λόγω χαμηλής πρόσληψης τροφής κατά τη διάρκεια της νηστείας.

Επιπλέον, ο υπερβολικός περιορισμός των θερμίδων προκαλεί απορύθμιση της ορμονικής διαχείρισης. Τέτοιες διαταράξεις μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές του εμμηνορροϊκού κύκλου στις γυναίκες και μειωμένη τεστοστερόνη στους άνδρες. Η διαλειμματική νηστεία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από παιδιά, έγκυες γυναίκες και άτομα που εκτελούν βαριά σωματική εργασία (Ganesan et al., 2018). Η νηστεία μπορεί να είναι επικίνδυνη και δεν συνιστάται σε άτομα με ορμονικές ανισορροπίες, έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες και διαβητικούς. Επιπλέον, άτομα με διατροφικές διαταραχές, ΔΜΣ <18,5 kg/m² και λιποβαρή άτομα επίσης δεν συνιστάται να χρησιμοποιούν τη διαλειμματική νηστεία (Malinowski et al., 2019).

Κεφάλαιο 3: Σύγκριση διαλειμματικής νηστείας και θερμιδικού περιορισμού

Ενώ η διαλειμματική νηστεία και ο θερμιδικός περιορισμός είναι παρόμοια, είναι σημαντικό να γίνει η διάκριση μεταξύ αυτών των δύο διατροφικών προτύπων, καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετικά βιολογικά αποτελέσματα. Μια σημαντική διάκριση είναι ότι η διαλειμματική νηστεία δεν συνεπάγει απαραίτητα περιορισμό των θερμίδων όπως ο θερμιδικός περιορισμός. Στους ανθρώπους, η επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (δηλαδή αρτηριακή πίεση, γλυκόζη νηστείας και προφίλ λιπιδίων) μπορεί ακόμα να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού χωρίς μείωση της θερμιδικής πρόσληψης. Κατά μέσο όρο, υπάρχει χαμηλότερη αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια αυτού του μήνα (Nematy et al., 2012). Σε παχύσαρκους ενήλικες, η διαλειμματική νηστεία και ο θερμιδικός περιορισμός φαίνεται να έχουν παρόμοια αποτελέσματα στη βελτίωση των λιπιδίων, ενώ οι ομάδες εναλλασσόμενης νηστείας είχαν σημαντικά καλύτερη επίδραση στη γλυκόζη νηστείας (Catenacci et al., 2016).

Όσον αφορά την πρακτικότητα, μπορεί να είναι ευκολότερο για τα άτομα να τηρούν τη διαλειμματική νηστεία παρά τον θερμιδικό περιορισμό, καθώς ο θερμιδικός περιορισμός έχει χαμηλά ποσοστά μακροπρόθεσμης συμμόρφωσης, μια μελέτη ανέφερε ποσοστό εγκατάλειψης 21% μετά από 2 μήνες και 42% εγκατάλειψης μετά από 1 έτος (Blomain et al., 2013; Dansinger et al., 2005; Sandesara et al., 2018). Μέχρι στιγμής, μακροχρόνιες δοκιμές 1 έτους δείχνουν είτε παρόμοια είτε χειρότερα ποσοστά συμμόρφωσης με τη διαλειμματική νηστεία σε σύγκριση με τον θερμιδικό περιορισμό (Carter et al., 2018; Trepanowski et al., 2017). Ωστόσο, και οι δύο δοκιμές περιελάμβαναν εναλλασσόμενη νηστεία με 2 ημέρες νηστείας διάσπαρτα μέσα σε 1 εβδομάδα. Τα σχήματα χρονικά περιορισμένης σίτισης όπως 16 ώρες νηστείας και 8 ώρες κατανάλωσης φαγητού, μπορεί να έχουν καλύτερα ποσοστά συμμόρφωσης σε σύγκριση με το θερμιδικό περιορισμό.

Αν και η διαλειμματική νηστεία διαφέρει από τον θερμιδικό περιορισμό, αυτός ο τύπος διατροφικού σχήματος μπορεί επίσης να οδηγήσει σε καλύτερα καρδιαγγειακά αποτελέσματα, καθώς η βιβλιογραφία δείχνει ότι η νηστεία βελτιώνει διάφορους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως ο διαβήτης, η υπέρταση και η χοληστερόλη. Παρά τον

περιορισμένο αριθμό μελετών, η ικανότητα της διαλειμματικής νηστείας να βελτιώνει την καρδιακή υγεία φαίνεται πολλά υποσχόμενη.

Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία

Αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των προτιμώμενων στοιχείων αναφοράς του PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) ως οδηγό για την αναφορά των αποτελεσμάτων της έρευνας (Guyatt et al., 2008; McInnes et al., 2018).

4.1 Διατύπωση επιστημονικής υπόθεσης

Η διαλειμματική νηστεία έχει κερδίσει την προσοχή ως μια πολλά υποσχόμενη δίαιτα για την απώλεια βάρους και τη διαχείριση δυσμεταβολικών ασθενειών. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση στόχευε τη διερεύνηση των επιδράσεων της διαλειμματικής νηστείας στους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας τρεις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, τις PubMed, Embase και Cochrane Library, μέχρι τον Οκτώβριο του 2020. Συμπεριλήφθηκαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που συνέκριναν την παρέμβαση της διαλειμματικής νηστείας με μια δίαιτα ελέγχου. Δεκατέσσερα μεγέθη επιδράσεων εκφράστηκαν ως σταθμισμένη μέση διαφορά (Weighted Mean Difference, WMD) χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο σταθερών επιδράσεων και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) (Yang et al., 2021).

4.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών

Τα άρθρα είχαν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Η ηλικία των συμμετεχόντων ήταν >18 ετών. Η παρέμβαση περιλάμβανε διαφορετικά σχήματα της διαλειμματικής νηστείας, συμπεριλαμβανομένης της περιοδικής νηστείας, της εναλλασσόμενης νηστείας, της τροποποιημένης εναλλασσόμενης νηστείας, της χρονικά περιορισμένης σίτισης και του διαλείπων ενεργειακού περιορισμού και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν τουλάχιστον με έναν καρδιομεταβολικό παράγοντα κινδύνου: σύσταση σώματος (βάρους, περιφέρεια μέσης, λιπώδης μάζα και ΔΜΣ), αρτηριακή πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση, διαστολική αρτηριακή πίεση), λιπιδαιμικό προφίλ (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, LDL και HDL χοληστερόλη),

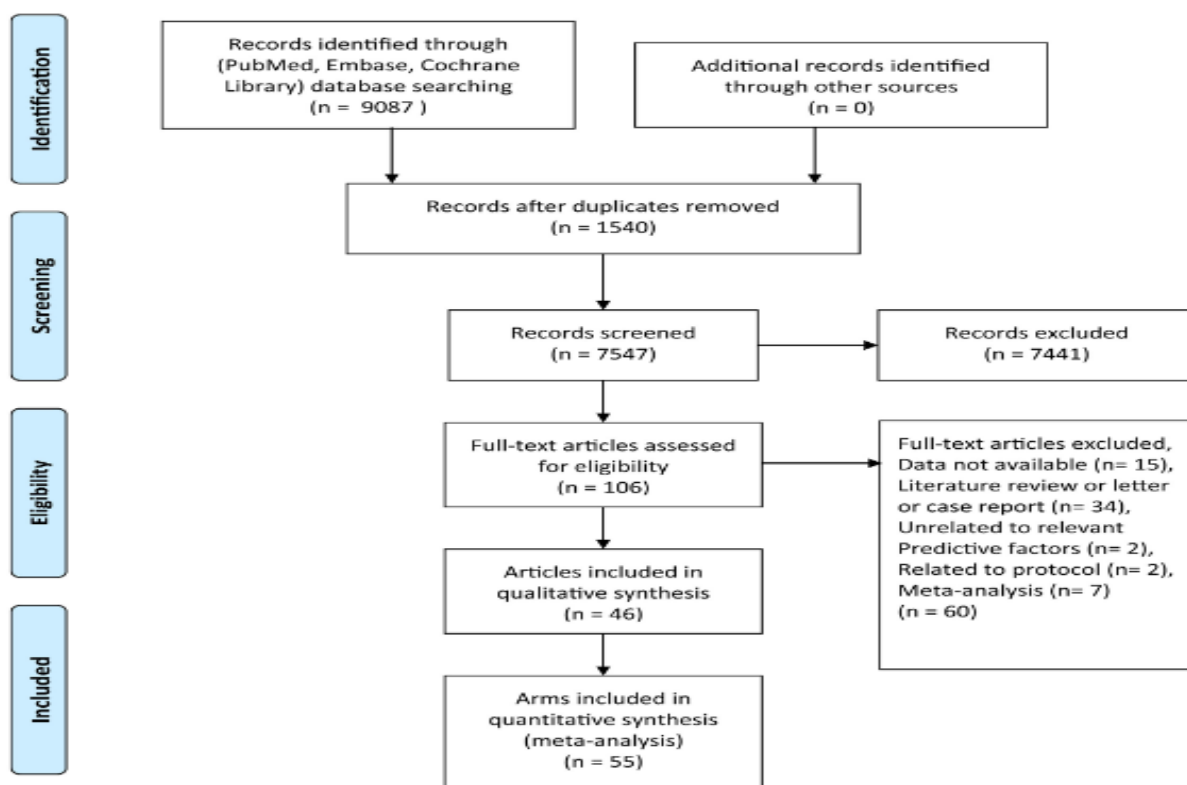
γλυκαιμικός έλεγχος (γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA-IR)) (Yang et al., 2021).

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής: μη ελεγχόμενες δοκιμές ή άλλα σχέδια μελέτης, μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου, μελέτες χωρίς παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου και χωρίς επαρκείς πληροφορίες, μη ανθρώπινα δείγματα, ανασκοπήσεις, περιπτωσιολογικές μελέτες, καθώς και αδημοσίευτες περιλήψεις, μελέτες με ζωικά μοντέλα, έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, μελέτες σε άλλες γλώσσες εκτός από τα αγγλικά, απουσία χρονικών ορίων σε διαλείπων ενεργειακό περιορισμό και νηστεία (Yang et al., 2021).

4.3 Καθορισμός των μελετών

Το διάγραμμα ροής του PRISMA φαίνεται στην Εικόνα 7 (Moher et al., 2009). Συνολικά 9.087 άρθρα ήταν μέρος της αρχικής αναζήτησης στη βάση δεδομένων (PubMed: 6128, EMBASE: 40, Cochrane Library: 2919), μετά την αφαίρεση 1.540 διπλότυπων άρθρων. Αφού ελέγχθηκαν οι τίτλοι και οι περιλήψεις για να εξαιρεθούν τα άσχετα άρθρα, βρέθηκαν 106 άρθρα που ανταποκρίνονταν στο θέμα του ενδιαφέροντος. Εξετάστηκαν τα πλήρη κείμενα των 106 άρθρων. Από αυτές, τα 60 άρθρα αποκλείστηκαν για τους ακόλουθους λόγους: μη διαθέσιμα δεδομένα (n= 15), ανασκόπηση βιβλιογραφίας, επιστολή ή αναφορά περίπτωσης (n= 34), άσχετα με τους σχετικούς προγνωστικούς παράγοντες (n= 2), που σχετίζονται με το πρωτόκολλο (n= 2), και μετα-αναλύσεις (n= 7). Τέλος, τα 46 άρθρα από τις αναζητήσεις της βάσης δεδομένων συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση (Sutton et al., 2018; Lowe et al., 2020; Williams et al., 1998; Stote et al., 2007; Harvie et al., 2011; Teng et al., 2011; Arguin et al., 2012; Bhutani et al., 2013; Harvie et al., 2013; Teng et al., 2013; Varady et al., 2013; Keogh et al., 2014; Carter et al., 2016; Catenacci et al., 2016; Moro et al., 2016; Tinsley et al., 2016; Li et al., 2017; Wei et al., 2017; Antoni et al., 2018; Bowen et al., 2018; Byrne et al., 2018; Carter et al., 2018; Conley et al., 2018; Corley et al., 2018; Coutinho et al., 2018; Gasmi et al., 2018; Schübel et al., 2018; Sundfør et al., 2018; Trepanowski et al., 2018; Cai et al., 2019; Cho et al., 2019; Gabel et al., 2019; Hirsh et al., 2019; Hutchison et al., 2019; Panizza et al., 2019; Parvaresh et al., 2019; Stekovic et al., 2019; Tinsley et al., 2019; Chow et al., 2020; Cienfuegos et al., 2020; Pureza et al., 2020; Domaszewski et al., 2020; Finlayson et al., 2020; Martens et al., 2020; Pinto et al., 2020; Stratton et al., 2020; de Oliveira Maranhão Pureza et al., 2020). Συνολικά 2.681 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης διαλειμματικής νηστείας (n= 1.423)

και στην ομάδα ελέγχου (n= 1.258). Όλα τα αποτελέσματα που υπολογίστηκαν με τη χρήση του λογισμικού Stata φαίνονται στον Πίνακα 5.



Εικόνα 7: Το σχήμα της στρατηγικής αναζήτησης (Yang et al., 2021).

Characteristic	Trials	Participants	WMD	95% CI	Z	P	I ² (%)	P for heterogeneity
Body composition								
Weight (kg)	45	2,225	-1.78	(-2.21, -1.35)	8.11	0.000	0	0.960
WC (cm)	23	1,385	-1.19	(-1.80, -0.57)	3.77	0.000	23.8	0.148
FM (kg)	33	1,610	-1.26	(-1.57, -0.95)	7.87	0.000	22.9	0.121
BMI (kg/m ²)	26	1,590	-0.58	(-0.80, -0.37)	5.24	0.000	0	0.896
Glycemic control								
FBG (mmol/L)	34	1,863	-0.053	(-0.105, -0.001)	2.02	0.044	44.4	0.003
Fins (mIU/L)	26	1,161	-0.80	(-1.15, -0.44)	4.40	0.000	24.3	0.130
HbA1c (%)	9	544	-0.06	(-0.18, 0.05)	1.07	0.287	0	0.974
HOMA-IR	19	866	-0.21	(-0.36, -0.05)	2.66	0.008	38.4	0.046
Blood pressure								
SBP (mmHg)	29	1,393	-2.14	(-3.54, -0.73)	2.97	0.003	36.2	0.028
DBP (mmHg)	27	1,277	-1.38	(-2.35, -0.41)	2.79	0.005	0	0.588
Lipid panel								
TC (mmol/L)	33	1,766	-0.10	(-0.17, -0.02)	2.54	0.011	14.6	0.233
TG (mmol/L)	34	1,750	-0.09	(-0.13, -0.04)	3.78	0.000	5.5	0.377
LDL-C (mmol/L)	36	1,850	-0.056	(-0.114, 0.003)	1.85	0.064	0	0.967
HDL-C (mmol/L)	36	1,852	-0.01	(-0.04, 0.01)	1.15	0.250	0	0.858

Πίνακας 5: Τα αποτελέσματα που υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό Stata (Yang et al., 2021).

4.4 Στατιστική ανάλυση

Οι εκτιμήσεις των επιπτώσεων εκφράστηκαν ως σταθμισμένες μέσες διαφορές (WMD) με διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI). Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας τη στατιστική Higgins I^2 και $I^2 > 50\%$ έδειξε στατιστικά σημαντική ετερογένεια. Η ετερογένεια της μελέτης και η μέτρηση των εκτιμήσεων των επιπτώσεων προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας τη μέση και τη τυπική απόκλιση (SD) των διαφορών πριν και μετά την παρέμβαση της διαλειμματικής νηστείας. Η μεροληψία δημοσίευσης αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τα διαγράμματα διοχέτευσης; διεξήχθη επίσημη δοκιμή με τη δοκιμή του Egger (Egger et al., 1997) και πραγματοποιήθηκε επίσης ανάλυση ευαισθησίας. Χρησιμοποιήθηκε το STATA 16 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA) για τις στατιστικές αναλύσεις.

Προκειμένου να προσδιοριστεί η επίδραση της διαλειμματικής νηστείας σε διάφορους δείκτες επιδράσεων, είναι απαραίτητο να αλλάξει η μέση τιμή πριν και μετά την παρέμβαση καθώς και η τυπική απόκλιση των αλλαγών. Επομένως, χρησιμοποιήθηκε μια μέθοδος που περιγράφεται στο εγχειρίδιο του Cochrane (Higgins et al., 2019; Hozo et al., 2005) για να προσδιορισθεί η τυπική απόκλιση των αλλαγών μεταξύ των χρονικών σημείων. $SD_{αλλαγή} = \sqrt{SD_{2αρχική} + SD_{2τελική} - (2 \times R \times SD_{αρχική} \times SD_{τελική})}$. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε κάποια μετατροπή των μονάδων δεδομένων μέσω διεθνών τύπων υπολογισμού για να διασφαλισθεί ότι τα αποτελέσματα είναι κλινικά σημαντικά.

Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα

Επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στη σύσταση του σώματος: Η σύσταση του σώματος εκφράστηκε σε βάρος, περιφέρεια μέσης, λιπώδη μάζα και ΔΜΣ. Σαράντα πέντε σκέλη, με 2.225 συμμετέχοντες (ασθενείς = 1.136, μάρτυρες = 1.089), έδειξαν σταθερή επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στο βάρος. Η ανάλυση σταθερών επιδράσεων έδειξε σημαντική μείωση του βάρους (WMD, -1,78 kg, 95% CI: -2,21 έως -1,35, $p < 0,05$), υποδηλώνοντας έτσι σημαντική απώλεια βάρους. Δεν υπήρχε ένδειξη για την ετερογένεια των αποτελεσμάτων ($I^2 = 0,0\%$, $p = 0,96$) (Yang et al., 2021).

Τα συγκεντρωτικά δεδομένα από 23 σκέλη (1.385 συμμετέχοντες: ασθενείς = 714, μάρτυρες = 671) έδειξαν μια σταθερή επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στη περιφέρεια μέσης. Ενώ η ανάλυση σταθερών επιδράσεων έδειξε σημαντική μείωση στη περιφέρεια μέσης (WMD: -1,19 cm, 95% CI: -1,8 έως -0,57, $p < 0,05$), υπήρχαν επίσης ενδείξεις για την ετερογένεια των αποτελεσμάτων ($I^2 = 23,8\%$, $p = 0,148$) (Yang et al., 2021).

Μια συγκεντρωτική μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 33 σκέλη με 1.610 συμμετέχοντες, βρήκε σημαντική επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στη λιπώδη μάζα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (WMD: -1,26 kg, 95% CI: -1,57 έως -0,95, $p < 0,05$). Υπήρχε μια μικρή ετερογένεια των αποτελεσμάτων ($I^2 = 22,9\%$, $p = 0,121$) (Yang et al., 2021).

Οι επιδράσεις της διαλειμματικής νηστείας στις αλλαγές στο ΔΜΣ αξιολογήθηκαν σε 26 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με 1.590 συμμετέχοντες (ασθενείς = 806, μάρτυρες = 784). Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική επίδραση στο ΔΜΣ (μοντέλο σταθερών επιδράσεων, WMD: -0,58 kg/m², 95% CI: -0,8 έως -0,37, $p < 0,05$). Δεν υπήρχε ένδειξη για την ετερογένεια των αποτελεσμάτων ($I^2 = 0,0\%$, $p = 0,886$) (Yang et al., 2021).

Επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στο γλυκαιμικό έλεγχο: Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση της επίδρασης της διαλειμματικής νηστείας στο γλυκαιμικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένων των σχετικών μελετών. Μια αθροιστική μετα-ανάλυση 34 σκελών με 1.863 συμμετέχοντες (ασθενείς = 947, μάρτυρες = 916) αξιολόγησε τις αλλαγές στη γλυκόζη νηστείας κατά τη διάρκεια της διαλειμματικής νηστείας. Η σταθμισμένη μέση διαφορά ήταν -0,053 mmol/L (95% CI: -0,105 έως -0,001, $p < 0,05$, μοντέλο σταθερών επιδράσεων), το οποίο υποδεικνύει σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας. Παρατηρήθηκε μια μέτρια ετερογένεια των αποτελεσμάτων ($I^2 = 44,4\%$, $p = 0,003$) (Yang et al., 2021).

Μια συγκεντρωτική μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 26 σκέλη με 1.160 συμμετέχοντες (ασθενείς = 584, μάρτυρες = 576) έδειξε σημαντική μείωση της ινσουλίνης νηστείας (WMD: -0,8 mIU/L, 95% CI: -1,15 έως -0,44, $p < 0,05$). Υπήρχαν ενδείξεις για την ετερογένεια των αποτελεσμάτων ($I^2 = 24,3\%$, $p = 0,13$) (Yang et al., 2021).

Μια συγκεντρωτική μετα-ανάλυση που περιλάμβανε εννέα σκέλη με 544 συμμετέχοντες

(ασθενείς = 280, μάρτυρες = 264) ανέφερε αλλαγές στη HbA1c κατά τη διάρκεια της διαλειμματικής νηστείας. Η σταθμισμένη μέση διαφορά ήταν -0,06% (95% CI: -0,18 έως 0,05, $p > 0,05$, μοντέλο σταθερών επιδράσεων), το οποίο υποδεικνύει καμία αισθητή επίδραση στη HbA1c. Δεν υπήρχε ένδειξη για την ετερογένεια των αποτελεσμάτων ($I^2 = 0,0\%$, $p = 0,974$) (Yang et al., 2021).

Τα συγκεντρωτικά δεδομένα από 19 σκέλη με 866 συμμετέχοντες (ασθενείς = 443, μάρτυρες = 423) ανέφεραν την επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στην HOMA-IR. Η σταθμισμένη μέση διαφορά χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο σταθερών επιδράσεων ήταν -0,21 (95% CI: -0,36 έως -0,05, $p < 0,05$), το οποίο υποδηλώνει σημαντική μείωση στην HOMA-IR. Παρατηρήθηκε μια ήπια ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2 = 38,4\%$, $p = 0,046$) (Yang et al., 2021).

Επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στην αρτηριακή πίεση: Η αρτηριακή πίεση εκφράστηκε σε συστολική αρτηριακή πίεση και διαστολική αρτηριακή πίεση. Σε μια συγκεντρωτική μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 29 σκέλη με 1.393 συμμετέχοντες, βρέθηκε αισθητή επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στη συστολική αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (μοντέλο σταθερών επιδράσεων, WMD: -2,14 mmHg, 95% CI: -3,54 έως -0,73, $p < 0,05$). Βρέθηκε ήπια ετερογένεια των αποτελεσμάτων ($I^2 = 36,2\%$, $p = 0,028$) (Yang et al., 2021).

Είκοσι επτά σκέλη με 1.277 συμμετέχοντες (ασθενείς = 640, μάρτυρες = 637) έδειξαν επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στη διαστολική αρτηριακή πίεση. Η σταθμισμένη μέση διαφορά χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο σταθερών επιπτώσεων ήταν -1,38 mmHg (95% CI: -2,35 έως -0,41, $p < 0,05$), το οποίο υποδηλώνει σημαντική μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Δεν υπήρχε ένδειξη για την ετερογένεια των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών ($I^2 = 0,0\%$, $p = 0,588$) (Yang et al., 2021).

Επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στο λιπιδαιμικό προφίλ: Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση στα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα που περιλάμβανε την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την HDL και την LDL χοληστερόλη. Σε 33 σκέλη με 1.766 συμμετέχοντες (ασθενείς = 896, μάρτυρες = 870), παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη συγκέντρωση της

ολικής χοληστερόλης (WMD: -0,10 mmol/L, 95% CI: -0,17 έως -0,02, $p < 0,05$) παρατηρήθηκε, μια μικρή ετερογένεια των αποτελεσμάτων ($I^2 = 14,6\%$, $p = 0,233$) (Yang et al., 2021).

Μια συγκεντρωτική μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 34 σκέλη με 1.750 συμμετέχοντες (ασθενείς = 887, μάρτυρες = 863) αξιολόγησε την επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. Η σταθμισμένη μέση διαφορά χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο σταθερών επιδράσεων ήταν -0,09 mmol/L (95% CI: -0,13 έως -0,04, $p < 0,05$), το οποίο υποδηλώνει σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων. Δεν υπήρχε ένδειξη για την ετερογένεια των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών ($I^2 = 5,5\%$, $p = 0,377$) (Yang et al., 2021).

Μια συγκεντρωτική μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 36 σκέλη με 1.850 συμμετέχοντες (ασθενείς = 943, μάρτυρες = 907) δεν βρήκε αισθητή επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης (WMD: -0,056 mmol/L, 95% CI: -0,114 έως 0,003, $p > 0,05$). Επίσης, δεν υπήρχε ένδειξη για την ετερογένεια των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών ($I^2 = 0,0\%$, $p = 0,967$) (Yang et al., 2021).

Υπήρχαν 36 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που περιλάμβαναν 1.852 συμμετέχοντες (ασθενείς = 943, μάρτυρες = 909) που αξιολόγησαν την επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στις αλλαγές στην HDL χοληστερόλη. Τα δεδομένα δεν έδειξαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης (WMD: -0,01 mmol/L, 95% CI: -0,04 έως 0,01, $p > 0,05$), χωρίς σημαντική ετερογένεια ($I^2 = 0,0\%$, $p = 0,858$) (Yang et al., 2021).

Κεφάλαιο 6: Συζήτηση

Σε αυτή τη μελέτη, 46 άρθρα με 55 σκέλη αναθεωρήθηκαν συστηματικά για την αξιολόγηση των επιδράσεων της διαλειμματικής νηστείας στους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Η συγκεντρωτική ανάλυση έδειξε ότι η διαλειμματική νηστεία μείωσε σημαντικά τη σύσταση σώματος (βάρος, περιφέρεια μέσης, λιπώδη μάζα και ΔΜΣ), αρτηριακή πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση, διαστολική αρτηριακή πίεση), λιπιδικό προφίλ (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια) και βελτιώθηκε ο γλυκαιμικός έλεγχος μειώνοντας τη γλυκόζη νηστείας, την ινσουλίνη νηστείας και την HOMA-IR. Ωστόσο, δεν επηρέασε τα επίπεδα της HbA1c και το λιπιδικό προφίλ (LDL και HDL χοληστερόλης) (Yang et al., 2021).

6.1 Περιορισμοί

Υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί σε αυτή τη μετα-ανάλυση. Όπως συμβαίνει με ορισμένες μελέτες, ορισμένες από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες είχαν μικρό μέγεθος δείγματος και υπήρχαν αρκετές μελέτες με υψηλό κίνδυνο μεροληψίας. Δεύτερον, ο αριθμός των μακροπρόθεσμων μελετών που διεξάγονται είναι πολύ περιορισμένες και απαιτούνται μεγαλύτερες μακροχρόνιες δοκιμές με μεγαλύτερη διάρκεια για να κατανοηθούν οι επιπτώσεις της διαλειμματικής νηστείας στην απώλεια βάρους και στη μακροπρόθεσμη διαχείριση του βάρους. Επιπλέον, διαφορετικά σχήματα διαλειμματικής νηστείας έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά σε διάφορες μεταβολικές ασθένειες και δεν αναλύθηκαν το καθένα ξεχωριστά. Τέλος, παρόλο που η διαλειμματική νηστεία έχει ποικίλα σχήματα, δεν μπορούσε να γίνει σύγκριση με άλλα σχήματα διαλειμματικής νηστείας λόγω της έλλειψης έρευνας από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για τη θρησκευτική νηστεία και της έλλειψης δεδομένων για άλλα σχήματα νηστείας (Yang et al., 2021).

Κεφάλαιο 7: Συμπεράσματα

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση έχει δείξει ότι η διαλειμματική νηστεία μπορεί να βελτιώσει τη σύσταση του σώματος (βάρος, περιφέρεια μέσης, λιπώδη μάζα και ΔΜΣ) και μπορεί να βελτιώσει μέτρια την αρτηριακή πίεση, την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και τη γλυκόζη αίματος, αλλά μπορεί να μην υπάρχει διαφορά όσον αφορά την LDL χοληστερόλη, την HDL χοληστερόλη και τα επίπεδα της HbA1c; οι καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου είναι επίσης παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ως εκ τούτου, απαιτούνται υψηλής ποιότητας και μακροπρόθεσμες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για την παροχή δεδομένων σχετικά με τη διατήρηση της επίδρασης και την ενίσχυση της βεβαιότητας των αποδεικτικών στοιχείων (Yang et al., 2021).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ailhaud G., Grimaldi P., Négrel R., 1992. Cellular and Molecular Aspects of Adipose Tissue Development. *Annu Rev Nutr*, 12(1):207-33.

Aksungar F., Topkaya A., Akyildiz M., 2007. Interleukin-6, C-Reactive Protein and Biochemical Parameters during Prolonged Intermittent Fasting. *Ann Nutr Metab*, 51(1):88-95.

Almalki M. & Alshahrani F., 2016. Options for Controlling Type 2 Diabetes during Ramadan. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 7:32.

Antelmi E., Vinai P., Pizza F., Marcatelli M., Speciale M., Provini F., 2014. Nocturnal eating is part of the clinical spectrum of restless legs syndrome and an underestimated risk factor for increased body mass index. *Sleep Med*, 15(2):168-72.

Anton S., Moehl K., Donahoo W., Marosi K., Lee S., Mainous A., Leeuwenburgh C., Mattson M., 2018. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)*, 26(2):254-268.

Antoni R., Johnston K., Collins A., Robertson M., 2016. Investigation into the acute effects of total and partial energy restriction on postprandial metabolism among overweight/obese participants. *Br J Nutr*, 115(6):951-9.

Antoni R., Johnston K., Collins A., Robertson M., 2018. Intermittent vs. continuous energy restriction: differential effects on postprandial glucose and lipid metabolism following matched weight loss in overweight/obese participants. *Br J Nutr*, 119(5):507-516.

Appleton K. & Baker S., 2015. Distraction, not hunger, is associated with lower mood and lower perceived work performance on fast compared to non-fast days during intermittent fasting. *J Health Psychol*, 20(6):702-11.

Arguin H., Dionne I., Sénéchal M., Bouchard D., Carpentier A., Ardilouze J., Tremblay A., Leblanc C., Brochu M., 2012. 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. *Menopause*, 19(8):870-6.

Arumugam T., Phillips T., Cheng A., Morrell C., Mattson M., Wan R., 2010. Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Ann Neurol*, 67(1):41-52.

Ash S., Reeves M., Yeo S., Morrison G., Carey D., Capra S., 2003. 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*, 27(7):797-802.

Baquet Z.C., Gorski J.A., Jones K.R., 2004. Early Striatal Dendrite Deficits followed by Neuron Loss with Advanced Age in the Absence of Anterograde Cortical Brain-Derived Neurotrophic Factor. *J Neurosci*, 24(17):4250-8.

Barnosky A., Hoddy K., Unterman T., Varady K., 2014. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings. *Transl Res*, 164(4):302-11.

Bass J. & Takahashi JS., 2010. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*, 330(6009):1349-54.

Bener A., Hamad A., Fares A., Al-Sayed H.M., Al-Suwaidi J., 2006. Is There Any Effect of Ramadan Fasting on Stroke Incidence? *Singapore Med J*, 47(5):404-8.

Beshyah S., Hassanein M., Ahmedani M., Shaikh S., Ba-Essa E., Megallaa M., Afandi B., Ibrahim F., Al-Muzaffar T., 2019. Diabetic hypoglycaemia during Ramadan fasting: A trans-national observational real-world study. *Diabetes Res Clin Pract*, 150:315-321.

Bhutani S., Klempel M., Berger R., Varady K., 2010. Improvements in Coronary Heart Disease Risk Indicators by Alternate-Day Fasting Involve Adipose Tissue Modulations. *Obesity (Silver Spring)*, 18(11):2152-9.

Bhutani S., Klempel M., Kroeger C., Trepanowski J., Varady K., 2013. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity (Silver Spring)*, 21(7):1370-9.

Blomain E., Dirhan D., Valentino M., Kim G., Waldman S., 2013. Mechanisms of Weight Regain following Weight Loss. *ISRN Obes*, 2013:210524.

Bloom W., Azar G., Clark J., MacKay J., 1965. Comparison of metabolic changes in fasting obese and lean patients. *Ann NY Acad Sci*, 131(1):623-31.

Boutant M., Kulkarni S., Joffraud M., Raymond F., Métairon S., Descombes P., Cantó C., 2016. SIRT1 Gain of Function Does Not Mimic or Enhance the Adaptations to Intermittent Fasting. *Cell Rep*, 14(9):2068-2075.

Bowen J., Brindal E., James-Martin G., Noakes M., 2018. Randomized Trial of a High Protein, Partial Meal Replacement Program with or without Alternate Day Fasting: Similar Effects on Weight Loss, Retention Status, Nutritional, Metabolic, and Behavioral Outcomes. *Nutrients*, 10(9):1145.

Brandhorst S., Choi I., Wei M., Cheng C., Sedrakyan S., Navarrete G., Dubeau L., Yap L., Park R., Vinciguerra M., Di Biase S., Mirzaei H., Mirisola M., Childress P., Ji L., Groshen S., Penna F., Odetti P., Perin L., Conti P., Ikeno Y., Kennedy B., Cohen P., Morgan T., Dorff T., Longo V., 2015. A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan. *Cell Metab*, 22(1):86-99.

Browning J., Baxter J., Satapati S., Burgess S., 2012. The effect of short-term fasting on liver and skeletal muscle lipid, glucose, and energy metabolism in healthy women and men. *J Lipid Res*, 53(3):577-586.

Bruce-Keller A., Umberger G., McFall R., Mattson M., 1999. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Ann Neurol*, 45(1):8-15.

Buxton O. & Marcelli E., 2010. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med*, 71(5):1027-36.

Byrne N., Sainsbury A., King N., Hills A., Wood R., 2018. Intermittent energy restriction improves weight loss efficiency in obese men: the MATADOR study. *Int J Obes (Lond)*, 42(2):129-138.

Cahill GF Jr., 1970. Starvation in man. *N Engl J Med*, 282(12):668-75.

Cai H., Qin Y., Shi Z., Chen J., Zeng M., Zhou W., Chen R., Chen Z., 2019. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol*, 19(1):219.

Carlson O., Martin B., Stote K., Golden E., Maudsley S., Najjar S., Ferrucci L., Ingram D., Longo D., Rumpler W., Baer D., Egan J., Mattson M., 2007. Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. *Metabolism*, 56(12):1729-34.

Carter S., Clifton P., Keogh J., 2016. Intermittent energy restriction in type 2 diabetes: A short discussion of medication management. *World J Diabetes*, 7(20):627-630.

Carter S., Clifton P., Keogh J., 2016. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 122:106-112.

Carter S., Clifton P., Keogh J., 2018. Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*, 1(3):e180756.

Casazza K., Brown A., Astrup A., Bertz F., Baum C., Brown M., Dawson J., Durant N., Dutton G., Fields D., Fontaine K., Heymsfield S., Levitsky D., Mehta T., Menachemi N., Newby P., Pate R., Raynor H., Rolls B., Sen B., Smith D., Thomas D., Wansink B., Allison D., 2015. Weighing the Evidence of Common Beliefs in Obesity Research. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 55(14):2014-53.

Caspi A., Houts R.M., Belsky D.W., Goldman-Mellor S.J., Harrington H., Israel S., Meier M.H., Ramrakha S., Shalev I., Poulton R., et al. 2013. The p Factor: One General Psychopathology Factor in the Structure of Psychiatric Disorders? *Clin Psychol Sci*, 2(2):119-137.

Catenacci V., Pan Z., Ostendorf D., Brannon S., Gozansky W., Mattson M., Martin B., MacLean P., Melanson E., Troy Donahoo W., 2016. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 24(9):1874-83.

Chaix A., Zarrinpar A., Miu P., Panda S., 2014. Time-Restricted Feeding Is a Preventative and Therapeutic Intervention against Diverse Nutritional Challenges. *Cell Metab*, 20(6):991-1005.

Challet E., 2013. Circadian clocks, food intake, and metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 119:105-35.

Chaston T., Dixon J., O'Brien P., 2007. Changes in fat-free mass during significant weight loss: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*, 31(5):743-50.

Cherif A., Meeusen R., Farooq A., Briki W., Fenneni M., Chamari K., Roelands B., 2017. Repeated Sprints in Fasted State Impair Reaction Time Performance. *J Am Coll Nutr*, 36(3):210-217.

Chiaravalloti N.D. & DeLuca J., 2008. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 7(12):1139-51.

Cho A., Moon J., Kim S., An K., Oh M., Jeon J., Jung D., Choi M., Lee J., 2019. Effects of alternate day fasting and exercise on cholesterol metabolism in overweight or obese adults: A pilot randomized controlled trial. *Metabolism*, 93:52-60.

Choi I., Piccio L., Childress P., Bollman B., Ghosh A., Brandhorst S., Suarez J., Michalsen A., Cross A., Morgan T., Wei M., Paul F., Bock M., Longo V., 2016. A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Rep*, 15(10):2136-2146.

Chow L., Manoogian E., Alvear A., Fleischer J., Thor H., Dietsche K., Wang Q., Hodges J., Esch N., Malaeb S., Harindhanavudhi T., Nair K., Panda S., Mashek D., 2020. Time-Restricted Eating Effects on Body Composition and Metabolic Measures in Humans who are Overweight: A Feasibility Study. *Obesity (Silver Spring)*, 28(5):860-869.

Chowdhury E., Richardson J., Holman G., Tsintzas K., Thompson D., Betts J., 2016. The causal role of breakfast in energy balance and health: a randomized controlled trial in obese adults. *Am J Clin Nutr*, 103(3):747-56.

Chowdhury E., Richardson J., Tsintzas K., Thompson D., Betts J., 2016. Effect of extended morning fasting upon ad libitum lunch intake and associated metabolic and hormonal responses in obese adults. *Int J Obes (Lond)*, 40(2):305-11.

Chumlea W.C., Siervogel R.M., Roche A.F., Mukherjee D., Webb P., 1982. Changes in adipocyte cellularity in children ten to 18 years of age. *Int J Obes*, 6(4):383-9.

Chung H., Chou W., Sears D., Patterson R., Webster N., Ellies L., 2016. Time-restricted feeding improves insulin resistance and hepatic steatosis in a mouse model of postmenopausal obesity. *Metabolism*, 65(12):1743-1754.

Cienfuegos S., Gabel K., Kalam F., Ezpeleta M., Wiseman E., Pavlou V., Lin S., Oliveira M., Varady K., 2020. Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metab*, 32(3):366-378.e3.

Cignarella F., Cantoni C., Ghezzi L., Salter A., Dorsett Y., Chen L., Phillips D., Weinstock G., Fontana L., Cross A., Zhou Y., Piccio L., 2018. Intermittent Fasting Confers Protection in CNS Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. *Cell Metab*, 27(6):1222-1235.e6.

Conley M., Le Fevre L., Haywood C., Proietto J., 2018. Is two days of intermittent energy restriction per week a feasible weight loss approach in obese males? A randomised pilot study. *Nutr Diet*, 75(1):65-72.

Contestabile A., Ciani E., Contestabile A., 2004. Dietary restriction differentially protects from neurodegeneration in animal models of excitotoxicity. *Brain Res*, 1002(1-2):162-6.

Corley B., Carroll R., Hall R., Weatherall M., Parry-Strong A., Krebs J., 2018. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabet Med*, 35(5):588-594.

Coutinho S., Halset E., Gåsbakk S., Rehfeld J., Kulseng B., Truby H., Martins C., 2018. Compensatory mechanisms activated with intermittent energy restriction: A randomized control trial. *Clin Nutr*, 37(3):815-823.

Crispim C., Waterhouse J., Dâmaso A., Zimberg I., Padilha H., Oyama L., Tufik S., de Mello M., 2011. Hormonal appetite control is altered by shift work: a preliminary study. *Metabolism*, 60(12):1726-35.

Cunnane S., Courchesne-Loyer A., St-Pierre V., Vandenberghe C., Pierotti T., Fortier M., Croteau E., Castellano C., 2016. Can ketones compensate for deteriorating brain glucose uptake during aging? Implications for the risk and treatment of Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci*, 1367(1):12-20.

Cunnane S., Nugent S., Roy M., Courchesne-Loyer A., Croteau E., Tremblay S., Castellano A., Pifferi F., Bocti C., Paquet N., et al. 2011. Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition*, 27(1):3-20.

Dansinger M.L., Gleason J.A., Griffith J.L., Selker H.P., Schaefer E.J., 2005. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*, 293(1):43-53.

Dardano A., Penno G., Del Prato S., Miccoli R., 2014. Optimal therapy of type 2 diabetes: a controversial challenge. *Aging (Albany NY)*, 6(3):187-206.

Davis L., Pauly J., Readnower R., Rho J., Sullivan P., 2008. Fasting is neuroprotective following traumatic brain injury. *J Neurosci Res*, 86(8):1812-22.

de Cabo R. & Mattson M., 2019. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med*, 381(26):2541-2551.

de Oliveira Maranhão Pureza I., da Silva Junior A., Silva Praxedes D., Lessa Vasconcelos L., de Lima Macena M., Vieira de Melo I., de Menezes Toledo Florêncio T., Bueno N., 2021. Effects of time-restricted feeding on body weight, body composition and vital signs in low-income women with obesity: A 12-month randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 40(3):759-766.

Di Francesco A., Di Germanio C., Bernier M., de Cabo R., 2018. A time to fast. *Science*, 362(6416):770-775.

Deurenberg P. & Deurenberg-Yap M., 2001. Differences in body-composition assumptions across ethnic groups: practical consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 4(5):377-83.

Dhurandhar E., Dawson J., Alcorn A., Larsen L., Thomas E., Cardel M., Bourland A., Astrup A., St-Onge M., Hill J., Apovian C., Shikany J., Allison D., 2014. The effectiveness of breakfast recommendations on weight loss: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 100(2):507-13.

Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M.A., 1999. Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view. *Trends Neurosci*, 22(9):391-7.

Domaszewski P., Konieczny M., Pakosz P., Bączkiewicz D., Sadowska-Krępa E., 2020. Effect of a Six-Week Intermittent Fasting Intervention Program on the Composition of the Human Body in Women over 60 Years of Age. *Int J Environ Res Public Health*, 17(11):4138.

Dong T., Sandesara P., Dhindsa D., Mehta A., Arneson L., Dollar A., Taub P., Sperling L., 2020. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *Am J Med*, 133(8):901-907.

Dashti H., Al-Zaid N., Mathew T., Al-Mousawi M., Talib H., Asfar S., Behbahani A., 2006. Long Term Effects of Ketogenic Diet in Obese Subjects with High Cholesterol Level. *Mol Cell Biochem*, 286(1-2):1-9.

Doniger G., Simon E., Zivotofsky A., 2006. Comprehensive computerized assessment of cognitive sequelae of a complete 12-16 hour fast. *Behav Neurosci*, 120(4):804-16.

Duncan J.S., Sander J.W., Sisodiya S.M. Walker M.C., 2006. Adult epilepsy. *Lancet*, 367(9516):1087-1100.

Eckel-Mahan KL., Patel VR., de Mateo S., Orozco-Solis R., Ceglia NJ., et al. 2013. Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge. *Cell*, 155(7):1464-78.

Egger M., Smith G., Schneider M., Minder C., 1997. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315(7109):629-34.

Ekmekcioglu C. & Touitou Y., 2011. Chronobiological aspects of food intake and metabolism and their relevance on energy balance and weight regulation. *Obes Rev*, 12(1):14-25.

Ellis K.J., 2001. Selected Body Composition Methods Can Be Used in Field Studies. *J Nutr*, 131(5):1589S-95S.

Eltzschig H.K. & Eckle T., 2011. Ischemia and reperfusion-from mechanism to translation. *Nat Med*, 17(11):1391-401.

Eshghinia S. & Mohammadzadeh F., 2013. The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women. *J Diabetes Metab Disord*, 12(1):4.

Faris MA., Kacimi S., Al-Kurd R., Fararjeh M., Bustanji Y., Mohammad M., Salem M., 2012. Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. *Nutr Res*, 32(12):947-55.

Feigin V.L., Nichols E., Alam T., Bannick M.S., Beghi E., Blake N., Culpepper W.J., Dorsey E.R., Elbaz A., Ellenbogen R.G., et al. 2019. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 18(5):459–480.

Finlayson G., Blundell J., Varady K., Hopkins M., Gibbons C., Turicchi J., et al. 2020. Matched weight loss through intermittent or continuous energy restriction does not lead to compensatory increases in appetite and eating behavior in a randomized controlled trial in women with overweight and obesity. *J Nutr*, 150:623–33.

Fisher F. & Maratos-Flier E., 2016. Understanding the Physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol*, 78(1):223-41.

Ford E., Li C., Wheaton A., Chapman D., Perry G., Croft J., 2014. Sleep duration and body mass index and waist circumference among U.S. adults. *Obesity (Silver Spring)*, 22(2):598-607.

Frape D., Williams N., Scriven A., Palmer C., O'Sullivan K., Fletcher R., 1997. Diurnal trends in responses of blood plasma concentrations of glucose, insulin, and C-peptide following high- and low-fat meals and their relation to fat metabolism in healthy middle-aged volunteers. *Br J Nutr*, 77(4):523-35.

Fraser G. & Shavlik D., 2001. Ten Years of Life. *Arch Intern Med*, 161(13):1645-52.

Freedman L., Commins J., Moler J., Arab L., Baer D., Kipnis V., Midthune D., Moshfegh A., Neuhouser M., Prentice R., Schatzkin A., Spiegelman D., Subar A., Tinker L., Willett W., 2014. Pooled Results From 5 Validation Studies of Dietary Self-Report Instruments Using Recovery Biomarkers for Energy and Protein Intake. *Am J Epidemiol*, 180(2):172-88.

Froy O. & Miskin R., 2010. Effect of feeding regimens on circadian rhythms: Implications for aging and longevity. *Aging (Albany NY)*, 2(1):7-27.

Gabel K., Hoddy K., Haggerty N., Song J., Kroeger C., Trepanowski J., Panda S., Varady K., 2018. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Healthy Aging*, 4(4): 345–353.

Gabel K., Kroeger C., Trepanowski J., Hoddy K., Cienfuegos S., Kalam F., Varady K., 2019. Differential Effects of Alternate-Day Fasting Versus Daily Calorie Restriction on Insulin Resistance. *Obesity (Silver Spring)*, 27(9):1443-1450.

Gallicchio L. & Kalesan B., 2009. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res*, 18(2):148-58.

Gälman C., Lundåsen T., Kharitononkov A., Bina H., Eriksson M., Hafström I., Dahlin M., Åmark P., Angelin B., Rudling M., 2008. The Circulating Metabolic Regulator FGF21 Is Induced by Prolonged Fasting and PPAR α Activation in Man. *Cell Metab*, 8(2):169-74.

Gamble K., Berry R., Frank S., Young M., 2014. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol*, 10(8):466-75.

Ganesan K., Habboush Y., Sultan S., 2018. Intermittent Fasting: The Choice for a Healthier Lifestyle. *Cureus*, 10(7):e2947.

Garrow J.S., 1986. Quetelet index as indicator of obesity. *Lancet*, 1(8491):1219.

Garrow J.S., 1988. Obesity and related diseases. London: Churchill Livingstone, pp.1-16.

Gasmi M., Sellami M., Denham J., Padulo J., Kuvacic G., Selmi W., Khalifa R., 2018. Time-restricted feeding influences immune responses without compromising muscle performance in older men. *Nutrition*, 51-52:29-37.

Gibas K.J., 2017. The starving brain: Overfed meets undernourished in the pathology of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD). *Neurochem Int*, 110:57-68.

Gibbs M., Harrington D., Starkey S., Williams P., Hampton S., 2014. Diurnal postprandial responses to low and high glycaemic index mixed meals. *Clin Nutr*, 33(5):889-94.

Gibson C.L., Murphy A.N., Murphy S.P., 2012. Stroke outcome in the ketogenic state—A systematic review of the animal data. *J Neurochem*, 123 Suppl 2(0 2):52-7.

Gill S. & Panda S., 2015. A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell Metab*, 22(5):789-98.

Gotthardt J., Verpeut J., Yeomans B., Yang J., Yasrebi A., Roepke T., Bello N., 2015. 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*, 157(2):679-691.

Grandner M., Hale L., Moore M., Patel N., 2010. Mortality associated with short sleep duration: The evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep Med Rev*, 14(3):191-203.

Grundy A., Richardson H., Burstyn I., Lohrisch C., SenGupta S., Lai A., Lee D., Spinelli J., Aronson K., 2013. Increased risk of breast cancer associated with long-term shift work in Canada. *Occup Environ Med*, 70(12):831-8.

Guyatt G., Oxman A., Vist G., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., Schünemann H., 2008. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 336(7650):924-6.

Halagappa V., Guo Z., Pearson M., Matsuoka Y., Cutler R., LaFerla F., Mattson M., 2007. Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 26(1):212-20.

Halberg N., Henriksen M., Söderhamn N., Stallknecht B., Ploug T., Schjerling P., Dela F., 2005. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol* (1985), 99(6):2128-36.

Harder-Lauridsen N., Rosenberg A., Benatti F., Damm J., Thomsen C., Mortensen E., Pedersen B., Krogh-Madsen R., 2017. 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*, 37:92-103.

Hartman A., Rubenstein J., Kossoff E., 2013. Intermittent fasting: A “new” historical strategy for controlling seizures? *Epilepsy Res*, 104(3):275-9.

Harvie M., Pegington M., Mattson M., Frystyk J., Dillon B., Evans G., Cuzick J., Jebb S., Martin B., Cutler R., Son T., Maudsley S., Carlson O., Egan J., Flyvbjerg A., Howell A., 2011. 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)*, 35(5):714-27.

Harvie M., Wright C., Pegington M., McMullan D., Mitchell E., Martin B., Cutler R., Evans G., Whiteside S., Maudsley S., Camandola S., Wang R., Carlson O., Egan J., Mattson M., Howell A., 2013. 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*, 110(8):1534-47.

Harvie M. & Howell T., 2016. Could Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Reduce Rates of Cancer in Obese, Overweight, and Normal-Weight Subjects? A Summary of Evidence. *Adv Nutr*, 7(4):690-705.

Harvie M., Sims A., Pegington M., Spence K., Mitchell A., Vaughan A., Allwood J., Xu Y., Rattray N., Goodacre R., Evans D., Mitchell E., McMullen D., Clarke R., Howell A., 2016. Intermittent energy restriction induces changes in breast gene expression and systemic metabolism. *Breast Cancer Res*, 18(1):57.

Harvie M. & Howell A. 2017. 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)*, 7(1):4.

Hatori M., Vollmers C., Zarrinpar A., DiTacchio L., Bushong E., Gill S., Leblanc M., Chaix A., Joens M., Fitzpatrick J., Ellisman M., Panda S., 2012. Time-Restricted Feeding without Reducing Caloric Intake Prevents Metabolic Diseases in Mice Fed a High-Fat Diet. *Cell Metab*, 15(6):848-60.

Headland M., Clifton P., Carter S., Keogh J., 2016. Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intermittent Energy Restriction Trials Lasting a Minimum of 6 Months. *Nutrients*, 8(6):354.

Heilbronn L., Civitarese A., Bogacka I., Smith S., Hulver M., Ravussin E., 2005. Glucose Tolerance and Skeletal Muscle Gene Expression in Response to Alternate Day Fasting. *Obes Res*, 13(3):574-81.

Heilbronn L., Smith S., Martin C., Anton S., Ravussin E., 2005. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr*, 81(1):69-73.

Hellenic Statistical Authority, 2020. Press Release Health Survey: 2019. [online] Available at: <https://www.statistics.gr> [Accessed 18 December 2020].

Herieka M. & Erridge C., 2014. High-fat meal induced postprandial inflammation. *Mol Nutr Food Res*, 58(1):136-46.

Heymsfield S., Gonzalez M., Shen W., Redman L., Thomas D., 2014. Weight loss composition is one-fourth fat-free mass: a critical review and critique of this widely cited rule. *Obes Rev*, 15(4):310-21.

Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A., editors. 2019. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons.

Hozo S., Djulbegovic B., Hozo I., 2005. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*, 5:13.

Hill J., Schlundt D., Sbrocco T., Sharp T., Pope-Cordle J., Stetson B., Kaler M., Heim C., 1989. Evaluation of an alternating-calorie diet with and without exercise in the treatment of obesity. *Am J Clin Nutr*, 50(2):248-54.

Hirsh S., Pons M., Joyal S., Swick A., 2019. Avoiding holiday seasonal weight gain with nutrient-supported intermittent energy restriction: a pilot study. *J Nutr Sci*, 8:e11.

Hoddy K., Kroeger C., Trepanowski J., Barnosky A., Bhutani S., Varady K., 2014. Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*, 22(12):2524-31.

Hoddy K., Kroeger C., Trepanowski J., Barnosky A., Bhutani S., Varady K., 2015. Safety of Alternate Day Fasting and Effect on Disordered Eating Behaviors. *Nutr J*, 14:44.

Hoddy K., Gibbons C., Kroeger C., Trepanowski J., Barnosky A., Bhutani S., Gabel K., Finlayson G., Varady K., 2016. Changes in hunger and fullness in relation to gut peptides before and after 8 weeks of alternate day fasting. *Clin Nutr*, 35(6):1380-1385.

Horne B., May H., Anderson J., Kfoury A., Bailey B., McClure B., Renlund D., Lappé D., Carlquist J., Fisher P., Pearson R., Bair T., Adams T., Muhlestein J., 2008. Usefulness of Routine Periodic Fasting to Lower Risk of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Am J Cardiol*, 102(7):814-819.

Horne B., Muhlestein J., May H., Carlquist J., Lappé D., Bair T., Anderson J., 2012. Relation of Routine, Periodic Fasting to Risk of Diabetes Mellitus, and Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Am J Cardiol*, 109(11):1558-62.

Horne B., Muhlestein J., Lappé D., May H., Carlquist J., Galenko O., Brunisholz K., Anderson J., 2013. Randomized cross-over trial of short-term water-only fasting: Metabolic and cardiovascular consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 23(11):1050-7.

Howells D., Porritt M., Wong J., Batchelor P., Kalnins R., Hughes A., Donnan G., 2000. Reduced BDNF mRNA Expression in the Parkinson's Disease Substantia Nigra. *Exp Neurol*, 166(1):127-35.

Hursting S., DiGiovanni J., Dannenberg A., Azrad M., LeRoith D., Demark-Wahnefried W., Kakarala M., Brodie A., Berger N., 2012. Obesity, Energy Balance, and Cancer: New Opportunities for Prevention. *Cancer Prev Res (Phila)*, 5(11):1260-72.

Hutchison A., Liu B., Wood R., Vincent A., Thompson C., O'Callaghan N., Wittert G., Heilbronn L., 2019. Effects of Intermittent Versus Continuous Energy Intakes on Insulin Sensitivity and Metabolic Risk in Women with Overweight. *Obesity (Silver Spring)*, 27(1):50-58.

Imai S. & Guarente L., 2016. It takes two to tango: NAD⁺ and sirtuins in aging/longevity control. *NPJ Aging Mech Dis*, 2:16017.

Jaganathan R., Ravindran R., Dhanasekaran S., 2018. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Can J Diabetes*, 42(4):446-456.e1.

Johnson J., Summer W., Cutler R., Martin B., Hyun D., Dixit V., Pearson M., Nassar M., Tellejohan R., Maudsley S., Carlson O., John S., Laub D., Mattson M., 2007. 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*, 42(5):665-74.

Jornayvaz F., Jurczak M., Lee H., Birkenfeld A., Frederick D., Zhang D., Zhang X., Samuel V., Shulman G., 2010. A high-fat, ketogenic diet causes hepatic insulin resistance in mice, despite increasing energy expenditure and preventing weight gain. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 299(5):E808-15.

Joslin P., Bell R., Swoap S., 2016. Obese mice on a high-fat alternate-day fasting regimen lose weight and improve glucose tolerance. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 101(5):1036-1045.

Kelley D., Wing R., Buonocore C., Sturis J., Polonsky K., Fitzsimmons M., 1993. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 77(5):1287-93.

Kelly C., 2007. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am J Clin Nutr*, 86(4):1254-5.

Kelly C.J., Colgan SP., Frank DN., 2012. Of microbes and meals: the health consequences of dietary endotoxemia. *Nutr Clin Pract*, 27(2):215-25.

Keogh J., Pedersen E., Petersen K., Clifton P., 2014. Effects of intermittent compared to continuous energy restriction on short-term weight loss and long-term weight loss maintenance. *Clin Obes*, 4(3):150-6.

Kirk E., Reeds D., Finck B., Mayurranjan M., Patterson B., Klein S., 2009. Dietary Fat and Carbohydrates Differentially Alter Insulin Sensitivity During Caloric Restriction. *Gastroenterology*, 136(5):1552-60.

Klempel M., Kroeger C., Bhutani S., Trepanowski J., Varady K., 2012. Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. *Nutr J*, 11:98.

Klempel M., Kroeger C., Norkeviciute E., Goslawski M., Phillips S., Varady K., 2013. Benefit of a low-fat over high-fat diet on vascular health during alternate day fasting. *Nutr Diabetes*, 3(5):e71.

Knopp R., Magee M., Raisys V., Benedetti T., Bonet B., 1991. Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women. *J Am Coll Nutr*, 10(6):649-67.

Kul S., Savaş E., Öztürk Z., Karadağ G., 2014. Does Ramadan Fasting Alter Body Weight and Blood Lipids and Fasting Blood Glucose in a Healthy Population? A Meta-analysis. *J Relig Health*, 53(3):929-42.

Laugerette F., Alligier M., Bastard J., Draï J., Chanséaume E., Lambert-Porcheron S., Laville M., Morio B., Vidal H., Michalski M., 2014. Overfeeding increases postprandial endotoxemia in men: Inflammatory outcome may depend on LPS transporters LBP and sCD14. *Mol Nutr Food Res*, 58(7):1513-8.

LeCheminant J., Christenson E., Bailey B., Tucker L., 2013. Restricting night-time eating reduces daily energy intake in healthy young men: a short-term cross-over study. *Br J Nutr*, 110(11):2108-13.

Lee H., 2001. Physiological Functions of Cyclic ADP-Ribose and NAADP as Calcium Messengers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 41(1):317-45.

Legroux L. & Arbour N., 2015. Multiple Sclerosis and T Lymphocytes: An Entangled Story. *J Neuroimmune Pharmacol*, 10(4):528-46.

Levine M., Suarez J., Brandhorst S., Balasubramanian P., Cheng C., Madia F., Fontana L., Mirisola M., Guevara-Aguirre J., Wan J., Passarino G., Kennedy B., Wei M., Cohen P., Crimmins E., Longo V., 2014. 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*, 19(3):407-17.

Li C., Sadraie B., Steckhan N., Kessler C., Stange R., Jeitler M., Michalsen A., 2017. Effects of A One-week Fasting Therapy in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome – A Randomized Controlled Explorative Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 125(9):618-624.

Lim E., Hollingsworth K., Aribisala B., Chen M., Mathers J., Taylor R., 2011. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*, 54(10):2506-14.

Longo V. & Panda S., 2016. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab*, 23(6):1048-1059.

Lowe D., Wu N., Rohdin-Bibby L., Moore A., Kelly N., Liu Y., Philip E., Vittinghoff E., Heymsfield S., Olgin J., Shepherd J., Weiss E., 2020. Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity. *JAMA Intern Med*, 180(11):1491-1499.

Malinowski B., Zalewska K., Węsierska A., Sokołowska M., Socha M., Liczner G., Pawlak-Osińska K., Wiciński M., 2019. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders—An Overview. *Nutrients*, 11(3):673.

Martens C., Rossman M., Mazzo M., Jankowski L., Nagy E., Denman B., Richey J., Johnson S., Ziemba B., Wang Y., Peterson C., Chonchol M., Seals D., 2020. Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults. *GeroScience*, 42(2):667-686.

Maswood N., Young J., Tilmont E., Zhang Z., Gash D., Gerhardt G., Grondin R., Roth G., Mattison J., Lane M., Carson R., Cohen R., Mouton P., Quigley C., Mattison, M., Ingram D., 2004. 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*, 101(52):18171-6.

Mattson M., Moehl K., Ghena N., Schmaedick M., Cheng A., 2018. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci*, 19(2):63-80.

McInnes M.D.F., Moher D., Thombs B.D., McGrath T.A., Bossuyt P.M., Clifford T., et al. 2018. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA statement. *JAMA*, 319(4):388-396.

Meier-Ruge W., Bertoni-Freddari C., Iwangoff P., 1994. Changes in Brain Glucose Metabolism as a Key to the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Gerontology*, 40(5):246-52.

Merry B., 2004. Oxidative stress and mitochondrial function with aging - the effects of calorie restriction. *Aging Cell*, 3(1):7-12.

Miller M., Williamson J., Gerstein H., Byington R., Cushman W., Ginsberg H., Ambrosius W., Lovato L., Applegate W., 2014. Effects of Randomization to Intensive Glucose Control on Adverse Events, Cardiovascular Disease, and Mortality in Older Versus Younger Adults in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*, 37(3):634-43.

Mindikoglu A., Abdulsada M., Jain A., Choi J., Jalal P., Devaraj S., Mezzari M., Petrosino J., Opekun A., Jung S., 2020. Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anticancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system and cognitive function in healthy subjects. *J Proteomics*, 217:103645.

Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D., 2009. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*, 6(7):e1000097.

Moller L., Stodkilde-Jorgensen H., Jensen F., Jorgensen J., 2008. Fasting in healthy subjects is associated with intrahepatic accumulation of lipids as assessed by ¹H-magnetic resonance spectroscopy. *Clin Sci (Lond)*, 114(8):547-52.

Moreira A., Texeira T., Ferreira A., do Carmo Gouveia Peluzio M., de Cássia Gonçalves Alfenas R., 2012. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr*, 108(5):801-9.

Morgan L., Hampton S., Gibbs M., Arendt J., 2003. Circadian Aspects of Postprandial Metabolism. *Chronobiol Int*, 20(5):795-808.

Moro T., Tinsley G., Bianco A., Marcolin G., Pacelli Q., Battaglia G., Palma A., Gentil P., Neri M., Paoli A., 2016. 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*, 14(1):290.

Mosley M. & Spencer M., 2013. *The FastDiet: Lose Weight, Stay Healthy, and Live Longer with the Simple Secret of Intermittent Fasting*. New York: Atria Paperback.

Nematy M., Alinezhad-Namaghi M., Rashed M., Mozhdehifard M., Sajjadi S., Akhlaghi S., Sabery M., Mohajeri S., Shalaey N., Moohebaty M., Norouzy A., 2012. Effects of Ramadan fasting on cardiovascular risk factors: a prospective observational study. *Nutr J*, 11:69.

Newman J. & Verdin E., 2017. β -Hydroxybutyrate: A Signaling Metabolite. *Annu Rev Nutr*, 37(1):51-76.

Ooi T., Meramat A., Rajab N., Shahar S., Ismail I., Azam A., Sharif R., 2020. Intermittent Fasting Enhanced the Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment by Inducing Biochemical and Metabolic changes: A 3-Year Progressive Study. *Nutrients*, 12(9):2644.

Panda S., Hogenesch J., Kay S., 2002. Circadian rhythms from flies to human. *Nature*, 417(6886):329-35.

Panda S., 2016. Circadian physiology of metabolism. *Science*, 354(6315):1008-1015.

Panizza C., Lim U., Yonemori K., Cassel K., Wilkens L., Harvie M., Maskarinec G., Delp E., Lampe J., Shepherd J., Le Marchand L., Boushey C., 2019. Effects of Intermittent Energy Restriction Combined with a Mediterranean Diet on Reducing Visceral Adiposity: A Randomized Active Comparator Pilot Study. *Nutrients*, 11(6):1386.

Park J., Miller M., Rhyne J., Wang Z., Hazen S., 2019. Differential effect of short-term popular diets on TMAO and other cardio-metabolic risk markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 29(5):513-517.

Parvaresh A., Razavi R., Abbasi B., Yaghoobloo K., Hassanzadeh A., Mohammadifard N., Safavi S., Hadi A., Clark C., 2019. Modified alternate-day fasting vs. calorie restriction in the treatment of patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Complement Ther Med*, 47:102187.

Patel S. & Hu F., 2008. Short Sleep Duration and Weight Gain: A Systematic Review. *Obesity (Silver Spring)*, 16(3):643-53.

Patel S., Alvarez-Guaita A., Melvin A., Rimmington D., Dattilo A., Miedzybrodzka E., Cimino I., Maurin A., Roberts G., Meek C., Virtue S., Sparks L., Parsons S., Redman L., Bray G., Liou A., Woods R., Parry S., Jeppesen P., Kolnes A., Harding H., Ron D., Vidal-Puig A., Reimann F., Gribble F., Hulston C., Farooqi I., Fafournoux P., Smith S., Jensen J., Breen D., Wu Z., Zhang B., Coll A., Savage D., O'Rahilly S., 2019. GDF15 Provides an Endocrine Signal of Nutritional Stress in Mice and Humans. *Cell Metab*, 29(3):707-718.e8.

Patterson R. & Sears D., 2017. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr*, 37:371-393.

Pinto A., Bordoli C., Buckner L., Kim C., Kaplan P., Del Arenal I., Jeffcock E., Hall W., 2020. Intermittent energy restriction is comparable to continuous energy restriction for cardiometabolic health in adults with central obesity: A randomized controlled trial; the Met-IER study. *Clin Nutr*, 39(6):1753-1763.

Polonsky K., Given B., Van Cauter E., 1988. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest*, 81(2):442-8.

Prentice A.M. & Jebb S.A., 2001. Beyond body mass index. *Obes Rev*, 2(3):141-7.

Prins M.L., Lee S.M., Fujima L.S., Hovda D.A., 2004. Increased cerebral uptake and oxidation of exogenous betaHB improves ATP following traumatic brain injury in adult rats. *J Neurochem*, 90(3):666-72.

Pull, Charles B., Pull CB., 2004. Binge eating disorder. *Curr Opin Psychiatry*, 17:43–48.

Pureza I., Melo I., Macena M., Praxedes D., Vasconcelos L., Silva-Júnior A., Florêncio T., Bueno N., 2020. Acute effects of time-restricted feeding in low-income women with obesity placed on hypoenergetic diets: Randomized trial. *Nutrition*, 77:110796.

Rahman M., Muhammad S., Khan M., Chen H., Ridder D., Müller-Fielitz H., Pokorná B., Vollbrandt T., Stölting I., Nadrowitz R., Okun J., Offermanns S., Schwaninger M., 2014. The β -hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat Commun*, 5:3944.

Raine C.S. & WU E., 1993. Multiple Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 52(3):199-204.

Reger M., Henderson S., Hale C., Cholerton B., Baker L., Watson G., Hyde K., Chapman D., Craft S., 2004. Effects of β -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol Aging*, 25(3):311-4.

Renahan A., Tyson M., Egger M., Heller R., Zwahlen M., 2008. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 371(9612):569-78.

Ridaura V., Faith J., Rey F., Cheng J., Duncan A., Kau A., Griffin N., Lombard V., Henrissat B., Bain J., Muehlbauer M., Ilkayeva O., Semenkovich C., Funai K., Hayashi D., Lyle B., Martini M., Ursell L., Clemente J., Van Treuren W., Walters W., Knight R., Newgard C., Heath A., Gordon J., 2013. Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice. *Science*, 341(6150):1241214.

Robbins T.W. & Cools R., 2014. Cognitive deficits in Parkinson's disease: A cognitive neuroscience perspective. *Mov Disord*, 29(5):597-607.

Roberge M., Messier C., Staines W., Plamondon H., 2008. Food restriction induces long-lasting recovery of spatial memory deficits following global ischemia in delayed matching and non-matching-to-sample radial arm maze tasks. *Neuroscience*, 156(1):11-29.

Rothschild J., Hoddy K., Jambazian P., Varady K., 2014. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. *Nutr Rev*, 72(5):308-18.

Saad A., Dalla Man C., Nandy D., Levine J., Bharucha A., Rizza R., Basu R., Carter R., Cobelli C., Kudva Y., Basu A., 2012. Diurnal Pattern to Insulin Secretion and Insulin Action in Healthy Individuals. *Diabetes*, 61(11):2691-700.

Sadeghirad B., Motaghipisheh S., Kolahehdooz F., Zahedi M., Haghdooost A., 2014. Islamic fasting and weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*, 17(2):396-406.

Salgin B., Marcovecchio M., Humphreys S., Hill N., Chassin L., Lunn D., Hovorka R., Dunger D., 2009. Effects of prolonged fasting and sustained lipolysis on insulin secretion and insulin sensitivity in normal subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296(3):E454-61.

Sanders S. & Moore J., 1992. Gastrointestinal chronopharmacology: Physiology, pharmacology and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*, 54(1):1-15.

Sandesara P.B. & Sperling L.S., 2018. Caloric Restriction as a Therapeutic Approach to Heart Failure: Can Less Be More in (Mice) and Men? *Circ Heart Fail*, 11(3):e004930.

Savvidis C. & Koutsilieris M., 2012. Circadian Rhythm Disruption in Cancer Biology. *Mol Med*, 18(1):1249-60.

Scheer F., Hilton M., Mantzoros C., Shea S., 2009. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106(11):4453-8.

Schiavo-Cardozo D., Lima M., Pareja J., Geloneze B., 2013. Appetite-regulating hormones from the upper gut: disrupted control of xenin and ghrelin in night workers. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 79(6):807-11.

Schübel R., Nattenmüller J., Sookthai D., Nonnenmacher T., Graf M., Riedl L., Schlett C., von Stackelberg O., Johnson T., Nabers D., Kirsten R., Kratz M., Kauczor H., Ulrich C., Kaaks R., Kühn T., 2018. Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 108(5):933-945.

Seimon R., Roekenes J., Zibellini J., Zhu B., Gibson A., Hills A., Wood R., King N., Byrne N., Sainsbury A., 2015. Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. *Mol Cell Endocrinol*, 418 Pt 2:153-72.

Sensi S., Pace Palitti V., Guagnano MT., 1993. Chronobiology in endocrinology. *Ann Ist Super Sanita*, 29(4):613-31.

Shen J., Obin M., Zhao L., 2013. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*, 34(1):39-58.

Shen R., Wang B., Giribaldi M., Ayres J., Thomas J., Montminy M., 2016. Neuronal energy-sensing pathway promotes energy balance by modulating disease tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 113(23):E3307-14.

Skrha J., Kunesová M., Hilgertová J., Weiserová H., Krízová J., Kotrlíková E., 2005. Short-term very low calorie diet reduces oxidative stress in obese type 2 diabetic patients. *Physiol Res*, 54(1):33-9.

Sodagam L., Lewinska A., Wnuk M., Rattan S., 2017. Chronic exposure to rapamycin and episodic serum starvation modulate ageing of human fibroblasts in vitro. *Biogerontology*, 18(5):841-854.

Soenen S., Martens E., Hochstenbach-Waelen A., Lemmens S., Westerterp-Plantenga M., 2013. 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*, 143(5):591-6.

Soriguer Escofet F., Esteva de Antonio I., Tinahones F., Pareja A., 1996. Adipose tissue fatty acids and size and number of fat cells from birth to 9 years of age—A cross-sectional study in 96 boys. *Metabolism*, 45(11):1395-401.

Spiegel K., Knutson K., Leproult R., Tasali E., Cauter E., 2005. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol (1985)*, 99(5):2008-19.

Stekovic S., Hofer S., Tripolt N., Aon M., Royer P., Pein L., Stadler J., Pendl T., Prietl B., Url J., Schroeder S., Tadic J., Eisenberg T., Magnes C., Stumpe M., Zuegner E., Bordag N., Riedl R., Schmidt A., Kolesnik E., Verheyen N., Springer A., Madl T., Sinner F., de Cabo R., Kroemer G., Obermayer-Pietsch B., Dengjel J., Sourij H., Pieber T., Madeo F., 2019. Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. *Cell Metab*, 30(3):462-476.e6.

Stevens R., Blask D., Brainard G., Hansen J., Lockley S., Provencio I., Rea M., Reinlib L., 2007. Meeting Report: The Role of Environmental Lighting and Circadian Disruption in Cancer and Other Diseases. *Environ Health Perspect*, 115(9):1357-62.

Stevens R.G. & Rea M.S., 2001. Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. *Cancer Causes Control*, 12(3):279-87.

Stewart J., Mitchell J., Kalant N., 1989. The effects of life-long food restriction on spatial memory in young and aged Fischer 344 rats measured in the eight-arm radial and the Morris water mazes. *Neurobiol Aging*, 10(6):669-75.

Stockman M., Thomas D., Burke J., Apovian C., 2018. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep*, 7(2):172-185.

Stote K., Baer D., Spears K., Paul D., Harris G., Rumpler W., Strycula P., Najjar S., Ferrucci L., Ingram D., Longo D., Mattson M., 2007. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am J Clin Nutr*, 85(4):981-8.

Straif K., Baan R., Grosse Y., Secretan B., Ghissassi F., Bouvard V., Altieri A., Benbrahim-Tallaa L., Cogliano V., 2007. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol*, 8(12):1065-6.

Stratton M., Tinsley G., Alesi M., Hester G., Olmos A., Serafini P., Modjeski A., Mangine G., King K., Savage S., Webb A., VanDusseldorp T., 2020. Four Weeks of Time-Restricted Feeding Combined with Resistance Training Does Not Differentially Influence Measures of Body Composition, Muscle Performance, Resting Energy Expenditure, and Blood Biomarkers. *Nutrients*, 12(4):1126.

Sundfør T., Svendsen M., Tonstad S., 2018. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 28(7):698-706.

Sutton E., Beyl R., Early K., Cefalu W., Ravussin E., Peterson C., 2018. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab*, 27(6):1212-1221.e3.

Taylor R., 2013. Banting Memorial Lecture 2012: Reversing the twin cycles of Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 30(3):267-75.

Teng N., Shahar S., Manaf Z., Das S., Taha C., Ngah W., 2011. Efficacy of fasting calorie restriction on quality of life among aging men. *Physiol Behav*, 104(5):1059-64.

Teng N., Shahar S., Rajab N., Manaf Z., Johari M., Ngah W., 2013. Improvement of metabolic parameters in healthy older adult men following a fasting calorie restriction intervention. *Aging Male*, 16(4):177-83.

Thaiss C., Zeevi D., Levy M., Zilberman-Schapira G., Suez J., Tengeler A., Abramson L., Katz M., Korem T., Zmora N., Kuperman Y., Biton I., Gilad S., Harmelin A., Shapiro H., Halpern Z., Segal E., Elinav E., 2014. Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes Metabolic Homeostasis. *Cell*, 159(3):514-29.

Tian H., Aziz A., Png W., Wahid M., Yeo D., Constance Png A., 2011. Effects of Fasting During Ramadan Month on Cognitive Function in Muslim Athletes. *Asian J Sports Med*, 2(3):145-53.

Tilg H. & Kaser A., 2011. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*, 121(6):2126-32.

Tinsley G. & La Bounty P., 2015. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*, 73(10):661-74.

Tinsley G., Forsse J., Butler N., Paoli A., Bane A., La Bounty P., Morgan G., Grandjean P., 2017. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *Eur J Sport Sci*, 17(2):200-207.

Tinsley G., Moore M., Graybeal A., Paoli A., Kim Y., Gonzales J., Harry J., VanDusseldorp T., Kennedy D., Cruz M., 2019. Time-restricted feeding plus resistance training in active females: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 110(3):628-640.

Trepanowski J., Kroeger C., Barnosky A., Klempel M., Bhutani S., Hoddy K., Gabel K., Freels S., Rigdon J., Rood J., Ravussin E., Varady K., 2017. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss,

Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults. *JAMA Intern Med*, 177(7):930-938.

Trepanowski J., Kroeger C., Barnosky A., Klempel M., Bhutani S., Hoddy K., Rood J., Ravussin E., Varady K., 2018. Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Clin Nutr*, 37(6 Pt A):1871-1878.

Turnbaugh P., Ley R., Mahowald M., Magrini V., Mardis E., Gordon J., 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122):1027-31.

Tysnes O.B. & Storstein A., 2017. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 124(8):901-905.

Uusitupa M., Laakso M., Sarlund H., Majander H., Takala J., Penttilä I., 1990. 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*, 51(5):768-73.

Varady K. & Hellerstein M., 2007. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *Am J Clin Nutr*, 86(1):7-13.

Varady K., Roohk D., Hellerstein M., 2007. Dose effects of modified alternate-day fasting regimens on in vivo cell proliferation and plasma insulin-like growth factor-1 in mice. *J Appl Physiol (1985)*, 103(2):547-51.

Varady K., Roohk D., Loe Y., McEvoy-Hein B., Hellerstein M., 2007. Effects of modified alternate-day fasting regimens on adipocyte size, triglyceride metabolism, and plasma adiponectin levels in mice. *J Lipid Res*, 48(10):2212-9.

Varady K., Roohk D., McEvoy-Hein B., Gaylinn B., Thorner M., Hellerstein M., 2008. Modified alternate-day fasting regimens reduce cell proliferation rates to a similar extent as daily calorie restriction in mice. *FASEB J*, 22(6):2090-6.

Varady K., Bhutani S., Church E., Klempel M., 2009. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr*, 90(5):1138-43.

Varady K., Hudak C., Hellerstein M., 2009. Modified alternate-day fasting and cardioprotection: relation to adipose tissue dynamics and dietary fat intake. *Metabolism*, 58(6):803-11.

Varady K., 2011. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss? *Obes Rev*, 12(7):e593-601.

Varady K., Bhutani S., Klempel M., Kroeger C., 2011. Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults. *Lipids Health Dis*, 10:119.

Varady K., Bhutani S., Klempel M., Kroeger C., Trepanowski J., Haus J., Hoddy K., Calvo Y., 2013. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J*, 12(1):146.

Varady K., Dam V., Klempel M., Horne M., Cruz R., Kroeger C., Santosa S., 2015. Effects of weight loss via high fat vs. low fat alternate day fasting diets on free fatty acid profiles. *Sci Rep*, 5:7561.

Vocks S., Tuschen-Caffier B., Pietrowsky R., Rustenbach S., Kersting A., Herpertz S., 2010. Meta-analysis of the effectiveness of psychological and pharmacological treatments for binge eating disorder. *Int J Eat Disord*, 43(3):205-17.

Wabitsch M., 2000. The acquisition of obesity: insights from cellular and genetic research. *Proc Nutr Soc*, 59(2):325-30.

Wegman M., Guo M., Bennion D., Shankar M., Chrzanowski S., Goldberg L., Xu J., Williams T., Lu X., Hsu S., Anton S., Leeuwenburgh C., Brantly M., 2015. Practicality of Intermittent Fasting in Humans and its Effect on Oxidative Stress and Genes Related to Aging and Metabolism. *Rejuvenation Res*, 18(2):162-72.

Wei M., Brandhorst S., Shelehchi M., Mirzaei H., Cheng C., Budniak J., Groshen S., Mack W., Guen E., Di Biase S., Cohen P., Morgan T., Dorff T., Hong K., Michalsen A., Laviano A., Longo V., 2017. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med*, 9(377):eaai8700.

Williams K., Mullen M., Kelley D., Wing R., 1998. The Effect of Short Periods of Caloric Restriction on Weight Loss and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 21(1):2-8.

Wing R., Blair E., Marcus M., Epstein L., Harvey J., 1994. 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*, 97(4):354-62.

Wing RR. & Phelan S., 2005. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr*, 82(1 Suppl):222S-225S.

Wirth MD., Burch J., Shivappa N., Steck SE., Hurley TG., et al. 2014. Dietary inflammatory index scores differ by shift work status: NHANES 2005 to 2010. *J Occup Environ Med*, 56(2):145-8.

World Health Organization, 1998. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO.

World Health Organization, 2018. Obesity and Overweight – Fact Sheet. [online] Available at: <http://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (12.11.2018) [Accessed 16 February 2018].

Xu Z. & Knight R., 2015. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr*, 113 Suppl(Suppl 0):S1-5.

Yamaguchi M., Uemura H., Katsuura-Kamano S., Nakamoto M., Hiyoshi M., et al. 2013. Relationship of dietary factors and habits with sleep–wake regularity. *Asia Pac J Clin Nutr*, 22(3):457-65.

Yang F., Liu C., Liu X., Pan X., Li X., Tian L., Sun J., Yang S., Zhao R., An N., Yang X., Gao Y., Xing Y., 2021. Effect of Epidemic Intermittent Fasting on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Nutr*, 8:669325.

Yang W., Cao M., Mao X., Wei X., Li X., Chen G., Zhang J., Wang Z., Shi J., Huang H., Yao X., Liu C., 2016. Alternate-day fasting protects the livers of mice against high-fat diet–induced inflammation associated with the suppression of Toll-like receptor 4/nuclear factor κ B signaling. *Nutr Res*, 36(6):586-93.

Yeoh EC., Zainudin SB., Loh WN., Chua CL., Fun S., Subramaniam T., Sum CF., Lim SC., 2015. Fasting during Ramadan and associated changes in glycaemia, caloric intake and body composition with gender differences in Singapore. *Ann Acad Med Singap*, 44(6):202-6.

Yin J., Han P., Tang Z., Liu Q., Shi J., 2015. Sirtuin 3 Mediates Neuroprotection of Ketones against Ischemic Stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 35(11):1783-9.

Youssef F., Ramchandani J., Manswell S., McRae A., 2008. Adult-onset calorie restriction attenuates kainic acid excitotoxicity in the rat hippocampal slice. *Neurosci Lett*, 431(2):118-22.

Yuen A. & Sander J., 2014. Rationale for using intermittent calorie restriction as a dietary treatment for drug resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, 33:110-4.

Zarrinpar A., Chaix A., Yooseph S., Panda S., 2014. Diet and Feeding Pattern Affect the Diurnal Dynamics of the Gut Microbiome. *Cell Metab*, 20(6):1006-17.

Zgaljardic D., Borod J., Foldi N., Mattis P., 2003. A Review of the Cognitive and Behavioral Sequelae of Parkinson's Disease: Relationship to Frontostriatal Circuitry. *Cogn Behav Neurol*, 16(4):193-210.

Zhang J., Zhan Z., Li X., Xing A., Jiang C., Chen Y., Shi W., An L., 2017. Intermittent Fasting Protects against Alzheimer's Disease Possible through Restoring Aquaporin-4 Polarity. *Front Mol Neurosci*, 10:395.

Zhou Z., Jia X., Sun M., Zhu Y., Qiao C., Zhang B., Zhao L., Yang Q., Cui C., Chen X., Shen Y., 2019. Neuroprotection of Fasting Mimicking Diet on MPTP-Induced Parkinson's Disease Mice via Gut Microbiota and Metabolites. *Neurotherapeutics*, 16(3):741-760.

Zhu S., Wang Z., Heshka S., Heo M., Faith M., Heymsfield S., 2002. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr*, 76(4):743-9.

Ziaee V., Razaei M., Ahmadinejad Z., et al. 2006. The changes of metabolic profile and weight during Ramadan fasting. *Singapore Med J*, 47(5):409-14.

Zuo L., He F., Tinsley G., Pannell B., Ward E., Arciero P., 2016. Comparison of High-Protein, Intermittent Fasting Low-Calorie Diet and Heart Healthy Diet for Vascular Health of the Obese. *Front Physiol*, 7:350.

Ζαμπέλας Α., 2011. Κλινική διαιτολογία και διατροφή με στοιχεία παθολογίας. Λευκωσία: Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης.

Μπρίνια Μ.Ε., Σπίνος Θ., Σπίνου Μ., Μητσοπούλου Δ., Κολιάκη Χ., Κατσιλάμπρος, Ν., 2018. Επιδράσεις της διαλείπουσας δίαιτας στη μεταβολική, στην καρδιαγγειακή και στη γενικότερη υγεία. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 35(1):57-73.