

Učinci različitih oblika posta na neke aspekte ljudskog zdravlja

Kaurlo, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:368261>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Tomislav Kaurloto

**Učinci različitih oblika posta na neke aspekte
ljudskog zdravlja**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Biokemija prehrane Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za kemiju prehrane pod stručnim vodstvom dr. sc. Dubravke Vitali Čepo, izv. prof.

Ovaj rad želim posvetiti svojim roditeljima i sestri. Obitelj ne možemo birati, ali oni su bolja obitelj nego što sam ikad mogao poželjeti. Bili su mi i ostaju čvrsta podrška, a ljubav koju mi poklanjaju bezuvjetna je i nezaslužena. Hvala im na tome.

Želim zahvaliti mentorici izv. prof. dr. sc. Dubravki Vitali Čepo na strpljenju, raspoloživosti i angažiranosti u izradi ovog diplomskog rada. Veliko hvala i Barbari, Branimiru i Luki na savjetima kojim su me usmjeravali.

Hvala mojim prijateljima što su mi studentske dane obogatili blagom većim od diplome, a to su uspomene koje dijelimo i prijateljstvo koje će nas pratiti čitav život.

Naposlijetku, hvala dragom Bogu što je uz mene u usponima i padovima, premda to nisam zaslužio. Bez Njega ne mogu ništa, a s Njime mogu sve. Hvala Mu i slava!

Popis kratica

ADF:	<i>alternate day fasting</i> , post izmjeničnih dana
AMP:	adenozin monofosfat
AMPK:	<i>AMP-activated protein kinase</i> , proteinska kinaza aktivirana AMP-om
ATG:	<i>autophagy related genes</i> , geni povezani s autofagijom
ATM:	<i>ataxia telangiectasia mutated protein kinase</i> , protein kinaza mutirana kod teleangiektatične ataksije
ATP:	adenozin trifosfat
BDNF:	<i>brain-derived neurotrophic factor</i> , moždani neurotrofni čimbenik
BMI:	<i>body mass index</i> , indeks tjelesne mase
cAMP:	ciklički adenzin monofosfat
Chk2:	<i>checkpoint kinase 2</i> , kinaza kontrolne točke 2
CLK:	ciklus limunske kiseline
CO₂:	ugljikov dioksid
CR:	<i>caloric restriction</i> , kalorijsko ograničenje
CREB:	<i>cAMP response element binding protein</i> , protein koji se veže na element odgovora na cAMP
CRP:	C-reaktivni protein
DASH:	<i>Dietary Approach to Stop Hypertension</i> , nutritivni pristup za zaustavljanje hipertenzije
DM:	<i>diabetes mellitus</i>
DMT1:	<i>diabetes mellitus tip 1</i>

DMT2:	<i>diabetes mellitus tip 2</i>
DNK:	deoksiribonukleinska kiselina
FAD:	flavin adenin dinukleotid
FFM:	<i>fat free mass</i> , bezmasna masa
FGF2:	<i>fibroblast growth factor 2</i> , čimbenik rasta fibroblasta
FMD:	<i>fasting mimicking diet</i> , dijeta koja imitira post
GABA:	<i>γ-aminobutyric acid</i> , γ- aminomaslačna kiselina
GLP-1:	<i>glucagon-like peptide 1</i> , glukagonu sličan peptid 1
GUK:	glukoza u krvi (natašte)
HbA1c:	hemoglobin A1c (glikirani hemoglobin)
HDL:	<i>high-density lipoprotein</i> , lipoprotein visoke gustoće
HER-2:	<i>human epidermal growth factor receptor 2</i> , ljudski receptor epidermalnog faktora rasta 2
HIF:	<i>hypoxia inducible factor</i> , čimbenik induciran hipoksijom
HO-1:	hem oksigenaza 1
IF:	<i>intermittent fasting</i> , isprekidani post
IGF-1:	<i>insuline like growth factor 1</i> , inzulinu sličan faktor rasta 1
IGFBP-1:	<i>insuline like growth factor binding protein 1</i> , IGF-1 – vezujući protein
IL:	interleukin
IM:	infarkt miokarda
INR:	<i>international normalised ratio</i> , međunarodni normirajući omjer
LDL:	<i>low-density lipoprotein</i> , lipoprotein niske gustoće
mTOR:	<i>mammalian target of rapamycin</i> , meta rapamicina kod sisavaca

NAD:	nikotinamid adenin dinukleotid
NO:	dušikov monoksid
OMAD:	<i>one meal a day</i> , jedan obrok dnevno
p53:	protein 53
PET/CT:	<i>Positron Emission Tomography / Computed Tomography</i> , pozitronska emisijska tomografija / kompjutorizirana tomografija
PF:	<i>periodic fasting</i> , periodični post
PKA:	protein kinaza A
PKB:	protein kinaza B
PMP22:	periferni mijelinski protein 22
PYY:	peptid YY
SAD:	Sjedinjene Američke Države
T3:	trijodtironin
T4:	tiroksin
TG:	trigliceridi
TNF-α:	<i>tumor necrosis factor α</i> , čimbenik tumorske nekroze α
TRF:	<i>time restricted feeding</i> , vremenski ograničeno hranjenje
VEGF:	<i>vascular endothelial growth factor</i> , vaskularni endotelni čimbenik rasta
VLCD:	<i>very low calorie diet</i> , dijeta vrlo niskog kalorijskog unosa

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Metabolizam makronutrijenata.....	1
1.2. Metabolizam u postprandijalnom stanje.....	2
1.3. Metabolizam u nedostatku hrane	3
1.3.1. Kratkotrajno gladovanje	3
1.3.2. Dugotrajno gladovanje	4
1.4. Hormoni koji sudjeluju u regulaciji energetskeg statusa.....	6
1.5. Autofagija	7
1.6. Podjela različitih oblika posta.....	8
1.6.1. Dugotrajni post.....	10
1.6.2. Isprekidani post	11
1.6.2.1. Periodični post	12
1.6.2.2. Vremenski ograničeno hranjenje	12
1.6.2.3. Post izmjeničnih dana.....	12
1.6.3. Dijeta koja imitira post.....	13
1.6.4. Buchingerov post.....	13
1.7. Razvoj misli o postu kroz povijest	14
1.7.1. Biološka nužnost	14
1.7.2. Religijska primjena posta	15
1.7.3. Antička medicina, rana istraživanja i širenje interesa	15
2. OBRAZLOŽENJE TEME	19
3. MATERIJALI I METODE	20
4. REZULTATI I RASPRAVA	21
4.1. Post, gubitak tjelesne mase i snižavanje čimbenika kardiovaskularnog rizika	21

4.1.1.	Epidemiologija i problematika pretilosti i kardiovaskularnih komorbiditeta	21
4.1.2.	Utjecaj posta na dugovječnost.....	23
4.1.3.	Učinkovitost prolongiranog posta u gubitku tjelesne mase i snižavanju čimbenika kardiovaskularnog rizika	24
4.1.3.1.	Beskalorijski post	24
4.1.3.2.	Dijeta vrlo niskog kalorijskog unosa (VLCD)	26
4.1.4.	Učinkovitost isprekidanog posta (IF-a) u gubitku tjelesne mase i snižavanju čimbenika kardiovaskularnog rizika	29
4.1.4.1.	IF kao dijetni režim.....	29
4.1.4.2.	Učinkovitost IF-a u kliničkim studijama	32
4.1.4.3.	Usporedba učinkovitosti IF-a i CR-a.....	34
4.1.4.4.	Učinak IF-a na gubitak bezmasne mase i tjelovježba.....	34
4.1.4.5.	Dugoročno održavanje gubitka mase IF-om	35
4.1.4.6.	Glad i provedivost IF-a.....	36
4.1.4.7.	Trenutna razina saznanja i smjernice za daljnja istraživanja.....	36
4.2.	Post i živčani sustav.....	38
4.2.1.	Kognitivne promjene u starenju i patofiziologija neurodegenerativnih bolesti	39
4.2.2.	Post i poboljšanje kognitivnih funkcija.....	39
4.2.3.	Post i poboljšanje kognitivnih funkcija kod neurodegenerativnih bolesti	40
4.2.4.	Oporavak od moždanog udara.....	41
4.2.5.	Oporavak od traumatske ozljede živčanog sustava i periferna neuropatija	42
4.2.6.	Terapija epilepsije	42
4.2.7.	Hormoni i raspoloženje	44
4.2.8.	Trenutna razina saznanja i smjernice za daljnja istraživanja	46
4.3.	Post i rak	47
4.3.1.	Patofiziologija i epidemiologija raka	47

4.3.2.	Post u prevenciji raka	48
4.3.2.1.	Post u prevenciji raka u animalnim istraživanjima.....	48
4.3.2.2.	Post u prevenciji raka kod ljudi	48
4.3.3.	Post u terapiji raka.....	49
4.3.3.1.	Pozadina učinka posta kao pomoćne terapije uz liječenje citostaticima	49
4.3.3.2.	Post kao pomoćna terapija uz liječenje citostaticima u kliničkim istraživanjima	51
4.3.1.	Trenutna razina saznanja i smjernice za daljnja istraživanja	53
5.	ZAKLJUČCI.....	54
6.	LITERATURA.....	55
7.	SAŽETAK/SUMMARY	84
7.1.	SAŽETAK.....	84
7.2.	SUMMARY.....	85

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD

1.1. Metabolizam makronutrijenata

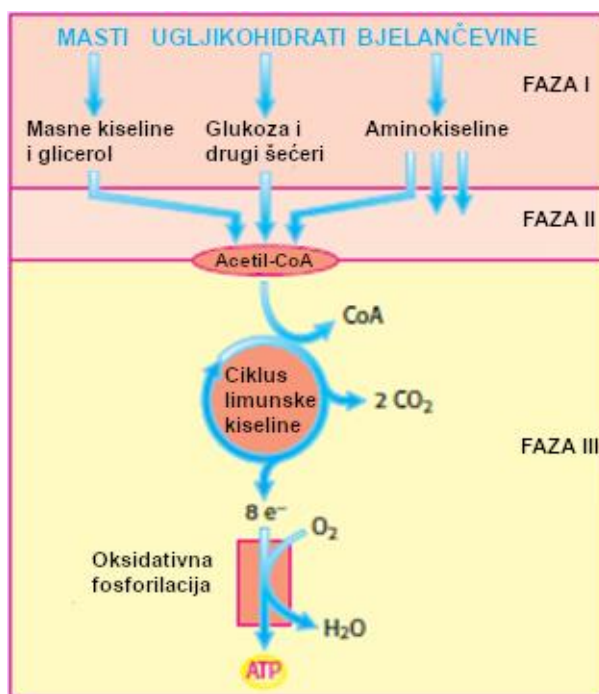
Za preživljavanje i održavanje zdravlja te obavljanje fizioloških funkcija ljudskome organizmu neophodna je energija. Osigurava je kroz hranu, poglavito kroz tri glavna makronutrijenta: ugljikohidrate, masti i proteine.

Ugljikohidrate u prehrani većinom unosimo u obliku složenih polisaharida, primarno škroba i malih količina glikogena, kao i jednostavnih šećera (monosaharida i disaharida). Složeni se ugljikohidrati probavom razgrađuju do monosaharida koji se membranskim transporterima transportiraju u enterocite te nastavljaju svoj put u krvotok.

Masti većinom unosimo u obliku triglicerida (TG) koje je također potrebno razgraditi do masnih kiselina i glicerola kako bi se mogli apsorbirati. Produkti probave masti u obliku micela se prenose do stanica crijevnog epitela, prolaze njihovu membranu te se po ulasku u njih ponovno sintetiziraju trigliceridi. Oni se ugrađuju u hilomikrone, koji se transportiraju limfnim sustavom te potom dopijevaju u cirkulaciju.

Proteini iz hrane glavni su izvor aminokiselina, a od naročite su važnosti oni koji sadržavaju esencijalne aminokiseline (one koje organizam nije sposoban sam sintetizirati). Razgradnja proteina započinje denaturacijom zbog izrazito kiselog pH u želucu te djelovanjem pepsina. Po dolasku u tanko crijevo, razgradnju proteina nastavljaju gušteračini proteolitički enzimi te peptidaze četkaste prevlake. Nastale aminokiseline, kao i zaostali dipeptidi i tripeptidi apsorbiraju se u crijevne stanice posebnim prijenosnicima te oslobađaju u krv, odakle se distribuiraju u tkiva. Aminokiseline služe prvenstveno za izgradnju novih proteina i drugih spojeva s dušikom, kao što su nukleotidne baze. Višak se aminokiselina ne može skladištiti niti izlučiti već se upotrebljava kao metaboličko gorivo. Amino-skupine u α položaju se odstranjuju i većinom prevode u ureu, a glavne se okosnice bjelančevina metaboliziraju u acetil-CoA, acetoacetyl-CoA, piruvat i neke međuprodukte ciklusa limunske kiseline. Odatle se većinom usmjeravaju u glukoneogenetski pute te se iz njih sintetizira glukoza.

Konačni razgradni produkti osnovnih skupina makronutrijenata su molekule sa središnjom ulogom u metabolizmu, a većina ih završava put u obliku acetil-CoA, dajući pritom nekoliko molekula ATP-a, osnovne energetske valute organizma. Potom se, kako je prikazano na Slici 1, acetilna jedinica iz acetil-CoA potpuno oksidira u ciklusu limunske kiseline do CO_2 . Slijedi proces oksidativne fosforilacije tijekom koje se 3 para elektrona prenose na NAD^+ i jedan na FAD . Daljnji protok tih elektrona na O_2 osigurava protonski gradijent koji se koristi za sintezu glavnine molekula ATP-a (Berg i sur., 2015a).



Slika 1. Faze katabolizma (prema: Berg i sur., 2015b)

1.2. Metabolizam u postprandijalnom stanju

Ključna svrha biokemijskih promjena tijekom hranjenja i gladovanja jest održavanje konstantne razine glukoze u krvi. U stanju sitosti, povišena razina glukoze u krvi i parasimpatički živčani sustav daju signal β -stanicama Langerhansovih otočića gušterače da pojačano izlučuju inzulin. On snižava razinu glukoze u krvi tako što je potiče na ulazak u mišićno i masno tkivo te jetru, a ubrzava i glikolizu, tj. iskorištavanje glukoze u stanicama. Istodobno, zaustavlja procese stvaranja glukoze

(glikogenolizu i glukoneogenezu) te potiče izgradnju glikogena. Novopridošla glukoza u masnim stanicama osigurava glicerol-3-fosfat neophodan za izgradnju triglicerida, tj. višak glukoze odlaže se u obliku masnog tkiva. Inzulin djeluje i na sintezu proteina, potičući unos aminokiselina razgranatog lanca u mišiće, istodobno suprimirajući razgradnju proteina. Ukratko, inzulin signalizira stanje sitosti i potiče organizam da glukozu unesenu hranom odloži u obliku glikogena i masti, odakle će je moći ponovno povući kada mu bude potrebna te suprimira razgradnju mišićinih proteina.

Glikogen je polimer sastavljen od molekula glukoze povezanih α -1,4-glikozidnim vezama. Razgranat je zahvaljujući α -1,6-glikozidnim vezama koje se pojavljuju približno nakon svakih 10 jedinica. Ima ulogu lako dostupnog skladišta glukoze, a smješten je u jetri i skeletnim mišićima. U jetri je 5 puta koncentriraniji (10% mase jetre u odnosu na 2% mase mišića), ali kako je ukupna masa mišića u tijelu mnogo veća, ukupno sadržavaju veću masu glikogena. Mišićima glikogen osigurava vlastite energetske potrebe i u regulaciji njegove razgradnje glavnu ulogu ima adrenalin. Jetra je, s druge strane, osjetljiva na glukagon, a njezino spremište glikogena služi za održavanje konstantne razine glukoze u krvi. Iako su masti puno koncentriraniji izvori energije, tijelo ne skladišti svu pričuvnu energiju u obliku masti jer je kontrolirano otpuštanje glukoze iz glikogena neophodno za opskrbljivanje mozga glukozom, a može poslužiti i kao izvor energije za iznenadnu napornu aktivnost. Osim toga, za razliku od masnih kiselina, otpuštena glukoza može osigurati energiju za anaerobne aktivnosti, tj. i bez prisutnosti kisika (Berg i sur., 2015c).

1.3. Metabolizam u nedostatku hrane

1.3.1. Kratkotrajno gladovanje

Tijekom kratkotrajnog gladovanja, primjerice noćnog ili nešto dužeg, jednodnevnog, dolazi do određenih metaboličkih promjena. Nakon što, nekoliko sati nakon jela, padne koncentracija glukoze u krvi, razina inzulina opada, a zamjenjuje ga glukagon, čije je djelovanje obrnuto inzulinu te on signalizira stanje gladi, tj. potrebe organizma za energijom.

Stoga dolazi do štednje glukoze, inhibira se glikoliza, a mobiliziraju se glikogenske rezerve pokretanjem kaskade cikličkog AMP-a koji aktivira protein-kinaze. Dostupni podatci variraju (10h-36h), no smatra se da je potrebno oko 24 sata posta kako bi se potrošile glikogenske rezerve (Anton i sur., 2018; Mattson i sur., 2018; Kerndt i sur., 1982).

Kako je inzulin poticao izgradnju masnog tkiva te djelovao inhibitorno na hormon osjetljivu lipazu, enzim koji dovodi do razlaganja triglicerida na masne kiseline i glicerol u masnim stanicama, u njegovom odsutstvu dolazi do hidrolize triacilglicerola u adipoznom tkivu.

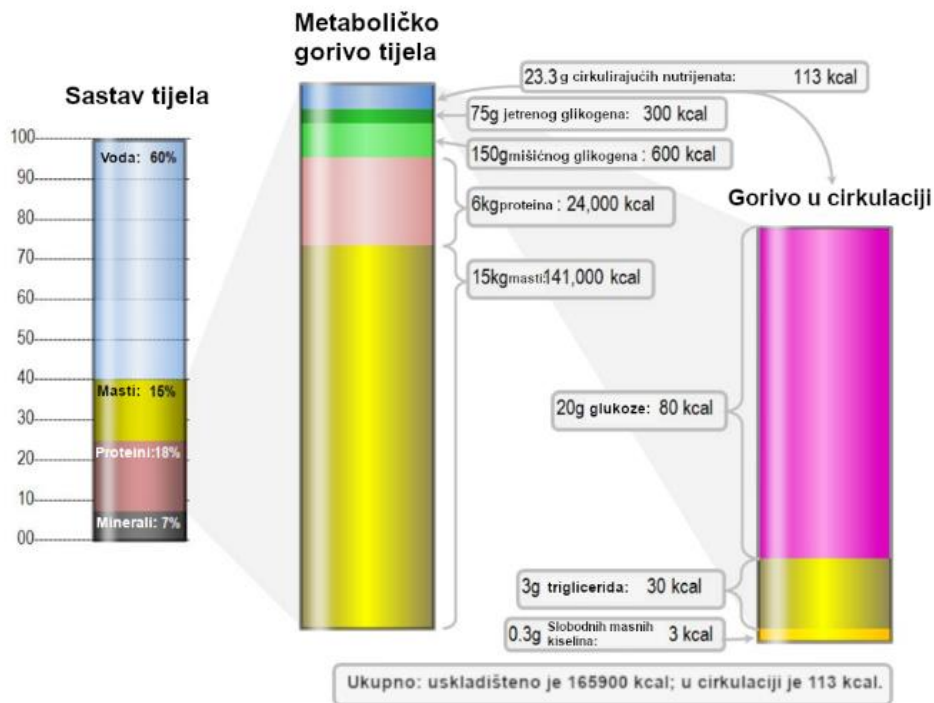
Zbog snižene razine inzulina, znatno se smanjuje unos glukoze u mišiće te je prestaju koristiti kao izvor energije. Masne kiseline, naprotiv, imaju neograničenu mogućnost ulaska u mišiće kako bi opskrbile stanice energijom. Stoga mišićne i jetrene stanice, da bi dale svoj doprinos u štednji glukoze, počinju koristiti masne kiselina koje se otpuštaju iz masnog tkiva kao zamjenu za glukozu.

U njima dolazi do β -oksidacije masnih kiselina, a pritom nastali acetyl-CoA fosforilacijom inaktivira kompleks piruvat – dehidrogenaze te zaustavlja pretvorbu piruvata u acetyl-CoA. Stoga piruvat odlazi u jetru gdje se pretvara u glukozu procesom glukoneogeneze. Ista je i sudbina glicerola nastalog cijepanjem molekula triacilglicerola, kao i laktata nastalog anaerobnom glikolizom. U proces glukoneogeneze odlaze i aminokiseline nastale cijepanjem proteina.

U gladovanju izostaje uobičajeno nadomještanje razgrađenih proteinima novosintetiziranim. U početku su izvor ugljikovih jedinica s tri atoma proteini s brzom metaboličkom izmjenom, primjerice iz crijevnog epitela ili gušteračinog sekreta. Nastavlja se potom s bjelančevinama iz mišića, međutim kako je brzo kretanje, za koje su potrebni mišići, ključno za sposobnost preživljenja većine životinja, organizam gubitak mišićne mase nastoji svesti na najmanju moguću mjeru.

1.3.2. Dugotrajno gladovanje

Bitno je imati na umu da prosječni čovjek mase 70 kg raspolaže s oko 160000 kcal (670000kJ) metaboličke pričuve (Slika 2). Ako uzmemo u obzir da dnevne potrebe variraju od 6700kJ (1600kcal) do 25000kJ (6000kcal), pričuva metaboličkog goriva dovoljna je da osigura energiju, tj. kalorijski unos za razdoblje gladovanja od 1 do 3 mjeseca (Berg i sur., 2015d).



Slika 2. Prosječne energetske zalihe ljudskog organizma (prema: <https://derangedphysiology.com/main/required-reading/endocrinology-metabolism-and-nutrition/Chapter 318/physiological-adaptation-prolonged-starvation>)

Kako mozak i neka druga tkiva, primjerice eritrociti, ovise o glukozi, prioritet osigurati dovoljne količine glukoze za navedena tkiva. To se ostvaruje održavanjem koncentracije glukoze u krvi iznad minimalne vrijednosti od 2 mmol/L (40mg/dL). Većina energije pohranjena je u masnokiselinskim dijelovima triglicerida, međutim iz njih je nemoguće dobiti glukoze jer se acetyl-CoA ne može prevesti u piruvat, preteču glukoneogenetskog puta. Ograničenu količinu glukoze moguće je dobiti iz glicerolnog dijela triglicerida. Međutim, glavni izvor endogene glukoze u stanju gladovanja predstavljaju aminokiseline nastale razgradnjom proteina koje stupaju u proces glukoneogeneze u jetri. Problem predstavlja nepostojanje proteinskih pričuva energije, već sav protein ima i određenu ulogu, bilo enzimsku ili strukturalnu. Stoga svaki gubitak proteina predstavlja i gubitak funkcije. Zato je drugi prioritet metabolizma tijekom gladovanja očuvanje bjelančevina, u čemu uspijeva zahvaljujući skretanju metaboličkog goriva. Glukoza tako više nije glavno metaboličko gorivo, već tu ulogu preuzimaju masne kiseline i ketonska tijela.

Stoga nakon približno 3 dana gladovanja jetra počinje sintetizirati velike količine acetoacetata i D-3-hidroksibutarata (β -hidroksibutarata) te acetona, tzv. ketonskih tijela. Raste stupanj njihove sinteze iz acetil CoA jer ciklus limunske kiseline u jetri biva zasićen velikom količinom acetilnih jedinica nastalih razgradnjom masnih kiselina. Osim toga, oksaloacetat, koji je ključan za ulaz acetil CoA u CLK, iscrpljuje se glukoneogenezom. Ketonska tijela, kao posljedica tih promjena otpuštaju se u velikim količinama iz jetre u krvotok te opskrbljuju energijom neka tkiva, primjerice srce i mozak. Već nakon 3 dana gladovanja ketonska tijela pokrivaju jednu trećinu energetske potreba mozga, a nakon nekoliko tjedana gladovanja postaju njegovo glavno metaboličko gorivo. Prisutnost povišenih razina ketonskih tijela u krvi naziva se ketonemija, a u urinu ketonurija. U usporedbi s dnevnom potrošnjom prvog dana gladovanja od 120g, na ovaj se način dnevna masa glukoze potrebna mozgu smanjuje na 40 g. Po pitanju razgradnje mišićne mase, dolazi do smanjenja sa 75 g prvog dana gladovanja na 20 g razgrađenih mišića dnevno, što je ključno za preživljenje. Stoga je duljina gladovanja (apsolutnog posta) koju osoba može energetski preživjeti ovisna uglavnom o raspoloživim zaliham triglicerida. Tek nakon što se zalihe iscrpe, metabolizam u potpunosti prelazi na jedini preostali izvor energije, bjelančevine, koje se ubrzano razgrađuju, što u konačnici dovodi do smrti uslijed zatajenja srca, jetre ili bubrega (Berg i sur., 2015d).

1.4. Hormoni koji sudjeluju u regulaciji energetske statusa

Regulacija energetske statusa i apetit nadzirani su složenim biokemijskim mehanizmima. Osim inzulina, u ovim procesima važnu ulogu igra još jedan proteinski hormon, leptin. Većinom ga izlučuju adipociti tako da, prekomjernim kalorijskim unosom, rast mase masnog tkiva prati i porast izlučivanja leptina, a gubitkom tjelesne mase se njegova razina snižava. Prije više od 20 godina leptin i njegov receptor su identificirani kao ključni regulatori tjelesne mase i energetske homeostaze, pošto je otkriveno da spajanjem na receptor u hipotalamus dojavljuje stanje sitosti, povećavajući potrošnju energije te potiskujući apetiti i dobivanje na masi. Stoga je svojevremeno postojalo oduševljenje potencijalom njegova iskorištavanja kao lijeka protiv debljine. Međutim, hormon uglavnom nije doživio uspjeh u liječenju pretilosti zbog činjenice da pretili ljudi gotovo uvijek imaju hiperleptinemiju i leptinsku rezistenciju. Čini se da leptin ima obilježja citokina i djeluje imunomodulatorno i to često proupalno. Također, stupa u interakcije, tzv. unakrsne razgovore (eng. „cross-talk“) s brojnim drugim receptorima. Zbog toga ima brojne periferne

učinke, tj. ulogu u regulaciji imuniteta, hematopoeze, angiogeneze, reprodukcije, krvnog tlaka i izgradnje kosti te je uključen u patologiju, autoimunih bolesti i raka, što je ponovno otvorilo zanimanje za istraživanje leptina i njegovog receptora kao terapijskih meta (Wauman i sur., 2017).

Energetska homeostaza dugoročno je regulirana inzulinom i leptinom, međutim u proces su uključeni i drugi, kratkodjelujući hormoni. Kolecistokinin se tako, primjerice, otpušta iz probavnog trakta za vrijeme hranjenja i potiče osjećaj sitosti vezivanjem na receptore u mozgu. Slično djeluje i GLP-1. Također, svoj doprinos daje i grelin, želučani peptid koji se luči u stanju gladi i potiče apetit. Njegova razina raste nekoliko sati prije svakog obroka, dosegne svoj vrhunac neposredno prije obroka, a nakon obroka pada. Istražuje se i hormon PYY, protein koji ima inhibitorni učinak na apetit (Price i Bloom, 2014).

Još jedan važan protein jest i adiponektin, koji je također genski produkt stanica masnog tkiva, a smatra ga se odgovornim za inzulinsku osjetljivost te ima pozitivne učinke na metabolizam glukoze i lipida. Dakle, snižena razina adiponektina povezana je s lošijim odgovorom stanica na inzulin, a upravo se ona pojavljuje kod pretilih te se povezuje s dijabetesom, aterosklerozom i kardiovaskularnim bolestima (Oh i sur., 2007). Gubitak tjelesne mase je učinkovita metoda povišenja koncentracije adiponektina u krvi. Rezistin je hormon kojeg luče adipociti te je proporcionalan udjelu masnog tkiva, a čini tkiva neosjetljivima na inzulin.

1.5. Autofagija

Autofagija je lizosomalni katabolitički proces kojim, u svrhu održavanja homeostaze, eukariotske stanice razgrađuju i recikliraju unutarstanične komponente, kao što su oštećene organele ili pak pogrešno smotani ili mutirani proteini (Galluzzi i sur., 2017; Levine i Klionsky, 2004). Molekulska mašinerija koja posreduje procesima autofagije evolucijski je očuvana u viših eukariota i regulirana takozvanim ATG genima koji su prvi put opisani kod kvasaca (Mizushima i sur., 2011; Klionsky i sur., 2003). Sastoji se od 5 faza, odvija unutar vezikule nazvane autofagosom, a, kao što je prikazano na Slici 3, u regulaciju su uključeni brojni proteinski kompleksi, primjerice mTOR, AMPK, Akt/PKB i HIF (Antonioli i sur., 2017; Galluzzi i sur., 2017). Iako se autofagija odvija na bazalnoj razini u uobičajenim fiziološkim uvjetima, određeni čimbenici mogu na nju utjecati. Tako primjerice stresori kao što su hipoksija, nutritivna deprivacija, oštećenje DNK i citotoksični agensi mogu podići razine autofagije (Kaur i Debnath, 2015; Kroemer i sur., 2010).

gladū, kada osoba koristi post kao znak protesta, a na post nekoga moēe motivirati i Źelja za mršavljenjem ili nekim terapijskim uĉinkom.

Razlikuje se od termina gladovanje upravo jer oznaĉava da mu se dobrovoljno pristupa, kao i zbog toga Źto da se odnosi na ĉovjeka, a ne Źivotinju. Takoēer, gladovanje se ĉesto izjednaĉava s apsolutnim postom vrlo dugog trajanja, koji rezultira stanjem ekstremne gladi zbog dugotrajnog nedostatka esencijalnih nutrijenata te rizikom od Źtetnosti i potencijalne smrtnosti (Couto de Andrade Jūnior i sur., 2017). Unatoĉ tome, odvijanja u organizmu su u velikoj mjeri identična, bez obzira gladije li se namjerno i svjesno ili prisilno i neēeljeno (Kerndt i sur., 1982).

U fiziologiji se termin post nekada koristi i da oznaĉi period nehranjenja tijekom noĉi/spavanja, tzv. noĉni post (eng. „overnight fasting“).

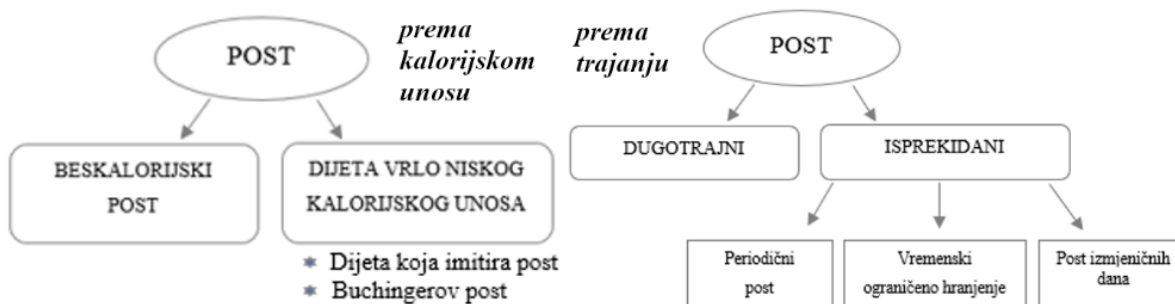
Longo i Mattson (Longo i Mattson, 2014) definiraju post kao stanje koje se kod ĉovjeka postiēe neunošenjem ili unošenjem minimalnih koliĉina kalorija u razdobljima koja najĉeēe seēu od 12 sati do 3 tjedna. Razlikuje se od kalorijske restrikcije jer ona podrazumijeva kroniĉno smanjenje kalorijskog unosa za samo 20-40%, i to uz odrēanu uĉestalost obroka.

Podjela razliĉitih vrsta i reēima posta teēka je zadaĉa, a mnogi termini isprepleteni i nekonzistentno koriēteni u razliĉitim izvorima. Ukratko i pojednostavljeno mogu se podijeliti prema kalorijskom unosu i prema trajanju, kao Źto je prikazano Slikom 4.

Po kalorijskom unosu ih dijelimo na dijetu bez kalorijskog unosa (sinonimi: post na vodi, apsolutni post, beskalorijski post, dijeta 0 kalorija) i dijetu vrlo niskog kalorijskog unosa (eng. „very low calorie diet“; VLCD) (maksimalno 800kcal).

Prema trajanju dijele se na dugotrajni (prolongirani) post i isprekidani (intermitentni) post kao ĉije podvrste se mogu svrstati i termini: periodiĉni post, vremenski ograniĉeno hranjenje i post izmjeničnih dana.

Uz ovu podjelu, zbog njihove primjene u istraēivanjima, vaēno je spomenuti i dvije specifiĉne dijete vrlo niskog kalorijskog unosa: takozvanu dijetu koja imitira post, ĉije se trajanje moēe odrediti u okviru bilo kojeg reēima (Brandhorst, i sur., 2015; Choi i sur., 2016; Wei i sur., 2017) te Buchingerov post kao poseban reēim koji ukljuĉuje i neke specifiĉnosti (Abendroth i sur., 2010; Huber i sur., 2003).



Slika 4. Podjela različitih oblika posta

1.6.1. Dugotrajni post

Dugotrajni tj. prolongirani post je razdoblje posta koje traje duže od 2 dana, blizak je periodičnome, ali se od njega razlikuje jer ga osoba ne prakticira u ponavljajućim ciklusima. Najčešće se koristi terapijski motiviran i medicinski nadziran Buchingerov post u trajanju 4-21 dan (Wilhelmi de Toledo i sur., 2019; Li i sur., 2017; Abendroth i sur., 2010) ili post na vodi u trajanju 4-40 dana (Goldhamer i sur., 2001, 2002). Također, zabilježena su i izvješća o slučajevima religijski motiviranog beskalorijskog posta (Brett i Nesbit, 2013) ili štrajka glađu (Faintuch i sur., 2000) u periodima od 40 i više dana, kao i 50-dnevnog apsolutnog posta motiviranog željom za mršavljenjem (Elliott i sur., 2016) te 44-dnevnog posta o vodi izvedenog kao performans (Jackson i sur., 2006).

U prošlom stoljeću bila su češća istraživanja još dužih razdoblja apsolutnog posta, među kojima je najduži znanstveno zabilježen post trajao 382 dana. Prošao ga je 207 kg težak 27-godišnjak (Stewart i Fleming, 1973) koji je post završio s tjelesnom masom od 81 kg, a 5 godina kasnije uspio ju je održati na oko 89 kg. Ono što je omogućilo ovako dugo preživljavanje su velike energetske zalihe u obliku masnog tkiva.

Ako bi post trajao predugo (nakon iskorištenja zaliha masti), rapidni katabolizam proteina doveo bi do ozbiljnih posljedica za zdravlje i fatalnih ishoda. Glavni uzrok nuspojava kod uobičajenog trajanja dugotrajnog posta predstavlja nedostatak mikronutrijenata, što se može izbjeći suplementacijom. U suprotnom je moguća hipovitaminoza, a zbog poremećaja elektrolita (naročito hiponatrijemije) može doći do posturalne hipotenzije te bradikardije i drugih aritmija. Premda su generalno ozbiljne nuspojave dugoročnog, naročito medicinski nadziranog posta, rijetke, u prošlom stoljeću je zabilježeno nekoliko primjera smrtnih slučajeva (Kerndt i sur., 1982). Češće dolazi do

blažih nuspojava kao što su mučnina, slabost, vrtoglavica, grčevi i bolovi u trbuhu. Dokazano je i da za vrijeme posta reverzibilno raste razina urata u krvi (Wilhelmi de Toledo i sur., 2019; Elliott i sur., 2016; Drenick i sur., 1964) te su mogući akutni napadaji gihta (Kerndt i sur., 1982). Za to su vjerojatno odgovorna ketonska tijela koja ulaze u kompeticiju s mokraćnom kiselinom za transportere u proksimalnim kanalicima bubrega (Xu i sur., 2017; de Oliveira i Burini, 2012) i time joj smanjuju izlučivanje. Značajno je kako je, unatoč povišenju razine urata u krvi, od 1422 osobe uključene u istraživanje Buchinger klinike (Wilhelmi de Toledo i sur., 2019), samo jednom došlo do napadaja gihta, i to kod 72-godišnjaka koji je imao povijest ove bolesti i prije posta. To je i logično, pošto do napadaja gihta dolazi tek kod kronične hiperuricemije, kada se dovoljno kristala urata nataloži u zglobovima, a u znanstvenoj zajednici postoji i vjerovanje kako je kratkoročna hiperuricemija protektivni odgovor (de Oliveira i Burini, 2012), s obzirom da je mokraćna kiselina zaslužna za više od 50% antioksidativnog kapaciteta krvi (Glantzounis i sur., 2005).

Spomenuto istraživanje (Wilhelmi de Toledo i sur., 2019) navodi kako je kod velike većine ispitanika tijekom dugotrajnog posta dolazilo samo do blagih simptoma, koji su se najčešće pojavljivali samo u prvim danima posta, a najčešći među njima bili su poremećaji spavanja, umor, suhoća ustiju, bolovi u leđima i glad. Umjerene i ozbiljne nuspojave činile su samo 0,70%, tj. 0,98% nuspojava. True North Health Clinic u SAD-u koja medicinski nadzire post na vodi, iznijela je podatak kako su među 768 pacijenata uključenih u istraživanje (Finnell i sur., 2018), prevladavale blage do umjerene očekivane nuspojave posta, najčešće umor, mučnina, nesаница i glavobolja te su samo u dva slučaja zabilježene ozbiljne nuspojave. Premda ova dva istraživanja imaju svoje metodološke nedostatke, zbog velikog broja ispitanika daju određenu dozu pouzdanja u sigurnost dugoročnog medicinski nadziranog posta unutar klinika, bilo beskalorijskog ili onog s vrlo niskim kalorijskim unosom (Buchingerov post).

1.6.2. Isprekidani post

Isprekidani (intermitentni) post (eng. „intermittent fasting“, IF) obuhvaća obrasce prehrane u kojima pojedinci prolaze kroz duže vremenske periode (npr. 16–48 h) s malim unosom energije ili bez ikakvog unosa energije, redovito ih izmjenjujući s periodima uobičajenog hranjenja (Harvie i sur., 2017). Povoljno je kod njega što smanjuje rizik od malnutricije koji postoji kod prolongiranog posta te u posljednje vrijeme raste njegova popularnost među istraživačima.

1.6.2.1. Periodični post

Harvie i suradnici koriste izraz periodični post („periodic fasting“, PF) da bi od intermitentnog posta s kratkotrajnijim, ali učestalijim razdobljima posta razlikovali studije koje koriste manje česte, ali po trajanju duže periode (2-21dan) posta ili dijete koja imitira post (Harvie i sur., 2017). U znanstvenoj literaturi tako postoje primjeri provođenja dijete koja imitira post 4 dana 2 puta mjesečno (Brandhorst i sur., 2015) te 3 dana svakih 7 dana (Choi i sur., 2016), kao i 2-5 dana posta na vodi prije svakog ciklusa kemoterapije (Safdie et al., 2009).

Napisane su brojne kuharice i popularne knjige koje preporučuju takozvanu „5:2 dijetu“, to jest režim isprekidanog posta u kojemu se dva (najčešće uzastopna) dana u tjednu posti, u manjoj ili većoj mjeri. Harvie i suradnici tako su istraživali smjenjivanje 2 dana konzumacije 492-542 kalorije s 5 dana normalnog kalorijskog unosa (Harvie i sur., 2011). S obzirom na redovito smjenjivanje 2 dana posta i 5 dana uobičajene prehrane može se svrstati u ovako definirani periodični post.

1.6.2.2. Vremenski ograničeno hranjenje

Terminom vremenski ograničeno hranjenje (eng. „time restricted feeding“, TRF) opisuje se način prehrane u kojem je unos hrane ograničen na vremenski period od 8 sati ili manje svaki dan (Harvie i sur., 2017; Chaix et al., 2014). Režim s hranjenjem vremenski ograničenim na 8 sati popularno je nazvan „16:8 dijeta“. U svojem krajnjem obliku pretvara se u unos cjelodnevnih kalorijskih potreba u jednome obroku, eng. „one meal a day“, OMAD. Ekstremni je to režim na koji se može naići na internetskim stranicama i televizijskim emisijama, ali je vrlo rijetko opisan u znanstvenoj literaturi (Carlson i sur., 2007).

Iako neka istraživanja to nisu imala za cilj, ograničavanje vremena hranjenja za posljedicu najčešće ima smanjen dnevni unos energije. Osim toga, ovaj tip posta ima pozitivan utjecaj na cirkadijani ritam (24-satni ritam biokemijskih promjena u organizmu koji uključuje mnoge hormone i signalne puteve) (Melkani i Panda, 2017; Longo i Panda, 2016). Naime, uslijed neujednačenog i neprirodnog životnog ritma, koji uz san, izloženost svjetlu i druge varijable, uključuje i raspored obroka i duljinu posta preko noći, može doći do poremećaja cirkadijanog ritma i zdravlja organizma (Froy, 2012).

1.6.2.3. Post izmjeničnih dana

Post izmjeničnih dana (eng. „alternate day fasting“, ADF) popularna je varijanta isprekidanog posta, a sastoji se od smjenjivanja dana hranjenja i dana posta, točnije vrlo smanjenog kalorijskog

unosa. I sama ima nekoliko inačica. Tako se istraživalo smjenjivanje jednog dana uobičajene prehrane s jednim danom apsolutnog posta (Bruce-Keller i sur., 1999; Anson i sur., 2003; Heilbronn i sur., 2005), potom s danom 75%-tne (Oh i sur., 2018; Hoddy i sur., 2015; Varady i sur., 2013) i 80%-tne (Johnson i sur., 2007) kalorijske restrikcije. Unos na dane posta kod Catenacci i suradnika bio je svega 44 ± 26 kcal, zahvaljujući konzumaciji juhe (Catenacci i sur., 2016). Neka istraživanja uključuju i dane hranjenja u kojima je dnevni unos veći od dnevne potrebe, primjerice 125% (Trepanowski i sur., 2017).

1.6.3. Dijeta koja imitira post

Provedba dugoročnog posta može biti izazov za ljude, a suradljivost ispitanika se s vremenom smanjuje. Da bi učinili post prihvatljivim većini ljudi, osmišljena je dijeta s niskom razinom proteina i šećera i relativno visokim udjelom masti koja povećava suradljivost izbjegavanjem potpunog uskraćivanja hrane i opasnosti od neuhranjenosti te nedostatka mikronutrijanata, istovremeno imitirajući učinke posta na ciljane parametre. Glavni cilj je tako održavanje niske koncentracije IGF-1, inzulina i glukoze u cirkulaciji, dok se povećavaju koncentracije IGF-vezujućeg proteina 1 (IGFBP-1) i ketonskih tijela u plazmi (Di Francesco i sur., 2018).

Dijeta prozvana dijeta koja imitira post (eng. „fasting mimicking diet“, FMD) je niskokalorična i oslanja se na biljne juhe, biljni čaj, energetske pločice, grickalice na bazi orašastih plodova i dodatke prehrani koji se postupno primjenjuju u ponavljajućim ciklusima. Tako su, primjerice Brandhorst i suradnici primjenjivali petodnevni ciklus svakog mjeseca tijekom 3 mjeseca. Prvog dana, kalorijski unos bio je oko 1090 kcal (10% proteina, 56% masti i 34% ugljikohidrata), a od 2. do 5. dana unosilo se samo 725 kcal (9% proteina, 44% masti i 47% ugljikohidrata) (Brandhorst i sur., 2015). U istom radu, slična je dijeta bila osmišljena i za laboratorijske miševe, pri čemu je životinjama bilo dopušteno da konzumiraju 50% *ad libitum* kalorijskog unosa u obliku praha na bazi povrća pomiješanog s glicerolom, ekstradjevičanskim maslinovim uljem i hidrogelom prvog dana i reduciran na 10% *ad libitum* unosa od 2. do 4. dana. Slične režime na miševima i ljudima istraživali su i drugi (Rangan i sur., 2019; Cheng i sur., 2017; Wei i sur., 2017; Di Biase i sur., 2016).

1.6.4. Buchingerov post

U Europi, naročito u Njemačkoj, sredinom dvadesetog stoljeća posebnu ulogu u popularizaciji posta imao je njemački liječnik Otto Buchinger (1878.–1966.). Razvio je metodu posta danas

poznatu kao Buchingerov post. U užem smislu riječi taj režim spada u dijetu vrlo niskog kalorijskog unosa, a podrazumijeva 250-500 kcal osiguranih u obliku povrtne juhe te voćnih i povrtnih sokova i meda uz unos barem 2 L beskalorijskih pića tj. vode i biljnih čajeva (Finnell i sur., 2018; Wilhelmi De Toledo i sur., 2013). Najčešće se primjenjuje 1 do 3 tjedna te uključuje i razdoblje postepenog uvođenja posta, a samu nutritivnu intervenciju, prati i primjena umjerene tjelovježbe, nutricionističkog savjetovanja te meditacijskih tehnika (Michalsen, 2010). Osim toga, često se primjenjuju i blagi laksativi kako bi se odstranili ostatci hrane iz crijeva te deskvamirane mukozne stanice (Wilhelmi de Toledo i sur., 2019). Neki tvrde da kalorijski unos kod Buchingerovog posta ostvaruje prednost nad apsolutnim postom u vidu značajnog smanjenja razgradnje proteina, dok istovremeno izaziva mnogo izraženije metaboličke promjene nego VLCD koji se približava vrijednosti 800 kcal (Michalsen i Li, 2013).

Buchingerov rad nastavili su njegovi potomci i suradnici te je danas Buchinger-Wilhelmi klinika u Uberlingenu jedan od svjetskih centara za promociju i primjenu posta. 2019. godine objavljeni su rezultati velikog istraživanja o sigurnosti i zdravstvenim učincima Buchingerovog posta (1422 pacijenta u trajanju 4-21 dan) (Wilhelmi de Toledo i sur., 2019).

2002. njemački stručnjaci za post okupljeni u Medicinsko društvo za post i prehranu (eng. „Medical Association for Fasting and Nutrition“, njem. „Ärztegesellschaft Heilfasten und Ernährung“) objavili su prve smjernice za primjenu posta, a 2013. su ih ažurirali i preveli na engleski (Wilhelmi De Toledo i sur., 2013).

1.7. Razvoj misli o postu kroz povijest

1.7.1. Biološka nužnost

Opstanak i reproduktivni uspjeh svih organizama ovisi o njihovoj sposobnosti dolaska do hrane. U skladu s tim, životinje su razvile obrasce ponašanja i fiziološke prilagodbe koje im omogućuju preživljavanje razdoblja nestašice ili odsustva hrane. Kada hrana nije dostupna duže vrijeme, neki organizmi prelaze u latentnu fazu; na primjer, kvasac ulazi u stacionarnu fazu, nematode ulaze u dauer stadij, a primjerice tekunice i neki medvjedi hiberniraju (Calixto, 2015). Sisavci imaju organe kao što su jetra i adipozno tkivo koji djeluju kao skladišta energije te omogućuju post/gladovanje kroz različito duge vremenske periode, ovisno o vrsti. Metabolički, endokrini i živčani sustav

razvili su se na načine koji su omogućili visoku razinu fizičke i mentalne učinkovitosti u stanju gladovanja (Mattson i sur., 2017).

I tijekom ljudske povijesti, post je oduvijek bio prisutan. U vremenu prije prelaska na sedentarni način života, kada je čovjek bio sakupljač i lovac, kalorijski unos uvelike je ovisio o uspjehu u lovu. Čovjek je morao danima živjeti bez unosa hrane velike kalorijske gustoće, uz eventualno povremeno konzumiranje biljaka sakupljenih u prirodi. Potom, kada bi doživio uspjeh u lovu, kako nisu bili osmišljeni načini čuvanja hrane od kvarenja i grabežljivaca, morao je u kratkom vremenu unijeti veliku količinu kalorija. Zbog dugog perioda ovakvog smjenjivanja razdoblja unosa jako male i jako velike količine hrane tj. kalorija (eng. „feast and fast“) i čovjek je razvio vrlo učinkovit sustav skladištenja i iskorištavanja pohranjene energije.

1.7.2. Religijska primjena posta

Razvojem civilizacije i prelaskom na sedentarni način života, osim u slučajevima dugih suša i velikih vremenskih neprilika, sve veći broj ljudi sve se rjeđe susretao s glađu. Ljudi više nisu bili primorani toliko često i rigorozno gladovati. Ipak, povremeno suzdržavanje od hrane postalo je dobrovoljno i dobilo širu, duhovnu dimenziju te je tako gotovo svaka civilizacija, kultura i religija pronašla mjesto za neki oblik posta.

Od hinduista i budista do velikih monoteističkih religija, ljudi su smatrali, i još uvijek smatraju, da se čovjekovo biće odricanjem od hrane vježba, postaje odjeljenije od tjelesnih ograničenja i usmjerenije na duhovni rast te povezivanje s nadnaravnim. Poznati su tako primjeri Bude, Mojsija, Isusa Krista i Muhameda koji su osobno prošli duga razdoblja posta i držali post važnom religijskom praksom. Poznato je kako muslimani poste od zore do sumraka tijekom mjeseca ramazana, a kršćani, Židovi, budisti i hindusi tradicionalno poste u određene dane u tjednu ili kalendarskoj godini (Longo i Mattson, 2014).

1.7.3. Antička medicina, rana istraživanja i širenje interesa

Danas na većem dijelu planeta Zemlje hrane ima u izobilju, a zbog sjedilačkog načina života u mnogočemu pati ljudsko zdravlje. Manjak fizičke aktivnosti, dugo neprekinuto sjedenje, kraća izloženost sunčevoj svjetlosti, stres, zagađenje, unos sve više visoko prerađene, a sve manje svježih hrane, samo su neki od čimbenika koji u suvremenom gradskom životu doprinose narušavanju zdravlja. Osim što se post održao u religijama, od davnina se vjerovalo da doprinosi i boljitku

zdravlja, te se u zadnje vrijeme sve više budi zanimanje znanstvene zajednice za zdravstvene dobrobiti ove tisućljetne prakse.

Ljudi su zamijetili da mnoge životinje, kada se razbole, instinktivno gube apetit te jedu znatno manje ili ne jedu uopće dok ne ozdrave. Prvi zapisi o ljudskom postu za liječenje bolesti datiraju još iz drevnih civilizacija Grčke, Egipta i Bliskog istoka. Tako su post kao sredstvo za poboljšanje mentalne učinkovitosti i zdravlja općenito preporučali najveći mislioci i liječnici toga razdoblja, kao što su Platon, Sokrat, Pitagora, Hipokrat, Asklepije, Celsus, Avicena, Plutarh i Tertulijan. Hipokratu se pripisuje i citat: „Svatko ima liječnika u sebi; mi mu samo moramo pomoći u njegovom radu. Prirodna iscjeljujuća sila unutar svakoga od nas je najveća sila u dolasku do zdravlja. Neka tvoja hrana bude tvoj lijek, a tvoj lijek neka bude tvoja hrana. Ali jesti bolestan jest hraniti svoju bolest“.

U šesnaestom stoljeću, poznati švicarski liječnik, Paracelsus tvrdio je da je “post najveći lijek“, a u narednim stoljećima brojni su liječnici u svojoj praksi preporučivali post i bili oduševljeni rezultatima. Osim navedenih podataka, knjiga „Therapeutic fasting“ (DeVries, 1963), govori o „stotinama publikacija“ s područja Sjedinjenih Američkih Država i Europe, posebice Njemačke, na temu rezultata istraživanja posta na životinjama, ali i kliničke tj. terapijske uporabe posta u devetnaestom i ranom dvadesetom stoljeću. Navodi tako liječnike koji su nadgledali „desetke tisuća postova te utvrdili učinkovitost posta kao lijeka za određene bolesti“. Zanimljivi su primjeri dr. Jamesa McEachena, Roberta R. Grossa i Williama L. Essera koji su postigli, kako tvrdi, značajna poboljšanja u velikom broju slučajeva najrazličitijeg spektra bolesti. Bilježili su podatke o 715, 680 i 155 pacijenata podvrgnutih terapijskom postu te su postigli manja ili veća poboljšanja u 88,4%, 95,4% i 91% slučajeva. DeVries nastavlja svoju knjigu obrazlažući pretpostavljene načine kako post, sam ili u kombinaciji s drugim nefarmakološkim mjerama (sunčanje, zdrava prehrana nakon posta), u manjoj ili većom mjeri, pozitivno utječe na desetke bolesti svih organskih sustava (glaukom, siva mrena, tuberkuloza, astma, sinusitis, polipi, alergijski rinitis, gušavost, perniciozna anemija, leukemija, poliomijelitis, multiple skleroza, benigne i maligne neoplazme, ugrušci, apendicitis, varikozne vene, dijabetes, epilepsija, artritis, reuma, hipertenzija, brojne kožne bolesti...).

Ovakvi podaci i njihovi izvori u najmanju su ruku upitni, slabo dostupni iz drugih izvora, a detalji neopisani te ih je zbog starosti i nenavedenih metoda gotovo nemoguće iščitati i racionalno

provjeriti. Treba u obzir uzeti i da je DeVries, kao i brojni liječnici na koje se poziva, bio sljedbenik tzv. „ortopatije“ (grč. orthos, ispravan i pathos, trpjeti; „ispravna patnja“), također zvane i „prirodna higijena“. Današnje sljedbenike te škole okupljaju Međunarodno društvo higijeničnih liječnika (eng. „International Association of Hygienic Physicians“) i Društvo prirodne higijene (eng. „Natural Hygiene Society“), a predstavlja školu alternativne medicine koja potječe iz 19.-og stoljeća i većinom odbija suvremeni, naročito farmakološki pristup liječenju. Uvelike pojednostavljaju patofiziološke procese, kriveći za njih toksemiju (uzrokovanu kemikalijama, razgradnim produktima neprirodne hrane ili prevelikog suviška prirodne hrane), nedostatak određenih makro i mikronutrijenata te slabljenje, tj. nedostatak energije uzrokovan manjkom sna, nakupljanjem stresa, negativnih misli i emocija te pretjeranu ili nedovoljnu fizičku aktivnost ili pak prejedanje, a suvremena je medicina prema njoj veoma skeptična. Zalažu se za holistički pristup liječenju, bolest proglašavaju samo posljedicom gubitka ravnoteže organizma te tvrde da će prirodni zakoni vratiti tijelo u normalno, zdravo stanje, kada se prekine ono što je tu neravnotežu uzrokovalo. Stoga kao lijek za većinu poremećaja preporučaju post/dijetu, odmor i druge nefarmakološke mjere (promjenu životnog stila) pouzdajući se u sposobnost organizma da prirodno povрати zdravlje (<http://www.naturalhygienesociety.org/>).

Do sedamdesetih godina prošlog stoljeća prevladavala su istraživanja dugotrajnog apsolutnog posta samo kao metode liječenja ozbiljne pretilosti (Gilliland, 1968; Drenick i sur., 1964; Duncan i sur., 1962; Bloom, 1959), a u pojedinim slučajevima je dolazilo je i do ozbiljnih, čak i fatalnih nuspojava (Rose i Greene, 1979; Runcie i Thomson, 1970; Garnett i sur., 1969; Spencer, 1968; Cubberley i sur., 1965). Finnell i suradnici u preglednom radu iz 2018. (Finnell i sur., 2018), navode kako su tadašnja istraživanja redovito uključivala razdoblja posta duža od 60 dana te su ponekad davane i kemijske supstancije za poticanje posta. Također, rijetko se provjeravalo ima li ispitanik kontraindikacije za post, prekidalo post po pojavi komplikacija ili prikladno postupno navikavalo ispitanike na prehranu nakon posta. Zbog ove upitne metodologije i posljedično jednako tako upitne sigurnosti te uvijek prisutnih etičkih dilema, apsolutni post je počeo gubiti na značaju, a na popularnosti su počeli dobivati režimi intermitentnog posta, kao i prolongirana razoblja dijete vrlo niskog kalorijskog unosa.

U novije vrijeme brojnim je autorima popularnih i znanstvenih knjiga, filmova te internetskih članaka, blogova i stranica također bio zanimljiv post u svojim različitim oblicima, a mnogi

liječnici empirijski su se uvjerali u njegovu djelotvornost. Naročito se smatra značajnim kao metoda mršavljenja, danas kada je pretilost jedan od najvećih zdravstvenih rizika, a isprekidani post sve je popularniji i među sportašima te kao dio rastuće fitness kulture. Otvoreni su i deseci klinika širom svijeta koje medicinski nadzirani post propisuju za prevenciju i liječenje čitavog spektra metaboličkih i zdravstvenih poremećaja (Longo i Mattson, 2014).

Ipak, u modernoj medicini nijedan oblik posta nema značajniju ulogu, a kraći periodi uzdržavanja od hrane preporučuju se jedino prije određenih dijagnostičkih postupaka, vađenja krvi ili operacija (López Muñoz i sur., 2015).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Cilj ovog rada bio je napraviti sustavni pregled dostupnih znanstveno utemeljenih podataka o utjecaju različitih oblika posta na ljudsko zdravlje. Naime, s jedne su strane brojni pojedinci i institucije, predstavnici alternativne medicine ili samoprogllašeni stručnjaci, koji bez znanstvene podloge neutemeljeno proglašavaju post rješenjem za sve zdravstvene probleme čime često dovode u pitanje adekvatnu terapiju postojeće bolesti te sigurnost pacijenata. S druge strane, konvencionalna medicina gotovo je u potpunosti zatvorena i skeptična prema možebitnim dobrobitima posta u pojedinim patiofiziološkim stanjima. Stoga je svrha ovog rada objasniti pretpostavljene mehanizme djelovanja posta na temelju *in vitro*, animalnih i studija na ljudima. Zbog širine teme i inzistiranja na znanstveno utemeljenom pristupu, ovaj rad obuhvaća neke aspekte zdravlja na koje različiti oblici posta imaju dokazano pozitivne učinke. Rezultati ovog rada doprinijeti će stvaranju potpunije slike o utjecaju kraćih i dužih razdoblja suzdržavanja od hrane na procese u organizmu, sve s ciljem razumijevanja empirijski neupitnih blagodati, ali i rizika ove tisućljećima očuvane prakse.

3. MATERIJALI I METODE

U prikupljanju podataka za pisanje ovog rada korišten je velik broj znanstvenih radova, kao i stručne knjige i web stranice. Radovi su pronađeni pretraživanjem internetskih baza podataka PubMed i ScienceDirect. Ključne riječi pomoću kojih se vršilo pretraživanje bile su fasting, intermittent fasting, fasting mimicking diet, health, cancer, diabetes, metabolic syndrome, neurodegenerative disease.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Post, gubitak tjelesne mase i snižavanje čimbenika kardiovaskularnog rizika

4.1.1. Epidemiologija i problematika pretilosti i kardiovaskularnih komorbiditeta

Šećerna bolest, poznata i kao diabetes mellitus (DM) ili jednostavno dijabetes, najčešća je ozbiljna metabolička bolest u svijetu. U 2014. godini od njega je bolovalo oko 8,5% stanovništva planeta (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>), a većina oboljelih je prekomjerne tjelesne mase ili pretila. DM tipa 1 razvija se kao posljedica autoimunog razaranja β -stanica gušterače koje proizvode inzulin. Naziva se stoga i šećerna bolest ovisna o inzulinu jer oboljeli mora doživotno uzimati inzulin, a najčešće se javlja prije 20. godine života. U jeku ove bolesti, bolesnik se nalazi u uvjetima tzv. biokemijskog gladovanja. U krvi postoji visoka koncentracija glukoze, međutim ona u nedostatku inzulina ne uspijeva doći u stanice. Previsoke razine glukagona zato uzrokuju konstantnu glukoneogenezu uz potisnutu glikolizu. Također se razgrađuju zalihe glikogena te proizvode ketonska tijela. Razina glukoze u krvi je toliko velika da prelazi reapsorpcijsku sposobnost bubrežnih kanalića te se višak izlučuje mokraćom, navlačeći sa sobom i vodu. Zbog toga uz glad, bolesnik konstanto osjeća i žeđ. Uslijed manjka inzulina dolazi do nekontrolirane razgradnje masti i proteina, zbog čega se stvaraju velike količine acetyl-CoA. One prezasićuju CLK te se usmjeravaju u proizvodnju ketonskih tijela, koja s vremenom premaše bubrežnu sposobnost održavanja acidobazne ravnoteže (što se kod posta u pravilu ne događa). Stoga bolesnik, ukoliko se ne liječi, može završiti u komi zbog acidoze (snižene pH krvi) i dehidracije. Puno je, međutim, češći (više od 90%) DM tipa 2, poznat još i kao šećerna bolest neovisna o inzulinu. Kod ovog oblika šećerne bolesti razine inzulina su normalne ili čak povišene, ali je organizam na njega neosjetljiv, tj. razvija se inzulinska rezistencija. Povišenje koncentracije glukoze u krvi dovodi do brojnih mikro i makrovaskularnih komplikacija, te je u SAD-u ova bolest vodeći uzrok sljepoće, bubrežne insuficijencije te amputacija. Obično se pojavljuje kasnije u životu i povezuje s debljinom, za koju se vjeruje da je, uz genetsku predispoziciju, ključni rizični faktor za razvoj dijabetesa.

Prekomjerna tjelesna masa i pretilost označavaju prekomjerno nakupljanje masti, a najlakše se definiraju indeksom tjelesne mase (body mass indeks, BMI), koji predstavlja omjer između tjelesne

mase izražene u kilogramima i kvadrata visine izražene u metrima. BMI viši od 25 kg/m^2 definira prekomjernu tjelesnu masu, a veći od 30 kg/m^2 pretilost. Ovaj je problem poprimio razmjere epidemije te prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine više od 1.9 milijardi odraslih osoba u svijetu ima prekomjernu tjelesnu masu. Od toga 650 milijuna ljudi spada u kategoriju pretilosti (<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>). Uzrok nakupljanja masnog tkiva jednostavno se može objasniti kao unos energije hranom koji nadmašuje potrebe organizma. Višak se kalorija stoga odlaže kao masno tkivo. Osim očite strategije borbe protiv pretilosti, a to je smanjenje dnevnog kalorijskog unosa, neophodno je poticati fizičku aktivnost kako bi se povećala potrošnja kalorija i ostvarile brojne druge dobrobiti tjelovježbe. Zapadnjački, sjedilački način života, doveo je do nikad više razine fizičke inaktivnosti stanovništva. Posebno zabrinjava što taj trend počinje već od ranog djetinjstva, te je tako, prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, 2016. godine 41 milijun djece mlađe od 5 godina te više od 340 milijuna (što čini više od 18%) djece i adolescenata od 5 do 19 godina imalo je prekomjernu tjelesnu masu ili bilo pretilo (<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>). Povišen indeks tjelesne mase povećava rizik od razvoja hipertenzije (povišenog krvnog tlaka) i hiperlipidemije (povišenih vrijednosti masnoća u krvi) te predstavlja rizik od kardiovaskularnih događaja, infarkta miokarda i moždanog udara. Osim toga, raste rizik obolijevanja od drugih nezaraznih bolesti poput spomenutog dijabetesa, osteoartrisa i nekih vrsta raka (uključujući rak endometrija, dojke, jajnika, prostate, crijeva, žučnog mjehura, bubrega i debelog crijeva).

Kardiovaskularne bolesti, prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, odnose 17,9 milijuna života godišnje na globalnoj razini, čime zauzimaju udio od 31% ukupne smrtnosti (https://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day/en/). Okidači za ove bolesti, koje se većinom manifestiraju kao srčani i moždani udar, su, uz pušenje i neprimjerenu konzumaciju alkohola, nezdrava prehrana i nedostatak fizičke aktivnosti. Ovakav nezdravi životni stil rezultira metaboličkim sindromom. Međunarodno društvo za dijabetes definira ga kao skupinu rizičnih čimbenika koja uključuje: dijabetes i predijabetes (povišenu razinu glukoze u krvi mjerene natašte), abdominalnu pretilost, poremećaj razine lipida u krvi (povišeni TG ili sniženi HDL) i povišeni krvni tlak (dijastolički krvni tlak $\geq 130 \text{ mmHg}$ i/ili sistolički krvni tlak $\geq 85 \text{ mmHg}$) (Alberti i sur., 2006). Osim ovih, naglasili su i druge parametre koji se čine povezani s metaboličkim sindromom te čiju bi moć predviđanja kardiovaskularnih oboljenja trebale dokazati buduće studije. Oni između

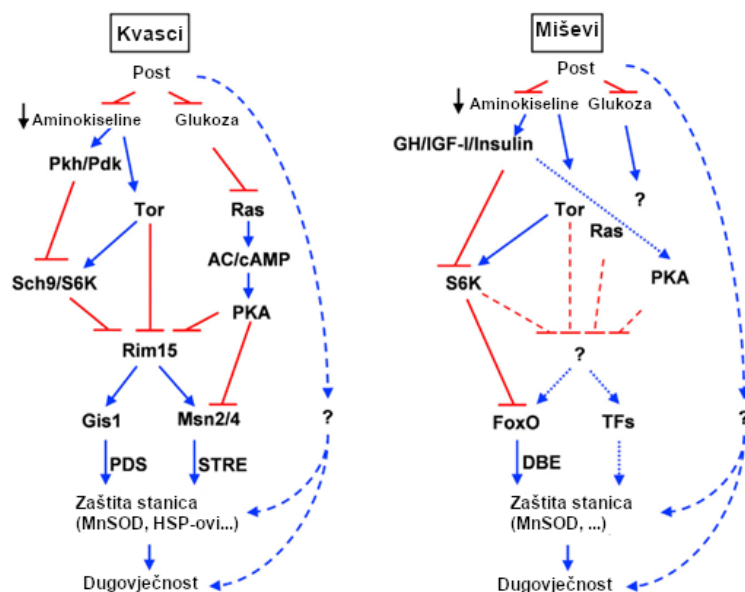
ostalog uključuju i leptin i adiponektin kao biomarkere adipoznog tkiva, male čestice LDL kolesterola, inzulinsku rezistenciju te proupalne citokine.

Metabolički sindrom i kardiovaskularne bolesti gorući su javnozdravstveni problem na čijem rješavanju mora ujedinjeno raditi čitavo društvo, od razine kućnog i školskog odgoja, preko javnozdravstvenih programa prevencije do globalnih strategija. Zdrava i uravnotežena prehrana ključna je u prevenciji metaboličkog sindroma, a učinkovite metode gubitka tjelesne mase i snižavanja razina čimbenika rizika mogu biti od velike koristi za pretili i oboljele od dijabetesa, hipertenzije i hiperlipidemije. Različiti režimi posta mogli bi doprinjeti postizanju navedenih učinaka.

4.1.2. Utjecaj posta na dugovječnost

Prilagodba na uvjete gladovanja razvijena je još u prokariota. Bakterije, kvasci i crvi kada ih se premjesti iz okoliša bogatog nutrijentima u okoliš bez nutrijenata, značajno duže preživljavaju (Gonidakis i sur., 2010; Wei i sur., 2008; Kaeberlein i sur., 2006; Fabrizio i Longo, 2003). U situaciji ozbiljnog ograničenja dostupne energije, organizmi prelaze iz reproduktivnog u hipometaboličko stanje održavanja koje im omogućava štednju rezervnih izvora ugljika te prelazak na alternativne metaboličke puteve, nalik na iskorištavanje ketonskih tijela kod ljudi.

Osim toga, istraživanja na kvascima i crvima pokazala su kako inaktivacija signalnih puteva koji uključuju glukozu i inzulin/IGF-1 uzrokuje produljenje životnog vijeka prebacivanjem iz reproduktivne u fazu održavanja. Pritom, zahvaljujući određenim transkripcijskim faktorima dolazi do genske ekspresije koja uvjetuje aktivaciju signalnih puteva zaslužnih za otpornost na stanični stres, točnije antioksidativnu zaštitu, katabolizam proteina, skladištenje glikogena, popravak DNK i metabolizam općenito (Slika 5). Zbog velike sličnosti u proteinima uključenim u navedene signalne puteve kod kvasaca i crva, a moguće i muha te miševa, znanstvenici hipotetiziraju kako bi signalni putevi koji uključuju glukozu, inzulin i IGF-1 mogli također regulirati stanično oštećenje i dugovječnost kod ljudi (Longo i Fabrizio, 2002). Osim glukoze, druga sastavnica prehrane čije uskraćivanje se smatra uzrokom produženja životnog vijeka kod niza organizama su aminokiseline (Longo i Panda, 2016). Njihov manjak također dovodi do aktivacije određenih signalnih puteva otpornosti na stres, a među njima se ističe poticanje autofagije za koju se smatra da igra važnu ulogu u održavanju zdravlja i dugovječnosti (Madeo i sur., 2010; Eisenberg i sur., 2009).



Slika 5. Signalni putevi kojima post utječe na dugovječnost (prema: Longo i Panda, 2016)

Bez obzira na točan mehanizam djelovanja na staničnoj razini, pretpostavku da post može ostvariti pozitivan učinak na životni vijek čovjeka moguće je izvesti iz obećavajućih rezultata koje su različiti režimi posta, uz ostala zdravstvena stanja, ostvarili u poboljšanju vrijednosti rizičnih čimbenika za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti. Istraživani su tako utjecaji na gubitak tjelesne mase, krvni tlak, lipemiju, razine glukoze i inzulina te druge čimbenike.

4.1.3. Učinkovitost prolongiranog posta u gubitku tjelesne mase i snižavanju čimbenika kardiovaskularnog rizika

4.1.3.1. Beskalorijski post

Prologirani beskalorijski (apsolutni) post u prošlosti je istraživao kao metoda brzog gubitka tjelesne mase kod visokog stupnja pretilosti. Zbog izostanka energetske unosa očekivana je i ostvarena velika potrošnja uskladištene energije, tj. gubitak kilograma, a prati ga i sniženje čimbenika kardiovaskularnog rizika, kao što su GUK i krvni tlak.

Smanjenje tjelesne mase najbolje je vidljivo u istraživanju iz 1970. (Runcie i Thomson, 1970) koje je uključivalo podatke o 18 ljudi koji su prakticirali beskalorijski post u trajanju 62-249 dana.

Gubitak kilograma iznosio je 20-65 kg, što je činilo 16-40% tjelesne mase. U drugom istraživanju (Gilliland, 1968) na 46 pacijenata 14 dana posta ostvarilo je gubitak kilograma 3,5-14,5 kg koji je samo 50% pacijenata uspjelo održati ili povećati kroz 2 godine. Smanjenje mase u jednom većem istraživanju (Duncan i sur., 1962) iznosilo je 0,9-1,2 kg po danu posta, međutim razočaravajuć podatak je bio da je čak 40% pacijenata nadoknadilo izgubljenu tjelesnu masu u razdoblju 1-32 mjeseca.

Spomenuto Gillilandovo istraživanje (1968) navodi kako je kod troje pacijenata koji su bolovali od dijabetesa, nastupila ketonemija istovjetna onoj drugih pacijenata te je razina glukoze u krvi polako padala. Do kraja razdoblja posta normalizirali su im se rezultati oralnog testa opterećenja glukozom te su nakon posta nastavili kontrolirati dijabetes bez potrebe za inzulinskom terapijom. Kod prolongiranog apsolutnog posta redovito nastupa bradikardija, a dolazi i do snižavanja krvnog tlaka i razina lipida te već spomenute glukoze u krvi i inzulina (Kerndt i sur., 1982).

Goldhamer i suradnici (2001) istražili su u svojoj klinici utjecaj apsolutnog posta na krvni tlak. 174 pacijenta s hipertenzijom postila su u prosjeku 10,6 dana, a uz prosječno smanjenje tjelesne mase od 6,9 kg, zabilježeno prosječno sniženje krvnog tlaka iznosilo je 37 mmHg za sistolički te 13 mmHg za dijastolički tlak. 89% pacijenata ostvarilo je vrijednosti krvnog tlaka ispod 120/80 mmHg, a 27 tjedana nakon završetka programa, nastavljajući vodeći brigu o prehrani, uspjeli su održati tlak na prosječnoj vrijednosti od 123/77 mmHg. Slične rezultate ostvarili su i na 68 pacijenata s graničnom hipertenzijom (Goldhamer i sur., 2002).

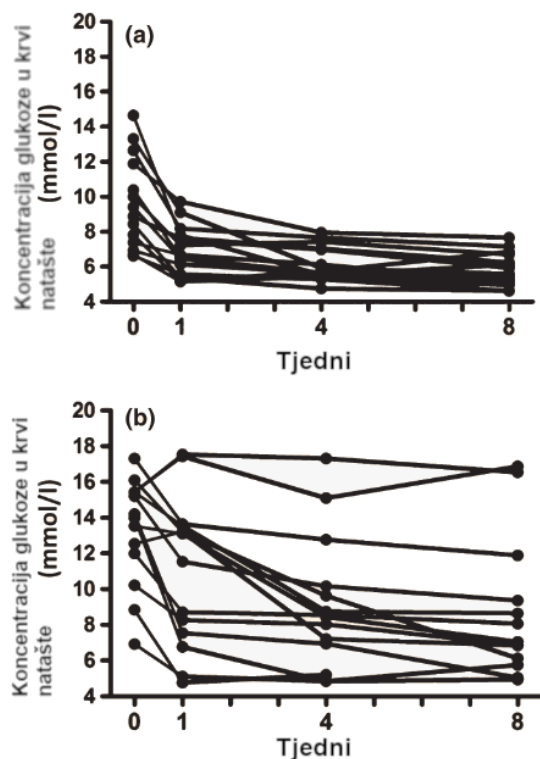
Zanimljivo je usporediti post na vodi s DASH prehranom (Dietary Approach to Stop Hypertension), preporučenom prehranom kod hipertenzivnih pacijenata koja uključuje ograničeni unos crvenog mesa, zasićenih masti, ukupnih masti, kolesterola i šećera te potiče unos nemasnih mliječnih proizvoda, vlakana, biljnih proteina, cjelovitih žitarica, peradi i ribe. Ona je u nedavnom sistemskom pregledu s meta analizom na ukupnom broju od 1917 ljudi ostvarila sniženja krvnog tlaka od 5,2/2,6 mmHg (Siervo i sur., 2015). Vegetarijanska je, pak, prehrana s niskim unosom soli i masti kombinirana s tjelovježbom istraživana na 500 ljudi i ostvarila smanjenje od 17/13 mmHg (McDougall i sur., 1995). Apsolutno sniženje vrijednosti krvnog tlaka zabilježeno u spomenutim istraživanjima beskalorijskog posta višestruko je veće i od drugih nefarmakoloških i farmakoloških metoda smanjenja krvnog tlaka (Caligiuri i Pierce, 2017).

Premda se na temelju ovih istraživanja ne može potvrditi dugoročna održivost vrijednosti krvnog tlaka sniženih jednokratnim razdobljem posta, može se pretpostaviti da prolongirani apsolutni post može poslužiti kao odskočna daska po pitanju motivacije i započinjanja nefarmakološke borbe pacijenata s povišenim krvnim tlakom. Nakon njega trebali bi nastaviti s prilagođenom prehranom, tjelovježbom i promjenom životnog stila koja bi možda mogla dugoročno održati sniženi krvni tlak, pogotovo ukoliko se ovim metodama tjelesna masa pacijenata dovede pod kontrolu.

4.1.3.2. Dijeta vrlo niskog kalorijskog unosa (VLCD)

I dijeta vrlo nisko kalorijskog unosa (≤ 800 kcal) istraživana je kao metoda brzog gubitka tjelesne mase i smanjenja čimbenika rizika.

Naročit je uspjeh imala studija na 29 osoba oboljelih od DMT2-a (Steven i Taylor, 2015), koji su prije osmotjednog razdoblja VLCD-a prestali uzimati terapiju za dijabetes. Ostvareno je značajno smanjenje tjelesne težine te razine glukoze i HbA_{1C}-a u krvi. Smanjen je i obujam struka i bokova te njihov omjer, kao i razina triglicerida, ukupnog kolesterola te sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Normoglikemiju su lakše postizali ispitanici koji su kraće bolovali od dijabetesa, dok je pad razine glukoze u krvi bio puno heterogeniji kod skupine duže oboljele od dijabetesa, te kod nekih osoba uopće nije nastupio (Slika 6).



Slika 6. Utjecaj VLCD-a na GUK kod osoba koje kraće (gore) i duže (dolje) boluju od DMT2-a (prema: Steven i Taylor, 2015)

Naknadnim praćenjem testirana je hipoteza da će se normoglikemija zadržati uz održavanje tjelesne mase (Steven i sur., 2016). Zahvaljujući motivaciji sudionika i programu savjetovanja i praćenja, uspjela se održati stabilna tjelesna masa, što je dovelo do porasta osjetljivosti na inzulin i normalizacije sadržaja masti u jetri. Također su uspješno održani sniženi trigliceridi i ukupni kolesterol, a nakon 6 mjeseci zabilježeno je i blago povišenje HDL-a. 40 % sudionika ove studije uspjelo je postići remisiju DMT2-a u trajanju od barem 6 mjeseci, a ta činjenica, kao i prijavljeni slučajevi remisije i do 3 godine (Draznin, 2015; Steven i sur., 2013), bude nadu da ova bolest nije toliko neizlječiva kakvom je neki smatraju. I druga su istraživanja pokazala da je kod nekih osoba gubitkom tjelesne mase moguće dovesti razinu glukoze pod kontrolu (Gregg i sur., 2012; Wing i Phelan, 2005; Henry i sur., 1985). Premda se najčešće viđa kod barijatrijske operacije (ugradnje želučane prenosnice) (Hall i sur., 2010), remisija dijabetesa može se dogoditi kod bilo kojeg naglog smanjenja kalorijskog unosa (Jackness i sur., 2013; Lingvay i sur., 2013). Uspješnu remisiju

posebno je lakše ostvariti kod pacijenata koji ne boluju dugo od DMT2-a, gdje već nakon nekoliko dana VLCD-a dolazi do normalizacije razine glukoze uslijed spomenutog smanjenja u sadržaju masti u jetri te povratka uobičajene inzulinske osjetljivosti i funkcije β -stanica kroz 8 tjedana (Lim i sur., 2011). Kada bi dugotrajnost ovih učinaka na samo patofiziološko ishodište šećerne bolesti mogla biti potvrđena većim i dugotrajnijim istraživanjima, to bi promijenilo cjelokupni pristup liječenju DMT2-a. Čak ako i dođe do povratka hiperglikemije, relativno dugo razdoblje normoglikemije djeluje pozitivno na smanjuje rizika od komplikacija dijabetesa (Steven i sur., 2016).

Slično istraživanje na oboljelima od DMT2 i metaboličkog sindroma, pokazalo je učinkovitost 7-dnevnog Buchingerovog posta u smanjenju tjelesne težine i krvnog tlaka (Li i sur., 2017). Veliko istraživanje Buchingerove klinike na 1422 ljudi (Wilhelmi de Toledo i sur., 2019) pokazalo je kako Buchingerov post u trajanju 4-21 dan, uz značajan gubitak kilograma, uzrokuje značajno smanjenje krvnog tlaka, opsega struka te razina triglicerida, ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HbA_{1c}-a i glukoze, koja se stabilizirala na prosječnoj vrijednosti od 4,7 mmol/L. Međutim, došlo je i do sniženja HDL-a te post nije utjecao na omjer LDL/HDL. Zamijećen je i porast protrombinskog vremena i INR vrijednosti, što ukazuje da je neophodna prilagodba doze kod nekih pacijenata na antikoagulacijskoj terapiji, kao što je i otprije poznato (Huber i sur., 2005). Ovo istraživanje nije pratilo dugoročnu održivost navedenih sniženja vrijednosti rizičnih parametara, a ograničenja su mu i pristranost istraživača pošto su istraživali uspješnost programa posta u svojoj klinici te činjenica da je studija po prirodi opservacijska, nerandomizirana i nekontrolirana. Ipak, riječ je o najvećoj i najnovijoj studiji o utjecaju nekog oblika posta na ljudsko zdravlje.

Prolongirana razdoblja beskalorijskog posta ili VLCD-a neupitno dovode do brzog gubitka tjelesne mase i sniženja nekih čimbenika kardiovaskularnog rizika. Međutim, upitno je koliko se dugo zadržavaju navedeni učinci na rizične čimbenike te u kojoj se mjeri smanjena tjelesna masa uspijeva održati. Neki su zaključili da ljude zna razočarati brzo vraćanje dijela izgubljenih kilograma po povratku na uobičajenu ili čak i kalorijski ograničenu prehranu po završetku posta (Gilliland, 1968; Blondheim i Kaufmann, 1965). Ipak, smatraju da je vrijedno subjektivno postignuće što su se pacijenti mogli uvjeriti kako nutritivna intervencija može ostvariti tako značajni učinak, pogotovo nakon brojnih neuspješnih pokušaja gubitka tjelesne mase (Gilliland, 1968; Bloom, 1959). Stvar je subjektivnog doživljaja, stila života i karaktera hoće li nekom

pacijentu biti lakše dugoročno osjetno ograničiti kalorijski unos svoje prehrane ili pak provesti kraće razdoblje ne unoseći ništa ili vrlo malo hrane, bilo jednokratno ili povremeno, ovisno o tjelesnoj masi koju je potrebno izgubiti. Upitno je i koliko je u općoj populaciji upotrebljiv prolongirani post te u kojoj su mjeri sami pacijenti željni gubitka tjelesne mase sposobni izdržati razdoblje neupitne gladi na samom početku posta te toliku promjenu životnog ritma. Zato je, kao i iz sigurnosnih razloga, naročito pacijentima s komorbiditetima i onima starije životne dobi, potrebno individualizirano pristupiti te, važući rizike i koristi, dugotrajni post eventualno preporučiti u klinički nadziranim uvjetima, uz suplementaciju mikronutrijentima, u trajanju proporcionalnom potrebnom gubitku mase i obrnuto proporcionalno potencijalnim rizicima. Ključno će biti provesti veća randomizirana kontrolirana istraživanja na ljudima koja će ispitati dugoročne benefite prolongiranog posta. Također, bilo bi dobro istražiti kakav bi režim prehrane bio najučinkovitiji, a istovremeno i dugoročno provediv, kako bi se održala snižena tjelesna masa, kao i učinci na smanjenje krvnog tlaka te razine lipida i glukoze.

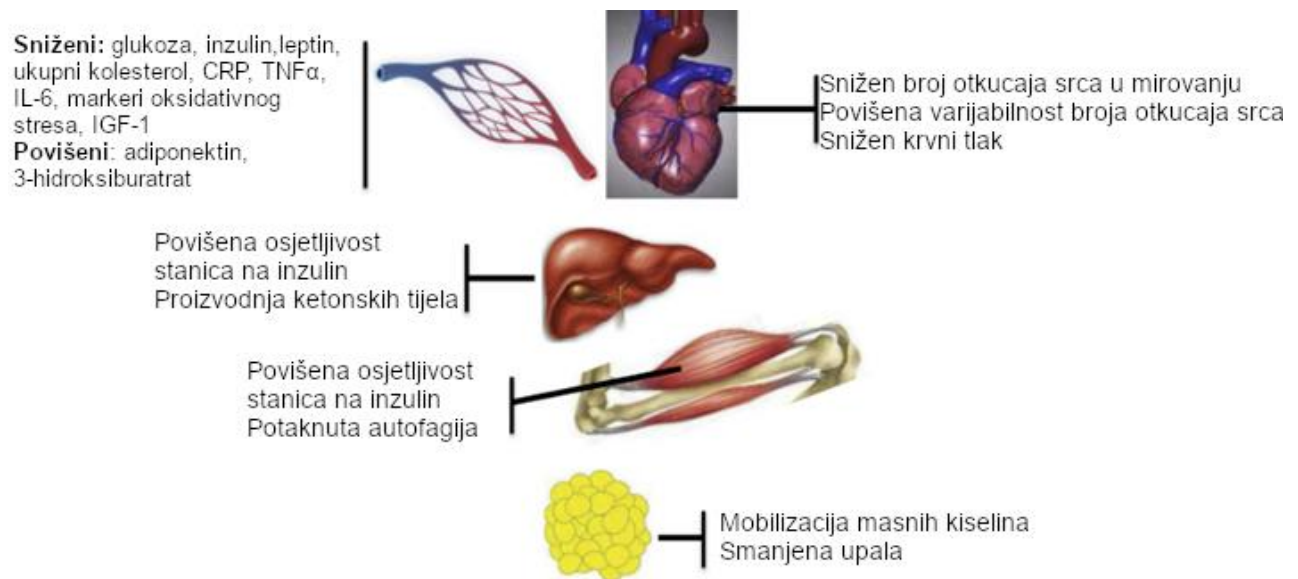
4.1.4. Učinkovitost isprekidanog posta (IF-a) u gubitku tjelesne mase i snižavanju čimbenika kardiovaskularnog rizika

4.1.4.1. IF kao dijetni režim

Za razliku od prolongiranog posta, koji se smatra poprilično radikalnim, isprekidani post zadobio je dosta pažnje u posljednje vrijeme kao metoda mršavljenja. Poznato je kako je za gubitak tjelesne mase ključno da kalorijski unos bude manji od potrošnje. Dobro je poznato da ograničavanje kalorijskog unosa, vrlo pozitivno utječe na sniženje čimbenika kardiovaskularnog rizika, naročito ako je dugoročno (Fontana i sur., 2004) te su opservacijske i neke randomizirane studije pokazale da umjereno smanjenje tjelesne mase (> 5%) smanjuje učestalost (Lindström i Uusitupa, 2008; Harvie i sur., 2005) i progresiju (Chlebowski i sur., 2006) mnogih bolesti. Međutim, slaba adherencija dobro je poznata kod mnogih dijeta (Dansinger i sur., 2005). Stoga su potrebne održive i učinkovite strategije ograničavanja energetske unosa. Nekim osobama može se biti lakše pridržavati isprekidanog posta nego svakodnevnog kontinuiranog ograničenja energije (kalorijske restrikcije, CR-a). Intermitentni post kalorijski unos niskim održava ograničavajući trajanje razdoblja hranjenja, bilo na svaki drugi dan (ADF), ograničen broj sati tijekom dana (TRF) ili slično.

Neki od zagovaratelja IF-a hipotetiziraju da on svoju uspješnost u sniženju razine čimbenika kardiovaskularnog rizika ne duguje isključivo smanjenju unosa kalorija. Dokazi za to su ograničeni i potječu iz animalnih istraživanja. TRF je, tako, zaštitio miševе od pretilosti, hiperinzulinemije, masne jetre i upale koju su doživjeli miševi hranjeni istom prehranom uz identičan unos kalorija kroz cijeli dan (Hatori i sur., 2012). Složene metaboličke promjene koje leže u pozadini tog učinka uključuju razne signalne puteve, gensku ekspresiju i regulaciju cirkadijanog ritma koji su doveli do promjene jetrenog metabolizma i poboljšanja iskorištenja nutrijenata te potrošnje energije. Istraživanja na glodavcima dala su obećavajuće rezultate, naročito po pitanju prevencije i liječenja DMT2-a (Belkacemi i sur., 2010; Duan i sur., 2003b), a mehanizmi koji se smatraju zaslužnima uključuju: poboljšanu mitohondrijsku funkciju, stimuliranje mitohondrijske biogeneze, indukciju CREB-a, BDNF-a te inhibiciju mTOR-a i promicanje signalnih puteva autofagije (Cheng i sur., 2012, 2016; Longo i Mattson, 2014; Yuen i Sander, 2014; Hatori i sur., 2012; Descamps i sur., 2005) te protuupalne učinke. Moguće je da jačanje otpornosti na stanični stres kojeg uzrokuje IF djeluje protektivno i na β -stanice, što je doprinijelo ublaženju deficita inzulina i intolerancije glukoze u štakorskom modelu DMT1 (Belkacemi i sur., 2012). Cheng i suradnici (2017) pokazali su promotivan učinak FMD-a na stvaranje inzulina u β -stanicama. Za njega odgovornom smatraju redukciju IGF-1, tj. inhibiciju njemu nizvodnih signalnih molekula, mTOR i PKA, što dovodi do indukcije genske ekspresije nalik onoj tijekom embriotskog i fetalnog razvoja gušterače. Prenosivost ovih zaključaka na ljude još je uvelike neistražena, a rezultati malih studija koje su istraživale učinak IF-a na homeostazu glukoze bez gubitka tjelesne mase su varijabilni i suprotstavljeni (Soeters i sur., 2009; Halberg i sur., 2005).

Zanimljiva su i animalna istraživanja utjecaja IF-a na srčani ritam, krvni tlak i oporavak od infarkta miokarda (IM). Raspoloživi podaci sugeriraju scenarij prema kojem IF, slično kao i tjelovježba, pojačava BDNF signalizaciju, što rezultira povećanim parasimpatičkim tonusom, točnije povećanom aktivnošću kolinergičkih neurona moždanog debla (Wan i sur., 2014; Mager i sur., 2006). To za posljedicu ima smanjenje broja otkucaja srca u mirovanju i krvnog tlaka, te povećanje varijabilnosti srčanog ritma, kao što je slučaj kod utreniranih sportaša. Ovi i drugi učinci posta prikazani su na Slici 7.

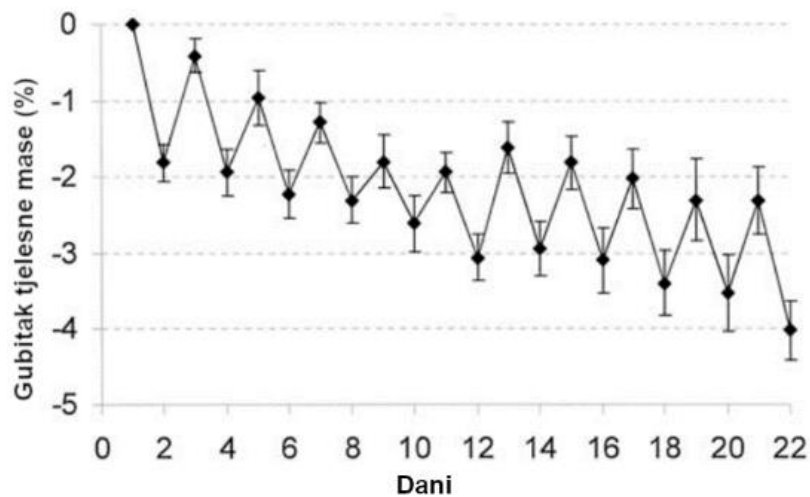


Slika 7. Primjeri učinaka IF-a na različite organske sustave (prema: Mattson i sur., 2017)

ADF je pokazao protektivno djelovanje na srčano tkivo u modelu infarkta štakora (Ahmet i sur., 2005) i miševa (Godar i sur., 2015). Odgovornom se smatra stimulacija autofagije (Godar i sur., 2015) te uključivanje adaptivnog odgovora na stanični stres, pri čemu su razine HIF-1 α , BDNF i VEGF značajno povećane (Katare i sur., 2009). ADF štiti srce i protiv starenjem uzrokovanog porasta upale, oksidativnog stresa i fibroze (Castello i sur., 2010). Navedeni učinci djeluju obećavajuće, međutim potrebno je provesti velika randomizirana ispitavanja na ljudima kako bi se potvrdila njihova prenosivost na ljude te ih usporediti s CR-om. Posebno je teško zamisliti provedivost ispitivanja utjecaja IF-a na oporavak od IM-a na ljudima. Međutim, glavna pretpostavka kardioprotektivnog djelovanja IF-a kod ljudi ipak leži u smanjenju prepoznatih faktora kardiovaskularnog rizika.

4.1.4.2. Učinkovitost IF-a u kliničkim studijama

Bez obzira na doprinos ostalih potencijalnih mehanizama djelovanja, činjenica je kako u praksi IF gotovo uvijek rezultira sniženjem energetskeg unosa te gubitak tjelesne mase sam po sebi za posljedicu ima sniženje čimbenika kardiovaskularnog rizika. Ljudima je često teško na silu unijeti previše kalorija tijekom ograničenog vremena hranjenja. U dvama istraživanjima ispitanici su bili potaknuti da u dane hranjenja nadoknade energetske deficit ostvaren u dane posta, međutim nisu u tome uspijevali te su gubili masu (Klempel i sur., 2010; Heilbronn i sur., 2005), kao što je prikazano na Slici 8.



Slika 8. Gubitak tjelesne mase uz ADF (prema: Heilbronn i sur., 2005)

Čini se kako smanjeni kalorijski unos u dane posta ne samo da ne dovodi do kompenziranja prejedanjem u dane hranjenja, već je nekad moguće da se učinak smanjenog unosa kalorija prenese i na njih. Takav je učinak, tzv. „carry-over effect“, uočen u istraživanju 5:2 režima posta te su istraživane žene u dane hranjenja unosile 23-32% kcal manje od uobičajenog dnevnog unosa (Harvie i sur., 2013) (Slika 9).

nemogućnost da se odredi jesu li ti učinci posljedice ukupnog energetskeg ograničenja i posljedičnog gubitka mase ili specifičnog učinka IF režima.

4.1.4.3. Usporedba učinkovitosti IF-a i CR-a

Nekoliko malih randomiziranih kontroliranih istraživanja ispitivalo je može li isprekidano energetske ograničenje biti superiornije od izokalorijskog kontinuiranog CR-a u restriktivnoj dijetoterapiji osoba prekomjerne mase ili pretilih osoba (Harvie i sur., 2011; Ash i sur., 2003; Hill i sur., 1989). Međutim, ni u jednom od navedenih istraživanja nije zabilježena značajna razlika u učinkovitosti gubitka tjelesne mase. S time su se složili i sustavni pregledi literature (Harris i sur., 2018a, 2018b; Seimon i sur., 2015) te jednogodišnja studija 5:2 dijeta koju su proveli Headland i suradnici (2018) na 146 ispitanika. Potonje, kao i još dva slična istraživanja (Sundfør i sur., 2018; Trepanowski i sur., 2017) zaključila su kako su CR i IF jednako učinkoviti i u sniženju čimbenika kardiovaskularnog rizika. Niti sustavni pregledi nisu pronašli značajnu razliku u poboljšanju homeostaze glukoze (Harris i sur., 2018a; Seimon i sur., 2015) ni lipidnog profila (Harris i sur., 2018a).

Postoje i primjeri različitih režima isprekidane ozbiljne kalorijske restrikcije koji su u malim studijama dale pozitivnije rezultate nego kontinuirani CR. Zamijećeni su tako: veće smanjenja inzulinske rezistencije (Harvie i sur., 2011, 2013), kolesterola (Hill i sur., 1989), a dvije studije iz devedesetih godina pokazale su prednost u kontroli glikemije (Williams i sur., 1998; Wing i sur., 1994). Harvie i suradnici (2013) ostvarili su i veći gubitak tjelesne masti uz 5:2 IF režim u odnosu na kontinuirani CR.

4.1.4.4. Učinak IF-a na gubitak bezmasne mase i tjelovježba

Restriktivne dijeta imaju za cilj maksimizirati gubitak tjelesne masti i minimizirati gubitak bezmasne mase (eng. „fat free mass“, FFM) da bi se održale fizičke funkcije, ublažilo smanjenje potrošnje energije u mirovanju (bazalnog metabolizma) i spriječilo dobivanje na masi. Zagovornici IF dijeta tvrde da mogu sačuvati FFM i da su omogućavale našim lovačko-skupljačkim paleolitskim predcima da prežive razdoblja nestašice hrane. Međutim, postoji malo podataka koji podupiru tu tvrdnju. Primjerice, Varady i suradnici u preglednom su radu (Varady, 2011) primijetili manji gubitak FFM s IF-om u odnosu na CR. Međutim, taj su zaključak izveli na temelju svega 3 istraživanja, redom vlastitog istraživačkog tima, te se u njima koristila mnogo nepreciznija metoda mjerenja FFM (analiza bioelektrične impedancije) no što su je koristila istraživanja CR-a.

Ispitivanja gubitka tjelesne mase među pretilim i ispitanicima s prekomjernom tjelesnom masom pokazuju da su gubici FFM-a s IF-om i CR-om ekvivalentni i da ovise o ukupnom sadržaju proteina u prehrani, a ne o obrascu energetske restrikcije, što je dobro utvrđeno za CR dijete (Soenen i sur., 2013). Istraživanja Harvie i suradnika (Harvie i sur., 2011, 2013) pokazala su ekvivalentan udio FFM-a u izgubljenoj tjelesnoj masi pošto su osiguravale ekvivalentan unos proteina (0,9 tj. 1,0 g proteina/kg tjelesne mase). U istraživanju iz 2013. uspjeli su ograničiti gubitak nemasne mase, dozvolivši trećoj skupini povećanu konzumaciju proteina (1,2 g proteina / kg mase) i nezasićenih masti u dane posta. Studije ADF-a pokazale su da je udio FFM-a u izgubljenoj masi svega oko 10% kod pretilih žena (Varady i sur., 2009a, 2009b) i čak 30% među ne-pretilim ispitanicima (Varady i sur., 2013; Heilbronn i sur., 2005).

Nadalje, istraživanja su pokazala da vježbanje pomaže u zadržavanju FFM-a među subjektima koji prolaze kroz IF (Bhutani i sur., 2013; Hill i sur., 1989), što je dobro utvrđeno kod CR-a (Weinheimer i sur., 2010). Doista, istraživanje mladih odraslih muškaraca koji su izvodili trening izdržljivosti pokazalo je da je osam tjedana TRF-a (8 h hranjenja svaki dan) rezultiralo gubitkom masne mase, uz zadržavanje FFM i poboljšanom izdržljivošću mišića (Moro i sur., 2016; Tinsley i sur., 2016). Potonja otkrića su u skladu s rezultatima TRF-a u miševa (Chaix i sur., 2014) i pokazuju da barem neke IF dijete ne djeluju štetno ili čak mogu poboljšati fizičku izvedbu. Oh i suradnici (2018) su na 45 ispitanika tijekom 8 tjedana pokazali kako kombinacija ADF-a s tjelovježbom očekivano ostvaruje veće benefite nego pojedinačne intervencije. Došlo je tako do značajnog smanjenja tjelesne mase, inzulinske rezistencije te razine inzulina, glukoze i triglicerida.

4.1.4.5. Dugoročno održavanje gubitka mase IF-om

Iako su ekvivalentni ili ponekad superiorniji učinci IF-a u odnosu na CR u spomenutim studijama svakako predmet interesa, ova istraživanja većinom su bila kratkoročna. Pravi test uspješne dijeta za gubitak tjelesne mase je njezina sposobnost da dugoročno održi gubitak mase. Procjene uspješnog održavanja izgubljene mase s CR-om (definiran kao gubitak mase > 10% održavan \geq 12 mjeseci) variraju između 20% i 50% (Anastasiou i sur., 2015; Wing i Phelan, 2005), što ovisi o razini pružene podrške nakon razdoblja gubitka tjelesne mase. U nedavnom istraživanju (Catenacci i sur., 2016), 6 mjeseci nakon dvomjesečne nutritivne intervencije, promjene u udjelu FFM-a i mase masti bile su povoljnije u ispitanika iz ADF nego CR skupine. Navedena pilot studija jedini je objavljeni podatak o održavanju snižene tjelesne mase s IF-om, što je velika praznina u

spoznajama o IF-u, a nema niti puno podataka o potencijalima IF režima u prevenciji dobivanja na masi kod ispitanika normalne mase.

4.1.4.6. Glad i provedivost IF-a

Pitanje gladi kod IF-a još je u velikoj mjeri neodgovoreno. Vrlo je lako moguće da na subjektivni osjećaj gladi utječu individualne razlike među ispitanicima, bilo da je riječ o razini motivacije, dnevnom ritmu i obavezama ili navikama i životnom stilu. Također, velike su i razlike među režimima IF-a. Logično bi bilo zaključiti da je puno lakše provoditi TRF, nego primjerice 5:2 dijetu ili pak ADF s razdobljem posta od 24h nego od 36h. Sustavni pregled iz 2015. (Seimon i sur., 2015) priklonio se zaključku kako IF može smanjiti apetit, premda postoje i primjeri izvješća koji tvrde suprotno (Sundfjør i sur., 2018; Harvie i sur., 2011, 2013). Iritabilnost (Heilbronn i sur., 2005), osjećaj gladi s IF-om (Wegman i sur., 2015; Heilbronn i sur., 2005) i poteškoće u održavanju svakodnevnih životnih aktivnosti tijekom dana posta (Wegman i sur., 2015) kod osoba koje nisu pretile, sugerira ograničenije pridržavanje i učinkovitost ovih specifičnim režima kod osoba normalne tjelesne mase. Međutim, modifikacije obrazaca IF-a, npr. 1 dan tjedno kalorijske restrikcije ili dodavanje 1 malog obroka u dane posta, mogle bi doprinijeti boljoj podnošljivosti IF-a te ih je nužno istražiti u vidu održavanja normalne tjelesne mase. U spominjanom istraživanju iz 2013. (Harvie i sur., 2013), tako se, primjerice, upravo zahvaljujući jednom danu posta tjedno uspio održati blagotvoran učinak gubitka tjelesne mase mjesec dana nakon završetka 5:2 dijetu.

Premda se zagovornici IF-a nadaju kako bi njegova provedba mogla biti lakša nego pridržavanje nekim drugim restriktivnim dijetama, ne postoje podatci koji bi potkrijepili takvo mišljenje. Istraživanja se po tom pitanju uvelike razlikuju, što je i razumljivo zbog velike heterogenosti ispitanika, njihove motiviranosti, trajanja studija, kao i velikih razlika između različitih režima IF-a. Odustajanje ispitanika iz istraživanja u prosjeku je iznosio 0 do 40%, te je bilo slično između skupina IF i CR (Mattson i sur., 2017).

4.1.4.7. Trenutna razina saznanja i smjernice za daljnja istraživanja

Premda animalne studije predlažu određene prednosti različitih režima IF-a, prema trenutnoj razini spoznaje dostupnoj iz istraživanja na ljudima, IF se čini jednako učinkovit kao metoda gubitka tjelesne mase i snižavanja čimbenika kardiovaskularnog rizika kao i kontinuirana CR. Čini se kako se ne može smatrati efikasnijim od CR-a, ali ga vjerojatno neki ljudi mogu preferirati ukoliko im

se učini lakše izvedivim od drugih metoda gubitka tjelesne mase. Najjednostavniji je tako primjer vjerojatno 16:8 režim TRF-a koji se lako može postići primjerice preskakanjem večere.

Veliki je nedostatak relativno mali broj sudionika u većini studija, a heterogenost istraživanja otežava donošenje valjanih zaključaka. Problem predstavljaju i relativno neprecizne i nedovoljno robusne metode određivanja nekih parametara, primjerice FFM ili inzulinske rezistencije. Buduće studije, osim što bi trebale biti veće, randomizirane i kontrolirane izokaloričnim CR-om, trebale bi biti i dužeg trajanja te ispitivati dugoročnu održivost učinaka nakon završetka dijetnog režima. Bilo bi korisno i međusobno usporediti učinkovitost različitih režima IF-a, što dosada nije istraživano.

4.2. Post i živčani sustav

U odnosu na životinjske, ljudski se mozak ističe svojom veličinom i sposobnošću obrade informacija. Unatoč tome, sličan je životinjskome po pitanju čimbenika koji doprinose njegovom optimalnom funkcioniranju. Tri takva čimbenika su izazovi tjelesne aktivnosti, nedostatka hrane (posta) te intelektualnog naprezanja. Sličnost djelovanja tjelovježbe i IF-a na živčani sustav prikazana je Slikom 10. Zanimljivo je da je uz testise kod muških jedinki, mozak jedan od rijetkih organa u sisavaca čija se veličina ne smanjuje kod uskraćivanja hrane (Weindruch i Sohal, 1997). Iz evolutivne perspektive, spomenuta tri čimbenika imaju smisla, tj. logična je pretpostavka da bi donošenje preciznih navigacijskih odluka (kognitivni izazovi) dok brzo pretražuje okoliš (trčanje) u stanju gladovanja bilo ključno za uspjeh u lovu i preživljavanje. Današnji je sjedilački način života učinio ta stanja vrlo rijetkima, a pojavu dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti i debljine čestim, što je zajedno doprinijelo povećanju učestalosti kognitivnog propadanja te neurodegenerativnih bolesti (Mattson, 2015). Istovremeno se produžio životni vijek, a poznato je kako je upravo starija životna dob najveći rizični čimbenik za razvoj kognitivnog propadanja i demencije (Yankner i sur., 2008).

Tjelovježba:

- Neurogeneza
- Sinaptogeneza
- Sinaptička plastičnost
- Kognitivne funkcije
- Motoričke funkcije
- Popravak DNK
- Mitohondrijska biogeneza
- Smanjenje upale



Isprekidani post:

- Neurogeneza
- Sinaptogeneza
- Sinaptička plastičnost
- Kognitivne funkcije
- Motoričke funkcije
- Smanjenje upale
- Poticanje autofagije

Slika 10. Usporedba utjecaja tjelovježbe i IF-a na živčani sustav (prema: van Praag i sur., 2014)

4.2.1. Kognitivne promjene u starenju i patofiziologija neurodegenerativnih bolesti

Starenjem prirodno dolazi do određenih promjena u mozgu koje uzrokuju nepatološko smanjenje kognitivnih sposobnosti. Smanjenje volumena i funkcije najviše pogađa medijalni temporalni režanj, prefrontalnu koru i hipokampus (Anderton, 2002). U njihovim neuronima dolazi do poremećaja homeostaze kalcija (Anderton, 2002; Verkhratsky i Toescu, 1998) i, posljedično u repolarizaciji neurona (Matthews i sur., 2009), što odgovara smanjenju BDNF-a. Ono pak ima važan utjecaj u uzrokovanju kognitivnih nedostataka povezanih sa starenjem (Navarro-Martínez i sur., 2015). Uz to, poremećaj signalizacije među neuronima, tj. gubitak sinapsi, uzrokovan je, smatra se, i disregulacijom gena odgovornih za sintezu proteina sinapse (Ryan i sur., 2015), kao i izloženošću upali i oksidativnom stresu (Johnson i Johnson, 2015). Procesi koje uzrokuju smanjene kognitivne funkcije poput prostorne, asocijativne i radne memorije te viših kognitivnih funkcija sa starenjem postaju sve prisutnije. Kod neurodegenerativnih bolesti ove i druge promjene zbivaju se sve brže i sve većim intenzitetom (Anderton, 1997). Tako se za degeneraciju i odumiranje neurona u ovim poremećajima odgovornim smatraju i oštećena funkcija mitohondrija i lizosoma. Eksperimentalni dokazi nadalje upućuju na to da i hipereekscitabilnost neurona doprinosi njihovom odumiranju u procesu koji se zove ekscitotoksičnost (Mattson, 2003). Također, u patogenezu određenih neurodegenerativnih bolesti, uključeni su brojni specifični procesi, na razini stanica i čitavih moždanih regija. Tako se u patogenezi Alzheimerove bolesti ističe abnormalno nakupljanje tau proteina, kao i amiloidnih plakova, većinom sastavljenih od amiloida- β . U Parkinsonovoj bolesti dolazi do odumiranja stanica u moždanoj regiji zvanoj supstantia nigra, u kojem ulogu igra i nakupljanje Lewyevih tjelešaca, što rezultira nedostatkom dopamina. Huntingtonova je pak bolest, posljedica genetske mutacija kojom nastaje mutirani protein huntingtin s velikim poliglutaminskim lancem te nedovoljno razjašnjenim mehanizmom dovodi do degeneracije više moždanih regija te pada razine neurotransmitera GABA-e i supstance P.

4.2.2. Post i poboljšanje kognitivnih funkcija

Utjecaj posta na poboljšanje kognitivnih funkcija nije istražen na ljudima, međutim, animalna su istraživanja zaključila kako različite vrste IF-a pozitivno utječu na kognitivne funkcije. Kod glodavaca usporava starenje mozga te poboljšava pamćenje (Wahl i sur., 2017), senzorne i motoričke funkcije (Singh i sur., 2012), prostorno učenje i pamćenje (Brandhorst i sur., 2015; Fontán-Lozano i sur., 2007) te prepoznavanje i radnu memoriju (Brandhorst i sur., 2015). Za taj učinak neki ključnim smatraju smanjenu ekspresiju mTOR signalnog puta u postu, što aktivira

endotelnu NO sintazu, te se pospješuje cerebralna prokrvljenost u hipokampusu i frontalnoj kori (Parikh i sur., 2016). Jedna klinička studija (Whiteman i sur., 2014) povezala je tjelovježbu s poboljšanjem neurogeneze i sinaptičke plastičnosti u hipokampusu, za što se odgovornim smatra BDNF, a Van Praag i suradnici (2014) hipotetiziraju da bi sličan učinak mogao imati i IF. Nasuprot navedenima, postoji i primjer šestotjedne studije u kojoj, za razliku o tjelovježbe, ADF nije doveo do poboljšanja u prostornoj memoriji niti razini BDNF-a kod štakora (Khabour i sur., 2009).

4.2.3. Post i poboljšanje kognitivnih funkcija kod neurodegenerativnih bolesti

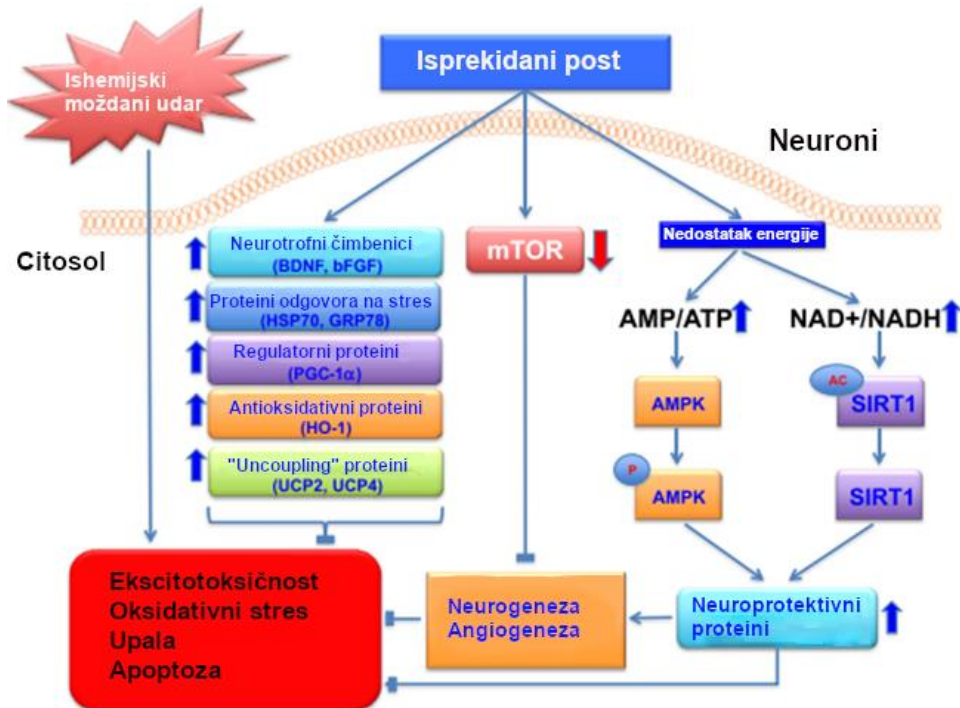
Utjecaj različitih režima IF-a na razvoj neurodegenerativnih bolesti istraživani je samo u glodavaca. U usporedbi s *ad libitum* prehranom, miševi i štakori hranjeni režimima IF-a pokazali su manju disfunkciju i degeneraciju neurona i manje kliničkih simptoma u modelima Alzheimerove, Parkinsonove i Huntingtonove bolesti. Ovi modeli uključivali su transgenične modele Alzheimerove bolesti i frontotemporalne demencije (Halagappa i sur., 2007), Parkinsonove bolesti (Griffioen i sur., 2013) i Huntingtonove bolesti (Duan i sur., 2003a), kao i modele utemeljene na neurotoksinima koji se odnose na Alzheimerovu, Parkinsonovu i Huntingtonovu bolest (Bruce-Keller i sur., 1999; Duan i Mattson, 1999).

Nekoliko međusobno povezanih staničnih mehanizama doprinosi blagotvornim učincima IF-a na živčani sustav: smanjeno nakupljanje oksidativno oštećenih molekula i povećavanje razine antioksidativne obrane; poboljšanje stanične bioenergetike i očuvanje mitohondrijske funkcije; pojačana signalizacija neurotrofnim faktorima (BDNF i FGF2) i smanjenje razine pro-upalnih citokina (TNF α , IL-1 β i IL-6) (Cheng i sur., 2012; Mattson, 2012; Arumugam i sur., 2010). IF također može promicati proizvodnju novih neurona iz živčanih matičnih stanica (neurogeneza) (Lee i sur., 2002) te autofagiju (Godar i sur., 2015).

Zanimljivo, iako je korisno u modelima većine neurodegenerativnih stanja, postoje dokazi da post može ubrzati neurodegeneraciju u nekim životinjskim modelima naslijeđene amiotrofične lateralne skleroze, možda zbog toga što motorički neuroni pogođeni u tim modelima ne mogu adaptivno reagirati na umjereni stres koji uzrokuje post (Mattson i sur., 2007; Pedersen i Mattson, 1999).

4.2.4. Oporavak od moždanog udara

Sposobnost IF-a da zaštiti moždane stanice od posljedica moždanog udara istraživana je i dokazana samo na glodavcima. Stanični i molekularni mehanizmi nisu u potpunosti uspostavljeni, ali uključuju slične procese kao i prethodno navedeni mehanizmi zaštite od neurodegenerativnih bolesti (Slika 11), a posebno važnom se smatra i smanjenje upale (Vasconcelos i sur., 2015, 2014; Fann i sur., 2014; Arumugam i sur., 2014). Smanjenje razine leptina i povišene razine ketona također mogu doprinijeti neuroprotektivnom djelovanju IF-a (Manzanero i sur., 2014), a nagađa se da protektivnu ulogu imaju i neurogeneza i angiogeneza koje potiču BDNF i VEGF, što pomaže rekonstrukciji ozlijeđenog moždanog tkiva (Soñanez-Organis i sur., 2013; Rothman i sur., 2012; Kerner i Parent, 2010; Marti i sur., 2000). Studije su pokazale da primjena ADF-a prije ishemičnog infarkta može smanjiti oštećenje mozga i poboljšati funkcionalni ishod (Arumugam i sur., 2010; Yu i Mattson, 1999). Nije poznato može li primjena IF-a nakon moždanog udara modificirati funkcionalni ishod i oporavak u životinjskim modelima, što će biti presudno da bi se mogla razmatrati primjena IF-a kod bolesnika s moždanim udarom.



Slika 11. Pretpostavljeni mehanizmi utjecaja IF-a na oporavak od moždanog udara (prema: Fann i sur., 2017)

4.2.5. Oporavak od traumatske ozljede živčanog sustava i periferna neuropatija

Istraživanja u životinjskim modelima traumatske ozljede živčanog sustava i periferne neuropatije pokazuju da bi primjena IF-a mogla poboljšati ishode liječenja navedenih stanja.

U štakorskim modelima nepotpune ozljede vratnog dijela kralježničke moždine i torakalne kontuzije, post naizmjeničnih dana započet prije ozljede i nakon toga nastavljen, značajno je poboljšao funkcionalni ishod i smanjio veličinu lezije kralježničke moždine (Jeong i sur., 2011; Plunet i sur., 2010). Ovaj je režim bio koristan i kada je započet nakon torakalno kontuzijske ozljede kralježničke moždine (Jeong i sur., 2011). Međutim, u mišjem modelu ozljede leđne moždine, ADF koji je započet nakon ozljede, nije značajno utjecao na funkcionalni ishod niti na veličinu lezije leđne moždine (Streijger i sur., 2011).

Nadalje, kalorijska restrikcija započeta 4 mjeseca prije ozljede, smanjila je opseg oštećenja mozga, ublažila kognitivne deficite i povisila razine BDNF-a u zahvaćenom moždanom korteksu i hipokampusu štakora (Rich i sur., 2010).

Nedavna istraživanja ukazuju na potencijalni utjecaj IF-a na zdravlje perifernih živaca i njihovu otpornost na bolesti. Na mišjem modelu periferne demijelinizirajuće neuropatske bolesti, petomjesečna primjena ADF-a rezultirala je poboljšanim motoričkim učinkom, povećanom mijelinizacijom i smanjenom akumulacijom PMP22 proteinskih agregata, koji se povezuju s nastankom nekih neuropatskih oboljenja (Madorsky i sur., 2009). Dodatni nalazi upućuju na to da su korisni učinci IF-a na zdravlje i otpornost na bolesti perifernih živaca dijelom posredovani spomenutom indukcijom autofagije i srodnih mehanizama kontrole kvalitete proteina, što sprječava nakupljanje štetnih proteinskih kompleksa (Lee i Notterpek, 2013).

4.2.6. Terapija epilepsije

Epilepsija je skupina neuroloških poremećaja koje obilježavaju napadaji uzrokovani pretjeranim električnim izbijanjem u mozgu. Može biti različitog etiološkog porijekla; napadaji mogu biti generalizirani i parcijalni te u različitoj mjeri ometati svakodnevno funkcioniranje pa i dovesti život osobe u opasnost. Farmakološku terapiju čine antikonvulzivi koji utječu na različite membranske ionske receptore.

Učinkovitost posta u terapiji epilepsije prepoznata je još u vrijeme stare Grčke i Rima te je intenzivno istraživana početkom 20. stoljeća (Geyelin, 1921). Međutim, tek je ketogena dijeta (prehrana s visokim udjelom masti i vrlo niskim udjelom ugljikohidrata), osmišljena dvadesetih godina prošlog stoljeća kako bi imitirala ove učinke (Greene i sur., 2003), počela bivati sve cjenjenija kao oruđe u borbi protiv epilepsije. Očito je da je ovim dvama nutritivnim režimima zajednička proizvodnja ketonskih tijela, koja se smatraju nositeljima antikonvulzivnog učinka, premda njegov mehanizam nije još u potpunosti razjašnjen. Ketogena je dijeta postala priznata kao sigurna i djelotvorna alternativa za liječenje epilepsije rezistentne na farmakološku terapiju (Araya-Quintanilla i sur., 2016; Luat i sur., 2016; Ruskin i Masino, 2012). Posebice je istraživana u djece, premda istraživanja pokazuju sličnu djelotvornost i kod odraslih bolesnika (Nei i sur., 2014).

Postoji mišljenje kako je djelotvornost ketogene dijetete optimizirana ako je započeta nakon posta te uz ograničavanje ukupnih kalorija (Zhang i sur., 2018), premda su neki pokazali neopravdanost toga stava, tj. jednaku djelotvornost neovisno prethodi li dijete post ili ne (Kim i sur., 2004).

I režimi intermitentnog posta dali su ohrabrujuće rezultate u animalnim studijama. Štakori hranjeni ADF-om pokazali su otpornost na oštećenje hipokampusa uzrokovano napadajima (Bruce-Keller i sur., 1999), a čak i uobičajena CR u jednom malom istraživanju na miševima s genetskim modelom epilepsije dovela je do povišenih razina ketonskih tijela i smanjila učestalost napadaja (Greene i sur., 2001).

Istraživanja na ljudima ipak su ostala fokusirana na ketogenu dijetu. Ističe se jedna mala klinička studija u kojoj je IF u trajanju nekoliko mjeseci smanjio učestalost napadaja kod 4 od 6 djece koja nisu u potpunosti reagirala na ketogenu dijetu (Hartman i sur., 2013).

Premda mehanizam antikonvulzivnog učinka ketogene dijetete nije u potpunosti rasvijetljen, pretpostavlja se da bi mogao biti uzrokovan različitim promjenama metabolizma i membranskog potencijala živčanih stanica, neurotransmitera i zaštite neurona od oksidacijskog stresa (Zhang i sur., 2018). Ipak, potrebno je detaljnije upoznavanje uključenih mehanizama, ne samo da bi se optimizirale buduće studije nutritivnih režima, već i kako bi se usmjerio razvoj novih farmakoloških meta i terapijskih strategija.

4.2.7. Hormoni i raspoloženje

Za vrijeme prolongiranog, ali i intermitentnog posta, dolazi do promjena u hormonskoj regulaciji te se neke od njih, na temelju životinjskih i animalnih studija, smatraju zaslužnima za poboljšanje raspoloženja.

Prolongirani post (duži od 8 dana) jaki je fiziološki stimulans, nalik biološkom stresu, te aktivira os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, zasad nepoznatim mehanizmom, koji možda uključuje smanjenu dostupnost glukoze mozgu, sniženu razinu inzulina i leptina ili osjećaj gladi (Kim i sur., 2008; Brecchia i sur., 2006; Fekete i sur., 2006; Park i sur., 2004; Steiner i sur., 2003; Shahab i sur., 1997). Dugotrajni post kod ljudi u ranoj fazi (2-7 dana) praćen je porastom razina noradrenalina, adrenalina, dopamina i kortizola u urinu i plazmi, kao i smanjenjem razina hormona štitnjače T3 i T4 u plazmi (Michalsen i sur., 2003b; Palmblad i sur., 1977). Pretpostavlja se da se, u svrhu obrane od potencijalno štetnih utjecaja hormona stresa, aktivira mehanizam otpornosti na stres u moždanim stanicama, što bi moglo biti uzrok poboljšanja raspoloženja (Fond i sur., 2013). Serotoninski je sustav snažno uključen u regulaciju prehrane (Noach, 1994; Haleem, 1993). Istraživanja na štakorima pokazala su porast u razini triptofana i serotonina (koji se iz njega sintetizira) tijekom posta (Ishida i sur., 1997; Knott i sur., 1973), što bi moglo objasniti poboljšanje simptoma migrene klinički uočeno u jednoj davnoj studiji na ljudima (Busse Grawitz, 1952). Još jedan mogući mehanizam poboljšanja raspoloženja mogao bi biti povećanje razina endogenih endorfina uočeno na štakorima i ljudima, kao i poboljšanje kvalitete sna (Molina i sur., 1995; Fond i sur., 2013). Ostali mehanizmi poboljšanja raspoloženja zajednički su s dosad navedenim benefitima po živčani sustav, kao što su porast razine neurogeneze, proteina pratitelja, BDNF-a itd. Zanimljiva je i proizvodnja ketonskih tijela, pošto je povezivana sa smanjenjem osjećaja boli, poboljšanjem raspoloženja i promoviranjem zaštite živaca od hipoglikemije i različitih moždanih oštećenja (Maalouf i sur., 2009; Brown, 2007; White i sur., 2007), za što bi mogla biti zaslužna njihova antikonvulzivna svojstva (Hasebe i sur., 2010; Gasior i sur., 2007; Likhodii i sur., 2003).

Navedeni mehanizmi izraženiji su kod dugotrajnog posta. U kontroliranom eksplorativnom istraživanju na 55 osoba s kroničnom boli, osmodnevni terapijski post (300kcal/dan) doveo je do značajnog poboljšanja raspoloženja neovisnog o gubitku tjelesne mase, padu razine leptina ili porastu razine kortizola (Michalsen i sur., 2006). Druga, nekontrolirana studija (Michalsen i sur., 2003a) uočila je poboljšanje subjektivno procijenjene kvalitete sna, raspoloženja i koncentracije

nakon osmodnevnog posta. U istraživanju na 1422 osobe (Wilhelmi de Toledo i sur., 2019) zabilježen je porast samoprocijenjenog emocionalnog i tjelesnog blagostanja tijekom Buchingerovog posta u trajanju 4-21 dan. Istraživači za to, između ostaloga, zaslužnim smatraju činjenicu da je 341 pacijent od njih 404 koji su imali postojeću zdravstvenu tegobu, izjavio da je po postu doživio poboljšanje, a 93,2% ispitanika potvrdilo je odsutstvo osjećaja gladi. Također, gubitak viška kilograma dovodi do poboljšanja raspoloženja i psihičkog stanja (Faulconbridge i sur., 2012). Kliničari su i u drugim radovima uočili da je post u ljudi popraćen povišenim osjećajem budnosti, poboljšanjem raspoloženja, subjektivnog osjećaja blagostanja, čak nekada i osjećajem euforije te smanjenjem depresivnih simptoma (Chtourou i sur., 2011; Michalsen i sur., 2002, 2006, 2009; Roky i sur., 2000; Busse Grawitz, 1952). Zanimljivo je spomenuti kako je u vrijeme češćih istraživanja dugoročnog apsolutnog posta zamijećen nestanak osjećaja gladi nakon 1 do 4 dana popraćen osjećajem općeg blagostanja (Lawlor i Wells, 1971; Drenick i sur., 1964; Duncan i sur., 1962; Bloom, 1959).

I IF je dao određene pozitivne učinke u nekoliko istraživanja na ljudima. Rezultati ispitivanja posta 2 dana tjedno ili svakog drugog dana kod ljudi sugeriraju da postoji kritični prijelazni period od 3 - 6 tjedana tijekom kojeg se mozak i tijelo prilagođavaju novom načinu prehrane i raspoloženje se poboljšava (Harvie i sur., 2011; Johnson i sur., 2007). Slično tome, kada su 2 dana u tjednu postili, stariji muškarci su pokazali poboljšano raspoloženje, tj. smanjenu depresiju (Teng i sur., 2011). Hussin i suradnici (2013) uočili su značajna smanjenja na testovima napetosti, ljutnje i zbunjenosti te poboljšanja subjektivnog osjećaja snage i općeg raspoloženja.

Dosadašnje studije vrlo su heterogene po pitanju režima posta, uključenih ispitanika i metoda procjene raspoloženja te ne mogu sačinjavati osnovu za meta analizu. Stoga je potrebno prebaciti naglasak na randomizirane kontrolirane studije učinkovitosti različitih režima posta u poboljšanju raspoloženja, na primjer u svrhu liječenja depresije. Mogli bi se, primjerice, pokazati kao korisni u početku liječenja antidepresivima, kojima je uobičajeno potrebno oko tri tjedna do početka osjetnog djelovanja (Fond i sur., 2013). Zaključno, unatoč ohrabrujućim kliničkim rezultatima, dok se spomenutim tipom studija ne prikupe pouzdani podatci, nemoguće je odgovorno tvrditi kako će različiti režimi posta dovesti do značajnog poboljšanja raspoloženja, a još manje da će se isto dugoročno održati.

4.2.8. Trenutna razina saznanja i smjernice za daljnja istraživanja

Nažalost, razina spoznaje o utjecaju prolongiranog i intermitentnog posta na živčani sustav i kognitivne funkcije primarno se temelji na rezultatima studija provedenih na animalnim modelima. Nedostaju ljudske studije koje bi odredile utjecaj posta na moždanu funkciju i neurodegenerativna zbivanja u mozgu. Od malog, ali korisnog značaja su pozitivni rezultati drugih restriktivnih režima. Tako je primjerice, 3-4 mjeseca kalorijske restrikcije poboljšalo verbalnu memoriju kod pretilih žena (Kretsch i sur., 1997) i starijih osoba (Witte i sur., 2009). Velika randomizirana kontrolirana dvogodišnja studija na starijim osobama koja je, uz ograničenje unosa kalorija, uključivala i tjelovježbu te kognitivne vježbe i nadzor vaskularnog rizika, pokazala je poboljšane rezultate kognitivnih testova u usporedbi s kontrolnom skupinom (Ngandu i sur., 2015). I dijeta niskog glikemijskog indeksa dovela je do određenih kognitivnih (Bayer-Carter i sur., 2011). Suprotno tome, mala skupina studentica koja je u želji za mršavljenjem bila na restriktivnoj dijeti (oko 70% dnevnog kalorijskog unosa) ostvarila je lošije rezultate na testovima kognitivne funkcije od kontrolne skupine (Green i sur., 1994).

Premda su rezultati animalnih studija vrlo obećavajući, da bi se sa sigurnošću razjasnio utjecaj različitih režima posta na strukturu i funkciju ljudskog mozga, biti će potrebno provesti randomizirana kontrolirana intervencijska istraživanja na ljudima. Ona će morati uključivati mjerenja kognitivne funkcije, obujma moždanih regija, aktivnosti neuronske mreže i biokemijske analize cerebrospinalne tekućine prije, tijekom i nakon dužeg razdoblja različitih režima posta. Samo istraživanje tih utjecaja na zdravim pojedincima ne bi trebalo izazivati poteškoće, međutim primjerice ispitivati djelotvornost režima posta u prevenciji neurodegenerativnih bolesti i oporavku od moždanog udara moglo bi biti metodološki puno zahtjevnije te u nekim slučajevima čak i etički upitno.

4.3. Post i rak

4.3.1. Patofiziologija i epidemiologija raka

Rak je naziv za veliku i heterogenu skupinu bolesti kojima je zajednička abnormalna dioba i proliferacija stanica, uslijed čega dolazi do prodora u susjedno (invazija) ili udaljeno tkivo (metastaze). Nazivamo ih još zloćudnim (malignim) novotvorinama (neoplazmama, tumorima). Često se koristi i naziv karcinom, premda u užem smislu predstavlja rak čije su stanice podrijetlom iz epitelnog tkiva.

Patogeneza raka je vrlo složena, ali ključno je da dolazi do različitih mutacija koje u konačnici omogućavaju stanici da se ubrzano dijeli, izbjegavajući regulatorne mehanizme i imunosti odgovor. Mutirane gene koji mogu doprinijeti razvoju raka nazivamo onkogeni, dok te, nemutirane gene, u zdravim stanicama zovemo proto-onkogenima. Rak može utjecati na gotovo bilo koji dio tijela i ima mnogo anatomskih i molekularnih podtipova koji zahtijevaju specifične terapijske strategije.

Zanimljiva je i uloga autofagije u razvoju raka. Poprilično je kompleksna, a ovisno o raznim čimbenicima, može pridonijeti profilaksi, ali i razvoju tumora. Naime, protektivni učinci autofagije ispitani na životinjskim modelima uključuju zaštitu stanice od oksidativnog stresa, oštećenja DNA, upale te nakupljanja mutiranih i nefunkcionalnih organela, redom čimbenika koji doprinose razvoju tumora (White, 2012; Mathew i White, 2011; Mathew i sur., 2007). Međutim, ovaj utjecaj zasad nije potvrđen na ljudima, a sumnje budi i činjenica kako su proteini uključeni u puteve autofagije rijetko napadnuti kancerogenim mutacijama. To upućuje na zaključak kako je autofagija proces bitan i za preživljavanje tumora. Jednom kada je nastao, tumor počinje autofagiju koristiti kao pomoć u borbi protiv hipoksije te nedostatka hranjivih tvari i čimbenika rasta. Tako autofagija, razgradnjom makromolekula i organela, osigurava metabolite te potiče aktivnost mitohondrija, podržavajući tako prilagodbu, preživljavanje i širenje tumorske mase čak i u uvjetima kontinuiranog stresa (White, 2012; Kroemer i sur., 2010). Upravo zato se istražuju inhibitori autofagije kao antitumorski lijekovi (Chude i Amaravadi, 2017; Wang i sur., 2016).

U 2012. godini bilo je dijagnosticirano oko 14,1 milijun novih slučajeva raka, te 8,2 milijuna smrti uzrokovanih ovom skupinom bolesti (Torre i sur., 2015). Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije, ta se brojka popela na 9,6 milijuna smrti u 2018. godini, što čini gotovo svaku 6 smrt te predstavlja drugi vodeći uzrok mortaliteta na globalnoj razini, nakon ishemijskih bolesti srca.

Rak pluća, prostate, debelog crijeva, želuca i jetre su najčešći tipovi raka u muškaraca, dok su rak dojke, debelog crijeva, vrata maternice i štitnjače najčešći kod žena (<https://www.who.int/cancer/en/>).

Procjenjuje se da se 30-50% svih slučajeva raka može prevenirati. Osim izbjegavanja duhanskih proizvoda, smanjenja konzumacije alkohola, redovite tjelovježbe i prevencije nekih infekcija, održavanje zdrave tjelesne mase također igra važnu ulogu u prevenciji nekih vrsta raka.

4.3.2. Post u prevenciji raka

4.3.2.1. Post u prevenciji raka u animalnim istraživanjima

Različiti oblici posta ostvarili su vrlo obećavajuće rezultate u prevenciji raka u animalnim istraživanjima.

Jedan dan posta tjedno kod miševa je odgodio spontanu karcinogenezu (Berrigan i sur., 2002), ozbiljna restriksijska dijeta koja oponaša periodički post značajno je smanjila učestalosti tumora, odgodila njihov početak i smanjila broj metastaza (Brandhorst i sur., 2015), dok je post naizmjeničnih dana uzrokovao bitno smanjenje u pojavnosti limfoma (Descamps i sur., 2005).

Sniženu razinu IGF-1, glukoze i inzulina u krvi prati stanična atrofija ili apoptoza u širokom spektru tkiva i organa u razdoblju posta. Tu se smanjenu staničnu proliferaciju smatra zaslužnom za preventivno djelovanje IF-a. Međutim, u dane ponovnog hranjenja koji se s njima izmjenjuju, nadoknađuje se rast tkiva. U tom razdoblju povišeni su faktori rasta, što potiče staničnu proliferaciju u navedenim tkivima. Ova pojačana proliferativna aktivnost, u kombinaciji s karcinogenima može povećati karcinogenezu (Tessitore i sur., 1996) i tako pokazuje potencijalnu opasnost različitih režima intermitentnog posta po razvoj tumora.

4.3.2.2. Post u prevenciji raka kod ljudi

Nema eksperimentalnih podataka o učincima različitih režima posta na sniženje stope raka kod ljudi. U najmanju ruku, kontrola tjelesne mase vjerojatno će smanjiti rizik pojavljivanja trinaest tipova raka koji su povezani s pretilošću (Renahan i sur., 2008). Zamjenski dokaz koji može biti izvor pretpostavke da IF može smanjiti rizik raka može se izvesti iz njegovih učinaka na brojne biomarkere tumorskog rizika kao što su inzulin, citokini i molekule povezane s upalom poput leptina i adiponektina, za koje se smatra da posreduju u djelovanju adipoznosti i prekomjernog energetskeg unosa na razvoj i rast raka kod ljudi (Wei i sur., 2016; Hursting i Hursting, 2012).

Longo i Mattson predlažu da bi smanjenje razine IGF-1, inzulina te glukoze u krvi, kao i povećanje razina ketonskih tijela i IGFBP-1 (proteina koji se veže na IGF-1 i inhibira ga) moglo stvoriti okoliš koji štiti stanice od oštećenja DNK i karcinogeneze, istovremeno stvarajući nepovoljne uvjete za razvoj tumorskih stanica (Longo i Mattson, 2014). Zaista, povišene razine IGF-1 u cirkulaciji povezivane su s većim rizikom razvoja određenih vrsta raka (Giovannucci i sur., 2000, 2003; Chan i sur., 2000; Smith i sur., 2000), a pojedinci s ozbiljnim nedostatkom IGF-1 uzrokovanim manjkom receptora za hormon rasta rijetko obolijevaju od raka (Guevara-Aguirre i sur., 2011; Steuerman i sur., 2011; Shevah i Laron, 2007).

Učinak posta na ukupni i bioraspoloživi faktor rasta sličan inzulinu 1 (IGF-1) u ispitivanjima na ljudima, za razliku od onih na životinjama, bio je, međutim, promjenjiv. I IF i CR dovode do velikih i usporedivih smanjenja leptina (oba 40%) i omjera leptin: adiponektin (Harvie i sur., 2011, 2013). Smanjenje upalnih biljega s IF-om usporedivo je s onima kod kalorijske restrikcije (Byers i Sedjo, 2011; Harvie i sur., 2011).

Podatci jesu ograničeni i svakako zahtijevaju daljnje istraživanje, ali daju naznaku mogućeg preventivnog djelovanja na razvoj tumora barem jednakog onome uobičajene kalorijske restrikcije.

4.3.3. Post u terapiji raka

4.3.3.1. Pozadina učinka posta kao pomoćne terapije uz liječenje citostaticima

Vrlo ohrabrujuće zvuči otkriće da višestruki ciklusi periodičnog posta mogu biti jednako učinkoviti kao i kemoterapija u borbi protiv nekih vrsta raka u miševa (Lee i sur., 2012). Na ljudima slični učinci nisu dokazani, međutim korištenje posta kao pomoćne terapije uz liječenje citostaticima ostvarilo je konstantne i pozitivne rezultate. Smatra se, naime, da post doprinosi povećanoj selektivnosti djelovanja citostatika (zdrave i tumorske stanice).

Meta većine citostatika je DNK te stanice stradavaju proporcionalno brzini njihove diobe. Stanice tumora se najbrže dijele te su stoga najviše pogođene toksičnim djelovanjem citostatika. Međutim, isti mehanizam uzrokuje i brojne nuspojave i oštećenja i drugih, zdravih tjelesnih stanica.

Pokazano je kako kombinacija 2-3 dana posta s kemoterapijom kod ljudi i životinja štiti zdrave stanice štetnih učinaka kemoterapeutika, istovremeno povećavajući osjetljivost stanica raka na liječenje (Dorff i sur., 2016; Lee i sur., 2012; Lee i Longo, 2011; Safdie i sur., 2009; Raffaghello i

sur., 2008). U mišjim modelima metastatskih tumora, kombinacija posta i kemoterapije ostvarila je 20 do 60 % potpunog ozdravljenja (Lee i sur., 2012; Shi i sur., 2012).

Za to se zaslužnom smatra prilagodba zdravih stanica na stanje stresa, kakvo post predstavlja, uslijed čega ulaze u fazu mirovanja, zaustavljaju stanični ciklus (potpuno napuštaju S fazu i ulaze u G0/G1 fazu staničnog ciklusa, (Shi i sur., 2012)) te se, umjesto na rast i dijeljenje, fokusiraju na popravak i zaštitu, aktivirajući transkripcijske faktore zaslužene za otpornost na stres (Raffaghello i sur., 2008). Ovaj učinak naziva se diferencijalna otpornost na stres (eng. „differential stress resistance“), a vjeruje se da je za njega barem dijelom odgovorno sniženje razine IGF-1, kao i faktora rasta (Fontana i sur., 2010) te utišavanje njima nizvodnih signalnih puteva. Za razliku od njih, tumorske stanice zbog onkogenih, tj. mutacija koje ih i čine rapidno dijelećim nisu u stanju potpuno ili uopće se prilagoditi ovakvom signalu iz okoline te nastavljaju dijeljenje (Lee i sur., 2012). Zbog toga ostaju osjetljive na kemoterapiju, što nazivamo diferencijalna senzitivizacija na stres (eng. „differential stress sensitisation“). Isto je prethodno dokazano i na stanicama kvasca (Lee i sur., 2010; Raffaghello i sur., 2008) te in vitro na humanim stanicama (Shi i sur., 2012), na kojima se pokazalo da i izgladnjivanje i terapija cisplatinom dovode do indukcije ATM/Chk2/p53 signalnog puta, što rezultira povećanjem osjetljivosti stanica mezotelioma na cisplatin. Istraživanje na stanicama mišjeg, štakorskog i ljudskog glioma, jednog od najčešćih tipova zloćudnih tumora mozga (Safdie i sur., 2012), potvrdilo je sposobnost apsolutnog posta da učini stanice tumora, ali ne i zdrave glija stanice, osjetljivima na djelovanje radioterapije i kemoterapije.

Među stanice koje se najbrže dijele spadaju i krvotvorne (hematopoetske) matične stanice u koštanoj srži. Stanice su to koje stalnim dijeljenjem osiguravaju nove krvne stanice, pa tako i leukocite, bijele krvne stanice zadužene za održavanje imuniteta. Stoga kemoterapija na njih posebno toksično djeluje, što za posljedicu ima dugoročni poremećaj hematopoeze i supresiju imunološkog sustava (Yahata i sur., 2011; Bedford i sur., 1984). Pretpostavlja se da u smanjenoj toksičnosti kemoterapije na čitav organizam, zato važnu ulogu igra i zaštita imunološkog sustava koju osiguravaju ciklusi produljenog gladovanja. U istraživanju koje su proveli Cheng i suradnici (Cheng i sur., 2014), post je doprinio bržoj normalizaciji broja bijelih krvnih stanica nakon kemoterapije, kao i uspostavi ravnoteže između mijeloidne i limfocitne loze. Zahvaljujući smanjenju IGF-1 i utjecaju na PKA signaliziranje, hematopoetske matične stanice potaknute su na samoobnavljanje, otpornost na stres i uravnoteženu regeneraciju svih staničnih linija. To je,

zaključili su, doprinijelo smanjenju imunosupresije, zaštiti leukocita od toksičnosti kemoterapije i sniženju kemoterapijom uzrokovanog mortaliteta miševa. Di Biase i suradnici (2016) na mišjem su modelu pokazali kako kombinacija ciklusa FMD-a i kemoterapije dovodi do značajne odgode u napretku raka dojke i melanoma uslijed stimulacije hematopoetskog sustava tj. povećanja broja limfoidnih progenitorskih stanica u koštanoj srži. Također, porasle su i razine citotoksičnih CD8+ limfocita koji infiltriraju tumore, za što se odgovornim smatra utišavanje hem oksigenaze 1 (HO-1), enzima koji odgovara na stres, kao i smanjen broj imunosupresivnih regulatornih T limfocita u tkivu tumorskog okoliša. Slično djelovanje na regulatorne T limfocite i povećanje učinkovitosti kemoterapije u istraživanju koje su proveli Pietrocola i suradnici (2016) pokazale su, osim posta, i supstancije koje djeluju kako mimetici kalorijske restrikcije inducirajući autofagiju. Važna su ovo otkrića jer pokazuju da je moguće boriti se protiv imunosupresije koju uzrokuju same stanice raka, još zvane i imunorezistencija, a koja, uz već spomenutu imunosupresiju uzrokovanu kemoterapijom i radioterapijom, daje velik doprinos u obrani stanica raka od T-limfocitima posredovane citotoksičnosti.

4.3.3.2. Post kao pomoćna terapija uz liječenje citostaticima u kliničkim istraživanjima

Sustavni pregled literature iz 2017. godine (Sun i sur., 2017) pronašao je 22 ispitivanja, od čega 4 preliminarna eksperimenta na ljudima koja su se bavila učincima posta u zaštiti od kemoterapije, suzbijanju tumora i relevantnim signalnim putevima. Utvrdilo je da gladovanje ima značajne učinke u smanjenju nuspojava kemoterapije (oštećenja organa, toksičnih značajki, imunosupresije, smanjene tjelesne mase i smrti uzrokovane kemoterapijom), suzbijanju progresije tumora (rasta tumora, metastaza, metaboličke aktivnosti) i poboljšanju preživljavanja. Osim toga, utvrđeno je da je trajanje gladovanja dulje od 48 sati ključno za djelovanje terapije postom.

Jedna mala studija (de Groot i sur., 2015) istraživala je 24-satni beskalorijski post prije i poslije kemoterapije kod oboljelih od HER-2-negativnog raka dojke u ranom stadiju. Zabilježen je značajni porast brojnosti eritrocita i trombocita 7 dana nakon kemoterapije te je preveniran porast markera DNK toksičnosti uzrokovane kemoterapijom u mononuklearnim stanicama periferne krvi prisutan pola sata nakon kemoterapije kod pacijenata iz kontrolne skupine. U prikazu serije slučajeva iz 2009. (Safdie i sur., 2009), dobrovoljna provedba 48 do 140 sati posta prije i/ili 5 do 56 sati nakon kemoterapije kod 10 ljudi oboljelih od različitih malignih bolesti, za posljedicu je imala smanjenje samoprijavljenih uobičajenih nuspojava kemoterapije, u usporedbi s istim

pacijentima na kemoterapiji uz uobičajenu prehranu te nije doveo do smanjenja učinka kemoterapije. Izviđajna randomizirana pilot studija objavljena 2018. (Bauersfeld i sur., 2018) testirala je na 50 žena s rakom jajnika ili dojke cikluse Buchingerova posta 36 sati prije i 24 sata poslije svakog ciklusa kemoterapije. Nije došlo do pada u tjelesnoj masi, a uočeni su i smanjenje iscrpljenosti, kao i povećana samopercipirana kvaliteta života za vrijeme ciklusa kemoterapije praćenih postom u odnosu na cikluse za vrijeme kojih su se iste pacijentice držale normokalorijske mediteranske prehrane. Navedena istraživanja kao i ono koje su proveli Dorff i suradnici (2016) pokazali su sigurnost i provedivost posta uz kemoterapiju.

Goldhamer i suradnici (2015) prikazali su slučaj 42-godišnje žene prekomjerne tjelesne mase oboljele od folikularnog limfoma stadija IIIa gradusa 1 koju su podvrgnuli medicinski nadziranom 21-dnevnom postu na vodi. Post je proveden bez zamijećenih nuspojava, a po njegovom završetku, osim značajnog smanjenja tjelesne mase, limfni čvorovi su se više nego prepolovili te su postali nepalpabilni. Nekoliko tjedana prije posta prešla je na prehranu baziranu na prirodnim neprerađenim biljnim namirnicama te je s njome nastavila po izlasku iz bolnice. Posljednji podatci (Myers i sur., 2018) govore kako su limfni čvorovi ostali nepalpabilni, a PET/CT skeniranja pokazala su njihov normalan izgled te izostanak ikakvih znakova maligne bolesti.

Podatci o 2413 žena s rakom dojke prikupljeni od 1995. do 2007. svjedoče kako je post preko noći duži od 13 sati povezan s 36% manjim rizikom od povratka raka dojke u odnosu na onaj kraći od 13 sati (Marinac i sur., 2016).

Trenutno su u tijeku dvije randomizirane intervencijske kliničke studije (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00936364>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802346>) koje ispituju sigurnost i učinkovitost kombinacije kemoterapije s postom / niskokalorijskom dijetom. Očekuje se da će biti dovršene 2020. godine, a njihovi će rezultati imati puno veću težinu od dosadašnjih pilot studija te dati dublji uvid u primjenjivost i potencijal uvrštavanja ovog režima prehrane u kliničku praksu i preporuke.

Trenutno dostupna istraživanja na ljudima, osim malog broja subjekata, imaju i neke ograničavajuće faktore kao što su velika pozitivna očekivanja pacijenata (primjerice onih u klinikama za post (Goldhamer i sur., 2015) ili Njemačkoj, gdje je velika popularnost posta (Bauersfeld i sur., 2018)) koja mogu doprinijeti placebo učinku. Osim toga, studije su iz racionalnih sigurnosnih razloga isključile osobe BMI-a nižeg od 19-20,5 kg/m², kao i one koje su nedavno

iskusile gubitak na masi (Bauersfeld i sur., 2018; Dorff i sur., 2016; Fine i sur., 2012) te oboljele od dijabetesa (Dorff i sur., 2016; Marinac i sur., 2016; Fine i sur., 2012). Stoga naglašavaju da se dokazana sigurnost ne može ekstrapolirati na cjelokupno stanovništvo. Za pacijente koji su nižeg BMI-a, a upravo oboljeli od raka često bivaju oslabljeni i kaheksični te ionako podliježu riziku o malnutricije, post taj rizik može dodatno povećati te je njegova sigurnost u takvim slučajevima upitna. Stoga ga smjernice ne preporučuju dok se neupitno ne dokaže njegova sigurnost i djelotvornost jer potencijal njegove dobrobiti zasad nadjačavaju dokazi da je izbjegavanje malnutricije tijekom kemoterapije neupitno povezano sa povećanim šansama za preživljenje i izliječenje (Arends i sur., 2017).

4.3.1. Trenutna razina saznanja i smjernice za daljnja istraživanja

Različiti režimi posta nude nov i obećavajuć pristup u borbi protiv mnogih vrsta raka. Dok IF može predstavljati koristan režim ograničenja kalorijskog unosa i kao takav doprinijeti prevenciji brojnih bolesti povezanih s pretilošću među kojima je i rak, duža razdoblja apsolutnog posta ili FMD nude moguće koristi u terapiji kao dopuna citostaticima. Iako nutritivne preporuke (Arends i sur., 2017) upućuju pacijente oboljele od raka na održavanje ili povećanje kalorijskog i proteinskog unosa kako bi se izbjegla malnutricija, ublažile nuspojave terapije i gubitak na masi, brojna pretklinička, kao i nekoliko preliminarnih kliničkih ispitivanja predlažu ozbiljno razmatranje ove nutritivne intervencije kod dobro uhranjenih bolesnika. Dugotrajni post kao samostalna terapija raka nije dokazan kliničkim studijama, a može biti i opasan za oslabljene i kaheksične pacijente (Longo i Mattson, 2014). Neki tvrde da bi se post uz kemoterapiju, ukoliko veće randomizirane kliničke studije koje su u tijeku potvrde njegovu sigurnost i efikasnost, vrlo brzo mogao početi implementirati u preporuke i kliniku (Buono i Longo, 2018). Drugi pak stišavaju glasine medija i marketinga, nazivajući ovu metodu samo obećavajućom mogućnošću koja ipak zahtijeva još puno kvalitetnog istraživanja, truda i vremena da bude potvrđena na ljudima kliničkim podacima utemeljenima na dokazima (Caccialanza i sur., 2018). Daljnjim će istraživanjima biti bitno pronaći idealan režim posta te njegovo tempiranje prije i/ili poslije samih ciklusa kemoterapije. Od velike je važnosti i primijetiti koje su razlike u djelovanju na određene tipove raka, kao i uz određene citostatike. Osim toga, bit će važno odrediti djeluje li post na metabolizam citostatika jer bi to moglo utjecati na djelotvornost farmakološke terapije na stanice raka (Mattson i sur., 2017).

5. ZAKLJUČCI

Ljudski organizam u slučaju nedostatka makronutrijenata doživljava značajne metaboličke promjene. Zahvaljujući njima, različiti oblici posta ostvaruju učinke u prevenciji i liječenju određenih zdravstvenih stanja.

Neki od učinaka zajednički su s uobičajenim CR-om, a neki izraženiji kod posta zbog kraćih ili duljih razdoblja značajnog energetske ograničenja. Trenutno je puno bogatija baza podataka iz animalnih istraživanja te se na temelju tih rezultata pokušavaju razjasniti mehanizmi određenih učinaka posta. Ljudska istraživanja nisu još potpuno usuglašena te se većinom radi o malim pilot studijama.

Veće studije jedino su sa sigurnošću potvrdile sigurnost provođenja razdoblja posta pod medicinskim nadzorom, kao i djelovanje na gubitak tjelesne mase, sniženje čimbenika kardiovaskularnog rizika i određene boljitke u općem psihofizičkom stanju organizma.

Utjecaj posta na živčani sustav najslabije je dokazan ljudskim studijama. Međutim, životinjske studije pokazuju određenu djelotvornost u poboljšanju kognitivnih funkcija, usporavanju kognitivnog propadanja kod neurodegenerativnih bolesti, poboljšanju oporavka od moždanog udara i traumatskih ozljeda živčanog sustava. Post ima i potencijal antikonvulzivnog djelovanja te kod nekih ljudi dovodi do poboljšanja raspoloženja.

Čini se kako povremena razdoblja posta održavanjem normalne tjelesne mase i sniženjem IGF-1 mogu pomoći u prevenciji nekih vrsta raka, a obećavajuć je i potencijal uporabe posta uz kemoterapiju. Postoje određeni dokazi da post može povećati razliku između toksičnog djelovanja citostatika na zdrave tjelesne stanice i stanice raka.

Životinjske su studije obećavajuće, ali je potrebno provesti velika randomizirana kontrolirana istraživanja na ljudima kako bi se sa sigurnošću mogli preporučiti određeni režimi posta kao terapija za neke poremećaje. Prije toga, moguće je pretpostaviti pozitivne učinke barem jednake drugim režimima CR-a te uzeti u obzir da je nekim ljudima vjerojatno lakša provedba povremenih razdoblja posta nego kontinuirane restriktivne dijeta. Postoji velik broj dosta različitih režima posta te bi bilo dobro da se istraživanja pozabave i usporedbom njihovih učinaka.

6. LITERATURA

Abendroth A, Michalsen A, Lütke R, Ruffer A, Musial F, Dobos GJ, Langhorst J. Changes of Intestinal Microflora in Patients with Rheumatoid Arthritis during Fasting or a Mediterranean Diet. *Forschende Komplementärmedizin / Res Complement Med*, 2010, 17, 307–313.

Ahmet I, Wan R, Mattson MP, Lakatta EG, Talan M. Cardioprotection by Intermittent Fasting in Rats. *Circulation*, 2005, 112, 3115–3121.

Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 2006, 23, 469–480.

Amaravadi R, Kimmelman AC, White E. Recent insights into the function of autophagy in cancer. *Genes Dev*, 2016, 30, 1913–1930.

Anastasiou CA, Karfopoulou E, Yannakoulia M. Weight regaining: From statistics and behaviors to physiology and metabolism. *Metabolism*, 2015, 64, 1395–1407.

Anderton BH. Ageing of the brain. *Mech Ageing Dev*, 2002, 123, 811–817.

Anderton BH. Changes in the ageing brain in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1997, 352, 1781–1792.

Anson RM, Guo Z, de Cabo R, Iyun T, Rios M, Hagepanos A, Ingram DK, Lane MA, Mattson MP. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100, 6216–6220.

Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG, Leeuwenburgh C, Mattson MP. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity*, 2018, 26, 254–268.

Antonioli M, Di Rienzo M, Piacentini M, Fimia GM. Emerging Mechanisms in Initiating and Terminating Autophagy. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42, 28–41.

Araya-Quintanilla F, Celis-Rosati A, Rodriguez-Leiva C, Silva-Navarro C, Silva-Pinto Y, Toro-Jeria B. Effectiveness of a ketogenic diet in children with refractory epilepsy: a systematic review.

Rev Neurol, 2016, 62, 439–448.

Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser J-C. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*, 2017, 36, 11–48.

Arumugam T V., Phillips TM, Cheng A, Morrell CH, Mattson MP, Wan R. Age and Energy Intake Interact to Modify Cell Stress Pathways and Stroke Outcome. *Ann Neurol*, 2010, 67, 41-52.

Ash S, Reeves MM, Yeo S, Morrison G, Carey D, Capra S. Effect of intensive dietetic interventions on weight and glycaemic control in overweight men with Type II diabetes: a randomised trial. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27, 797–802.

Bauersfeld SP, Kessler CS, Wischnewsky M, Jaensch A, Steckhan N, Stange R, Kunz B, Brückner B, Sehouli J, Michalsen A. The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer*, 2018, 18, 476.

Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, VanFossen B, Baker LD, Watson GS, Bonner LM, Callaghan M, Leverenz JB, Walter BK, Tsai E, Plymate SR, Postupna N, Wilkinson CW, Zhang J, Lampe J, Kahn SE, Craft S. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2011, 68, 743–752.

Bedford P, Berger MR, Eisenbrand G, Schmähl D. The level of DNA interstrand crosslinking in bone marrow parallels the extent of myelosuppression in mice treated with four chloroethylnitrosoureas. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1984, 108, 141-147.

Belkacemi L, Selselet-Attou G, Hupkens E, Nguidjoe E, Louchami K, Sener A, Malaisse WJ. Intermittent Fasting Modulation of the Diabetic Syndrome in Streptozotocin-Injected Rats. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012, 1–12.

Belkacemi L, Selselet-Attou G, Louchami K, Sener A, Malaisse WJ. Intermittent fasting modulation of the diabetic syndrome in sand rats. II. In vivo investigations. *Int J Mol Med*, 2010, 26, 759–765.

Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ, Stryer L. Biochemistry. New York, W.H. Freeman, 2015a, str.

434-435.

Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ, Stryer L. Biochemistry. New York, W.H. Freeman, 2015b, str. 434.

Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ, Stryer L. Biochemistry. New York, W.H. Freeman, 2015c, str. 617.

Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ, Stryer L. Biochemistry. New York, W.H. Freeman, 2015d, str. 818-819.

Berrigan D, Perkins SN, Haines DC, Hursting SD. Adult-onset calorie restriction and fasting delay spontaneous tumorigenesis in p53-deficient mice. *Carcinogenesis*, 2002, 23, 817–822.

Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity*, 2013, 21, 1370–1379.

Blondheim SH, Kaufmann N. Comparison of fasting and 800-1000-calorie diet in treatment of obesity. *Lancet*, 1965, 285, 250–252.

Bloom WL. Fasting as an introduction to the treatment of obesity. *Metabolism*, 1959, 8, 214–220.

Brandhorst S, Choi IY, Wei M, Cheng CW, Sedrakyan S, Navarrete G, Dubeau L, Yap LP, Park R, Vinciguerra M, Di Biase S, Mirzaei H, Mirisola MG, Childress P, Ji L, Groshen S, Penna F, Odetti P, Perin L, Conti PS, Ikeno Y, Kennedy BK, Cohen P, Morgan TE, Dorff TB, Longo VD. A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan. *Cell Metab*, 2015, 22, 86–99.

Bravo-San Pedro JM, Kroemer G, Galluzzi L. Autophagy and Mitophagy in Cardiovascular Disease. *Circ Res*, 2017, 120, 1812–1824.

Brecchia G, Bonanno A, Galeati G, Federici C, Maranesi M, Gobbetti A, Zerani M, Boiti C. Hormonal and metabolic adaptation to fasting: Effects on the hypothalamic–pituitary–ovarian axis and reproductive performance of rabbit does. *Domest Anim Endocrinol*, 2006, 31, 105–122.

Brett AS, Nesbit RM. A 40-Day Water-Only Fast by a Pentecostal Woman: Clinical and Religious Observations. *Am J Med Sci*, 2013, 345, 418–420.

Brown AJ. Low-carb diets, fasting and euphoria: Is there a link between ketosis and γ -hydroxybutyrate (GHB)? *Med Hypotheses*, 2007, 68, 268–271.

Bruce-Keller AJ, Umberger G, McFall R, Mattson MP. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Ann Neurol*, 1999, 45, 8–15.

Buono R, Longo VD. Starvation, Stress Resistance, and Cancer. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29, 271–280.

Busse Grawitz P. Clinical observations made during 40-day fasting therapy. *Sem Med*, 1952, 101, 411–415.

Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes, Obes Metab*, 2011, 13, 1063–1072.

Caccialanza R, Cereda E, De Lorenzo F, Farina G, Pedrazzoli P. To fast, or not to fast before chemotherapy, that is the question. *BMC Cancer*, 2018, 18, 337.

Cadwell K. Crosstalk between autophagy and inflammatory signalling pathways: balancing defence and homeostasis. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16, 661–675.

Caligiuri SPB, Pierce GN. A review of the relative efficacy of dietary, nutritional supplements, lifestyle, and drug therapies in the management of hypertension. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57, 3508–3527.

Calixto A. Life without Food and the Implications for Neurodegeneration. *Adv Genet*, 2015, 92, 53-74.

Carlson O, Martin B, Stote KS, Golden E, Maudsley S, Najjar SS, Ferrucci L, Ingram DK, Longo DL, Rumpler W V., Baer DJ, Egan J, Mattson MP. Impact of Reduced Meal Frequency Without Caloric Restriction on Glucose Regulation in Healthy, Normal Weight Middle-Aged Men and Women. *Metabolism*, 2007, 56, 1729-1734.

Castello L, Froio T, Maina M, Cavallini G, Biasi F, Leonarduzzi G, Donati A, Bergamini E, Poli G, Chiarpotto E. Alternate-day fasting protects the rat heart against age-induced inflammation and fibrosis by inhibiting oxidative damage and NF- κ B activation. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48, 47–

54.

Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, Martin B, MacLean PS, Melanson EL, Troy Donahoo W. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 2016, 24, 1874–1883.

Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metab*, 2014, 20, 991–1005.

Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ma J, Pollak M. Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-3 and prostate cancer risk: Epidemiological studies. *Growth Hormone and IGF Research*, 2000, 10, 32-33.

Cheng A, Wan R, Yang J-L, Kamimura N, Son TG, Ouyang X, Luo Y, Okun E, Mattson MP. Involvement of PGC-1 α in the formation and maintenance of neuronal dendritic spines. *Nat Commun*, 2012, 3, 1250.

Cheng A, Yang Y, Zhou Y, Maharana C, Lu D, Peng W, Liu Y, Wan R, Marosi K, Misiak M, Bohr VA, Mattson MP. Mitochondrial SIRT3 Mediates Adaptive Responses of Neurons to Exercise and Metabolic and Excitatory Challenges. *Cell Metab*, 2016, 23, 128–142.

Cheng C-W, Adams GB, Perin L, Wei M, Zhou X, Lam BS, Da Sacco S, Mirisola M, Quinn DI, Dorff TB, Kopchick JJ, Longo VD. Prolonged fasting reduces IGF-1/PKA to promote hematopoietic-stem-cell-based regeneration and reverse immunosuppression. *Cell Stem Cell*, 2014, 14, 810–823.

Cheng C-W, Villani V, Buono R, Wei M, Kumar S, Yilmaz OH, Cohen P, Sneddon JB, Perin L, Longo VD. Fasting-Mimicking Diet Promotes Ngn3-Driven β -Cell Regeneration to Reverse Diabetes. *Cell*, 2017, 168, 775-788.

Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, Goodman MT, Giuliano AE, Karanja N, McAndrew P, Hudis C, Butler J, Merkel D, Kristal A, Caan B, Michaelson R, Vinciguerra V, Del Prete S, Winkler M, Hall R, Simon M, Winters BL, Elashoff RM. Dietary Fat Reduction and Breast Cancer Outcome: Interim Efficacy Results From the Women's Intervention Nutrition Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2006, 98, 1767–1776.

Choi IY, Piccio L, Childress P, Bollman B, Ghosh A, Brandhorst S, Suarez J, Michalsen A, Cross AH, Morgan TE, Wei M, Paul F, Bock M, Longo VD. A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Rep*, 2016, 15, 2136–2146.

Chtourou H, Hammouda O, Souissi H, Chamari K, Chaouachi A, Souissi N. The effect of ramadan fasting on physical performances, mood state and perceived exertion in young footballers. *Asian J Sports Med*, 2011, 2, 177–185.

Chude CI, Amaravadi RK. Targeting Autophagy in Cancer: Update on Clinical Trials and Novel Inhibitors. *Int J Mol Sci*, 2017, 18, 1279.

Couto de Andrade Júnior M, Jr A, Nutr Diet J. Metabolism during Fasting and Starvation: Understanding the Basics to Glimpse New Boundaries Journal of Nutrition and Dietetics. *J Nutr Diet*, 2017, 1, 1–3.

Cubberley PT, Polster SA, Schulman CL. Lactic Acidosis and Death after the Treatment of Obesity by Fasting. *N Engl J Med*, 1965, 272, 628–630.

Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone Diets for Weight Loss and Heart Disease Risk Reduction. *JAMA*, 2005, 293, 43.

de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, Gravesteyn G, Boei JJ, Jochems A, Houtsma D, Putter H, van der Hoeven JJ, Nortier JW, Pijl H, Kroep JR. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer*, 2015, 15, 652.

de Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr*, 2012, 4, 12.

Descamps O, Riondel J, Ducros V, Roussel AM. Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: Effect of alternate-day fasting. *Mech Ageing Dev*, 2005, 126, 1185–1191.

DeVries A. Therapeutic fasting. Los Angeles, Chandler Book Company, 1963, str. 2-19

Di Biase S, Lee C, Brandhorst S, Manes B, Buono R, Cheng C-W, Cacciottolo M, Martin-Montalvo A, de Cabo R, Wei M, Morgan TE, Longo VD. Fasting-Mimicking Diet Reduces HO-1 to Promote T Cell-Mediated Tumor Cytotoxicity. *Cancer Cell*, 2016, 30, 136–146.

Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, De Cabo R. A time to fast. *Science (80-)*, 2018, 362, 770–775.

Dorff TB, Groshen S, Garcia A, Shah M, Tsao-Wei D, Pham H, Cheng C-W, Brandhorst S, Cohen P, Wei M, Longo V, Quinn DI. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer*, 2016, 16, 360.

Drenick EJ, Swendseid ME, Bland WH, Tuttle SG. Prolonged Starvation as Treatment for Severe Obesity. *JAMA*, 1964, 187, 100–105.

Društvo prirodne higijene, 2019., <http://www.naturalhygienesociety.org>, pristupljeno 22.02.2019.

Duan W, Guo Z, Jiang H, Ware M, Li X-J, Mattson MP. Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression, and increases survival in huntingtin mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003a, 100, 2911–2916.

Duan W, Guo Z, Jiang H, Ware M, Mattson MP. Reversal of Behavioral and Metabolic Abnormalities, and Insulin Resistance Syndrome, by Dietary Restriction in Mice Deficient in Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Endocrinology*, 2003b, 144, 2446–2453.

Duan W, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res*, 1999, 57, 195–206.

Duncan GG, Jenson WK, Fraser RI, Cristofori FC. Correction and control of intractable obesity. Practicable application of intermittent periods of total fasting. *JAMA*, 1962, 181, 309–312.

Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, Büttner S, Ruckstuhl C, Carmona-Gutierrez D, Ring J, Schroeder S, Magnes C, Antonacci L, Fussi H, Deszcz L, Hartl R, Schraml E, Criollo A, Megalou E, Weiskopf D, Laun P, Heeren G, Breitenbach M, Grubeck-Loebenstien B, Herker E, Fahrenkrog B, Fröhlich K-U, Sinner F, Tavernarakis N, Minois N, Kroemer G, Madeo F. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat Cell Biol*, 2009, 11, 1305–1314.

Elliott B, Mina M, Ferrier C. Complete and Voluntary Starvation of 50 days. *Clin Med Insights Case Rep*, 2016, 9, 67–70.

Fabrizio P, Longo VD. The chronological life span of *Saccharomyces cerevisiae*. *Aging Cell*, 2003, 2, 73–81.

Faintuch J, Soriano FG, Ladeira JP, Janiszewski M, Velasco IT, Gama-Rodrigues JJ. Changes in body fluid and energy compartments during prolonged hunger strike. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*, 2000, 55, 47–54.

Fann DY-W, Santro T, Manzanero S, Widiapradja A, Cheng Y-L, Lee S-Y, Chunduri P, Jo D-G, Stranahan AM, Mattson MP, Arumugam T V. Intermittent fasting attenuates inflammasome activity in ischemic stroke. *Exp Neurol*, 2014, 257, 114–119.

Fann DYW, Ng GYQ, Poh L, Arumugam T V. Positive effects of intermittent fasting in ischemic stroke. *Exp Gerontol*, 2017, 89, 93–102.

Faulconbridge LF, Wadden TA, Rubin RR, Wing RR, Walkup MP, Fabricatore AN, Coday M, Van Dorsten B, Mount DL, Ewing LJ. One-Year Changes in Symptoms of Depression and Weight in Overweight/Obese Individuals With Type 2 Diabetes in the Look AHEAD Study. *Obesity*, 2012, 20, 783–793.

Fekete C, Singru PS, Sanchez E, Sarkar S, Christoffolete MA, Riberio RS, Rand WM, Emerson CH, Bianco AC, Lechan RM. Differential Effects of Central Leptin, Insulin, or Glucose Administration during Fasting on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis and Feeding-Related Neurons in the Arcuate Nucleus. *Endocrinology*, 2006, 147, 520–529.

Fine EJ, Segal-Isaacson CJ, Feinman RD, Herszkopf S, Romano MC, Tomuta N, Bontempo AF, Negassa A, Sparano JA. Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: A pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. *Nutrition*, 2012, 28, 1028–1035.

Finnell JS, Saul BC, Goldhamer AC, Myers TR. Is fasting safe? A chart review of adverse events during medically supervised, water-only fasting. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18, 67.

Fiziološka prilagodba na dugoročno gladovanje, 2018., <https://derangedphysiology.com/main/required-reading/endocrinology-metabolism-and-nutrition/Chapter 318/physiological-adaptation-prolonged-starvation>, pristupljeno 04.03.2019.

Fond G, Macgregor A, Leboyer M, Michalsen A. Fasting in mood disorders: neurobiology and effectiveness. A review of the literature. *Psychiatry Res*, 2013, 209, 253–258.

Fontán-Lozano Á, Sáez-Cassanelli JL, Inda MC, Santos-Arteaga M de los, Sierra-Domínguez SA, López-Lluch G, Delgado-García JM, Carrión ÁM. Caloric Restriction Increases Learning Consolidation and Facilitates Synaptic Plasticity through Mechanisms Dependent on NR2B Subunits of the NMDA Receptor. *J Neurosci*, 2007, 27, 10185–10195.

Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101, 6659–6663.

Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science*, 2010, 328, 321–326.

Froy O. Circadian rhythms and obesity in mammals. *ISRN Obes*, 2012, 2012, 1-12.

Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P, Bravo-San Pedro JM, Cecconi F, Choi AM, Chu CT, Codogno P, Colombo MI, Cuervo AM, Debnath J, Deretic V, Dikic I, Eskelinen E, Fimia GM, Fulda S, Gewirtz DA, Green DR, Hansen M, Harper JW, Jäättelä M, Johansen T, Juhasz G, Kimmelman AC, Kraft C, Ktistakis NT, Kumar S, Levine B, Lopez-Otin C, Madeo F, Martens S, Martinez J, Melendez A, Mizushima N, Münz C, Murphy LO, Penninger JM, Piacentini M, Reggiori F, Rubinsztein DC, Ryan KM, Santambrogio L, Scorrano L, Simon AK, Simon H, Simonsen A, Tavernarakis N, Tooze SA, Yoshimori T, Yuan J, Yue Z, Zhong Q, Kroemer G. Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J*, 2017, 36, 1811–1836.

Galluzzi L, Pietrocola F, Bravo-San Pedro JM, Amaravadi RK, Baehrecke EH, Cecconi F, Codogno P, Debnath J, Gewirtz DA, Karantza V, Kimmelman A, Kumar S, Levine B, Maiuri MC, Martin SJ, Penninger J, Piacentini M, Rubinsztein DC, Simon H-U, Simonsen A, Thorburn AM, Velasco G, Ryan KM, Kroemer G. Autophagy in malignant transformation and cancer progression. *EMBO J*, 2015, 34, 856–880.

Garnett ES, Barnard DL, Ford J, Goodbody RA, Woodehouse MA. Gross fragmentation of cardiac myofibrils after therapeutic starvation for obesity. *Lancet (London, England)*, 1969, 1, 914–916.

Gasior M, French A, Joy MT, Tang RS, Hartman AL, Rogawski MA. The Anticonvulsant Activity of Acetone, the Major Ketone Body in the Ketogenic Diet, Is Not Dependent on Its Metabolites

Acetol, 1,2-Propanediol, Methylglyoxal, or Pyruvic Acid. *Epilepsia*, 2007, 48, 793–800.

Geyelin H. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec*, 1921, 6, 1037–1038.

Gilliland IC. Total fasting in the treatment of obesity. *Postgrad Med J*, 1968, 44, 58–61.

Giovannucci E, Pollak M, Liu Y, Platz EA, Majeed N, Rimm EB, Willett WC. Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12, 84-89.

Giovannucci E, Pollak M, Platz EA, Willett WC, Stampfer MJ, Majeed N, Colditz GA, Speizer FE, Hankinson SE. Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-3 and the risk of colorectal adenoma and cancer in the nurses' health study. *Growth Hormone and IGF Research*, 2000, 10, 30-31.

Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*, 2005, 11, 4145–4151.

Godar RJ, Ma X, Liu H, Murphy JT, Weinheimer CJ, Kovacs A, Crosby SD, Saftig P, Diwan A. Repetitive stimulation of autophagy-lysosome machinery by intermittent fasting preconditions the myocardium to ischemia-reperfusion injury. *Autophagy*, 2015, 11, 1537–1560.

Goldhamer A, Lisle D, Parpia B, Anderson S V., Campbell TC. Medically supervised water-only fasting in the treatment of hypertension. *J Manipulative Physiol Ther*, 2001, 24, 335–339.

Goldhamer AC, Klaper M, Foorohar A, Myers TR. Water-only fasting and an exclusively plant foods diet in the management of stage IIIa, low-grade follicular lymphoma. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015, 1–5.

Goldhamer AC, Lisle DJ, Sultana P, Anderson S V, Parpia B, Hughes B, Campbell TC. Medically Supervised Water-Only Fasting in the Treatment of Borderline Hypertension, *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2002, 8, 643-650.

Gonidakis S, Finkel SE, Longo VD. Genome-wide screen identifies *Escherichia coli* TCA-cycle-related mutants with extended chronological lifespan dependent on acetate metabolism and the hypoxia-inducible transcription factor ArcA. *Aging Cell*, 2010, 9, 868–881.

Green MW, Rogers PJ, Elliman NA, Gatenby SJ. Impairment of cognitive performance associated

with dieting and high levels of dietary restraint. *Physiol Behav*, 1994, 55, 447–452.

Greene AE, Todorova MT, McGowan R, Seyfried TN. Caloric restriction inhibits seizure susceptibility in epileptic EL mice by reducing blood glucose. *Epilepsia*, 2001, 42, 1371–1378.

Greene AE, Todorova MT, Seyfried TN. Perspectives on the metabolic management of epilepsy through dietary reduction of glucose and elevation of ketone bodies. *J Neurochem*, 2003, 86, 529–537.

Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, Pownall HJ, Johnson KC, Safford MM, Kitabchi AE, Pi-Sunyer FX, Wing RR, Bertoni AG, Look AHEAD Research Group for the. Association of an Intensive Lifestyle Intervention With Remission of Type 2 Diabetes. *JAMA*, 2012, 308, 2489.

Griffioen KJ, Rothman SM, Ladenheim B, Wan R, Vranis N, Hutchison E, Okun E, Cadet JL, Mattson MP. Dietary energy intake modifies brainstem autonomic dysfunction caused by mutant α -synuclein. *Neurobiol Aging*, 2013, 34, 928–935.

Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, Wei M, Madia F, Cheng C-W, Hwang D, Martin-Montalvo A, Saavedra J, Ingles S, de Cabo R, Cohen P, Longo VD. Growth Hormone Receptor Deficiency Is Associated with a Major Reduction in Pro-Aging Signaling, Cancer, and Diabetes in Humans. *Sci Transl Med*, 2011, 3, 13.

Halagappa VKM, Guo Z, Pearson M, Matsuoka Y, Cutler RG, LaFerla FM, Mattson MP. Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2007, 26, 212–220.

Halberg N, Henriksen M, Söderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P, Dela F. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol*, 2005, 99, 2128–2136.

Haleem DJ. Serotonergic neurotransmission in the regulation of appetite: a receptor approach. *Pak J Pharm Sci*, 1993, 6, 89–96.

Hall TC, Pellen MGC, Sedman PC, Jain PK. Preoperative Factors Predicting Remission of Type 2 Diabetes Mellitus After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery for Obesity. *Obes Surg*, 2010, 20, 1245–1250.

Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brún C, Waller G, Whittaker V, Sharp T, Lean M, Hankey C, Ells L. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults. *JBI Database Syst Rev Implement Reports*, 2018a, 16, 507–547.

Harris L, McGarty A, Hutchison L, Ells L, Hankey C. Short-term intermittent energy restriction interventions for weight management: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 2018b, 19, 1-13.

Hartman AL, Rubenstein JE, Kossoff EH. Intermittent fasting: A “new” historical strategy for controlling seizures? *Epilepsy Res*, 2013, 104, 275–279.

Harvie M, Howell A, Vierkant RA, Kumar N, Cerhan JR, Kelemen LE, Folsom AR, Sellers TA. Association of Gain and Loss of Weight before and after Menopause with Risk of Postmenopausal Breast Cancer in the Iowa Women’s Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14, 656–661.

Harvie M, Wright C, Pegington M, McMullan D, Mitchell E, Martin B, Cutler RG, Evans G, Whiteside S, Maudsley S, Camandola S, Wang R, Carlson OD, Egan JM, Mattson MP, Howell A. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr*, 2013, 110, 1534–1547.

Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, Cuzick J, Jebb SA, Martin B, Cutler RG, Son TG, Maudsley S, Carlson OD, Egan JM, Flyvbjerg A, Howell A. 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*, 2011, 35, 714–727.

Hasebe N, Abe K, Sugiyama E, Hosoi R, Inoue O. Anticonvulsant effects of methyl ethyl ketone and diethyl ketone in several types of mouse seizure models. *Eur J Pharmacol*, 2010, 642, 66–71.

Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, Leblanc M, Chaix A, Joens M, Fitzpatrick JAJ, Ellisman MH, Panda S. Time-Restricted Feeding without Reducing Caloric Intake Prevents Metabolic Diseases in Mice Fed a High-Fat Diet. *Cell Metab*, 2012, 15, 848–860.

Headland ML, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared to continuous energy restriction on weight loss and weight maintenance after 12 months in healthy overweight or obese adults. *Int J Obes*, 2018, 19, 1-13.

Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81, 69–73.

Henry RR, Scheaffer L, Olefsky J. Glycemic Effects of Intensive Caloric Restriction and Isocaloric Refeeding in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 61, 917–925.

Hill JO, Schlundt DG, Sbrocco T, Sharp T, Pope-Cordle J, Stetson B, Kaler M, Heim C. Evaluation of an alternating-calorie diet with and without exercise in the treatment of obesity. *Am J Clin Nutr*, 1989, 50, 248–254.

Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky AR, Bhutani S, Varady KA. Safety of alternate day fasting and effect on disordered eating behaviors. *Nutr J*, 2015, 14, 44.

Horne BD, May HT, Anderson JL, Kfoury AG, Bailey BM, McClure BS, Renlund DG, Lappé DL, Carlquist JF, Fisher PW, Pearson RR, Bair TL, Adams TD, Muhlestein JB, Intermountain Heart Collaborative Study for the IHC. Usefulness of routine periodic fasting to lower risk of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol*, 2008, 102, 814–819.

Horne BD, Muhlestein JB, May HT, Carlquist JF, Lappé DL, Bair TL, Anderson JL, Intermountain Heart Collaborative Study Group. Relation of Routine, Periodic Fasting to Risk of Diabetes Mellitus, and Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Am J Cardiol*, 2012, 109, 1558–1562.

Huber R, Nauck M, Basler N, Haas B, Mattern M, Lüdtkke R, Peter K. Effects of subtotal fasting on plasmatic coagulation, fibrinolytic status and platelet activation: a controlled pilot study in healthy subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2005, 15, 212–218.

Huber R, Nauck M, Lüdtkke R, Scharnagl H. Effects of One Week Juice Fasting on Lipid Metabolism: A Cohort Study in Healthy Subjects. *Complement Med Res*, 2003, 10, 7–10.

Hursting SD, Hursting MJ. Growth Signals, Inflammation, and Vascular Perturbations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32, 1766–1770.

Hussin NM, Shahar S, Teng NIMF, Ngah WZW, Das SK. Efficacy of Fasting and Calorie Restriction (FCR) on mood and depression among ageing men. *J Nutr Health Aging*, 2013, 17,

674–680.

Ishida A, Nakajima W, Takada G. Short-term fasting alters neonatal rat striatal dopamine levels and serotonin metabolism: an in vivo microdialysis study. *Brain Res Dev Brain Res*, 1997, 104, 131–136.

Jackness C, Karmally W, Febres G, Conwell IM, Ahmed L, Bessler M, McMahon DJ, Korner J. Very Low-Calorie Diet Mimics the Early Beneficial Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass on Insulin Sensitivity and β -Cell Function in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*, 2013, 62, 3027–3032.

Jackson JM, Blaine D, Powell-Tuck J, Korbonits M, Carey A, Elia M. Macro- and micronutrient losses and nutritional status resulting from 44 days of total fasting in a non-obese man. *Nutrition*, 2006, 22, 889–897.

Jeong M, Plunet W, Streijger F, Lee JHT, Plemel JR, Park S, Lam CK, Liu J, Tetzlaff W. Intermittent Fasting Improves Functional Recovery after Rat Thoracic Contusion Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*, 2011, 28, 479–492.

Johnson DA, Johnson JA. Nrf2--a therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88, 253–267.

Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun D-H, Dixit VD, Pearson M, Nassar M, Telljohann R, Tellejohan R, Maudsley S, Carlson O, John S, Laub DR, Mattson MP. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med*, 2007, 42, 665–674.

Kaeberlein TL, Smith ED, Tsuchiya M, Welton KL, Thomas JH, Fields S, Kennedy BK, Kaeberlein M. Lifespan extension in *Caenorhabditis elegans* by complete removal of food. *Aging Cell*, 2006, 5, 487–494.

Katara RG, Kakinuma Y, Arikawa M, Yamasaki F, Sato T. Chronic intermittent fasting improves the survival following large myocardial ischemia by activation of BDNF/VEGF/PI3K signaling pathway. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46, 405–412.

Kaur J, Debnath J. Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism. *Nat Rev Mol Cell*

Biol, 2015, 16, 461–472.

Kerndt PR, Naughton JL, Driscoll CE, Loxterkamp DA. Fasting: The History, Pathophysiology and Complications. *West J Med*, 1982, 137, 379–399.

Kernie SG, Parent JM. Forebrain neurogenesis after focal Ischemic and traumatic brain injury. *Neurobiol Dis*, 2010, 37, 267–274.

Khabour OF, Alzoubi KH, Alomari MA, Alzubi MA. Changes in spatial memory and BDNF expression to concurrent dietary restriction and voluntary exercise. *Hippocampus*, 2009, 20, 637–645.

Kim DW, Kang HC, Park JC, Kim HD. Benefits of the Nonfasting Ketogenic Diet Compared With the Initial Fasting Ketogenic Diet. *Pediatrics*, 2004, 114, 1627–1630.

Kim HG, Lim EY, Jung WR, Shin MK, Ann ES, Kim KL. Effects of treadmill exercise on hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis induced by chronic administration of corticosterone in rats. *Neurosci Lett*, 2008, 434, 46–49.

Klempel MC, Bhutani S, Fitzgibbon M, Freels S, Varady KA. Dietary and physical activity adaptations to alternate day modified fasting: implications for optimal weight loss. *Nutr J*, 2010, 9, 35.

Klionsky DJ, Cregg JM, Dunn WA, Emr SD, Sakai Y, Sandoval I V, Sibirny A, Subramani S, Thumm M, Veenhuis M, Ohsumi Y. A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes. *Dev Cell*, 2003, 5, 539–545.

Knott PJ, Joseph MH, Curzon G. Effects of food deprivation and immobilization on tryptophan and other amino acids in rat brain. *J Neurochem*, 1973, 20, 249–251.

Kontrolirana niskokalorijska dijeta u smanjenju nuspojava i povećanju odgovora na kemoterapiju, 2019., <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802346>, pristupljeno 15.05.2019.

Kratkoročni post: utjecaj na toksičnost, 2019., <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00936364>, pristupljeno 15.05.2019.

Kretsch MJ, Green MW, Fong AK, Elliman NA, Johnson HL. Cognitive effects of a long-term weight reducing diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997, 21, 14–21.

Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell*, 2010, 40, 280–293.

Lavallard VJ, Meijer AJ, Codogno P, Gual P. Autophagy, signaling and obesity. *Pharmacol Res*, 2012, 66, 513–525.

Lawlor T, Wells DG. Fasting as a treatment of obesity. *Postgrad Med J*, 1971, 47, 452–458.

Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. *Oncogene*, 2011, 30, 3305–3316.

Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, Pistoia V, Wei M, Hwang S, Merlino A, Emionite L, Cabo R de, Longo VD. Fasting Cycles Retard Growth of Tumors and Sensitize a Range of Cancer Cell Types to Chemotherapy. *Sci Transl Med*, 2012, 4, 124–127.

Lee C, Safdie FM, Raffaghello L, Wei M, Madia F, Parrella E, Hwang D, Cohen P, Bianchi G, Longo VD. Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. *Cancer Res*, 2010, 70, 1564–1572.

Lee J, Seroogy KB, Mattson MP. Dietary restriction enhances neurotrophin expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem*, 2002, 80, 539–547.

Lee S, Notterpek L. Dietary restriction supports peripheral nerve health by enhancing endogenous protein quality control mechanisms. *Exp Gerontol*, 2013, 48, 1085–1090.

Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*, 2004, 6, 463–477.

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

Likhodii SS, Serbanescu I, Cortez MA, Murphy P, Snead OC, Burnham WM. Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Ann Neurol*, 2003, 54, 219–226.

Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*, 2011, 54, 2506–2514.

Lindström J, Uusitupa M. Lifestyle intervention, diabetes, and cardiovascular disease. *Lancet*, 2008, 371, 1731–1733.

Lingvay I, Guth E, Islam A, Livingston E. Rapid Improvement in Diabetes After Gastric Bypass Surgery. *Diabetes Care*, 2013, 36, 2741–2747.

Longo VD, Fabrizio P. Regulation of longevity and stress resistance: a molecular strategy conserved from yeast to humans? *Cell Mol Life Sci*, 2002, 59, 903–908.

Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*, 2014, 19, 181–192.

Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab*, 2016, 1048–1059.

López Muñoz AC, Busto Aguirreurreta N, Tomás Braulio J. Guías de ayuno preoperatorio: actualización. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2015, 62, 145–156.

Luat AF, Coyle L, Kamat D. The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. *Pediatr Ann*, 2016, 45, 446–450.

Maalouf M, Rho JM, Mattson MP. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev*, 2009, 59, 293–315.

Madeo F, Tavernarakis N, Kroemer G. Can autophagy promote longevity? *Nat Cell Biol*, 2010, 12, 842–846.

Madorsky I, Opalach K, Waber A, Verrier JD, Solmo C, Foster T, Dunn WA, Notterpek L. Intermittent fasting alleviates the neuropathic phenotype in a mouse model of Charcot–Marie–Tooth disease. *Neurobiol Dis*, 2009, 34, 146–154.

Mager DE, Wan R, Brown M, Cheng A, Wareski P, Abernethy DR, Mattson MP. Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *FASEB J*, 2006, 20, 631–637.

Manzanero S, Erion JR, Santro T, Steyn FJ, Chen C, Arumugam T V, Stranahan AM. Intermittent Fasting Attenuates Increases in Neurogenesis after Ischemia and Reperfusion and Improves Recovery. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34, 897–905.

Marinac CR, Nelson SH, Breen CI, Hartman SJ, Natarajan L, Pierce JP, Flatt SW, Sears DD, Patterson RE. Prolonged Nightly Fasting and Breast Cancer Prognosis. *JAMA Oncol*, 2016, 2, 1049–1055.

Marti HJ, Bernaudin M, Bellail A, Schoch H, Euler M, Petit E, Risau W. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia. *Am J Pathol*, 2000, 156, 965–976.

Mathew R, Kongara S, Beaudoin B, Karp CM, Bray K, Degenhardt K, Chen G, Jin S, White E. Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability. *Genes Dev*, 2007, 21, 1367–1381

Mathew R, White E. Autophagy, stress, and cancer metabolism: What doesn't kill you makes you stronger. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2011, 76, 389-396

Matthews EA, Linardakis JM, Disterhoft JF. The fast and slow afterhyperpolarizations are differentially modulated in hippocampal neurons by aging and learning. *J Neurosci*, 2009, 29, 4750–4755.

Mattson MP. Lifelong brain health is a lifelong challenge: from evolutionary principles to empirical evidence. *Ageing Res Rev*, 2015, 20, 37–45.

Mattson MP. Energy Intake and Exercise as Determinants of Brain Health and Vulnerability to Injury and Disease. *Cell Metab*, 2012, 16, 706–722.

Mattson MP. Excitotoxic and Excitoprotective Mechanisms: Abundant Targets for the Prevention and Treatment of Neurodegenerative Disorders. *NeuroMolecular Med*, 2003, 3, 65–94.

Mattson MP, Cutler RG, Camandola S. Energy intake and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromolecular Med*, 2007, 9, 17–20.

Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*, 2017, 39, 46–58.

Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19, 63–80.

McDougall J, Litzau K, Haver E, Saunders V, Spiller GA. Rapid reduction of serum cholesterol and blood pressure by a twelve-day, very low fat, strictly vegetarian diet. *J Am Coll Nutr*, 1995, 14, 491–496.

Melkani GC, Panda S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. *J Physiol*, 596, 3691-3700.

Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, Bento CF, Andrews SP, Ashkenazi A, Füllgrabe J, Jackson A, Jimenez Sanchez M, Karabiyik C, Licitra F, Lopez Ramirez A, Pavel M, Puri C, Renna M, Ricketts T, Schlotawa L, Vicinanza M, Won H, Zhu Y, Skidmore J, Rubinsztein DC. Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Neuron*, 2017, 93, 1015–1034.

Michalsen A. Prolonged Fasting as a Method of Mood Enhancement in Chronic Pain Syndromes: A Review of Clinical Evidence and Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*, 2010, 14, 80–87.

Michalsen A, Frey UH, Merse S, Siffert W, Dobos GJ. Hunger and Mood during Extended Fasting Are Dependent on the *GNB3* C825T Polymorphism. *Ann Nutr Metab*, 2009, 54, 184–188.

Michalsen A, Kuhlmann MK, Lüdtke R, Bäcker M, Langhorst J, Dobos GJ. Prolonged fasting in patients with chronic pain syndromes leads to late mood-enhancement not related to weight loss and fasting-induced leptin depletion. *Nutr Neurosci*, 2006, 9, 195–200.

Michalsen A, Li C. Fasting Therapy for Treating and Preventing Disease - Current State of Evidence. *Forschende Komplementärmedizin / Res Complement Med*, 2013, 20, 444–453.

Michalsen A, Schlegel F, Rodenbeck A, Lüdtke R, Huether G, Teschler H, Dobos GJ. Effects of Short-Term Modified Fasting on Sleep Patterns and Daytime Vigilance in Non-Obese Subjects: Results of a Pilot Study. *Ann Nutr Metab*, 2003a, 47, 194–200.

Michalsen A, Schneider S, Rodenbeck A, Lüdtke R, Huether G, Dobos GJ. The Short-term Effects of Fasting on the Neuroendocrine System in Patients with Chronic Pain Syndromes. *Nutr Neurosci*, 2003b, 6, 11–18.

Michalsen A, Weidenhammer W, Melchart D, Langhorst J, Saha J, Dobos G. Kurzzeitiges therapeutisches Fasten in der Behandlung von chronischen Schmerz- und Erschöpfungssyndromen – Verträglichkeit und Nebenwirkungen mit und ohne begleitende Mineralstoffergänzung. *Complement Med Res*, 2002, 9, 221–227.

Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The Role of Atg Proteins in Autophagosome Formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27, 107–132.

Molina, P.E., Hashiguchi, Y., Meijerink, W.J., Naukam, R.J., Boxer, R., Abumrad NN. Modulation of endogenous opiate production: effect of fasting. *Bio- Chem Biophys Res Commun*, 1995, 207, 312–317.

Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, Palma A, Gentil P, Neri M, Paoli A. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med*, 2016, 14, 290.

Myers TR, Zittel M, Goldhamer AC. Follow-up of water-only fasting and an exclusively plant food diet in the management of stage IIIa, low-grade follicular lymphoma. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018, bcr-2018-225520.

Navarro-Martínez R, Fernández-Garrido J, Buigues C, Torralba-Martínez E, Martinez-Martinez M, Verdejo Y, Mascarós MC, Cauli O. Brain-derived neurotrophic factor correlates with functional and cognitive impairment in non-disabled older individuals. *Exp Gerontol*, 2015, 72, 129–137.

Nei M, Ngo L, Sirven JI, Sperling MR. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure*, 2014, 23, 439–442.

Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015, 385, 2255–2263.

Noach EL. Appetite regulation by serotonergic mechanisms and effects of d-fenfluramine. *Neth*

J Med, 1994, 45, 123–133.

Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9, 282–289.

Oh M, Kim S, An K-Y, Min J, Yang HI, Lee J, Lee MK, Kim D-I, Lee H-S, Lee J-W, Jeon JY. Effects of alternate day calorie restriction and exercise on cardio-metabolic risk factors in overweight and obese adults: an exploratory randomized controlled study. *BMC Public Health*, 2018, 18, 1124.

Palmblad J, Levi L, Burger A, Melander A, Westgren U, von Schenck H, Skude G. Effects of total energy withdrawal (fasting) on the levels of growth hormone, thyrotropin, cortisol, adrenaline, noradrenaline, T4, T3, and rT3 in healthy males. *Acta Med Scand*, 1977, 201, 15–22.

Parikh I, Guo J, Chuang K-H, Zhong Y, Rempe RG, Hoffman JD, Armstrong R, Bauer B, Hartz AMS, Lin A-L. Caloric restriction preserves memory and reduces anxiety of aging mice with early enhancement of neurovascular functions. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8, 2814–2826.

Park S, Sohn S, Kineman RD. Fasting-induced changes in the hypothalamic-pituitary-GH axis in the absence of GH expression: lessons from the spontaneous dwarf rat. *J Endocrinol*, 2004, 180, 369–378.

Pedersen WA, Mattson MP. No benefit of dietary restriction on disease onset or progression in amyotrophic lateral sclerosis Cu/Zn-superoxide dismutase mutant mice. *Brain Res*, 1999, 833, 117–120.

Peters C, Steven S, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes by weight loss despite presence of macro- and micro-vascular complications. U: Diabetes Case Studies: Real Problems, Practical Solutions. Draznin B, urednik. Alexandria, American Diabetes Association, 2015, str. 271–274.

Pietrocola F, Pol J, Vacchelli E, Rao S, Enot DP, Baracco EE, Levesque S, Castoldi F, Jacquilot N, Yamazaki T, Senovilla L, Marino G, Aranda F, Durand S, Sica V, Chery A, Lachkar S, Sigl V, Bloy N, Buque A, Falzoni S, Ryffel B, Apetoh L, Di Virgilio F, Madeo F, Maiuri MC, Zitvogel L, Levine B, Penninger JM, Kroemer G. Caloric Restriction Mimetics Enhance Anticancer Immunosurveillance. *Cancer Cell*, 2016, 30, 147–160.

Plunet WT, Lam CK, Lee JHT, Liu J, Tetzlaff W. Prophylactic dietary restriction may promote

functional recovery and increase lifespan after spinal cord injury. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1198, 1–11.

Post, 2019., <https://www.dictionary.com/browse/fasting>, pristupljeno 21.02.2019.

Pretilost i prekomjerna tjelesna masa, 2018., <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, pristupljeno 03.04.2019.

Price SL, Bloom SR. Protein PYY and Its Role in Metabolism. U: *Frontiers of hormone research*. 2014, str. 147–154.

Rabinowitz JD, White E. Autophagy and metabolism. *Science*, 2010, 330, 1344–1348.

Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, Longo VD. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105, 8215–8220.

Rak, 2019., <https://www.who.int/cancer/en>, pristupljeno 18.04.2019.

Rangan P, Choi I, Wei M, Navarrete G, Guen E, Brandhorst S, Enyati N, Pasia G, Maesincee D, Ocon V, Abdulridha M, Longo VD. Fasting-Mimicking Diet Modulates Microbiota and Promotes Intestinal Regeneration to Reduce Inflammatory Bowel Disease Pathology. *Cell Rep*, 2019, 26, 2704-2719.

Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 2008, 371, 569-578

Rich NJ, Van Landingham JW, Figueiroa S, Seth R, Corniola RS, Levenson CW. Chronic caloric restriction reduces tissue damage and improves spatial memory in a rat model of traumatic brain injury. *J Neurosci Res*, 2010, 88, 2933-2939.

Roky R, Iraki L, HajKhelifa R, Ghazal NL, Hakkou F. Daytime Alertness, Mood, Psychomotor Performances, and Oral Temperature during Ramadan Intermittent Fasting. *Ann Nutr Metab*, 2000, 44, 101–107.

Rose M, Greene RM. Cardiovascular complications during prolonged starvation. *West J Med*, 1979, 130, 170–177.

Rothman SM, Griffioen KJ, Wan R, Mattson MP. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1264, 49–63.

Runcie J, Thomson TJ. Prolonged starvation--a dangerous procedure? *Br Med J*, 1970, 3, 432–435.

Ruskin DN, Masino SA. The nervous system and metabolic dysregulation: emerging evidence converges on ketogenic diet therapy. *Front Neurosci*, 2012, 6, 33.

Ryan MM, Guévremont D, Luxmanan C, Abraham WC, Williams JM. Aging alters long-term potentiation--related gene networks and impairs synaptic protein synthesis in the rat hippocampus. *Neurobiol Aging*, 2015, 36, 1868–1880.

Safdie F, Brandhorst S, Wei M, Wang W, Lee C, Hwang S, Conti PS, Chen TC, Longo VD. Fasting enhances the response of glioma to chemo- and radiotherapy. *PLoS One*, 2012, 7, e44603.

Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, Cohen P, Longo VD. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany NY)*, 2009, 1, 988–1007.

Šećerna bolest, 2018., <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>, pristupljeno 05.03.2019.

Seimon R V., Roekenes JA, Zibellini J, Zhu B, Gibson AA, Hills AP, Wood RE, King NA, Byrne NM, Sainsbury A. Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 418, 153-172.

Shahab M, Zaman W, Bashir K, Arslan M. Fasting-induced suppression of hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the adult rhesus monkey: evidence for involvement of excitatory amino acid neurotransmitters. *Life Sci*, 1997, 61, 1293–300.

Shevah O, Laron Z. Patients with congenital deficiency of IGF-I seem protected from the development of malignancies: A preliminary report. *Growth Horm IGF Res*, 2007, 17, 54–57.

Shi Y, Felley-Bosco E, Marti TM, Orlowski K, Pruschy M, Stahel RA. Starvation-induced activation of ATM/Chk2/p53 signaling sensitizes cancer cells to cisplatin. *BMC Cancer*, 2012, 12, 571.

Siervo M, Lara J, Chowdhury S, Ashor A, Oggioni C, Mathers JC. Systematic Review with Meta-

Analysis Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis, 2015, 113, 1-15.

Singh R, Lakhanpal D, Kumar S, Sharma S, Kataria H, Kaur M, Kaur G. Late-onset intermittent fasting dietary restriction as a potential intervention to retard age-associated brain function impairments in male rats. *Age (Omaha)*, 2012, 34, 917–933.

Smith GD, Gunnell D, Holly J. Cancer and insulin-like growth factor-I. A potential mechanism linking the environment with cancer risk. *BMJ*, 2000, 321, 847–848.

Soenen S, Martens EAP, Hochstenbach-Waelen A, Lemmens SGT, Westerterp-Plantenga MS. Normal Protein Intake Is Required for Body Weight Loss and Weight Maintenance, and Elevated Protein Intake for Additional Preservation of Resting Energy Expenditure and Fat Free Mass. *J Nutr*, 2013, 143, 591–596.

Soeters MR, Lammers NM, Dubbelhuis PF, Ackermans M, Jonkers-Schuitema CF, Fliers E, Sauerwein HP, Aerts JM, Serlie MJ. Intermittent fasting does not affect whole-body glucose, lipid, or protein metabolism. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90, 1244–1251.

Soñanez-Organis JG, Vázquez-Medina JP, Crocker DE, Ortiz RM. Prolonged fasting activates hypoxia inducible factors-1 α , -2 α and -3 α in a tissue-specific manner in northern elephant seal pups. *Gene*, 2013, 526, 155–163.

Spencer IO. Death during therapeutic starvation. *Lancet (London, England)*, 1968, 2, 679–680.

Steiner J, LaPaglia N, Kirsteins L, Emanuele M, Emanuele N. The response of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis to fasting is modulated by leptin. *Endocr Res*, 2003, 29, 107–117.

Steerman R, Shevah O, Laron Z. Congenital IGF1 deficiency tends to confer protection against post-natal development of malignancies. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164, 485–489.

Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, Avery L, Aribisala B, Caslake M, Taylor R. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care*, 2016, 39, 808–815.

Steven S, Lim EL, Taylor R. Population response to information on reversibility of Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2013, 30, 135–138.

Steven S, Taylor R. Restoring normoglycaemia by use of a very low calorie diet in long- and short-duration Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2015, 32, 1149-1155.

Stewart WK, Fleming LW. Features of a successful therapeutic fast of 382 days' duration. *Postgrad Med J*, 1973, 49, 203–209.

Streijger F, Plunet WT, Plemel JR, Lam CK, Liu J, Tetzlaff W. Intermittent Fasting in Mice Does Not Improve Hindlimb Motor Performance after Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*, 2011, 28, 1051–1061.

Sun L, Li Y-J, Yang X, Gao L, Yi C. Effect of fasting therapy in chemotherapy-protection and tumorsuppression: a systematic review. *Transl Cancer Res*, 2017, 6, 354–365.

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, 698-706.

Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab*, 2018, 27, 1212-1221.

Svjetski dan srca, 2019., https://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day/en, pristupljeno 21. 03. 2019.

Teng NIMF, Shahar S, Manaf ZA, Das SK, Taha CSC, Ngah WZW. Efficacy of fasting calorie restriction on quality of life among aging men. *Physiol Behav*, 2011, 104, 1059–1064.

Tessitore L, Tomasi C, Greco M, Sesca E, Laconi E, Maccioni O, Ramo R, Pani P. A subnecrogenic dose of diethylnitrosamine is able to initiate hepatocarcinogenesis in the rat when coupled with fasting/refeeding. *Carcinogenesis*, 1996, 17, 289–292.

Tinsley GM, Forsse JS, Butler NK, Paoli A, Bane AA, La Bounty PM, Morgan GB, Grandjean PW. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *Eur J Sport Sci*, 2016, 17, 200–207.

Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*, 2015, 73, 661–674.

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65, 87–108.

Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, Gabel K, Freels S, Rigdon J, Rood J, Ravussin E, Varady KA. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults. *JAMA Intern Med*, 2017, 177, 930-938.

van Praag H, Fleshner M, Schwartz MW, Mattson MP. Exercise, energy intake, glucose homeostasis, and the brain. *J Neurosci*, 2014, 34, 15139–15149.

Varady, Bhutani S, Church EC, Klempel MC. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr*, 2009a, 90, 1138–1143.

Varady, Hudak CS, Hellerstein MK. Modified alternate-day fasting and cardioprotection: relation to adipose tissue dynamics and dietary fat intake. *Metabolism*, 2009b, 58, 803–811.

Varady KA. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss? *Obes Rev*, 2011, 12, 593–601.

Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Haus JM, Hoddy KK, Calvo Y. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J*, 2013, 12, 146.

Vasconcelos AR, Kinoshita PF, Yshii LM, Marques Orellana AM, Böhmer AE, de Sá Lima L, Alves R, Andreotti DZ, Marcourakis T, Scavone C, Kawamoto EM. Effects of intermittent fasting on age-related changes on Na,K-ATPase activity and oxidative status induced by lipopolysaccharide in rat hippocampus. *Neurobiol Aging*, 2015, 36, 1914–1923.

Vasconcelos AR, Yshii LM, Viel TA, Buck HS, Mattson MP, Scavone C, Kawamoto EM. Intermittent fasting attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment. *J Neuroinflammation*, 2014, 11, 85.

Verkhatsky A, Toescu EC. Calcium and neuronal ageing. *Trends Neurosci*, 1998, 21, 2–7.

Wahl D, Coogan SC, Solon-Biet SM, Cabo R de, Haran JB, Raubenheimer D, Cogger VC, Mattson

MP, Simpson SJ, Couteur DG Le. Cognitive and behavioral evaluation of nutritional interventions in rodent models of brain aging and dementia. *Clin Interv Aging*, 2017, 12, 1419-1428.

Wan R, Weigand LA, Bateman R, Griffioen K, Mendelowitz D, Mattson MP. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability. *J Neurochem*, 2014, 129, 573–580.

Wang C, Hu Q, Shen H-M. Pharmacological inhibitors of autophagy as novel cancer therapeutic agents. *Pharmacol Res*, 2016, 105, 164–175.

Wauman J, Zabeau L, Tavernier J. The Leptin Receptor Complex: Heavier Than Expected? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8, 30.

Wegman MP, Guo MH, Bennion DM, Shankar MN, Chrzanowski SM, Goldberg LA, Xu J, Williams TA, Lu X, Hsu SI, Anton SD, Leeuwenburgh C, Brantly ML. Practicality of intermittent fasting in humans and its effect on oxidative stress and genes related to aging and metabolism. *Rejuvenation Res*, 2015, 18, 162–172.

Wei L, Li K, Pang X, Guo B, Su M, Huang Y, Wang N, Ji F, Zhong C, Yang J, Zhang Z, Jiang Y, Liu Y, Chen T. Leptin promotes epithelial-mesenchymal transition of breast cancer via the upregulation of pyruvate kinase M2. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35, 166.

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

Wei M, Fabrizio P, Hu J, Ge H, Cheng C, Li L, Longo VD. Life Span Extension by Calorie Restriction Depends on Rim15 and Transcription Factors Downstream of Ras/PKA, Tor, and Sch9. *PLoS Genet*, 2008, 4, 13.

Weindruch R, Sohal RS. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Caloric intake and aging. *N Engl J Med*, 1997, 337, 986–994.

Weinheimer EM, Sands LP, Campbell WW. A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity. *Nutr Rev*, 2010, 68, 375–388.

White AM, Johnston CS, Swan PD, Tjonn SL, Sears B. Blood Ketones Are Directly Related to Fatigue and Perceived Effort during Exercise in Overweight Adults Adhering to Low-Carbohydrate Diets for Weight Loss: A Pilot Study. *J Am Diet Assoc*, 2007, 107, 1792–1796.

White E. Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12, 401-410.

Whiteman AS, Young DE, He X, Chen TC, Wagenaar RC, Stern CE, Schon K. Interaction between serum BDNF and aerobic fitness predicts recognition memory in healthy young adults. *Behav Brain Res*, 2014, 259, 302–312.

Wilhelmi De Toledo F, Buchinger A, Burggrabe H, Hölz G, Kuhn C, Lischka E, Lischka N, Lützner H, May W, Ritzmann-Widderich M, Stange R, Wessel A, Boschmann M, Peper E, Michalsen A. Fasting therapy - An expert panel update of the 2002 consensus guidelines. *Forsch Komplementarmed*, 2013, 20, 434–443.

Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Bergouignan A, Drinda S, Michalsen A. 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, 209-353.

Williams K V, Mullen ML, Kelley DE, Wing RR. The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1998, 21, 2–8.

Wing RR, Blair E, Marcus M, Epstein LH, Harvey J. Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? *Am J Med*, 1994, 97, 354–362.

Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82, 222-225.

Witte A V, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106, 1255–1260.

Xu L, Shi Y, Zhuang S, Liu N. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget*, 2017, 8, 100852–100862.

Yahata T, Takanashi T, Muguruma Y, Ibrahim AA, Matsuzawa H, Uno T, Sheng Y, Onizuka M, Ito M, Kato S, Ando K. Accumulation of oxidative DNA damage restricts the self-renewal capacity

of human hematopoietic stem cells. *Blood*, 2011, 118, 2941-2950.

Yankner BA, Lu T, Loerch P. The Aging Brain. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2008, 3, 41–66.

Yu ZF, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration reduce focal ischemic brain damage and improve behavioral outcome: Evidence for a preconditioning mechanism. *J Neurosci Res*, 1999, 57, 830–839.

Yuen AWC, Sander JW. Rationale for using intermittent calorie restriction as a dietary treatment for drug resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014, 33, 110–114.

Zhang Y, Xu J, Zhang K, Yang W, Li B. The Anticonvulsant Effects of Ketogenic Diet on Epileptic Seizures and Potential Mechanisms. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16, 66–70.

7. SAŽETAK/SUMMARY

7.1. SAŽETAK

Post predstavlja praksu staru koliko i ljudska vrsta. Stoga je ljudski organizam razvio mehanizme prilagodbe na razdoblja nedostatka makronutrijenata. Ona su danas rijetkost te je broj oboljelih od metaboličkog sindroma, neurodegenerativnih bolesti i raka u stalnom porastu. S ishodištem u religijskim praksama, različiti dugoročni i isprekidani režimi posta prepoznati su i istraživani kao načini prevencije i liječenja različitih oboljenja. Ovaj rad sažeto prikazuje dosadašnja saznanja o utjecaju posta na određene aspekte zdravlja (gubitak tjelesne mase i sniženje čimbenika kardiovaskularnog rizika, funkcionalnost živčanog sustava i rak). Osim pozitivnih učinaka koje ostvaruje kroz smanjenje unosa energije, ostali mehanizmi djelovanja posta na ljudski organizam nisu sa sigurnošću razjašnjeni. Različite hipoteze testiraju se na životinjskim modelima, a uključuju utjecaj na signalne putove, mehanizme zaštite stanice, poticanje autofagije, postizanje protuupalnog učinka i drugo. U istraživanjima na ljudima, različiti režimi posta pokazali su učinkovitost sličnu uobičajenoj kalorijskoj restrikciji u gubitku tjelesne mase i sniženju čimbenika kardiovaskularnog rizika. Dokazi iz animalnih studija pokazuju kako post dovodi do smanjenja kognitivnog propadanja uzrokovanog starenjem i neurodegenerativnim bolestima, kao i do poboljšanja oporavka od ozljeda živčanog sustava i antikonvulzivnog djelovanja. Post je pokazao i potencijal poboljšanja raspoloženja i pozitivno djelovanje na subjektivni dojam općeg stanja organizma. Vjeruje se da post, poput kalorijske restrikcije, može doprinijeti prevenciji određenih vrsta raka, a pokazao je i potencijal u povećanju djelotvornosti kemoterapije te zaštiti zdravih stanica od toksičnog djelovanja citostatika. Još uvijek postoji manjak velikih pouzdanih kliničkih studija o učinkovitosti različitih režima posta te je potrebno nastaviti angažirano istraživati njihove mehanizme djelovanja i optimirati režime posta u pojedinim indikacijama.

7.2. SUMMARY

Fasting is a practice as old as the human species itself. Therefore, the human organism has developed adaptive mechanisms to periods of nutrient deprivation. These are a rarity nowadays and the incidence of metabolic syndrome, neurodegenerative diseases and cancer is constantly increasing. Rooted in religious practices, different regimes of prolonged and intermittent fasting have been recognized and explored as ways of preventing and treating various diseases. This thesis summarizes current knowledge of the effects of fasting on certain aspects of health (weight loss and decrease of cardiovascular risk factors, nervous system function and cancer). Besides the benefit it achieves by reducing energy intake, other mechanisms by which fasting affects human health are not fully clarified. Different hypotheses are being tested in animal models and include signaling pathways alterations, cellular protection mechanisms, induction of autophagy, anti-inflammatory effects and others. In human studies, different fasting regimes have been shown to be as effective as caloric restriction at weight loss and decreasing cardiovascular risk factors. Animal studies have shown fasting to be an effective way to decrease cognitive decline caused by aging and neurodegenerative disease and have demonstrated its effect on improving nervous system trauma recovery and anticonvulsive effects. Fasting has also shown potential to enhance mood and has a positive effect on the subjective impression of well-being. Fasting, as well as caloric restriction, is believed to contribute to prevention of some cancer types and has shown potential to increase the effectiveness of chemotherapy and protect healthy human cells from toxic effects of cytostatic agents. There is still a shortage of major reliable clinical studies on the effectiveness of different fasting regimes and further investigation of their mechanism of action is necessary as well as optimization of fasting regimes in certain indications.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za kemiju prehrane
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

UČINCI RAZLIČITIH OBLIKA POSTA NA NEKE ASPEKTE LJUDSKOG ZDRAVLJA

Tomislav Kaurlogo

SAŽETAK

Post predstavlja praksu staru koliko i ljudska vrsta. Stoga je ljudski organizam razvio mehanizme prilagodbe na razdoblja nedostatka makronutrijenata. Ona su danas rijetkost te je broj oboljelih od metaboličkog sindroma, neurodegenerativnih bolesti i raka u stalnom porastu. S ishodištem u religijskim praksama, različiti dugoročni i isprekidani režimi posta prepoznati su i istraživani kao načini prevencije i liječenja različitih oboljenja. Ovaj rad sažeto prikazuje dosadašnja saznanja o utjecaju posta na određene aspekte zdravlja (gubitak tjelesne mase i sniženje čimbenika kardiovaskularnog rizika, funkcionalnost živčanog sustava i rak). Osim pozitivnih učinaka koje ostvaruje kroz smanjenje unosa energije, ostali mehanizmi djelovanja posta na ljudski organizam nisu sa sigurnošću razjašnjeni. Različite hipoteze testiraju se na životinjskim modelima, a uključuju utjecaj na signalne putove, mehanizme zaštite stanice, poticanje autofagije, postizanje protuupalnog učinka i drugo. U istraživanjima na ljudima, različiti režimi posta pokazali su učinkovitost sličnu uobičajenoj kalorijskoj restrikciji u gubitku tjelesne mase i sniženju čimbenika kardiovaskularnog rizika. Dokazi iz animalnih studija pokazuju kako post dovodi do smanjenja kognitivnog propadanja uzrokovanog starenjem i neurodegenerativnim bolestima, kao i do poboljšanja oporavka od ozljeda živčanog sustava i antikonvulzivnog djelovanja. Post je pokazao i potencijal poboljšanja raspoloženja i pozitivno djelovanje na subjektivni dojam općeg stanja organizma. Vjeruje se da post, poput kalorijske restrikcije, može doprinijeti prevenciji određenih vrsta raka, a pokazao je i potencijal u povećanju djelotvornosti kemoterapije te zaštititi zdravih stanica od toksičnog djelovanja citostatika. Još uvijek postoji manjak velikih pouzdanih kliničkih studija o učinkovitosti različitih režima posta te je potrebno nastaviti angažirano istraživati njihove mehanizme djelovanja i optimirati režime posta u pojedinim indikacijama.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 85 stranica, 11 grafičkih prikaza i 287 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Post, isprekidani post, zdravlje, gubitak tjelesne mase, metabolički sindrom, rak, živčani sustav

Mentor: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Lovorka Vujić, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Petra Turčić, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2019.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Food Chemistry
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

EFFECTS OF VARIOUS FORMS OF FASTING ON SOME ASPECTS OF HUMAN HEALTH

Tomislav Kaurlo

SUMMARY

Fasting is a practice as old as the human species itself. Therefore, the human organism has developed adaptive mechanisms to periods of nutrient deprivation. These are a rarity nowadays and the incidence of metabolic syndrome, neurodegenerative diseases and cancer is constantly increasing. Rooted in religious practices, different regimes of prolonged and intermittent fasting have been recognized and explored as ways of preventing and treating various diseases. This thesis summarizes current knowledge of the effects of fasting on certain aspects of health (weight loss and decrease of cardiovascular risk factors, nervous system function and cancer). Besides the benefit it achieves by reducing energy intake, other mechanisms by which fasting affects human health are not fully clarified. Different hypotheses are being tested in animal models and include signaling pathways alterations, cellular protection mechanisms, induction of autophagy, anti-inflammatory effects and others. In human studies, different fasting regimes have been shown to be as effective as caloric restriction at weight loss and decreasing cardiovascular risk factors. Animal studies have shown fasting to be an effective way to decrease cognitive decline caused by aging and neurodegenerative disease and have demonstrated its effect on improving nervous system trauma recovery and anticonvulsive effects. Fasting has also shown potential to enhance mood and has a positive effect on the subjective impression of well-being. Fasting, as well as caloric restriction, is believed to contribute to prevention of some cancer types and has shown potential to increase the effectiveness of chemotherapy and protect healthy human cells from toxic effects of cytostatic agents. There is still a shortage of major reliable clinical studies on the effectiveness of different fasting regimes and further investigation of their mechanism of action is necessary as well as optimization of fasting regimes in certain indications.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 85 pages, 11 figures and 287 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Fasting, intermittent fasting, health, weight loss, metabolic syndrome, nervous system, cancer

Mentor: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lovorka Vujić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Petra Turčić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2019