

Luka Petravič¹, Ana Rojs², Lidija Križančič Bombek³, Jurij Dolensek⁴

Prekinitveni post – moder ali zgolj moderen?

Intermittent Fasting – Wise or a Whim?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prekinitveni post, srčno-žilne bolezni, sladkorna bolezen tipa 2, prehrana, hipertenzija, kognicija, mikrobiota

Prekinitveni post je način prehranjevanja, katerega začetki segajo že tisočletja v preteklost. Za mnoga zdravstvena stanja, ki ne le otežujejo vsakdanjika posameznika, temveč predstavljajo tudi veliko javnozdravstveno težavo, se poleg farmakološkega zdravljenja v zadnjih letih raziskuje tudi druge vrste manj invazivnih ukrepov, ki bi pripomogle k zdravljenju. Stradanje predstavlja poceni in učinkovit ukrep za izboljšanje mnogih bolezenskih stanj, kot so povišan krvni tlak in druga srčno-žilna obolenja, sladkorna bolezen, s stresom povezana psihopatologija in druge. Poznamo več režimov prekinitvenega posta, ki so manj (enodnevni) ali bolj (večdnevni) skrajni. Nedvomno je z leti vedno več dokazov o pozitivnih učinkih prekinitvenega posta tako na celični kot na tkivni ravni, vendar v veliko primerih mehanizmi prekinitvenega posta niso v celoti pojasnjeni. V veliko škodo razumevanju učinkov prekinitvenega posta predvsem v splošni populaciji pa so številni nepreverjeni podatki, ki v marsikaterem pogledu bralca zavajajo ali pa so celo napačni v celoti. Slednje je bila glavna spodbuda za na znanstvenih dokazih podprt pregled učinkov prekinitvenega posta v slovenskem jeziku, ki bo razumljiv tudi ljudem, ki nimajo potrebnega predznanja. V prispevku so opisani različni tipi prekinitvenega posta, vpliv posta na različne organske sisteme in vpliv prekinitvenega posta pri različnih bolezenskih stanjih.

ABSTRACT

KEY WORDS: intermittent fasting, cardiovascular diseases, diabetes mellitus type 2, food consumption, hypertension, cognition, microbiota

The beginnings of intermittent fasting reach thousands of years ago. Many health conditions that not only complicate an individual's daily life but also pose a major public health problem are addressed with pharmacological interventions; in addition to that, other types of less invasive interventions that would aid treatment have also been explored in recent years. Fasting presents an economical and efficient intervention for the improvement of many pathological states, including, but not limited to, hypertension and

¹ Luka Petravič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

² Ana Rojs, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

³ Doc. dr. Lidija Križančič Bombek, univ. dipl. biol., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

⁴ Doc. dr. Jurij Dolensek, univ. dipl. biol., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; Fakulteta za naravoslovje in matematiko, Univerza v Mariboru, Koroška cesta 160, 2000 Maribor; jurij.dolensek@um.si

other cardiovascular diseases, diabetes, stress related psychopathology, etc. There are many regimes of intermittent fasting, which are more (multiday) or less (one day) radical. In recent years, a lot of evidence has accumulated about the positive effect of intermittent fasting. This has been done at the basic research level (cells and tissues), even though many intermittent fasting mechanisms are yet to be completely uncovered. A lot of damage has been done, especially to the general population, due to misinformation that are completely wrong and not in the readers' best interest. This has been the greatest motivation for this review of intermittent fasting in the Slovenian language. Its aim is to be understandable to people who want to know more but lack advanced education to properly review the literature themselves. We present different styles of intermittent fasting, their effects on individual organs, and potential use of intermittent fasting in disease.

UVOD

Prekinitveni post (PP) (angl. *intermittent fasting*) je vzorec prehranjevanja, kjer se izmenjujeta obdobji posta in hranjenja, kar telesu omogoča, da za vir energije občasno uporablja energijo iz lastnih zalog (1, 2). Ker dosedanje raziskave na tem področju niso primerljive med seboj, vključuje ta pregled literature pojasnitev različnih režimov PP. PP je v večini primerov povezan z omejevanjem vnosa kalorij, ki v telesu sproži zapleteno zaporedje dogodkov, od sprožitve celičnega stresnega odgovora do izboljšanja avtofagije, preoblikovanja apoptoze in spremembe hormonskega ravnovesja (slika 1) (3).

Mehanizmi delovanja PP in omejevanja kalorij niso popolnoma znani. Raziskave na živalih kažejo, da so posledice izboljšanje zdravja, podaljšanje življenjske dobe in zmanjšanje obolevnosti. Daljša obdobja režimov zdravijo in preprečujejo bolezni, povezane s prekomerno telesno maso, hkrati pa podaljšajo mediano in najvišjo življenjsko dobo tako nižjih vrst, kot so glive in črvi, kakor tudi višje razvitih živali, kot so ribe, podgane, miši in primati (4–6). Učinki so vidni tudi pri ljudeh, saj najstarejše podatke o blagodejnih vplivih PP poznamo že dolgo, ker je PP sestavni del mnogih verstev (7). Pri zdravih osebah se po 30 dneh

Slika 1. Povzetek posledic prekinitvenega posta (PP). LDL – lipoprotein majhne gostote (angl. *low density lipoprotein*), HOMA-IR – ocena homeostaze glukoze v telesu (angl. *homeostatic model assessment of insulin resistance*), BDNF – iz možganov izvirajoči nevrotrofični dejavnik (angl. *brain-derived neurotrophic factor*), Akt – Akt serinska/teoninska kinaza, AMPK – z adenzin-5'-monofosfatom aktivirana beljakovinska kinaza (angl. *5' adenosine monophosphate-activated protein kinase*), IL-17 – interleukin 17, CREB – vezavna beljakovina odzivnega elementa na ciklični adenzin-5'-monofosfat (angl. *cyclic 5' adenosine monophosphate response element-binding protein*), Egr-1 – odzivna beljakovina zgodnje rasti 1 (angl. *early growth response protein 1*), IGF-1 – inzulinu podobni rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*), mTOR – tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*), GABA – γ -aminomaslena kislina (angl. *gamma-aminobutyric acid*), PPAR- α – protivnetni agonist proliferacije peroksisomov α (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor α*), Fasn – sintaza maščobnih kislin (angl. *fatty acid synthase*), PPAR- γ – protivnetni agonist proliferacije peroksisomov γ (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor γ*), SOD1 – superoksidna dismutaza 1 (angl. *superoxide dismutase 1*), SIRT1 – sirutin 1, SIRT4 – sirutin 4, CaMKII – od Ca^{2+} /kalmulolina odvisna beljakovinska kinaza 2 (angl. *Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II*), FOXO1 – beljakovina zaporedja *forkhead box 1* (angl. *forkhead box protein 1*), FOXO3 – beljakovina zaporedja *forkhead box 3* (angl. *forkhead box protein 3*), PGC-1 α – s peroksisomskim proliferatorjem aktivirani receptorski gama koaktivator 1 α (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α*), CLOCK – angl. *clock circadian regulator*, BMAL1 – angl. *brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1*, PDX1 – beljakovina zaporedja *homeobox* trebušne slinavke in dvanaajstnika 1 (angl. *pancreatic and duodenal homeobox 1*). ► (str. 309)



prehranjevanja s PP spremeni vzorec serumskih beljakovin (8). Pozitivne učinke na telo ima tudi dolgoročno omejitev vnosa kalorij, kar nam posredno dokazuje raziskava ljudi v mestu Okinawa na Japonskem, kjer živi štiri- do petkrat več prebivalcev, starih nad 100 let (50/100.000 prebivalcev), kot kjerkoli drugje na svetu (9). Raziskovalci so pokazali pozitivno soodvisnost med njihovim dolgim življenjem in zmanjšanim vnosom kalorij (10). Pojejo veliko zelenjave, soje, srednje veliko količino rib, malo mesa in mleka, srednjo količino alkohola; hrana vsebuje veliko omega-3 maščob, nasičenih maščob in ogljikove hidrate z nizkim glikemičnim indeksom (10).

Spremembe življenjskega sloga in načinov prehranjevanja so za mnoge posameznike zelo zahtevne, zato je veliko raziskav usmerjenih v proučevanje prehranskih dopolnil, ki bi posamezniku omogočila nespremenjen življenjski slog in hkrati imela na telo podobne pozitivne lastnosti kot PP ali omejevanje energijskega vnosa. Število raziskav na to temo hitro narašča, saj so zelo zanimive za farmacevtsko industrijo, hkrati pa naredijo pozitivne učinke prehranskih ukrepov dostopnejše vsakemu posamezniku (11).

REŽIMI PREKINITVENIH POSTOV

Režimi PP so načini prehranjevanja, ki vključujejo obdobja zavestnega posta. V teh

obdobjih se omeji energijski vnos ali pa se v telo sploh ne vnaša energije. V tem času se odsvetuje uživanje hrane in pitje sokov, dovoljeno je pitje vode in zeliščnih čajev, brez dodatkov, kot so mleko, sladkor in umetna sladila (12). Večina avtorjev v režimih PP dovoljuje uživanje kofeina (v kavi) in teina (v čaju), kljub temu da obe snovi vplivata na presnovo. Nekatere raziskave so pokazale, da kofein in tein povečata občutljivost na inzulin, nižata vrednosti glukoze na tešče, upočasnita naraščanje glukoze po obroku zaradi upočasnjenega privzema glukoze v črevesju in povečata oksidacijo prostih maščobnih kislin (13). Po drugi strani pa nekatere raziskave nakazujejo nasproten učinek, da kofein ne vpliva na presnovo in ne spreminja hitrosti prebave in privzema živil, bogatih z ogljikovimi hidrati (14). Tako ne preseneča, da ni enotnega mnenja o učinkih uživanja kave, in glede na pomanjkanje znanstveno potrjenih učinkov na presnovo nekateri avtorji priporočajo izogibanje kavi in pravemu čaju v času posta (15). Kljub temu da se vadba pogosto priporoča skupaj s PP, ni prepričljive znanstvene potrditve o vzajemnem učinku vadbe in PP. Le nekaj raziskav na živalih je dokazalo, da izvajanje visokointenzivne vadbe in PP hkrati zmanjša telesno maso in izboljša glukozno toleranco, bolj kot vadba in PP ločeno, vendar vpliv na presnovo ni v celoti pojasnjen (16).

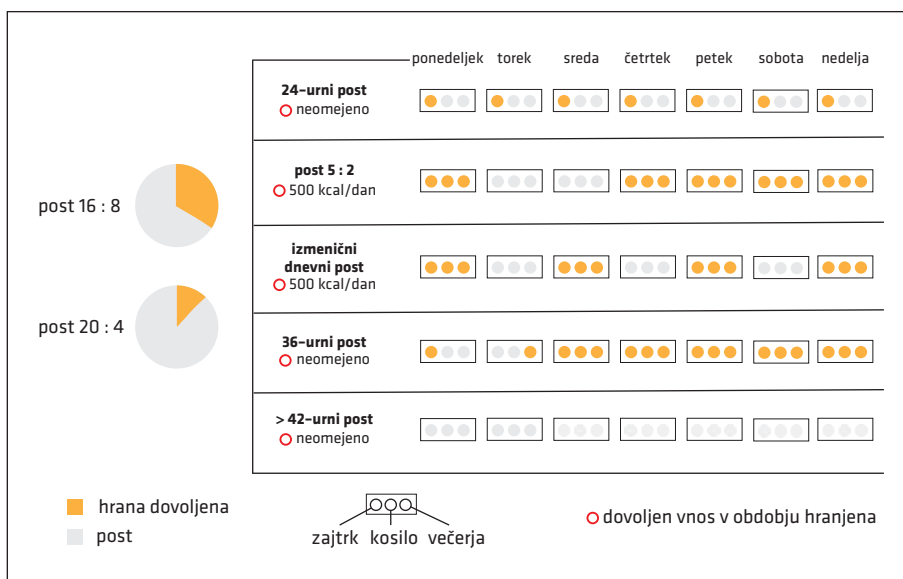
Tabela 1. Najpogostejši režimi izvajanja prekinitvenega posta (PP).

| | Ime režima | Povzetek načina prehrane |
|-----------------------|-----------------------|--|
| Krajši post (< 24 ur) | post 16 : 8 | post 16 ur, energijski vnos dovoljen 8 ur v dnevno |
| | post 20 : 4 | post 20 ur, energijski vnos dovoljen 4 ure v dnevno |
| Daljši post (≥ 24 ur) | 24-urni post | post 24 ur (od kosila do kosila ali od večerje do večerje) |
| | post 5 : 2 | na dva zaporedna ali naključno izbrana dneva v tednu velja energijska omejitev 500 kalorij na dan, pet dni na teden brez energijske omejitve, čas prehranjevanja ni pomemben |
| | izmenični dnevni post | omejitev energijskega vnosa na 500 kalorij na dan, vsak drugi dan v tednu |
| | 36-urni post | post 36 ur (od večerje do zajtrka jutrišnjem) |
| | podaljšani post | post, ki je daljši od 42 ur |

Tabela 1 in slika 2 povzemata najpogostejše režime krajših in daljših PP. Več ljudi upošteva krajše poste. V režimu posta 16 : 8 obdobje hranjenja omejimo na osem ur dnevno (17). V primerjavi z drugimi režimi je obdobje hranjenja relativno dolgo in ne predvideva omejitve kaloričnega vnosa v intervalu dovoljenega vnosa hrane, kar pomaga pri vztrajanju. Režim 20 : 4, imenovan tudi prehrana bojevnikov, omeji dnevno hranjenje na interval štirih ur, v katerih ni omejitve kalorijskega vnosa. Režim je razmeroma skrajšen zaradi relativno kratkega časovnega obdobja hranjenja (18).

Režimi z dolgotrajnejšim postom so učinkovitejši od tistih s kratkotrajnim, vendar pa je vztrajanje pri njih manjše zaradi skupno manjše količine zaužitih kalorij. 24-urni post vključuje popolno omejitev energijskega vnosa za 24 ur, navadno po obroku, naslednji vnos hrane je isti obrok naslednji dan. Ker v tem režimu zaužijemo vsaj

en obrok dnevno, je režim primeren tudi za bolnike, ki jemljejo zdravila, ki jih ne smejo jemati na prazen želodec (npr. metformin, aspirin). 24-urni post je v primerjavi z drugimi dolgotrajnimi posti lažje načrtovati, saj ni potrebe po vodenju pregleda nad obroki. Izvajanje 24-urnega posta se povprečno izvaja trikrat na teden, nekateri pa ga izvajajo tudi do petkrat na teden (19). Pri režimu 5 : 2 dva dni na teden omejimo energijski vnos na 500 kalorij na dan, ki jih lahko poljubno razporedimo med obroke (2, 20). Pri izmeničnem dnevnem postu (IDP) (angl. *alternate day fasting*) dnevni interval brez energijskega vnosa nastopi vsak drugi dan. V dnevih hranjenja ni omejitev kalorijskega vnosa, kar omogoča, da lahko pri postu ljudje vztrajajo dlje. Od vseh režimov ima ravno ta največ znanstvene podlage, kar je tudi ena izmed njegovih glavnih prednosti (20–23). Režim 36-urnega posta zahteva neprekinjen dan in pol brez zaužite hrane



Slika 2. Najpogostejši režimi izvajanja prekinitvenega posta (PP). Leva stran shematsko opisuje krajše poste (režima 16 : 8 in 20 : 4). Oranžna barva v sivem krogu opisuje interval dovoljenega kaloričnega vnosa. Na desni so naštetih daljši posti (režimi 24-urni post, post 5 : 2, izmenični dnevni post (IDP), 36-urni post in posti, ki trajajo več kot 42 ur). Shematsko so prikazani dnevi v tednu, kjer so v vsakem dnevu označeni trije obroki, vsak s svojim krogom. Če je krog obarvan oranžno, je hranjenje dovoljeno, če pa je obarvan sivo, obrok spustimo in se v tem obdobju postimo.

in je bolj zahteven kot ostali do sedaj opisani režimi. Post, ki traja več kot 42 ur (podaljšan post), je priporočljivo uvesti postopoma preko režima 16 : 8 in 36-urnega režima (2, 24). Ni raziskav, ki bi neposredno primerjale režime in podale, koliko dni posta tedensko je najbolj učinkovitih, kar predstavlja velik primanjkljaj v literaturi in razumevanju učinkov PP (25).

Režimi PP naj se uvajajo postopoma (tabela 2) (26). Režim 16 : 8 lahko uvajamo postopoma tako, da začnemo z razmerjem 14 : 10 (14 ur posta in 10 ur hranjenja) do pet dni na teden, nato v štirih mesecih stopnjujemo število ur in dni posta (26). Režim 5 : 2 lahko uvajamo tako, da v prvem mesecu omejimo vnos kalorij na 1.000 kalorij v enem dnevu tedna. Omejevanje v času štirih mesecev stopnjujemo do želenega cilja

in upoštevamo, da se že po štirih tednih stradanja občutek lakote zmanjša (26).

PREKINITVENI POST IN IZGUBA TELESNE MASE

Skupna vsem režimom je izguba telesne mase (tabela 3). Izgube pri režimih 16 : 8 in 20 : 4 so po 4–12 tednih znašale do 3, največ 4 % telesne mase (27–30). Z daljšanjem trajanja posta se delež izgubljenega telesne mase večja. Pri IDP in postu 5 : 2 so preiskovanci v 8–12 tednih izgubili 5–6 % telesne mase, pri daljših ukrepah (od pol leta do enega leta) pa celo do približno 7–8 % (21, 22, 31–36). Plato v izgubi telesne mase lahko pripišemo predvsem temu, da preiskovanci niso tako dosledno upoštevali režimov kot na začetku (37). Primerjavo izgube telesne mase pri različnih režimih

Tabela 2. Primer časovnega stopnjevanja prekinitvenega posta (PP) pri režimu 16 : 8 in 5 : 2 za začetnike (26).

| Čas | Režim 16 : 8 | Režim 5 : 2 |
|----------------|--|------------------------------|
| Mesec 1 | 10 ur hranjenja/14 ur posta, 5 dni/teden | 1.000 kalorij, 1 dan/teden |
| Mesec 2 | 8 ur hranjenja/16 ur posta, 5 dni/teden | 1.000 kalorij, 2 dneva/teden |
| Mesec 3 | 6 ur hranjenja/18 ur posta, 5 dni/teden | 750 kalorij, 2 dneva/teden |
| Mesec 4 (cilj) | 6 ur hranjenja/18 ur posta, 7 dni/teden | 500 kalorij 2 dneva/teden |

Tabela 3. Povprečna izguba telesne mase pri režimih prekinitvenega posta (PP) (21, 22, 27–29, 31–36). TM – izgubljena telesna masa, MD – morbidno debeli, SB2 – sladkorna bolezen tipa 2, ITM – indeks telesne mase.

| Režim | TM (%) | Trajanje posta (tedni) | Populacija |
|------------------|--------|------------------------|----------------|
| 16 : 8 | 2,2 | 4 | MD, nad 65 let |
| | 3,2 | 12 | MD |
| | 3,9 | 12 | MD, SB2 |
| 20 : 4 | 3,2 | 8 | MD |
| Izmenjujoči post | 5,2 | 12 | ITM 20–30 |
| | 5,8 | 8 | MD |
| | 6,5 | 12 | MD |
| 5 : 2 | 5,9 | 12 | MD, SB2 |
| | 6,8 | 52 | MD, SB2 |
| | 6,4 | 12 | MD |
| | 8,4 | 26 | MD |

otežuje neprimerljivost trajanj posta v raziskavah (38, 39).

UČINEK PREKINITVENEGA POSTA NA SRČNO-ŽILNI SISTEM

Srčno-žilnemu sistemu in preprečevanju njegovih najpogostejših kroničnih bolezni je posvečen velik del pozornosti moderne medicine. S PP lahko zmanjšamo dejavnike tveganja in izboljšamo življenje bolnikov, ki bi brez spremembe življenjskega sloga zboleli za srčno-žilnimi boleznimi. Pozitivne učinke so izmerili tudi pri zdravih ljudeh po večletnem režimu PP, npr. po IDP ali po postu iz verskih razlogov (26, 40, 41). Pri ljudeh z normalno telesno maso je PP znižal vrednosti sistoličnega in diastoličnega arterijskega tlaka, znižal koncentraciji lipoproteinov nizke gostote (angl. *low density lipoproteins*, LDL) in celokupnega holesterola, občutljivost na inzulin pa se je bistveno izboljšala, kar manjša verjetnost za nastanek srčno-žilnih bolezni in sladkorne bolezni (4, 40, 42–44). V raziskavi CALERIE-2 (Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy Phase 2) so ugotovili znižanje sistoličnega tlaka za 8 ± 3 mmHg, diastoličnega tlaka za 6 ± 2 mmHg, celokupnega holesterola za $13,5 \pm 5,3$ mg/dl, znižanje LDL za $12,9 \pm 4,4$ mg/dl, namesto merjenja serumske glukoze pa so izračunali oceno homeostaze glukoze v telesu (angl. *homeostatic model assessment of insulin resistance*, HOMA-IR), ki se je zmanjšala za $0,46 \pm 0,15$ (43). Živalski modeli srčne okvare so nam dali vpogled v mehanizme, ki bi razložili pozitivne zaščitne učinke PP na srčno-žilni sistem. Do danes je odkritih več takšnih mehanizmov oz. molekularnih poti, kot npr. manjšanje oksidativnega stresa, izboljšanje endotelijskega delovanja, povečan priliv holinergičnih živčnih celic (živčne celice z acetilholinskim živčnim prenašalcem) in aktivacija iz možganov izvirojočega nevrotrofičnega dejavnika (angl. *brain-derived-neurotrophic factor*, BDNF), ki

razložijo nižanje arterijskega tlaka in manjšo verjetnost nastajanja ateroskleroze po PP (26, 40, 45). Verjetno pa pri zaščitnih učinkih na srčno-žilni sistem sodelujejo tudi prebavni hormoni: PP zvišuje plazemsko koncentracijo prebavnega hormona adiponektina, ki deluje zaščitno na srčno-žilni sistem preko aktivacije Akt serinsko/treoninsko kinazne (Akt) in z adenozin-5'-monofosfatom aktivirane beljakovinsko kinazne (angl. *5' adenosine monophosphate-activated protein kinase*, AMPK) signalne poti (45–47).

UČINEK PREKINITVNEGA POSTA NA ODZIV TELESA NA STRES

Pozitivni učinki PP na zdravje so posledica vsaj dveh mehanizmov. Zmanjšajo se oksidativne poškodbe in poveča se odpornost celic na stres (48). Celice na stres odgovorijo tako, da povečajo izražanje molekul, vključenih v antioksidativne obrambne mehanizme pri popravljanju DNA, nadzoru kakovosti beljakovin, biogenezi mitohondrijev in avtofagiji ter zmanjšajo izražanje vnetnih dejavnikov. Na ta način postanejo celične naloge učinkovitejše, celice pa odporne na širok nabor negativnih dejavnikov, ki so posledica presnovnega, oksidativnega, ionskega, travmatskega stresa in poškodbe beljakovin (26). PP izboljša odgovor organizma na stres preko povečanja aktivnosti BDNF, fibroblastnega rastnega dejavnika 2, hem oksigenaze 1 ter z glukozo uravnavane beljakovine 78 in mu ob ponovni izpostavljenosti pomaga pri hitrejšem ter učinkovitejšem spopadanju z njim (49). Izpostavljenost obdobjem PP omogoči razvoj dolgoročnih celičnih prilagoditev, ki izboljšajo odziv na ishemične okoliščine, ki poškodujejo beljakovine. PP sproži neuroendokrine celične odgovore in prilagoditve, za katere je značilna nizka raven aminokislin, glukoze in inzulina. Zaradi manjše aktivnosti signalne poti z inzulinu podobnim rastnim dejavnikom 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) in manjšanja ravni aminokislin pride do zaviranja

dejavnosti beljakovine, imenovane tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR), kar pa povzroči zaviranje tvorbe beljakovin in spodbudi avtofagijo. To celicam omogoča, da odstranijo lastne škodljive sestavine (26). Dodatno je stresna odpornost živčnih celic povečana z višanjem delovanja mitohondrijev, izdelovanjem nevrofličnega dejavnika, izdelavo antioksidativnih molekul in popravljanjem DNA (med drugim tudi zaviranjem s starostjo povzročene metilacije). Poveča se tudi zaviralno prenašanje γ -aminomaslene kisline (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA), ki preprečuje epileptične napade in ekscitotoksičnost (26).

UČINEK PREKINITVENEGA POSTA NA MIKROBIOTO

Številne raziskave potrjujejo vlogo črevesne mikrobiote v homeostazi telesa in le posredni dokazi nakazujejo, da se pozitivni učinki PP odražajo preko sprememb mikrobiote, vendar o mehanizmih vemo malo. Vemo, da mikrobiota neposredno vpliva na debelost, presaditev mikrobiote debelih posameznikov pri glodavcih povzroči debelost pri sicer zdravih posameznikih (50). Tako pri ljudeh kot pri glodavcih sestava mikrobiote, njeno delovanje in izdelava presnovkov ni vedno enaka, ampak se ciklično spreminja prek dneva (51). Te ciklične spremembe v sestavi mikrobiote imajo velik pomen, saj je s prehrano povzročena sladkorna bolezen v mišjem modelu sladkorne bolezni tipa 2 (SB2) zmanjšala razpon cikličnih nihanj mikrobiote (51). To dejstvo ne pojasni vzročno-posledičnega razmerja in ne pojasni, ali spremembe v mikrobioti poslabšajo SB2 in ali razvoj SB2 spremeni dinamiko mikrobiote. Raziskave pa so pokazale, da je PP pri miših vsaj delno povrnil ciklične spremembe v mikrobioti, verjetno zaradi povečanja raznolikosti ali ojačanja antioksidativnih presnovnih poti mikrobiote, kar potrjuje vlogo mikrobiote v uravnavanju hranil (51, 52).

Po 28 dneh prehranjevanja z načinom prehrane PP se je mikrobiota miši pomembno preoblikovala in izboljšali so se plazemski presnovki (serotonin, 3-indolepropionska kislina, prišlo je do porasta tavroursodeoksiholne žolčne kisline, ki zaščitno deluje na živčne celice) (53, 54). Povečala se tudi količina črevesnega mucina, številčnost peharnih celic in dolžina črevesnih resic, količina plazemskih peptidoglikanov pa se je zmanjšala (56). Zaradi spremembe v mikrobioti se poveča tudi tvorba ketonov in pospeši glutationska presnova, kar vodi v ojačanje antioksidativnih celičnih poti. To neposredno vpliva na sestavo limfocitov T v črevesni lamini propriji – povečalo se je število regulatornih in zmanjšalo število tistih, ki izločajo interleukin 17 (IL-17) (52).

Vključenost mikrobiote v spremembe zaradi PP je najverjetneje izjemno zapletena, najverjetneje gre za več različic povezav, ki se dopolnjujejo z ostalimi vplivi v telesu.

UČINEK PREKINITVENEGA POSTA NA KOGNICIJO

Raziskave na živalih so pokazale, da PP izboljša kognitivne sposobnosti na področjih prostorskega, asociativnega in delovnega spomina (26, 55). V kliničnih raziskavah na odraslih je omejitev energijskega vnosa izboljšala besedni spomin, pri tistih z blažjo kognitivno prizadetostjo pa je vodila tudi v izboljšanje izvršilnih sposobnosti in splošne kognicije (56, 57). Naključna klinična raziskava je pokazala, da dvoletni dnevni režim PP vodi v pomembno izboljšanje delovnega spomina (58). Nasprotno so kot neželeni učinek načinov prehranjevanja z omejevanjem energijskega vnosa nekatere raziskave poročale o zmanjšanju pozornosti in zbranosti (59, 60). Poslabšanja slednjih in drugih kognitivnih sposobnosti ter slabšanja razpoloženja raziskave niso pripisale zmanjšanemu vnosu kalorij, temveč povečanemu posvečanju pozornosti samim režimom (60, 61).

KLINIČNA UPORABA PREKINITVENEGA POSTA Depresija

Depresija ne predstavlja zgolj najpogostejše postavljene diagnoze med nevropsihiatričnimi motnjami, temveč spada tudi v sam vrh vseh ostalih bolezni in predstavlja velik dejavnik tveganja za samomor. Prav tako je to ena izmed motenj, ki posameznika močno onesposobi pri vsakodnevni zadolžitvah in izzivih, hkrati pa predstavlja veliko javnozdravstveno težavo. Kljub velikemu številu antidepresivov, ki so na voljo, njihova omejena učinkovitost poleg resnih neželenih učinkov ostaja težava, ki zahteva nadaljnje iskanje in preizkušanje dodatnih terapevtskih posredovanj, ki bi imela blagodejen učinek na zdravljenje depresije (61). Pozornost je treba usmeriti v prehrano posameznika. Obstajajo namreč skupne bolezenske molekularne poti, ki vodijo v depresijo in debelost, kar nakazuje na možno povezavo med geni, ki sodelujejo pri uravnavanju vnosa hrane in depresijo (62, 63). Tako pri depresiji kot pri debelosti so prisotna neravnovesja in nepravilnosti v delovanju živčnih prenašalcev, neuropeptidov, citokinov, receptorskih molekul in encimskih sistemov, kar ima za posledico nepravilno delovanje hipotalamus-hipofizno-suprarenalne osi (64–67). Huda depresija je povezana z okvarjenim delovanjem glukokortikoidnih receptorjev in znatnim povišanjem ravni kortizola ter posledično atrofijo živčnih celic in okvarjeno nevroogenezo. Normalna raven glukokortikoidov med drugim uravnava nevroogenezo in preživetje živčnih celic. Dolgotrajno povišane ravni teh hormonov povzročijo spremembe v morfologiji dendritov in sčasoma zavrejo izločanje iz možganov izvirajočega nevrotrofičnega dejavnika (angl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) ter nevroogenezo (58–72). V zadnjih letih je v porastu število raziskav, ki proučujejo hranila z antidepresivnimi učinki, pa tudi vpliv kalorične omejitve in

PP na zdravljenje depresije. S temi neinvazivnimi ukrepi lahko vplivamo na delovanje molekularnih mehanizmov, ki podpirajo delovanje in plastičnost živčnih celic, ter spodbudimo antidepresivne učinke (73–75). Med antidepresivne učinke, povzročene s kalorično omejitvijo, štejemo aktivacijo signalnih poti oreksina in vezavne beljakovine odzivnega elementa na ciklični adenozin-5'-monofosfat/iz možganov izvirajočega nevrotrofičnega dejavnika (angl. *cyclic 5' adenosine monophosphate response element-binding protein/brain-derived neurotrophic factor*, CREB/BDNF), sproščanje endorfinov in tvorbo ketonov (76). Post nenadno zviša raven oreksigenega gastrointestinalnega hormona acil-grelina, ki je ligand receptorja za pospeševalec izločanja rastnega hormona v hipokampusu, ta pa zviša raven nevrogenega prepisovalnega dejavnika odzivne beljakovine zgodnje rasti 1 (angl. *early growth response protein 1*, Egr-1) v dentatnih girusih in krepi nevroogenezo hipokampusa pri odraslih (77). Akutni post pri živalskih modelih povzroča antidepresivom podobne učinke, ki jih spremlja zvišanje ravni kateholaminov in glukokortikoidov (78). Da bi se zaščitili pred možnimi škodljivimi učinki teh hormonov, se aktivirajo možganski celični mehanizmi odpornosti proti stresu, ki spodbujajo nevroogenezo, tvorbo nevrotrofičnih dejavnikov in aktivirajo receptorje za živčne prenašalce (67). Kratkotrajni post pospeši tudi celično autofagijo, prav tako pa se poviša raven razpoložljivih živčnih prenašalcev triptofana in serotonina, za katera je znano, da imata ključno vlogo pri nastanku depresije (79). Občasni post povzroči porast BDNF, ki sodeluje v signalnih poteh, sproženih s strani antidepresivov (80). Kljub pozitivnim antidepresivnim učinkom, ki jih lahko dosežemo s PP, zgolj sprememba prehranjevalnega sloga ne more biti edina rešitev za osebo, ki trpi za hujšo obliko depresije. Kljub učinkovitosti prehranskih ukrepov pri živalskih modelih prevajanje in

uporaba teh ugotovitev pri osebah z duševnimi motnjami nista enostavna. Združevanje ustrezne psihiatrične obravnave in zdravljenja z antidepresivi z izbranimi prehranjevalnimi navadami ali režimi ima pozitivne učinke. Določene raziskave so celo pokazale, da post povzroča dodatne oz. sinergistične učinke skupaj z antidepresivi (61, 78).

Sladkorna bolezen tipa 2

Režimi PP so morebitno učinkoviti za preprečevanje SB2 pri bolnikih z visokim tveganjem za njen razvoj, saj zmanjšajo odpornost na inzulin (81). Povečanje občutljivosti na inzulin so pokazali pri režimu PP 16 : 8, kljub normalni celokupni energijski bilanci in nespremenjeni telesni masi (82). Podoben učinek so pokazali tudi pri režimu IDP, kjer se je glikemični nadzor izboljšal že po 5–18 dneh od začetka prehranjevalnega režima (83). Tako je tudi raziskava CALERIE-2 pokazala znižanje serumske koncentracije inzulina za 20–30 % (84). PP povzroči izboljšanje HOMA-IR, ki ovrednoti delovanje β -celic in odpornost tkiv na inzulin na podlagi osnovnih koncentracij glukoze in inzulina ali koncentracije C-peptida, za 23–27 % (81, 85).

PP na telo deluje preko različnih mehanizmov, ki v veliki meri še niso pojasnjeni in jih je treba raziskati. Na splošno je nakazanih kar nekaj značilnih poti, ki verjetno vsaka v nekem delu prispeva k izboljšavi SB2. V jetrih je vpliv na gen *PPAR- γ* (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor α*), ki sproži izražanje genov, ki uravnavajo presnovo maščobnih kislin. V miših so ugotovili spremembo genov, kot so *Fasn* (angl. *fatty acid synthase*), ki skrbi za presnovo maščobnih kislin, *PPAR- γ* (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor γ*), ki skrbi za β -oksidacijo, in *SOD1* (angl. *superoxide dismutase 1*), ki skrbi za antioksidantno dejavnost telesa. V mišicah se zavi-
ra mTOR, spodbudi avtofagija in poveča mitohondrijska biogeneza. Hkrati v poti sodelujejo tudi sirutin 1 (*SIRT1*) in sirutin 4 (*SIRT4*), od Ca^{2+} /kalmulina odvisna belja-

kovinska kinaza 2 (angl. *Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II*, CaMKII), CREB, beljakovina zaporedja *forkhead box 1* (angl. *forkhead box protein 1*, FOXO1), beljakovina zaporedja *forkhead box 3* (angl. *forkhead box protein 3*, FOXO3) in s peroksisomskim proliferatorjem aktivirani receptorski gama koaktivator 1 α (angl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α* , PGC-1 α) (49). Značilno pa je bila izpeljana tudi asociacijska raziskava po celotnem genomu (angl. *genome-wide association study*, GWA), ki je kot pomembna prepisovalna dejavnika pokazala uravnavalca cirkadiane ure (angl. *clock circadian regulator*, CLOCK) in možganski in mišični aril hidrokarbonatnemu receptorju podoben jedrni prenašalec 1 (angl. *brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1*, BMAL1), ki nadzirata cikliranje genov v β -celicah trebušne slinavke, pomembno vlogo pa naj bi imel tudi prepisovalni dejavnik beljakovina zaporedja *homeobox* trebušne slinavke in dvanajstnika 1 (angl. *pancreatic and duodenal homeobox 1*, PDX1) (86).

Izboljšanje občutljivosti na inzulin po režimih PP je bilo večje pri ljudeh, ki so s PP izgubili več telesne mase (87). Količina visceralnega maščevja se je znižala za $0,50 \pm 0,01$ kg, subkutanega za $1,9 \pm 0,2$ kg, intramuskularnega za $0,11 \pm 0,05$ % (44). Kljub nedvomnemu učinku na občutljivost na inzulin režimi PP ne nižajo plazemske koncentracije glukoze na tešče (88). Po drugi strani pa izboljšana glukozna toleranca ni povezana s hipoglikemijo oz. je tveganje za hipoglikemijo pri PP minimalno (89). Če povzamemo, je PP učinkovit protokol in učinkovita druga možnost ali dodatek farmakološkemu zdravljenju, vendar se kljub temu uporabljata premalo (83).

PREHRANSKA DOPOLNILA NAMESTO PREKINITVENE POSTA?

Mnogo posameznikov se namesto ustreznega omejevanja energijskega vnosa raje

posluhuje uživanja mimetikov omejitve kaloričnega vnosa, snovi s podobnim učinkom na izgubo telesne mase, kot jo ima PP (90). Nekateri mimetiki v celicah vplivajo na procese avtofagije, ki vključuje številne sprožitvene biokemijske poti in elemente (npr. beclin 1, fosfatazni in tenzinski homolog (angl. *phosphatase and tensin homolog*, PTEN), beljakovina 53 (angl. *protein 53*, p53)), ne da bi zares izvajali PP ali omejevali energijski vnos (91). Avtofagijo lahko sprožimo tudi z zaviralci acetiltransferaze, kot so spermidin (SPD), anakardična kislina, kurkumin in garcinol (92).

SPD je naravni poliamin, ki je v telesu pomemben za rast, proliferacijo, obnovitev in preprečevanje nekroze tkiv (90). Igra ključno vlogo v vzdrževanju in uravnavanju celične homeostaze, saj deluje protivnetno, antioksidativno, ojača presnovo mitohondrijev in delovanje dihal, izboljša proteostazo in šaperonsko aktivnost encimov (90). V telesu se v največji meri nahaja v jetrih, sledijo možgani in ledvice, vraniča, srce ter skeletne mišice (93). Prisoten je v različnih živilih (tabela 4) in nima

stranskih učinkov, tudi če ga vnašamo v telo kot prehranski dodatek (90, 92, 94). Redno uživanje prehranskih dopolnil s SPD pomembno podaljša življenjsko dobo nižjih organizmov, miši, primatov, človeških celic in ljudi (90, 92, 95–98). Pozitivno pa učinkuje le na organizme, ki vsebujejo gen za avtofagijo *Atg5* (angl. *autophagy related 5*) in v primeru izbrisa tega gena SPD ne deluje, kar močno nakazuje na to, da so njegove pozitivne lastnosti prisotne zaradi sprožitve mehanizma avtofagije (90, 96, 98–100). Avtofagijo lahko sproži zaviranje ene izmed dveh proteaz – na adenovirusno zgodnje območje vezavne beljakovine p300 (angl. *adenovirus early region 1A binding protein p300*, EP300) ali N- γ -acetiltransferaze 20 (angl. *N- α -acetyltransferase 20*, NAA20) s SPD (92, 96, 97).

SPD ugodno vpliva tako na stare kot mlade miši, pri katerih močno zavira oksidativni stres (94, 98). Je dobra profilaksa za boj proti s starostjo povezanim patologijam telesa. Priporočena minimalna doza, ki naj bi imela pozitivne učinke, je 78,4 mg/dan (tabela 4) (101).

Tabela 4. Vrednosti spermidina (SPD) v različni hrani, povzeto po raziskavi Alija in sodelavcev (101). SPD – spermidin.

| Hrana | SPD (mg/100 g) |
|--------------------------|----------------|
| Grah | 6,54 |
| Soja | 4,76 |
| Ledvičasti fižol | 1,95 |
| Cvetača | 2,48 |
| Gobe | 3,75 |
| Enolončnica z jagnjetino | 0,86 |
| Enolončnica s svinjino | 0,70 |
| Perutnina | 0,93 |
| Inčuni | 0,81 |
| Rdeče vino | 0,16 |
| Pivo | 0,04 |
| Indijski oreščki | 3,81 |
| Mešana semena rastlin | 9,59 |

Resveratrol je naravni polifenol, ki se nahaja v sadežu grenivke, borovnic in v koreninah nekaterih rastlin (tabela 5). Njegova pomembna učinka sta zmanjšanje vnetja in proženje smrti rakavih celic, saj lahko sproži avtofagijo (102). Je antioksidant, zaradi blagodejnih učinkov predvsem na srčno-žilni sistem pa naj bi bil povezan s podaljšanjem življenjske dobe. Zaradi vsega naštetega sodi med zelo priljubljena prehranska dopolnila (103). Dnevni odmerek, ki naj bi zagotavljal pozitiven zaščitni učinek na človeško telo, znaša že že 5 mg (104, 105). Lahko sproži avtofagijo – njegova pomembna učinka sta zmanjšanje vnetja in proženje smrti rakavih celic (102).

Kurkumin veže proste radikale, deluje protivnetno in ščiti celice. Pozitiven vpliv na človeka naj bi imel tudi zaradi proženja avtofagije po več celičnih poteh, ki vključujejo pot fosfatidilinozitol kinaze 3/Akt serinske/treoninske kinaze/tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/5' mammalian target of rapamycin*, PI3K-Akt-mTOR), AMPK, zunajcelične kinaze, uravnavane s signalom 1/2 (angl. *extracellular signal-regulated kinase 1/2*, ERK1/2), tvorbo reaktivnih kisikovih radikalov, sprožitev stresa endoplazmatskega retikuluma, B-celično limfomsko (angl. *B-cell lymphoma 2*, Bcl-2) in GTP-azno pot. Jakost proženja avtofagije je odvisna od

vrste celic in njihovega okolja ter velikosti stresa (112).

Monoterpeni so široka skupina snovi, ki se pojavljajo v naravi. So sestavni deli okusov in feromonov. Imajo antioksidativno, protivnetno, antidiabetično, jetrno-varovalno in protitumorsko aktivnost (113).

Prehranska dopolnila so tako relativno dostopna oblika ukrepanja, s katero lahko sprožimo avtofagijo, poleg tega pa imajo tudi druge blagodejne učinke na mnogo organskih sistemov. Predstavljajo lažjo možnost, s katero sprožimo avtofagijo, saj ob jemanju prehranskih dopolnil ni potrebna sprememba prehranjevanja, prav tako so stranski učinki neobstoječi oz. zanemarljivi. V prihodnosti bi bilo smiselno opraviti raziskave, ki bi primerjale učinke avtofagije, sprožene s strani PP in prehranskih dopolnil.

ZAKLJUČEK

O vplivih PP na telo je opravljenih mnogo raziskav, kljub temu pa je to področje še vedno relativno neraziskano (23, 114, 115). Največji raziskovalni poudarki so o vplivih PP na srčno-žilni sistem, SB2, na mikrobioto in na kognitivne sposobnosti, kar povzemamo in združujemo v pričujočem članku. Kljub predstavljenim pozitivnim učinkom pa se moramo zavedati pomanjkljivosti v literaturi. Manjkajo npr. raziskave dolgoročnih učinkov na telo pri postu (114).

Tabela 5. Vsebnost resveratrola v različni hrani (106–111).

| Hrana | Vsebnost resveratrola |
|--|-----------------------|
| Navadna brogovita (lat. <i>Viburnum opulus</i>) | 1,92 mg/100 g |
| Brusnica (lat. <i>Vaccinium vitis-idaea</i>) | 3,00 mg/100 g |
| Rdeči ribez (lat. <i>Ribes rubrum</i>) | 1,57 mg/100 g |
| Arašidi (lat. <i>Arachis hypogaea</i> L.) | 1,12 mg/100 g |
| Pistacija (lat. <i>Pistacia vera</i> L.) | 0,11 mg/100 g |
| Temna čokolada | 0,04 mg/100 g |
| Rdeče vino | 0,27 mg/100 ml |
| Muskandinsko grozdje, rdeče vino (lat. <i>Vitis rotundifolia</i>) | 3,02 mg/100 ml |

Tako so lahko neželeni dogodki premalo sporočani oz. v kratkih intervalih sledenja skoraj neobstoječi, obstaja pa možnost, da se pojavijo na dolgi rok. Večina raziskav, ki so bile opravljene, temelji na lastnem opisovanju, ki nam sporoča subjektivne izkušnje, in ne na neposredno merljivih opazovanjih. Podatki o prehranjevanju sodelujočih pred vstopom v raziskavo so slabi oz. sploh niso opredeljeni (23). Na tem področju bi prav prišla sistematizacija raziskovanja v prehranski znanosti, ki bi bila del omrežja spodbujanja kakovosti in jasnosti raziskovanja v zdravstvu (angl. Enhancing the QUALity and Transparency of Health Research, EQUATOR). Nenazadnje ne smemo pozabiti, da se populacije pomembno razlikujejo v dejavnih, kot so kajenje, socialna podpora, frekvenca posta, uživanje alkohola, čaja in kave. Genotipske razlike med posamezniki in s tem povezanim vplivom PP na posameznika prav tako niso raziskane (23). Zaradi vse večjega pomena mikrobiote je pomembno, da spremljamo tudi njen odziv na režime PP. Avtorji poudarjajo, da je premalo opravljenih raziskav o vplivu režimov PP na psihologijo človeka, čemur naj bi se v prihodnosti namenila še dodatna pozornost (23).

PP je glede na trenutno dostopno literaturo varen in učinkovit prehranski poseg na ravni načina življenja. Ima številne pozitivne lastnosti in malo negativnih, ki izzvenijo skozi čas. Gre za izjemno umsko intenzivno spremembo, saj smo ljudje navajeni na stalno dovajanje hranil, večina težav pri upoštevanju navodil zdravljenja je tako v tem, da se zavemo, da toliko hrane ne potrebujemo, ter se držimo opisanih režimov. Drugo možnost PP-programom, ki jim je težko slediti, predstavljajo prehranska dopolnila, ki pozitivno vplivajo na telo

in prav tako nimajo veliko neželenih učinkov. Zbrano znanje o učinkih PP na različne mehanizme v telesu tako na ravni celic in molekul ter medsebojno delovanje med njimi daje upanje, da bomo sčasoma bolje razumeli in uporabili PP v vsakdanjem življenju.

FINANCIRANJE

Programa Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije P3-0396 in IO-0029 in projekti Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije N3-0133, J3-9289, N3-0048 in N3-170.

ZAHVALA

Avtorji bi se radi zahvalili vsem našim bližnjim, ki so z veliko mero potrpežljivosti prenašali naše dolge noči, posvečene pisanju tega članka, saj jih ni bilo malo. Hvala Dori Rupčić, ki je pripravila grafike za ta članek. Zahvaljujemo se Andražu Stožerju, brez njegove spodbude se tako podrobne nadgradnje seminarja ne bi lotili. Hvala vsem kolegom, ki so s pridom čakali na izid tega članka in nas vmes podpirali. Hvala Terminološki sekciji Inštituta za slovenski jezik Frana Ramovša Znanstvenoraziskovalnega centra Slovenske akademije znanosti in umetnosti, Fitnes zvezi Slovenije ter Službi bolniške prehrane in dietoterapije Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, ki so nam pomagali pri pravilnem prevodu prekinitvenega posta v slovenski jezik. Nazadnje bi se radi zahvalili tudi Sebastianku Karcherju iz skupnosti Citation Style Language na GitHubu, ki nam je pomagal potrditi pravilnost sloga navajanja literature v programu Zotero za revijo Medicinski razgledi, saj smo ga pripravili sami ter naredili odprtodostopnega (116, 117).

LITERATURA

1. Redman LM, Martin CK, Williamson DA, et al. Effect of caloric restriction in non-obese humans on physiological, psychological and behavioral outcomes. *Physiol Behav.* 2008; 94 (5): 643–8.
2. Patterson RE, Laughlin GA, Sears DD, et al. Intermittent fasting and human metabolic health. *J Acad Nutr Diet.* 2015; 115 (8): 1203–12.
3. Golbidi S, Daiber A, Korac B, et al. Health benefits of fasting and caloric restriction. *Curr Diab Rep.* 2017; 17 (12): 123.
4. Cava E, Fontana L. Will caloric restriction work in humans? *Aging.* 2013; 5 (7): 507–14.
5. Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: Review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78 (3): 361–9.
6. Bodkin NL, Alexander TM, Ortmeier HK, et al. Mortality and morbidity in laboratory-maintained Rhesus monkeys and effects of long-term dietary restriction. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci.* 2003; 58 (3): 212–9.
7. Persynaki A, Karras S, Pichard C. Unraveling the metabolic health benefits of fasting related to religious beliefs: A narrative review. *Nutrition.* 2017; 35: 14–20.
8. Mindikoglu AL, Abdulsada MM, Jain A, et al. 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.* 2020; 217: 103645.
9. Suzuki M, Wilcox BJ, Wilcox CD. Implications from and for food cultures for cardiovascular disease: Longevity. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2001; 10 (2): 165–71.
10. Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, et al. The Okinawan diet: Health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemic load. *J Am Coll Nutr.* 2009; 28 (Suppl): 500S–16.
11. Ingram DK, Roth GS. Calorie restriction mimetics: Can you have your cake and eat it, too? *Ageing Res Rev.* 2015; 20: 46–62.
12. Wilhelmi de Toledo F, Buchinger A, Burggrave H, et al. Fasting therapy – An expert panel update of the 2002 consensus guidelines. *Forsch Komplementmed.* 2013; 20 (6): 434–43.
13. Grosso G, Godos J, Galvano F, et al. Coffee, caffeine, and health outcomes: An umbrella review. *Annu Rev Nutr.* 2017; 37: 131–56.
14. Aldughpassi A, Wolever TMS. Effect of coffee and tea on the glycaemic index of foods: No effect on mean but reduced variability. *Br J Nutr.* 2009; 101 (9): 1282–5.
15. Bidel S, Tuomilehto J. The emerging health benefits of coffee with an emphasis on type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Eur Endocrinol.* 2013; 9 (2): 99–106.
16. Wilson RA, Deasy W, Stathis CG, et al. Intermittent fasting with or without exercise prevents weight gain and improves lipids in diet-induced obese mice. *Nutrients.* 2018; 10 (3): 346.
17. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, et al. Intermittent fasting in cardiovascular disorders – An overview. *Nutrients.* 2019; 11 (3): 673.
18. Hofmekler O. Warrior diet: Switch on your biological powerhouse for high energy, explosive strength, and a leaner, harder body. Berkeley: Blue Snake Books; 2007.
19. Lichtash C, Fung J, Ostoich KC, et al. Therapeutic use of intermittent fasting and ketogenic diet as an alternative treatment for type 2 diabetes in a normal weight woman: A 14-month case study. *BMJ Case Rep.* 2020; 13 (7): e234223.
20. Templeman I, Gonzalez JT, Thompson D, et al. The role of intermittent fasting and meal timing in weight management and metabolic health. *Proc Nutr Soc.* 2020; 79 (1): 76–87.
21. Klempel MC, Bhutani S, Fitzgibbon M, et al. Dietary and physical activity adaptations to alternate day modified fasting: Implications for optimal weight loss. *Nutr J.* 2010; 9: 35.
22. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: A randomized controlled trial. *Nutr J.* 2013; 12 (1): 146.
23. Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: Hormesis or harm? A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102 (2): 464–70.
24. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Bergouignan A, et al. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLoS One.* 2019; 14 (1): e0209353.
25. Liu K, Liu B, Heilbronn LK. Intermittent fasting: What questions should we be asking? *Physiol Behav.* 2020; 218: 112827.

26. de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med.* 2019; 381 (26): 2541–51.
27. Anton SD, Lee SA, Donahoo WT, et al. The effects of time restricted feeding on overweight, older adults: A pilot study. *Nutrients.* 2019; 11 (7): 1500.
28. Gabel K, Hoddy K, Haggerty N, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Healthy Aging.* 2018; 4 (4): 345–53.
29. Kahleova H, Belinova L, Malinska H, et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: A randomised crossover study. *Diabetologia.* 2014; 57 (8): 1552–60.
30. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, et al. Effects of 4- and 6-h time-restricted feeding on weight and cardiometabolic health: A randomized controlled trial in adults with obesity. *Cell Metab.* 2020; 32 (3): 366–78.e3.
31. Varady KA, Bhutani S, Church EC, et al. Short-term modified alternate-day fasting: A novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90 (5): 1138–43.
32. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; A pragmatic pilot trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 122: 106–12.
33. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effect of intermittent compared with continuous energy restriction on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: 24-month follow-up of a randomised noninferiority trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 151: 11–9.
34. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized noninferiority trial. *JAMA Netw Open.* 2018; 1 (3): e180756.
35. Schübel R, Nattenmüller J, Sookthai D, et al. Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2018; 108 (5): 933–45.
36. Sundfør TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28 (7): 698–706.
37. Sainsbury A, Wood RE, Seimon RV, et al. Rationale for novel intermittent dieting strategies to attenuate adaptive responses to energy restriction. *Obes Rev.* 2018; 19 (Suppl 1): 47–60.
38. Johnstone A. Fasting for weight loss: An effective strategy or latest dieting trend?. *Int J Obes.* 2015; 39 (5): 727–33.
39. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, et al. Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. *Nutrients.* 2019; 11 (10): 2442.
40. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017; 39: 46–58.
41. Stockman MC, Thomas D, Burke J, et al. Intermittent fasting: Is the wait worth the weight? *Curr Obes Rep.* 2018; 7 (2): 172–85.
42. Lefevre M, Redman LM, Heilbronn LK, et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis.* 2009; 203 (1): 206–13.
43. Most J, Gilmore LA, Smith SR, et al. Significant improvement in cardiometabolic health in healthy nonobese individuals during caloric restriction-induced weight loss and weight loss maintenance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018; 314 (4): E396–405.
44. Horne BD, May HT, Anderson JL, et al. Usefulness of routine periodic fasting to lower risk of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. 2008; 102 (7): 814–9.
45. Wan R, Weigand LA, Bateman R, et al. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability. *J Neurochem.* 2014; 129 (4): 573–80.
46. Gonon AT, Widegren U, Bulhak A, et al. Adiponectin protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury via AMP-activated protein kinase, Akt, and nitric oxide. *Cardiovasc Res.* 2008; 78 (1): 116–22.
47. Castello L, Maina M, Testa G, et al. Alternate-day fasting reverses the age-associated hypertrophy phenotype in rat heart by influencing the ERK and PI3K signaling pathways. *Mech Ageing Dev.* 2011; 132 (6–7): 305–14.
48. Mattson MP, Wan R. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *J Nutr Biochem.* 2005; 16 (3): 129–37.
49. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, et al. Flipping the metabolic switch: Understanding and applying health benefits of fasting. *Obesity.* 2018; 26 (2): 254–68.
50. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444 (7122): 1027–31.

51. Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, et al. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab.* 2014; 20 (6): 1006–17.
52. Cignarella F, Cantoni C, Ghezzi L, et al. Intermittent fasting confers protection in CNS autoimmunity by altering the gut microbiota. *Cell Metab.* 2018; 27 (6): 1222–35.e6.
53. Liu Z, Yuan T, Dai X, et al. Intermittent fasting alleviates diabetes-induced cognitive decline via gut microbiota-metabolites-brain axis (OR32-04-19). *Curr Dev Nutr.* 2019; 3 (Suppl 1): nzz052.
54. Beli E, Yan Y, Moldovan L, et al. Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in *db/db* mice. *Diabetes.* 2018; 67 (9): 1867–79.
55. Wahl D, Coogan SC, Solon-Biet SM, et al. Cognitive and behavioral evaluation of nutritional interventions in rodent models of brain aging and dementia. *Clin Interv Aging.* 2017; 12: 1419–28.
56. Witte AV, Fobker M, Gellner R, et al. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106 (4): 1255–60.
57. Horie NC, Serrao VT, Simon SS, et al. Cognitive effects of intentional weight loss in elderly obese individuals with mild cognitive impairment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101 (3): 1104–12.
58. Leclerc E, Trevizol AP, Grigolon RB, et al. The effect of caloric restriction on working memory in healthy non-obese adults. *CNS Spectr.* 2020; 25 (1): 2–8.
59. Martin CK, Anton SD, Han H, et al. Examination of cognitive function during six months of calorie restriction: Results of a randomized controlled trial. *Rejuvenation Res* [internet]. 2007 [citirano 2022 Sep 16]; 10 (2): 179–90. Dosegljivo na: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/rej.2006.0502>
60. Appleton KM, Baker S. 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.* 2015; 20 (6): 702–11.
61. Manchishi SM, Cui RJ, Zou XH, et al. Effect of caloric restriction on depression. *J Cell Mol Med.* 2018; 22 (5): 2528–35.
62. Kurhe Y, Mahesh R. Mechanisms linking depression co-morbid with obesity: An approach for serotonergic type 3 receptor antagonist as novel therapeutic intervention. *Asian J Psychiatry.* 2015; 17: 3–9.
63. Qiu ZK, He JL, Liu X, et al. The antidepressant-like activity of AC-5216, a ligand for 18kDa translocator protein (TSPO), in an animal model of diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2016; 6: 37345.
64. Bornstein SR, Schuppenies A, Wong ML, et al. Approaching the shared biology of obesity and depression: The stress axis as the locus of gene–environment interactions. *Mol Psychiatry.* 2006; 11 (10): 892–902.
65. Andréasson A, Arborelius L, Erlanson-Albertsson C, et al. A putative role for cytokines in the impaired appetite in depression. *Brain Behav Immun.* 2007; 21 (2): 147–52.
66. Faith MS, Butryn M, Wadden TA, et al. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obes Rev.* 2011; 12 (5): e438–53.
67. Fond G, Macgregor A, Leboyer M, et al. Fasting in mood disorders: Neurobiology and effectiveness. A review of the literature. *Psychiatry Res.* 2013; 209 (3): 253–58.
68. Yu S, Holsboer F, Almeida OFX. Neuronal actions of glucocorticoids: Focus on depression. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 108 (3–5): 300–9.
69. Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, et al. Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC- γ signaling for glutamate release via a glutamate transporter. *Proc Natl Acad Sci.* 2009; 106 (2): 647–52.
70. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, et al. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35 (3): 722–9.
71. Schoenfeld TJ, Gould E. Differential effects of stress and glucocorticoids on adult neurogenesis. In: Belzung C, Wigmore P, eds. Springer-Verlag: Heidelberg; 2013. p. 139–64.
72. Chetty S, Friedman AR, Taravosh-Lahn K, et al. Stress and glucocorticoids promote oligodendrogenesis in the adult hippocampus. *Mol Psychiatry.* 2014; 19 (12): 1275–83.
73. Lee HC, Ko HK, Huang BETG, et al. Antidepressant-like effects of *Perilla frutescens* seed oil during a forced swimming test. *Food Funct.* 2014; 5 (5): 990–6.
74. Nakamichi N, Nakayama K, Ishimoto T, et al. Food-derived hydrophilic antioxidant ergothioneine is distributed to the brain and exerts antidepressant effect in mice. *Brain Behav.* 2016; 6 (6): e00477.
75. Liu W, Ge T, Leng Y, et al. The role of neural plasticity in depression: From hippocampus to prefrontal cortex. *Neural Plast.* 2017; 2017: 6871089.
76. Zhang Y, Liu C, Zhao Y, et al. The effects of calorie restriction in depression and potential mechanisms. *Curr Neuropharmacol.* 2015; 13 (4): 536–42.

77. Hornsby AKE, Redhead YT, Rees DJ, et al. Short-term calorie restriction enhances adult hippocampal neurogenesis and remote fear memory in a Ghsr-dependent manner. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 63: 198–207.
78. Li B, Zhao J, Lv J, et al. Additive antidepressant-like effects of fasting with imipramine via modulation of 5-HT₂ receptors in the mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014; 48: 199–206.
79. Alirezai M, Kembal CC, Flynn CT, et al. Short-term fasting induces profound neuronal autophagy. *Autophagy*. 2010; 6 (6): 702–10.
80. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7(5): 493–503.
81. Barnosky AR, Hoddy KK, Unterman TG, et al. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: A review of human findings. *Transl Res J Lab Clin Med*. 2014; 164 (4): 302–11.
82. Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab*. 2018; 27 (6): 1212–21.e3.
83. Furmli S, Elmasry R, Ramos M, et al. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Rep*. 2018; 2018: bcr2017221854.
84. Dorling JL, van Vliet S, Huffman KM, et al. Effects of caloric restriction on human physiological, psychological, and behavioral outcomes: Highlights from CALERIE phase 2. *Nutr Rev*. 2021; 79 (1): 98–113.
85. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004; 27 (6): 1487–95.
86. Perelis M, Marcheva B, Ramsey KM, et al. Pancreatic β cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion. *Science*. 2015; 350 (6261): aac4250.
87. Wing RR, Blair EH, Bononi P, et al. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1994; 17 (1): 30–6.
88. Prasetya G, Sapwarobol S. Intermittent fasting during Ramadan improves insulin sensitivity and anthropometric parameters in healthy young Muslim men. *Am J Lifestyle Med*. 2021; 15 (2): 200–6.
89. Arnason TG, Bowen MW, Mansell KD. Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World J Diabetes*. 2017; 8 (4): 154–64.
90. Madeo F, Eisenberg T, Pietrocola F, et al. Spermidine in health and disease. *Science*. 2018; 359 (6374): eaan2788.
91. Kondo Y, Kondo S. Autophagy and cancer therapy. *Autophagy*. 2006; 2 (2): 85–90.
92. Pietrocola F, Lachkar S, Enot DP, et al. Spermidine induces autophagy by inhibiting the acetyltransferase EP300. *Cell Death Differ*. 2015; 22 (3): 509–16.
93. Schwarz C, Stekovic S, Wirth M, et al. Safety and tolerability of spermidine supplementation in mice and older adults with subjective cognitive decline. *Aging*. 2018; 10 (1): 19–33.
94. Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat Med*. 2016; 22 (12): 1428–38.
95. Morselli E, Galluzzi L, Kepp O, et al. Autophagy mediates pharmacological lifespan extension by spermidine and resveratrol. *Aging*. 2009; 1 (12): 961–70.
96. Madeo F, Bauer MA, Carmona-Gutierrez D, et al. Spermidine: A physiological autophagy inducer acting as an anti-aging vitamin in humans? *Autophagy*. 2019; 15 (1): 165–8.
97. Pietrocola F, Castoldi F, Kepp O, et al. Spermidine reduces cancer-related mortality in humans. *Autophagy*. 2019; 15 (2): 362–5.
98. Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, et al. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat Cell Biol*. 2009; 11 (11): 1305–14.
99. Lee IH, Cao L, Mostoslavsky R, et al. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (9): 3374–9.
100. Bhukel A, Madeo F, Sigrist SJ. Spermidine boosts autophagy to protect from synapse aging. *Autophagy*. 2017; 13 (2): 444–5.
101. Ali MA, Poortvliet E, Strömberg R, et al. Polyamines: Total daily intake in adolescents compared to the intake estimated from the Swedish Nutrition Recommendations Objectified (SNO). *Food Nutr Res*. 2011; 55.
102. Park D, Jeong H, Lee MN, et al. Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition. *Sci Rep*. 2016; 6: 21772.
103. Qu X, Chen X, Shi Q, et al. Resveratrol alleviates ischemia/reperfusion injury of diabetic myocardium via inducing autophagy. *Exp Ther Med*. 2019; 18: 2719–25.
104. Zhu W, Qin W, Zhang K, et al. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr Cancer*. 2012; 64 (3): 393–400.
105. Novelle MG, Wahl D, Diéguez C, et al. Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go? *Ageing Res Rev*. 2015: 1–15.

106. Ehalá S, Vaheer M, Kaljurand M. Characterization of phenolic profiles of Northern European berries by capillary electrophoresis and determination of their antioxidant activity. *J Agric Food Chem.* 2005; 53 (16): 6484–90.
107. Chukwumah YC, Walker LT, Verghese M, et al. Comparison of extraction methods for the quantification of selected phytochemicals in peanuts (*Arachis hypogaea*). *J Agric Food Chem.* 2007; 55 (2): 285–90.
108. Tokuşođlu O, Unal MK, Yemiş F. Determination of the phytoalexin resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) in peanuts and pistachios by high-performance liquid chromatographic diode array (HPLC-DAD) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *J Agric Food Chem.* 2005; 53 (12): 5003–9.
109. Counet-Kersch C, Callemien D, Collin S. Chocolate and cocoa: New sources of trans-resveratrol and trans-piceid. *Food Chem.* 2006; 98 (4): 649–57.
110. Burns J, Gardner PT, O'Neil J, et al. Relationship among antioxidant activity, vasodilation capacity, and phenolic content of red wines. *J Agric Food Chem.* 2000; 48 (2): 220–30.
111. Lamikanra O, Grimm CC, Rodin JB, et al. Hydroxylated stilbenes in selected American wines. *J Agric Food Chem.* 1996; 44 (4): 1111–5.
112. Shakeri A, Cicero AFG, Panahi Y, et al. Curcumin: A naturally occurring autophagy modulator. *J Cell Physiol.* 2018; 234 (5): 5643–54.
113. Ashrafizadeh M, Ahmadi Z, Mohammadinejad R, et al. Monoterpenes modulating autophagy: A review study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020; 126 (1): 9–20.
114. Ganesan K, Habboush Y, Sultan S. Intermittent fasting: The choice for a healthier lifestyle. *Cureus.* 2018; 10 (7): e2947.
115. Cho Y, Hong N, Kim KW, et al. The effectiveness of intermittent fasting to reduce body mass index and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2019; 8 (10): 1645.
116. Citation style language [internet]. GitHub; c2022 [citirano 2022 Sep 16]. Dosegljivo na: <https://github.com/citation-style-language/styles>
117. Zotero style repository [internet]. [citirano 2022 Sep 16]. Dosegljivo na: <https://www.zotero.org/styles?q=id%3Amedicinski-razgledi>

Prispelo 19. 9. 2021