



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ**

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΓΕΝΙΚΗ**

**ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ 2018 – 2020**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ**

**ΤΗΣ ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ, ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ**

**ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ**

**ΚΑΤΑΚΗΣ ΑΝΤΩΝΗΣ**

**A.M.: MDY18021**

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια**

**Βασιλάκου Ναΐρ – Τόνια, Καθηγήτρια**

**Αθήνα, 2023**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ**

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΓΕΝΙΚΗ**

**ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ 2018 – 2020**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ**

**ΤΗΣ ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ, ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ**

**ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ**

**ΚΑΤΑΚΗΣ ΑΝΤΩΝΗΣ**

**A.M.: MDY18021**

**Τριμελής εξεταστική επιτροπή**

- 1. Βασιλάκου Ναϊρ-Τόνια, Καθηγήτρια**
- 2. Κορνάρου Ελένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια**
- 3. Σεργεντάνης Θεόδωρος, Επίκουρος Καθηγητής**

**Αθήνα, Μάρτιος 2023**



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA**  
**SCHOOL OF PUBLIC HEALTH**  
**Department of Public Health Policy**

**POSTGRADUATE PROGRAM IN PUBLIC HEALTH**

**DIRECTION: GENERAL**

**2018 – 2020**

**POSTGRADUATE THESIS**

**STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN  
INTERMITTENT FASTING, CHANGES OF BODY WEIGHT  
AND IMPLICATIONS ON HEALTH**

**By: KATAKIS ANTONIS**

**Registration number: MDY18021**

**Supervisor: Vasilakou Nair – Tonia, Professor**

**Athens, 2023**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ**

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΓΕΝΙΚΗ**

**ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ 2018 – 2020**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ**

**ΤΗΣ ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ, ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ**

**ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ**

**ΚΑΤΑΚΗΣ ΑΝΤΩΝΗΣ (Α.Μ.: MDY18021)**

<b>A/α</b>	<b>ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ</b>	<b>ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>
1.	ΒΑΣΙΛΑΚΟΥ ΝΑΪΡ-ΤΩΝΙΑ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
2.	ΚΟΡΝΑΡΟΥ ΕΛΕΝΗ	ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
3.	ΣΕΡΓΕΝΤΑΝΗΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ	ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	

**Αθήνα, Μάρτιος 2023**

Copyright © Κατάκης Αντώνης 2023

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Δημόσια Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας.

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

\* Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου για διάστημα 12 μηνών από την ανάρτησή του και έπειτα από αίτησή μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση της επιβλέπουσας Καθηγήτριας

Η Επιβλέπουσα

Ο Δηλών

Τώνια Βασιλάκου  
Καθηγήτρια

Αντώνης Κατάκης

Βεβαιώνω ότι η παρούσα Διπλωματική Εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Αντώνης Κατάκης

Υπογραφή:

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Λόγω της συνεχιζόμενης αύξησης του επιπολασμού των μη μεταδοτικών νόσων στον ανθρώπινο πληθυσμό κατά τις τελευταίες δεκαετίες, εκδηλώνεται έντονο ενδιαφέρον για τα ενδεχόμενα οφέλη για την υγεία από την εφαρμογή της διαλείπουσας νηστείας ως μία εναλλακτική διατροφική προσέγγιση.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η ανασκόπηση πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση των διαφόρων μορφών διαλειμματικής νηστείας στο σωματικό βάρος αλλά και των υποκείμενων μηχανισμών μέσω των οποίων επηρεάζει την ομοιόσταση της γλυκόζης και τον μεταβολισμό των λιπών, την ενδεχόμενη επακόλουθη αλλαγή της σύστασης του σώματος, και του επιπρόσθετου ενδεχόμενου οφέλους για την υγεία.

**Υλικό - Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε ηλεκτρονική αναζήτηση σχετικής βιβλιογραφίας στις ιστοσελίδες PubMed, Science Direct και της Cochrane library με τη χρήση των όρων «intermittent, fasting, weight, body composition». Η αναζήτηση των μελετών αφορά στην περίοδο 2013 μέχρι τον Σεπτέμβριο του 2022.

**Αποτελέσματα:** Η ΔΝ αναδεικνύεται σε μία ισοδύναμη μέθοδο απώλειας βάρους με αυτή του συνεχούς ενεργειακού περιορισμού, δυνητικά αποτελεσματικότερη αναφορικά με τη βελτίωση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), με ταυτόχρονα πολλαπλά μεταβολικά οφέλη που περιλαμβάνουν την ελάττωση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, η οποία μπορεί να επιτευχθεί με ή χωρίς αλλαγές του σωματικού βάρους. Ταυτόχρονα, μπορεί να συμβάλει στην αποδοτικότερη ομοιόσταση της γλυκόζης με ευεργετικές συνέπειες για την πρόληψη αλλά και τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2 (ΔΤ2) καθώς αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Φαίνεται ότι οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι μεταβολικής πρόκλησης με την εναλλαγή γλυκόλυσης - κέτωσης επάγουν μία σειρά από μοριακές και κυτταρικές αντισταθμιστικές αποκρίσεις προσαρμογής οι οποίες συνολικά ισχυροποιούν τόσο την ανθεκτικότητα των ιστών και των οργάνων σε βλάβες και ασθένειες, όσο και την πλαστικότητα τους μέσω της διαμεσολάβησης της αναδιαμόρφωσης του εντερικού μικροβιώματος, με επακόλουθο ισχυρό αντίκτυπο στη νοητική λειτουργία, στη μακροβιότητα, και ενδεχομένως στην πρόληψη εμφάνισης και την έκβαση νεοπλασματικών νόσων και την αντιμετώπιση της πανδημικής έξαρσης του SARS-CoV2.



**Συμπεράσματα:** Η ΔΝ, σε όλες τις μορφές της, αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη διαιτητική προσέγγιση που μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στη διαμόρφωση βιώσιμων και αποτελεσματικών στρατηγικών διαχείρισης βάρους, με παράλληλα πολλαπλά οφέλη για την υγεία.

**Λέξεις – κλειδιά:** διαλειμματική νηστεία, σωματικό βάρος, σύσταση σώματος

## **Abstract**

**Introduction:** Due to the ongoing increase of the prevalence of the non contagious diseases of the human population during the recent decades, a strong interest is arising in relation to eventual/ potential health benefits from the implementation of intermittent fasting (IF) as an alternative dietary approach.

**Aim:** The aim of the present study consists in reviewing the most recent bibliography concerning/ regarding/ on the effects of the different forms of intermittent fasting to the body weight and the underlying mechanisms through which it influences the glucose homeostasis, the lipids metabolism, the eventual consequential change of body composition and the overall eventual health benefits.

**Methodology:** Electronic research of the relevant bibliography on PubMed, Science Direct and Cochrane library websites with the use of the terms «intermittent, fasting, weight, body composition». The research of the studies was focused in the period/ interval from 2013 until September of 2023.

**Results:** IF appears to be an equivalent method to continuous energy restriction for weight loss, potentially more effective in relation to the improvement of the Body Mass Index and with simultaneous multiple metabolic benefits which include the reduction of cardiovascular risk factors and the improvement of lipidemic profile, which can be achieved with or without change of body weight. At the same time, it can contribute to a more efficient glucose homeostasis with beneficial effects on both prevention and management/ control of Diabetes Mellitus type II, as it increases the sensitivity to insulin. Results suggest that repeated circles of metabolic challenge with the switching between glycolysis – ketosis, induce a series of molecular and cellular compensatory adaptive responses which overall fortify the resilience of tissues and organs to stress and diseases and their plasticity through the mediation of gut microbiota remodeling, provoking a strong/ deep impact to the brain function, to longevity and probably the prevention and outcome of neoplastic diseases and cope/ address the pandemic outbreak of SARS-CoV2.

**Conclusions:** IF, in all it's types and forms, is a promising dietary approach which may have a major contribution to the conformation of viable and effective weight control strategies with multiple simultaneous health benefits.

**Key-words:** intermittent, fasting, weight, body composition

## Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών Δημόσιας Υγείας του τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, υπό την επίβλεψη της Καθηγήτριας κας. Βασιλάκου Ναΐρ - Τώνιας.

Το προσωπικό, αλλά και επαγγελματικό ενδιαφέρον μου – ως επιθεωρητής τροφίμων ζωικής προέλευσης – αναφορικά με την ασφάλεια, την ποιότητα και την πολλαπλή χρηστικότητα των τροφίμων που επιλέγουμε (πχ λειτουργικά τρόφιμα) αλλά και του τρόπου κατανάλωσής τους, αποτέλεσε το υπόβαθρο, που συνδυαζόμενο με το ενδεχόμενο ταυτόχρονης αντιμετώπισης των δύο πανδημιών (της παχυσαρκίας και της CoViD-19) που βρίσκονται σε εξέλιξη και απασχολούν στις μέρες μας την ανθρωπότητα με μία κοινή διαιτητική παρέμβαση, κατέστησε αναπόφευκτη τη διερεύνηση της επίδρασης της διαλειμματικής νηστείας στη μεταβολή του σωματικού βάρους και τις ενδεχόμενες επιπτώσεις της στην υγεία. Κατά τα τελευταία έτη παρατηρείται μία διαρκώς αυξανόμενη δημοφιλία για αυτή την εναλλακτική μέθοδο διαχείρισης βάρους τόσο από την πλευρά των καταναλωτών, όσο και των επιστημόνων. Σκοπός της παρούσας αποτελεί η ανασκόπηση πρόσφατης σχετικής βιβλιογραφίας για την ανάδειξη του τρόπου και του βαθμού επίτευξης απώλειας σωματικού βάρους κατά την εφαρμογή διαφόρων σχημάτων διαλείπουσας νηστείας, αλλά και τους μηχανισμούς παράλληλων επιπτώσεών της στην υγεία.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στην επιβλέπουσα Καθηγήτρια κα. Βασιλάκου Ναΐρ – Τώνια, για την αμέριστη υποστήριξη και κατανόηση, τη συνεχή καθοδήγηση και τις πολύτιμες επισημάνσεις της κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας, αλλά και την επιστημονική και διδακτική προσέγγιση της θεματολογίας του σχετικού θεματικού κύκλου καθ' όλη τη διάρκεια του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών. Επιθυμώ επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου για την αταλάντευτη στήριξη του οικογενειακού μου περιβάλλοντος για την επιτυχή ολοκλήρωση των προ- και μεταπτυχιακών σπουδών μου.

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	1
2. Σκοπός-Στόχοι.....	7
3. Υλικό – Μέθοδος.....	8
4. Αποτελέσματα.....	9
4.1 Αντισταθμιστικές αντιδράσεις προσαρμογής στη μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη.....	10
4.2 Βελτίωση της σύστασης του σώματος .....	13
4.3 Απώλεια βάρους – βελτίωση παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου.....	21
4.4 Βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ.....	28
4.5 Αποδοτικότερη ομοιόσταση της γλυκόζης.....	33
4.6 Επιβράδυνση της διαδικασίας κυτταρικής γήρανσης. ....	37
4.7 Αύξηση της νευρωνικής πλαστικότητας και της νευρογένεσης. ....	46
4.8 Επίπτωση και πρόγνωση νεοπλασματικών νόσων.....	53
4.9 Ενίσχυση της άμυνας έναντι του SARS-CoV2.....	56
4.10 Προτεινόμενοι βιολογικοί και μοριακοί μηχανισμοί .....	62
5. Συζήτηση.....	82
5.1 Περιορισμοί της εργασίας.....	90
6. Συμπεράσματα.....	91
7. Προτάσεις.....	92

## **Κατάλογος πινάκων**

1. Συνοπτική περιγραφή των διαφόρων μορφών ΔΝ.....	4
--	---

## Κατάλογος εικόνων

1. Εικόνα 1 Αιτίες και συνέπειες της παχυσαρκίας.....	2
2. Εικόνα 1 Σχηματική απεικόνιση διαφόρων μορφών ασυνεχούς ενεργειακού περιορισμού.....	6
3. Εικόνα 4.2.1 Όμοια σύσταση σώματος και κατανομή λίπους κατά τη ΔΝ και τον ΣΕΠ.....	14
4. Εικόνα 4.3.1 Η επίδραση διαφόρων μορφών ΔΝ στους παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου.....	24
5. Εικόνα 4.4.1 Η δυσλιπιδαιμία ως συνέπεια της παχυσαρκίας.....	29
6. Εικόνα 4.4.2 Προτεινόμενοι μηχανισμοί αύξησης της HDL και της μείωσης των λιποπρωτεϊνών κατά τη ΔΝ.....	31
7. Εικόνα 4.4.3 Προτεινόμενοι μηχανισμοί μείωσης της χοληστερόλης κατά τη ΔΝ.....	32
8. Εικόνα 4.5.1.....	34
9. Εικόνα 4.6.1 Αλλαγή του μεταβολισμού σε κετογονικό κατά τη νηστεία.....	38
10. Εικόνα 4.6.2.....	39
11. Εικόνα 4.6.3 Ο χρονισμός της εναλλαγής γλυκολυτικού/ κετογονικού μεταβολισμού.....	40
12. Εικόνα 4.6.4 Σηματοδοτικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται κατά τη νηστεία.....	42
13. Εικόνα 4.6.5 Πιθανοί αντιγηραντικοί μηχανισμοί του ΣΕΠ και της ΔΝ.....	45
14. Εικόνα 4.7.1 Σηματοδοτικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται στους νευρώνες κατά την άσκηση και τη ΔΝ.....	52
15. Εικόνα 4.8.1 Διαφορική αντοχή των καρκινικών κυττάρων στο στρες.....	54
16. Εικόνα 4.9.1 Η ΔΝ ως εργαλείο αντιμετώπισης της Covid 19.....	61
17. Εικόνα 4.10.1 Η διαμεσολάβηση του εντερικού μικροβιώματος στη μετατροπή του ΛΛΙ σε ΦΛΙ.....	68
18. Εικόνα 4.10.2 Τομές λιπωδών ιστών με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης.....	71
19. Εικόνα 4.10.3 Αλληλούχηση του μεταγραφόμενου RNA των λιποκυττάρων ποντικών σε ΔΝ και σε υπερθερμιδική <i>ad libitum</i> σίτιση.....	73
20. Εικόνα 4.10.4 Απουσία επίδρασης της ΔΝ στα λιποκύτταρα ποντικών από τα οποία έχει αφαιρεθεί το γονίδιο παραγωγής VEGF .....	77
21. Εικόνα 4.10.5 Αύξηση των M2 και μείωση των M1 μακροφάγων.....	79
22. Εικόνα 4.10.6 Η εξάλειψη των M2 ακυρώνει την επίδραση του adipose-VEGF.....	80
23. Εικόνα 4.10.7.....	81

## Συντομογραφίες

3β-AR: Αδρενεργικός β3 υποδοχέας

ΑΕΦ: Αιμοτοεγκεφαλικός φραγμός

ΑΜΣ: Άλιπη μάζα σώματος

ΒΗΒ: β-υδροξυβουτυρικά άλατα

ΔΜΝ: Δίαιτα που μιμείται τη νηστεία

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος

ΔΝ: Διαλειμματική νηστεία

ΔΤ2: Διαβήτης τύπου 2

ΗΘΠ: Ημερήσιος θερμιδικός περιορισμός

ΘΠ: Θερμιδικός περιορισμός

ΙΙS: Ινσουλινόμορφος παράγοντας-1

ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα

ΛΛΙ: Λευκός λιπώδης ιστός

Μ1: Μακροφάγα τύπου 1

Μ2: Μακροφάγα τύπου 2

ΝΕΗ: Νηστεία εναλλασσόμενης ημέρας

ΝΚ: Κύτταρα φυσικοί δολοφόνοι

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΣΕΠ: Συνεχής ενεργειακός περιορισμός

ΣΧΠ: Σίτιση με χρονικό περιορισμό

ΦΛΙ: Φαίος λιπώδης ιστός

Acaca: Acetyl-CoA Carboxylase Alpha gene

ACE2: Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2

Adipoq: Γονίδιο αδιπονεκτίνης

Adrb3: γονίδιο του αδρενεργικού β3 υποδοχέα

ALT: Αμινοτρανσφεράση αλανίνης

AMPK: Πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιημένη από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη

AOPPs: Προηγμένα προϊόντα πρωτεϊνικής οξείδωσης

apo-B: Απολιποπρωτεΐνη Β

apo-A: Απολιποπρωτεΐνη Α

ATP: Τριφωσφορική αδενοσίνη

BDNF: Εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας

BMP: Οστικές μορφογενητικές πρωτεΐνες

BMR: Βασικός μεταβολικός ρυθμός

CD38: Διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη (εκτοένζυμο της ADP ριβοσιακής κυκλάσης)

CD4: Τ βοηθητικά κύτταρα

CD8T: Τ κυτταροτοξικά κύτταρα

CETP: Μεταφορέας του εστέρα της χοληστερόλης (CETP)

Cfd: Γονίδιο του D παράγοντα συμπληρώματος (αδιψίνη),

CL-316243: Αγωνιστής του β3 - αδρενεργικού υποδοχέα

CL-316243: Υψηλής επιλεκτικότητας ανταγωνιστής του β3 αδρενεργικού υποδοχέα

Clec: C-type lectin-like receptor gene

COVID-19: Corona Virus Disease-19

CPT-1: Παλμιτύλο-τρανσφεράση της καρνιτίνης I

Cpt2: Carnitine palmitoyltransferase 2

CRP: C - αντιδρώσα πρωτεΐνη

Ebf2: Early B-cell factor 2/ επιλεκτικός δείκτης πρόδρομων φαιών και μεζ



λιποκυττάρων

F4/80: Αντιγόνο που χρησιμοποιείται ως marker για την ύπαρξη μακροφάγων στα τρωκτικά

FGF2: Παράγοντας ανάπτυξης ινοβλαστών 2

FGF21: Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών - 21

FOXO: Forkhead box transcription factors

fT3: ελεύθερη τριωδοθυρονίνη

GABA: γ-αμινοβουτυρικό οξύ

GH: Αυξητική ορμόνη

GHSR: Υποδοχέας που διεγείρει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης

HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

HDL: High-density lipoprotein

HOMA-IR: Ομοιοστατικό Μοντέλο Εκτίμησης της Αντίστασης στην Ινσουλίνη

IGF: Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας

Il-10: Ιντερλευκίνη 10

Il-13: Ιντερλευκίνη 13

Il-4: Ιντερλευκίνη 4

Il-5: Ιντερλευκίνη 5

Il-6: Ιντερλευκίνη 6

KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

KL: Γονίδιο της μακροζωίας Klotho

LDL: Low-density lipoprotein

Lep: Γονίδιο λεπτίνης

MCT: Διαμεμβρανικός μεταφορέας μονοκαρβοξυλικού οξέος

mTOR: Μηχανιστικός στόχος των θηλαστικών στη Ραπαμυκίνη

NAD<sup>+</sup>: Δινουκλεοτίδιο αδενίνης νικοτιναμιδίου

NLRP3: Φλεγμονόσωμα

Ng4: Γονίδιο νευρεγουλίνης 4

PARP1: Πολυ-άδενο-διφωσφορική ριβόζη 1

PD: Ασθένεια του Πάρκινσον

PGC-1α: Συνεργαζόμενος παράγοντας που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων

PPARα: Υποδοχέας που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων

PTH: Παραθυρεοειδής ορμόνη

PUFA: Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

qPCR: Ποσοτικοποιημένη αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης

RER: Αναλογία ανταλλαγής αναπνευστικών αερίων

RNA: Ριβονουκλεϊκό οξύ

SARS-CoV2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SAT: Υποδόριος σπλαχνικός ιστός

Scd1: Stearoyl-CoA desaturase 1 gene

Scd2: Stearoyl-CoA desaturase 2 gene

sdLDL: Μικρά πυκνά μόρια χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

sICAM-1: Διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης

SMI: Δείκτης σκελετικών μυών

SR 59230A: Επιλεκτικός ανταγωνιστής του β3 αδρενεργικού υποδοχέα

SR 59230A: Προπανολόλη

SREPB-2: Ισόμορφο-2 της πρωτεΐνης δέσμευσης ρυθμιστικού στοιχείου στερόλης

TAG: Τριακυλογλυκερόλη

TC: Ολική χοληστερόλη

TG: Triglycerides

TNF- $\alpha$ :  $\alpha$ -παράγοντας νέκρωσης όγκων

TRL: Πλούσια σε τριακυλογλυκερόλη λιποπρωτεΐνη

UCP1: Αποζευγμένη πρωτεΐνη 1

VAT: Σπλαχνικός λιπώδης ιστός

VEGF-F<sup>AdKO</sup>: Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια από τα οποία έχει αφαιρεθεί το γονίδιο παραγωγής VEGF των λιποκυττάρων και τα μακροφάγων

VEGF-F<sup>CTRL</sup>: Ομάδα ελέγχου (μη γενετικά τροποποιημένα ποντίκια)

VEGF: Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

VEGF<sup>adipoq-Tg</sup>: Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με δυνατότητα επαγωγής του VEGF από τα λιποκύτταρα

VEGF<sup>AP-Tg</sup>: Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με δυνατότητα επαγωγής του VEGF από τα λιποκύτταρα και τα μακροφάγα

VLDL: Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

XPGs: Γονίδια βιομεταμόρφωσης ξενοβιοτικών

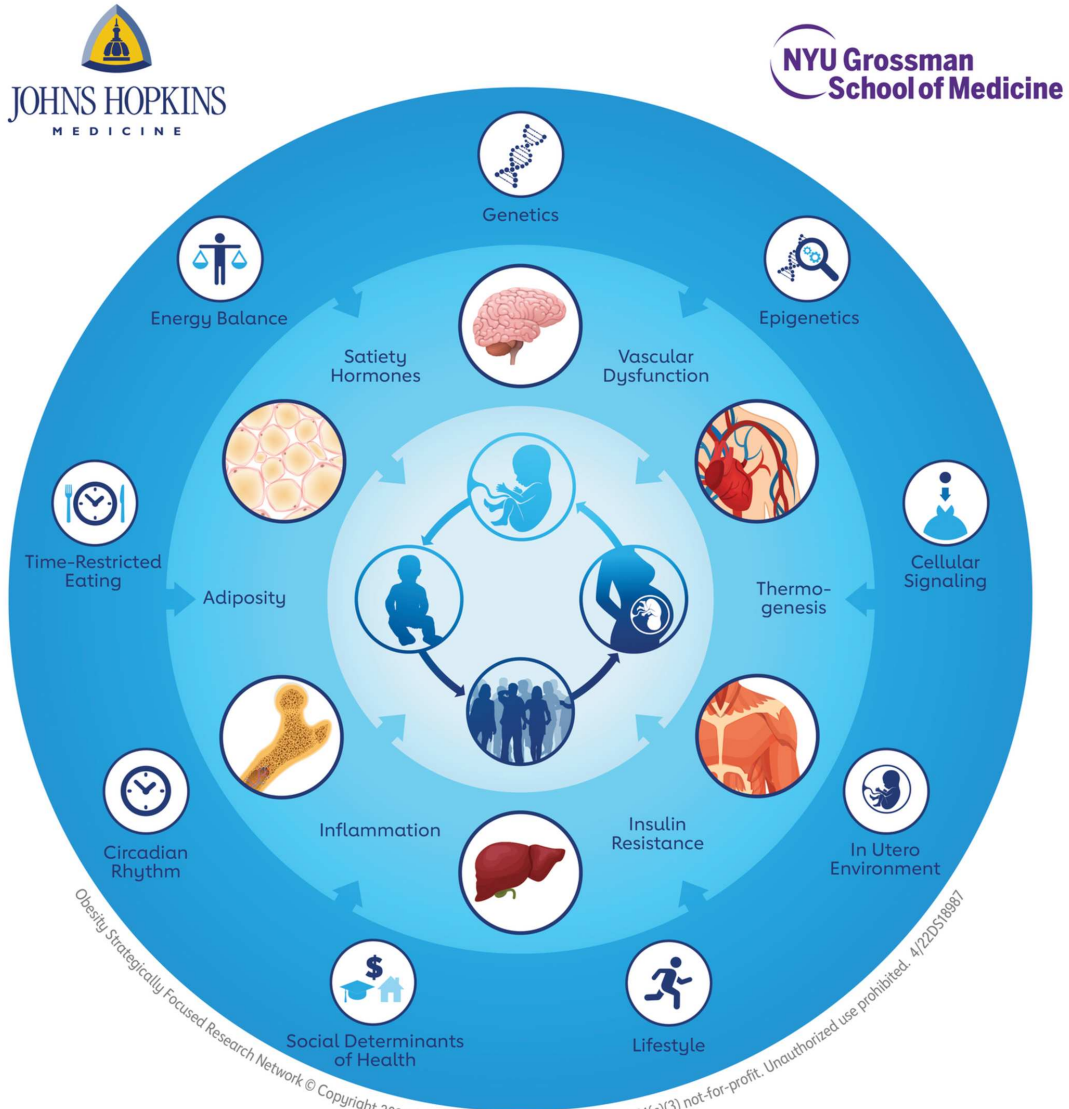
## Εισαγωγή

Στις μέρες μας η παχυσαρκία αποτελεί μία επιδημία υπό εξέλιξη που λαμβάνει σοβαρότατες διαστάσεις και έχει ισχυρό αντίκτυπο στη δημόσια υγεία. Κοινωνικοί και συμπεριφορικοί καθοριστές όπως η ευρεία διαθεσιμότητα γρήγορων γευμάτων και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας συντελούν στη διαρκή αύξηση των ποσοστών της παχυσαρκίας. Πάνω από τα 2/3 του Δυτικού πληθυσμού να ταξινομούνται ως υπέρβαροι (δείκτης μάζας σώματος  $>25\text{kg/m}^2$ ) ή παχύσαρκοι (δείκτης μάζας σώματος  $>30\text{kg/m}^2$ ) (1). Σύμφωνα με αναφορά του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.), περισσότεροι από 1,9 δισεκατομμύρια άνθρωποι ήταν υπέρβαροι το 2016 και πάνω από 650 εκατομμύρια παχύσαρκοι, μεγέθη τριπλάσια σε σχέση με τους αντίστοιχους αριθμούς το 1975 (2). Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί επίσης στις Ηνωμένες Πολιτείες, πλήττοντας το 42,4% του πληθυσμού το 2017-2018 (3), ενώ σύμφωνα με πρόσφατη ανάλυση αναφορικά με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), μέχρι το 2030 ένας στους δύο Αμερικανούς θα είναι παχύσαρκος (4). Για την περιοχή της Ευρώπης, κατά το 2022, η παχυσαρκία συνεχίζει να αποτελεί μία διαρκώς αυξανόμενη πρόκληση, πλήττοντας ένα στα τρία παιδιά σχολικής ηλικίας και έναν στους τέσσερις εφήβους, ενώ σχεδόν το 60% του ενήλικου πληθυσμού χαρακτηρίζονται υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (5). Στην Ελλάδα, για το αντίστοιχο διάστημα, ο επιπολασμός αυτής της χρόνιας και σύνθετης νόσου εκτιμάται / κυμαίνεται στο 41% των παιδιών σχολικής ή εφηβικής ηλικίας και άνω του 50% για τους ενήλικες (6).

Εικόνα 1 Αιτίες και συνέπειες της παχυσαρκίας

Strategically Focused Research Network

# OBESITY



**UAB MEDICINE.**  
The University of Alabama at Birmingham

**VANDERBILT UNIVERSITY**  
MEDICAL CENTER

Πηγή: Clark et al, 2023, (7)

Ολιστική προσέγγιση των μηχανισμών και των συνεπειών του υπερβολικού βάρους κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης μέχρι και την ενήλικη ζωή ανθρώπων και ζώων. Πολυοργανική και πολυσυστημική επίδραση βιολογικών και κοινωνικών καθοριστών.

Πλειάδα μελετών έχει αναδείξει την παχυσαρκία ως ένα πολυσύνθετο ζήτημα υγείας, το οποίο αποτελεί απόρροια ενός συνδυασμού ατομικών παραγόντων (γονιδίωμα, υιοθετούμενες συμπεριφορές) και ουσιωδών αιτιών (ανθυγιεινών κοινωνικών ή πολιτισμικών διατροφικών συνηθειών, π.χ. συχνή κατανάλωση επιδορπίων). Επιπλέον, οι περισσότεροι αναλυτές συμφωνούν στο ότι η παχυσαρκία είναι μία επίκτητη νόσος που εξαρτάται καθοριστικά από μία σειρά προσωπικών επιλογών (τρόπος ζωής) όπως το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και η χρόνια υπερφαγία, παρά τις γενετικές και τις επιγενετικές επιρροές (8). Έχει πλέον τεκμηριωθεί επαρκώς ότι η παχυσαρκία μειώνει το προσδόκιμο ζωής και αυξάνει τη συνολική (οικονομική) επιβάρυνση λόγω πληθώρας δευτερογενών χρόνιων νοσημάτων. Αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για μία σειρά από μείζονες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας, συμπεριλαμβανομένων του διαβήτη τύπου 2, της υπέρτασης, των καρδιαγγειακών νόσων, της αρθρίτιδας, αρκετών μορφών καρκίνου, της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος, της υπνικής άπνοιας, νόσων της χοληδόχου κύστης και της κατάθλιψης (στίγμα), καθώς και μίας σειράς ενοχλητικών, αλλά και δαπανηρών συνδρόμων όπως η δύσπνοια, τα οιδήματα και η δυσπεψία με περαιτέρω συνεπαγόμενες δυσμενείς συνέπειες όπως η μειωμένη ποιότητα ζωής και παραγωγικότητας. Η παχυσαρκία συνεπώς ευθύνεται για μεγάλο τμήμα του συνολικού κόστους / δαπάνης των παρόχων υπηρεσιών υγείας και των ασφαλιστικών οργανισμών (9), (1), (10).

Η απώλεια βάρους συνήθως οδηγεί στη βελτίωση συνολικά του επιπέδου υγείας των ασθενών και των βιολογικών της δεικτών όπως η συστολική και η διαστολική αρτηριακή πίεση, η γλυκαιμία, τα επίπεδα της ινσουλίνης, της ολικής, HDL - και LDL - χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων (TG), της C - αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και άλλων δεκτών φλεγμονής (11), (10). Ακρογωνιαίο λίθο των οδηγιών που επικρατούν μέχρι σήμερα για τη θεραπεία της παχυσαρκίας αποτελούν ο συνεχής ενεργειακός περιορισμός (ΣΕΠ), παράλληλα με μία συνολική παρέμβαση στον τρόπο ζωής, με μέτρια όμως αποτελέσματα στην επίτευξη και ακολούθως στη διατήρηση της απώλειας βάρους.

Παράλληλα με την αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας, κατά τα τελευταία έτη παρατηρείται ένα ολοένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για προγράμματα απώλειας και διατήρησης του νέου, μειωμένου βάρους ενώ παραμένει το οξύμωρο ότι η σχετική έρευνα για την αποτελεσματικότητά τους είναι περιορισμένη. Από μία αναζήτηση στο διαδίκτυο με τη χρήση των όρων 'δίαιτα απώλειας βάρους' προέκυψαν πάνω από

50 εκατομμύρια αποτελέσματα, ενώ παρόμοια αναζήτηση σε παγκόσμιας εμβέλειας εμπορική ιστοσελίδα (amazon) ανέσυρε περισσότερα από 31.000 βιβλία με σχετική θεματολογία. Αυτή η αναπαραγωγή διατητικής υπερ- και παρα- πληροφόρησης τροφοδοτείται ή/ και καθοδηγείται πρωταρχικά από μία βιομηχανία διατροφής αξίας πολλών δισεκατομμυρίων δολαρίων, βασισμένης στο λίπος και τους παρόχους εμπορευματοποιημένων διαιτών. Υποστηρίζεται ότι η αμερικανική αγορά απώλειας βάρους για το 2014 κυμαινόταν σε περίπου στα 60 δισεκατομμύρια δολάρια. Ελάχιστες από τις προτεινόμενες επιλογές βασίζονται σε τεκμηρίωση, ενώ ο τεράστιος αυτός όγκος ανταγωνιστικής και χωρίς κανόνες πληροφόρησης αναδεικνύει / υπογραμμίζει την ευκολία με την οποία μπορούν να παραπλανηθούν τα άτομα που επιθυμούν να χάσουν βάρος (1).

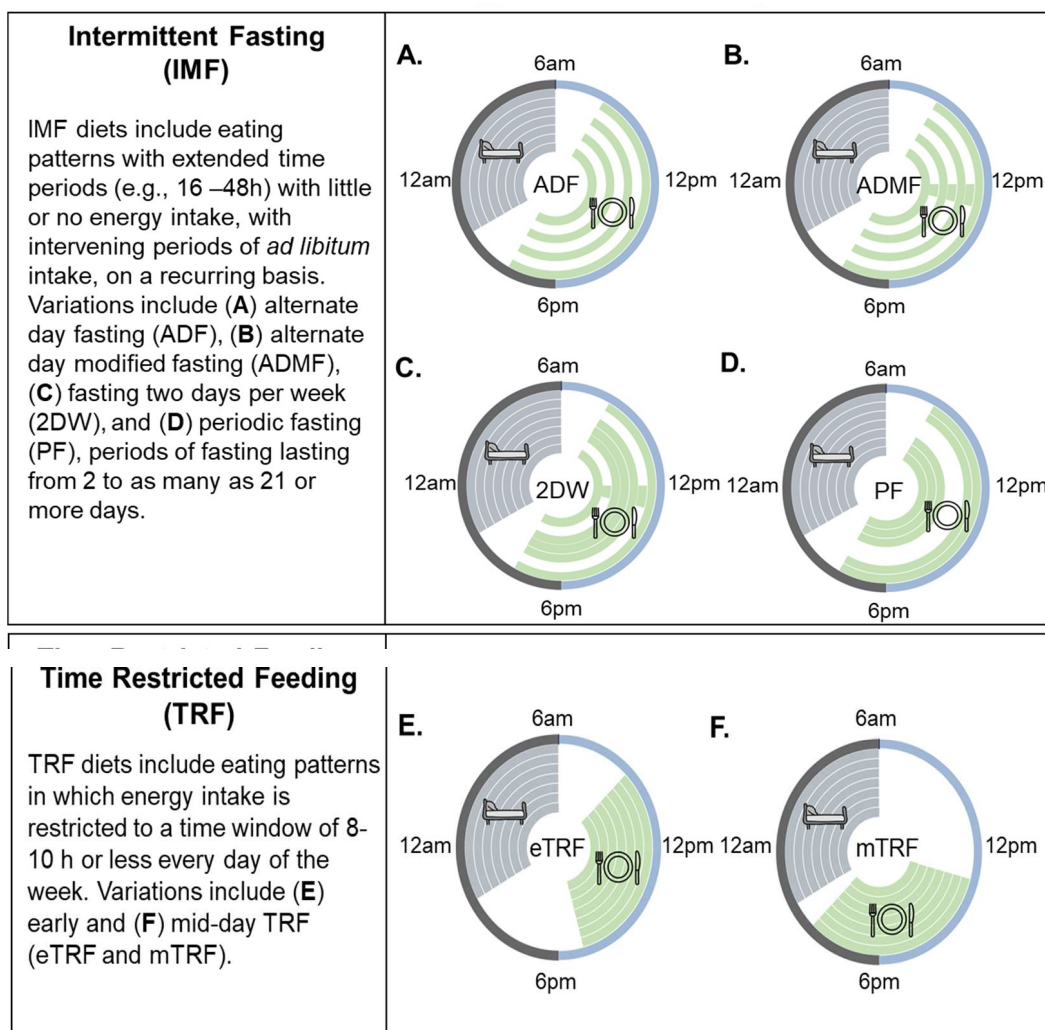
Πίνακας 1 Συνοπτική περιγραφή διαφόρων μορφών ΔΝ

Σχήμα ΔΝ	Περιγραφή	Δυνατά σημεία	Αδυναμίες
Νηστεία εναλλασσόμενης ημέρας (NEH)	Εναλλαγή ημερών πλήρους αποχής από τη σίτιση με ημέρες ελεύθερης διατροφής	Γρήγορη απώλεια βάρους	Έντονο αίσθημα πείνας & ενδεχόμενες ψυχολογικές παρενέργειες
5:2	Δύο ημέρες πλήρους αποχής από τη σίτιση ανά εβδομάδα	Μείωση των ημερών τήρησης της διατητικής επιταγής	Απαιτείται μεγαλύτερο διάστημα για την επίτευξη της επιθυμητής απώλειας βάρους
Σίτιση με χρονικό περιορισμό (ΣΧΠ)	Ορισμός ενός χρονικού διαστήματος 6/8 ωρών ελεύθερης σίτισης κάθε ημέρα	Συντονισμός με τον κirkάδιο ρυθμό, ελαχιστοποίηση των ωρών αίσθηματος πείνας, καθημερινή σίτιση	Η απώλεια βάρους επιτυγχάνεται με βραδύτερους ρυθμούς
Περιοδική Νηστεία (2-21 ημέρες)	Επαναλαμβανόμενα διαστήματα (2-21 ημερών) πλήρους αποχής από την τροφή	Γρήγορη απώλεια βάρους	Αυξημένο και παρατεταμένο αίσθημα πείνας κατά το διάστημα νηστείας
ΔΜΝ	Μείωση της πρόσληψης ενέργειας, πρωτεϊνών και γλυκόζης με σκοπό την πρόκληση μεταβολικών αλλαγών όμοιες με εκείνες που διαπιστώνονται κατά τη νηστεία	Απουσία των αρνητικών επιδράσεων της αποχής από τη σίτιση	Απαιτείται μεγαλύτερο διάστημα για την επίτευξη της επιθυμητής απώλειας βάρους

Πρόσφατα, παρατηρείται ένα διαρκώς αυξανόμενο ενδιαφέρον σχετικά με την ανάδειξη εναλλακτικών διαιτητικών προσεγγίσεων για την απώλεια βάρους, που περιλαμβάνουν τον περιορισμό της ενεργειακής πρόσληψης σε ορισμένες περιόδους της ημέρας ή την επιμήκυνση των διαστημάτων μεταξύ των γευμάτων. Αυτές οι στρατηγικές περιλαμβάνουν τη διαλείπουσα νηστεία, (ΔΝ: > 60% ενεργειακός περιορισμός για 2-3 ημέρες ανά εβδομάδα, ή με εναλλασσόμενες ημέρες σίτισης και νηστείας) και τη σίτιση με χρονικό περιορισμό (ΣΧΠ: οριοθέτηση της ημερήσιας περιόδου πρόσληψης τροφής σε 8-10 ώρες ή ακόμη λιγότερες τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας) (12). Ενδεικτικά, η ΔΝ βρέθηκε ανάμεσα στις 10 δημοφιλέστερες αναζητήσεις δίαιτας στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής για το έτος 2018 (13). Πρόσφατα, αναπτύχθηκε μία ακόμη τροποποιημένη μορφή αποχής από την τροφή, η δίαιτα που μιμείται τη νηστεία (ΔΜΝ), και η οποία περιλαμβάνει μείωση της πρόσληψης ενέργειας, πρωτεϊνών και γλυκόζης με σκοπό την πρόκληση μεταβολικών αλλαγών όμοιες με εκείνες που διαπιστώνονται κατά τη νηστεία, αποφεύγοντας ενδεχόμενες αρνητικές επιδράσεις της αποχής από τη σίτιση, όπως παροδικός πονοκέφαλος και ζαλάδα, έλλειψη μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών (14), (15).



Εικόνα 2 Σχηματική απεικόνιση διαφόρων μορφών ασυνεχούς ενεργειακού περιορισμού



Πηγή: Rynders et al, 2019

Δημοφιλή σχήματα ΔN: μέσα στον κάθε κύκλο, κάθε δακτύλιος αντιπροσωπεύει ένα διακριτό 24ωρο. Οι περιοχές με πράσινη σκίαση αντιστοιχούν σε περιόδους ελεύθερης σίτισης, με γκρι σκίαση στα διαστήματα ύπνου και τα λευκά τμήματα και δακτύλιοι στις περιόδους νηστείας. **A:** NEA (0 θερμίδες), **B:** τροποποιημένη νηστεία εναλλασσόμενης ημέρας (> 60% ενεργειακός περιορισμός), **C:** νηστεία 2 ημέρες/ εβδομάδα, **D:** περιοδική νηστεία διάρκειας 2-21 ημερών, Σίτιση (με Χρονικό Περιορισμό) νωρίς: **E** ή κατά το 2ο μισό: **F** της ημέρας.

Ως νηστεία στον άνθρωπο θεωρείται η αποχή από την τροφή, αλλά ακόμη και από τα ροφήματα, για χρονικό διάστημα από 4 ώρες έως και 3 εβδομάδες. Συστηματικά, πρακτική εφαρμογή της νηστείας στον άνθρωπο αποτελούν οι περίοδοι πριν από αρκετές εργαστηριακές αναλύσεις και τα προ- και μετεγχειρητικά διαστήματα, όπου η ασυνεχής πρόσληψη τροφής είναι επιβεβλημένη. Η διαλείπουσα νηστεία έχει καταβολές σε διάφορες θρησκευτικές ή πνευματιστικές παραδόσεις, με πιο

μελετημένη εκείνη που λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια του ιερού μήνα του Ραμαζανιού, κατά τον οποίο εκατομμύρια μουσουλμάνοι απέχουν από οποιαδήποτε πρόσληψη τροφής και νερού από την Ανατολή έως και τη Δύση του ηλίου (16), (11). Η ΔΝ μπορεί να θεωρηθεί ως ένα πρωτόκολλο προκαλούμενου ενεργειακού ελλείμματος το οποίο οδηγεί στη μείωση του σωματικού βάρους (17). Συνήθως, περιλαμβάνει περιόδους έντονου περιορισμού της προσλαμβανόμενης ενέργειας ή ‘νηστείας’, που εναλλάσσονται με περιόδους *ad libitum* (κατά βούληση / ελεύθερης) ενεργειακής πρόσληψης. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται την ανάγκη αυστηρής τήρησης της διαιτητικής επιταγής μόνο για μερικές ημέρες την εβδομάδα, εξηγώντας τουλάχιστον εν μέρει, την ολοένα αυξανόμενη δημοφιλία της συγκεκριμένης διατροφικής παρέμβασης. Η ενστικτώδης έλξη προς τη ΔΝ μπορεί επιπλέον να οφείλεται στις αναλογίες της με το αντίστοιχο μοτίβο εναλλαγής ‘νηστείας/κατανάλωσης τροφής’ των κυνηγών - συλλεκτών τροφής προγόνων μας και την προϊούσα προσαρμογή μας σε αυτό. Η ενεργειακή πρόσληψη κατά την ημέρα νηστείας αποτελεί ένα επίμαχο σημείο, με την πλειονότητα των επιστημόνων να θέτουν το μέγιστο όριο αυτής στο 25% της κανονικής θερμιδικής ανάγκης του ατόμου ακολουθούμενη, συνήθως, από θερμιδική υπερ-αντιστάθμιση τις ημέρες μη νηστείας (18), (19) .

# Κεφάλαιο 1

## Σκοπός – Στόχοι

Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η ανασκόπηση πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με τη διερεύνηση της επίδρασης των διαφόρων μορφών ΔΝ στο σωματικό βάρος. Επιπρόσθετοι στόχοι αποτελούν η ανασκόπηση πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με τους υποκείμενους μηχανισμούς, μέσω των οποίων το τροποποιημένο αυτό διατροφικό μοτίβο επηρεάζει:

- την ομοιόσταση της γλυκόζης,
- τον μεταβολισμό των λιπών,
- την ενδεχόμενη επακόλουθη αλλαγή της αναλογίας λιπώδους ιστού : άλιπης μάζας και της σύστασης του σώματος, καθώς και
- του επιπρόσθετου ενδεχόμενου οφέλους για την υγεία.

## Κεφάλαιο 3

### Υλικό – Μέθοδος

Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση με ηλεκτρονική αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας στις βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων PubMed, Science Direct και Cochrane library. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις-κλειδιά «intermittent, fasting, weight, body composition» και ο συνδυασμός αυτών.

Κριτήρια ένταξης των δημοσιεύσεων στην ανασκόπηση αποτέλεσαν:

- η αγγλική γλώσσα συγγραφής,
- η εννοιολογική συσχέτιση του κυρίως μέρους της κάθε μελέτης με το αντικείμενο διερεύνησης της παρούσας,
- ο χρόνος δημοσίευσης, ο οποίος ορίστηκε στην περίοδο 2013 – 2022.

Κριτήρια αποκλεισμού των δημοσιεύσεων από την ανασκόπηση αποτέλεσαν:

- η γλώσσα συγγραφής διαφορετική από την αγγλική,
- η αντιστοίχιση με τις λέξεις - κλειδιά στον τίτλο ή/και στην περίληψη αλλά όχι με το εννοιολογικό περιεχόμενο του δημοσιευμένου άρθρου,
- ο χρόνος δημοσίευσης προγενέστερος του 2013.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, στην παρούσα μελέτη συμπεριλαμβάνονται τόσο πρωτογενείς κλινικές δοκιμές όσο και μελέτες ανασκόπησης και μετα-αναλύσεις στην αγγλική γλώσσα, μεταγενέστερες του 2013 (στόχευση επικαιροποιημένων δεδομένων). Η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε την περίοδο 2021 – Σεπτέμβριος 2022.

## Κεφάλαιο 4

### Αποτελέσματα

#### 4.1 Αντισταθμιστικές αντιδράσεις προσαρμογής στη μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη

Η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης επάγει φυσιολογικές διαδικασίες που εμποδίζουν την περαιτέρω απώλεια βάρους (20). Ως εκ τούτου, σκόπιμες περίοδοι ενεργειακού ισοσκελισμού κατά τη διάρκεια των παρεμβάσεων απώλειας βάρους θα μπορούσαν να εξασθενίσουν την προσαρμοστική απάντηση / αντίδραση του οργανισμού στον ενεργειακό περιορισμό και για αυτό να αυξήσουν την αποτελεσματικότητά της, δηλαδή την απώλεια βάρους ή λίπους ανά μονάδα ενεργειακού ελλείμματος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης κατά την οποία εξετάστηκαν μία ή περισσότερες παράμετροι (βάρος σώματος, δείκτης μάζας σώματος, σύσταση σώματος πριν και μετά από τον ενεργειακό περιορισμό), διαπιστώθηκε ότι η ΔN, μολονότι φαίνεται να παράγει όμοια αποτελέσματα με την ενεργειακή μείωση σε συνεχή βάση αναφορικά με το βάρος σώματος, το ποσοστό λίπους, τη συνολική άλιπη μάζα και την ομοιόσταση της γλυκόζης, μπορεί επιπρόσθετα να μειώσει την όρεξη, αλλά δεν φαίνεται να εξασθενεί άλλες προσαρμοστικές αντιδράσεις του οργανισμού στον ενεργειακό περιορισμό ή να βελτιώνει την αποτελεσματικότητα απώλειας βάρους (21). Η διερεύνηση ενδεχόμενου εγγενούς φυσιολογικού πλεονεκτήματος της ΔN έναντι των συμβατικών προσεγγίσεων για την απώλεια βάρους εδράζεται σε ήδη γνωστές επιδράσεις του ενεργειακού περιορισμού στην επαγωγή φυσιολογικών διαδικασιών που αντίκεινται στη διαρκή απώλεια βάρους, αλλά και σε νεοαναδυόμενα τεκμήρια / στοιχεία ότι αυτές οι διαδικασίες μπορούν να αντιμετωπιστούν με την ενσωμάτωση περιόδων ισορροπίας ή και θετικού ενεργειακού ισοζυγίου (δηλαδή οι ενεργειακές δαπάνες ισούνται ή είναι μικρότερες της ενεργειακής πρόσληψης, αντίστοιχα) (20). Οι εν λόγω προσαρμοστικές αντιδράσεις περιλαμβάνουν αυξημένη όρεξη, μείωση της φυσικής δραστηριότητας, μεγαλύτερη μείωση της ενεργειακής δαπάνης από την αναμενόμενη λόγω της μείωσης της μάζας σώματος, και ορμονικές μεταβολές που έχουν δυσμενείς συνέπειες στη σύσταση του σώματος, προάγοντας τη συγκέντρωση λιπώδους ιστού

(ιδιαίτερα την κεντρική παχυσαρκία / του σπλαχνικού λίπους) και διεγείροντας την απώλεια μυϊκής μάζας (22).

Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα δείχνουν ξεκάθαρα ότι ένα αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο δρα ισχυρά ανασταλτικά για τον άξονα υποθάλαμος – υπόφυση - θυρεοειδής, τους άξονες της γοναδοτρόπου και της σωματοτρόπου (αυξητικής) ορμόνης, μειώνει τα επίπεδα του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF) και ταυτόχρονα ενεργοποιεί τον άξονα υποθάλαμος – υπόφυση - επινεφρίδια (23). Αυτές οι ορμονικές και νευρο-ενδοκρινολογικές μεταβολές θα μπορούσαν πιθανώς να παρεμποδίσουν τα επιθυμητά αποτελέσματα παρεμβάσεων απώλειας βάρους με τη δημιουργία ενός περιβάλλοντος (συνθηκών) που προάγει την αύξηση του λιπώδους ιστού με παράλληλη μείωση της μυϊκής μάζας. Όσο μεγαλύτερο είναι το ενεργειακό έλλειμμα, τόσο εντονότερη είναι και η προκαλούμενη προσαρμοστική αντίδραση του οργανισμού (24). Ορισμένες από αυτές τις επιδράσεις μπορούν να αναχαιτιστούν πλήρως ή εν μέρει δια μέσω της ελεγχόμενης αποκατάστασης του ενεργειακού ισοζυγίου και τη διατήρηση του βάρους μετά την επίτευξη του νέου, επιθυμητού (μειωμένου) βάρους. Αυτό το φαινόμενο εξαρτάται από την επαναφορά της ισορροπίας ή ακόμη και από το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο (ασυνεχής ενεργειακός περιορισμός). Επισημαίνεται ότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στο αίσθημα πείνας, παρά την επιτευχθείσα απώλεια βάρους, και παρά τα μειωμένα επίπεδα της λεπτίνης στο αίμα (ορμόνης που ρυθμίζει τον κορεσμό και μειώνει την όρεξη), κατά τη ΔΝ.

Φαίνεται ότι η ΔΝ μπορεί να μειώνει την όρεξη, ως συνέπεια της μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης. Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα γκρελίνης (ορεξιογόνου ορμόνης) κατά τη νηστεία ή κατά τη λήψη γεύματος, ενώ διαπιστώθηκε αύξηση των κετονικών σωμάτων, τα οποία είτε δεν αλλάζουν το αίσθημα της πείνας είτε το μειώνουν. Παρατηρήθηκε επίσης ότι κατά τις ημέρες ελεύθερης πρόσληψης τροφής δεν καταναλώθηκε αντισταθμιστικά μεγαλύτερη ποσότητα, ακόμα κι αν αυτό είχε ζητηθεί από τους συμμετέχοντες, με αποτέλεσμα ένα συνολικό (εβδομαδιαίο) αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο. Φαίνεται συνεπώς πιθανό ότι η ΔΝ επιδρά μειώνοντας την όρεξη / διάθεση κατανάλωσης τροφής ακόμη και μετά την ημέρα νηστείας, αντίθετα με μία αναμενόμενη αντισταθμιστική υπερφαγία σε άλλες μεθόδους απώλειας βάρους (25). Σημειώνεται ότι οι υπό εξέταση μελέτες δεν περιλάμβαναν ανάκτηση του ενεργειακού ισοζυγίου ούτε κατά τη διάρκεια των ημερών 'ελεύθερης διατροφής', αφού τα προτεινόμενα σιτηρέσια ακόμη και κατά τη

διάρκεια των ημερών ελεύθερων νηστείας χαρακτηρίζονταν από λιγότερο δραστικό, αλλά σταθερά αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι σε ορισμένες μελέτες, οι συμμετέχοντες κατανάλωναν λιγότερες θερμίδες από τις προτεινόμενες βάσει του προγράμματος, πιθανότατα εν μέρει λόγω του προκαλούμενου από τη ΔΝ φαινομένου μείωσης της όρεξης και εν μέρει από την αίσθηση των συμμετεχόντων ότι περιορίζοντας την ενεργειακή πρόσληψη και τις μέρες μη νηστείας θα μεγιστοποιούνταν η απώλεια βάρους (κάτι που εξ αρχής αποτελεί και τον κύριο λόγο συμμετοχής σε μία κλινική δοκιμή απώλειας βάρους). Συνεπώς, φαίνεται ότι, σε αρκετές μελέτες με χαμηλό επίπεδο παρακολούθησης των σιτηρεσίων ΔΝ, είναι πολύ πιθανό τα προσλαμβανόμενα επίπεδα ενέργειας να είναι ανεπαρκή για την απενεργοποίηση των αντισταθμιστικών αντιδράσεων του οργανισμού κατά τον περιορισμό της κατανάλωσης θερμίδων (21).

Σύμφωνα και με τα ευρήματα πιο πρόσφατων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, επιτεύχθηκαν όμοιες αλλαγές στη σύσταση του σώματος, χωρίς μεταβολή του βασικού μεταβολικού ρυθμού, προσαρμοστική αύξηση της πείνας, της πρόσληψης τροφής ή της έλευσης κορεσμού σε δύο υπό έλεγχο ομάδες (26), (27). Εξετάστηκε η αντισταθμιστική μεταβολή της επιθυμίας για κατανάλωση τροφής και της ενεργειακής δαπάνης για τη λειτουργία των ζωτικών οργάνων μετά από μέτρια απώλεια βάρους ( $\geq 5\%$ ) κατά τη διάρκεια συνεχούς (ΣΕΠ) και διαλειμματικού ενεργειακού περιορισμού με σκοπό τη διερεύνηση ενδεχόμενης άμβλυνσής τους, και συνεπαγόμενη μεγιστοποίηση της έκβασης της διαιτητικής παρέμβασης. Πιθανώς η μέτρια απώλεια βάρους να μην ήταν επαρκής για την πρόκληση της αναμενόμενης βιολογικής προσαρμοστικής αντίδρασης. Η παροχή συγκεκριμένου σιτηρεσίου στην ομάδα ΣΕΠ σε αντίθεση με τη μη ελεγχόμενη διατροφή κατά τις ελεύθερες ημέρες σίτισης της ομάδας ΔΝ μπορεί επίσης να επηρέασαν τα αποτελέσματα. Επιπλέον, οι τελικές μετρήσεις διενεργήθηκαν αμέσως μετά το τέλος της παρέμβασης, δηλαδή ενώ οι συμμετέχοντες βρίσκονταν ακόμη σε αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο. Παρέμεινε έτσι ασαφές αν αντισταθμιστικές αντιδράσεις θα μπορούσαν να ανιχνευτούν μόνο μετά από μία περίοδο σταθεροποίησης στο νέο, μειωμένο βάρος. Σύμφωνα με τα ανωτέρω, οι αντισταθμιστικές βιολογικές αντιδράσεις προσαρμογής που προάγουν την επιθυμία κατανάλωσης τροφής δεν είναι αναπόφευκτες. Μολονότι το αίσθημα πείνας ήταν όμοιο και στις δύο διαιτητικές προσεγγίσεις, οι συμμετέχοντες στην ομάδα ΣΕΠ επέλεξαν μικρότερο μέγεθος γεύματος κατά τη δοκιμή ελεύθερης επιλογής γεύματος, ως αποτέλεσμα της εξοικείωσής τους με σταθερά μικρότερες

μερίδες. Τέλος, επισημαίνεται ότι παρατηρήθηκε μία συνολική συμπεριφορική βελτίωση έναντι του φαγητού και στις δύο ομάδες, με περισσότερη εγκράτεια και έλεγχο επιθυμίας για γλυκά και αλμυρά τρόφιμα, επιβεβαιώνοντας ότι ο γνωστικός έλεγχος της διατροφής αποτελεί απαραίτητη στρατηγική για την επιτυχημένη διαχείριση του βάρους.

## 4.2 Βελτίωση της σύστασης του σώματος

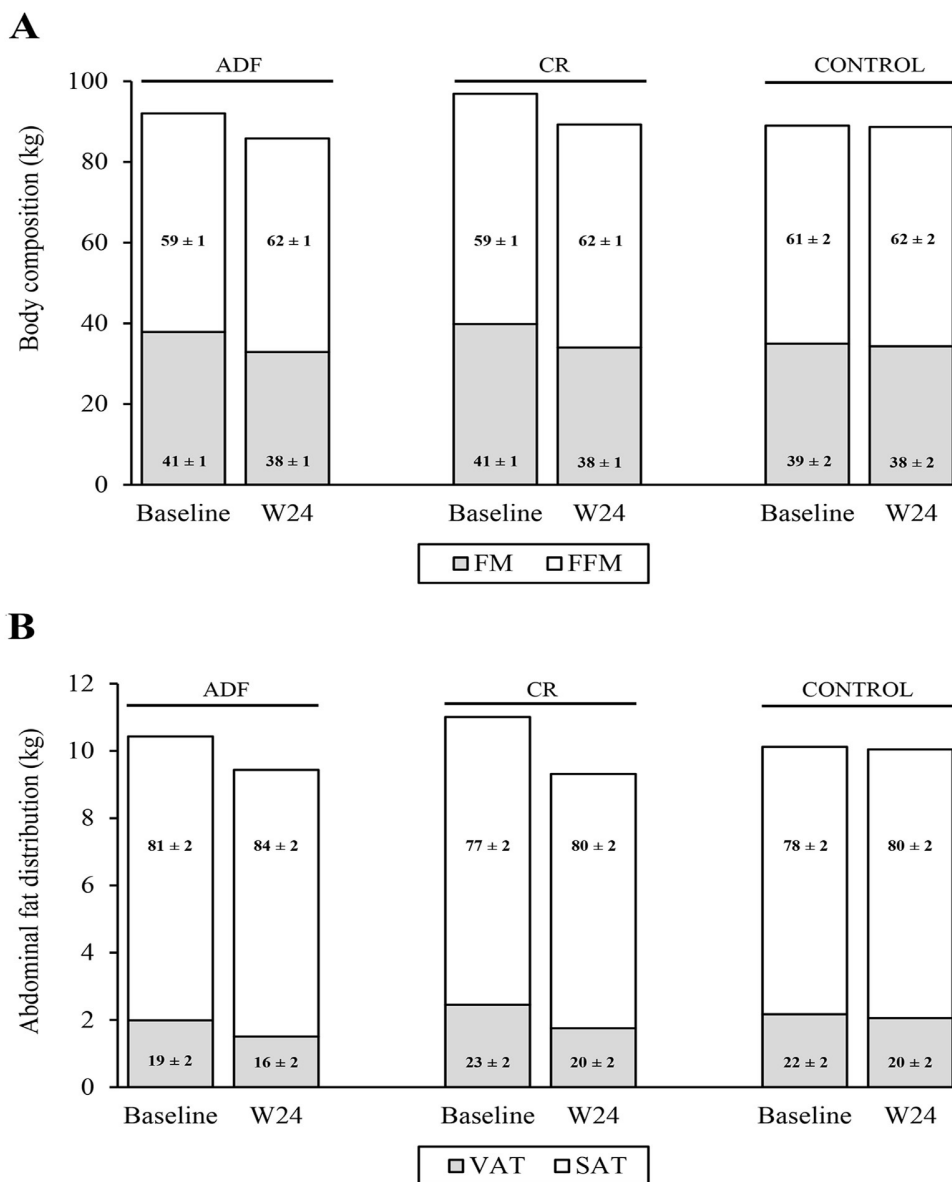
Παρά την πληθώρα εικαζόμενων οφελών για την υγεία από την εφαρμογή της ΔΝ, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και της μείωσης των δεικτών χρόνιας φλεγμονής, μία δυνητικά ανεπιθύμητη συνέπεια του ενεργειακού περιορισμού είναι η απώλεια άλιπης μάζας σώματος (ΑΜΣ). Μία σημαντική παράμετρος των διαιτητικών προσεγγίσεων μείωσης βάρους είναι η διατήρηση της φυσικής μυϊκής λειτουργίας, αποσκοπώντας στην εξισορρόπηση μεταξύ της προσπάθειας μεγιστοποίησης της απώλειας λιπώδους ιστού και ελαχιστοποίησης της απώλειας ΑΜΣ. Η διατήρηση της σκελετικής μυϊκής μάζας (η οποία αποτελεί σημαντικό μέρος της ΑΜΣ) καθορίζεται από μεταβολές του ρυθμού πρωτεϊνοσύνθεσης των σκελετικών μυών και του πρωτεϊνικού καταβολισμού τους. Αμφότερες οι διαδικασίες επηρεάζονται από το ενεργειακό ισοζύγιο. Σε περιόδους ουδέτερου ενεργειακού ισοζυγίου, μικρής χρονικής διάρκειας έλλειμμα ή πλεόνασμα πρωτεϊνών ως συνέπεια της απουσίας σίτισης ή λήψη τροφής αντίστοιχα, έχουν ελάχιστη επίδραση στη μυϊκή μάζα. Αντίθετα, σε περιόδους αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου ή νηστείας, ο ρυθμός μυϊκού πρωτεϊνικού καταβολισμού μπορεί να επιταχυνθεί και να μειωθεί εκείνος της πρωτεϊνοσύνθεσής τους, οδηγώντας σε αρνητικό πρωτεϊνικό ισοζύγιο, το οποίο μπορεί να συμβάλει εν μέρει στη μείωση της ΑΜΣ (28).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στη σύσταση του σώματος μεταξύ ΔΝ και ΣΕΠ, καθώς παρατηρήθηκε όμοια αύξηση της αναλογίας ΑΜΣ προς συνολική μάζα σώματος, μείωση της λεπτίνης ορού και μηδενική επίδραση στην αναλογία σπλαχνικός προς υποδόριος λιπώδης ιστός (29). Φαίνεται ότι ο ίδιος ο βαθμός απώλειας βάρους, και όχι το διατροφικό μοντέλο, υποκινεί τις παραπάνω μεταβολές. Σε όμοια συμπεράσματα κατέληξε πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών,



σύμφωνα με τα ευρήματα της οποίας φαίνεται πως βραχυπρόθεσμα (<24 εβδομάδες), δεν υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ των δύο διατροφικών παρεμβάσεων αναφορικά με τις προκαλούμενες μεταβολές στη σύσταση του σώματος (30).

Εικόνα 4.2.1 Όμοια σύσταση σώματος και κατανομή λίπους κατά τη ΔΝ και τον ΣΕΠ



Πηγή: Trepanowski JF et al., 2017

Αντίθετα, για περιόδους εφαρμογής των δύο διατροφικών σχημάτων μεγαλύτερες των 24 εβδομάδων, τα αποτελέσματα είναι ασαφή, λόγω και του περιορισμένου αριθμού αντίστοιχων μελετών (30). Παράλληλα, φαίνεται ότι είναι καθοριστική η διάρκεια της αποχής από τη σίτιση για τις παρατηρούμενες εκβάσεις, καθώς η λιπόλυση ξεκινά

μετά από 12 ώρες νηστείας, αλλάζοντας τη μεταβολική κατεύθυνση από τη σύνθεση λιπιδίων και την αποθήκευση λίπους, στην κινητοποίησή του υπό τη μορφή κετονικών σωμάτων. Αυτή η μεταβολή έχει ως συνέπεια τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και τη μείωση του λιπώδους ιστού (30). Σε συνθήκες όμοιας θερμιδικής πρόσληψης, η διάρκεια της αποχής από την τροφή επηρεάζει την ποσότητα και την κατανομή του λιπώδους ιστού, τον μεταβολισμό της γλυκόζης και τις αλλαγές στα επίπεδα αντιποκινών (31). Σύμφωνα με τα ευρήματα πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς με ΔΤ2, για όλα τα σχήματα ΔΝ υπάρχουν ισχυρά τεκμήρια που υποστηρίζουν τη ΔΝ ως μία εφικτή διατροφική μέθοδο για τη βελτίωση της γλυκαιμίας και των παραμέτρων σύστασης του σώματος εντός διαστήματος 12-24 εβδομάδων (32). Ακόλουθος επανέλεγχος 12-18 μήνες μετά την ολοκλήρωση των διαφόρων σχημάτων ΔΝ δεν έδειξε πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα για τη συνέχιση της απώλειας βάρους και του γλυκαιμικού ελέγχου. Στην πλειονότητά τους, οι υπό εξέταση μελέτες, παρουσίασαν μη στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο διαιτητικών προσεγγίσεων για τη σύσταση σώματος, ενδεχομένως επειδή σε αμφότερες υπήρξε συνολικός θερμιδικός περιορισμός. Διαπιστώθηκε επίσης παρόμοια απώλεια ΑΜΣ, η οποία ωστόσο αποδόθηκε στην ηλικία των συμμετεχόντων, και στο επίπεδο πρωτεϊνικής πρόσληψης και σωματικής δραστηριότητας, καθώς ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν υψηλός, ενώ η υψηλή πρωτεϊνική πρόσληψη και η φυσική δραστηριότητα φαίνεται ότι προλαμβάνουν την απώλεια μυϊκής μάζας (32).

Η διατήρηση της ΑΜΣ είναι σημαντική για μία σειρά από λόγους. Πρωταρχικά, δεδομένου ότι η ΑΜΣ είναι ο κύριος καθοριστής του βασικού μεταβολικού ρυθμού (BMR), απώλειες ΑΜΣ θα μπορούσαν να έχουν μεγάλο αντίκτυπο στη συνολική ενεργειακή δαπάνη. Για κάθε κιλό χαμένης ΑΜΣ έχει αναφερθεί μία εκτιμώμενη μείωση του βασικού μεταβολικού ρυθμού κατά 13kcal. Μολονότι αυτή η ποσότητα φαίνεται ευτελής / ασήμαντη, μία συνεχιζόμενη απώλεια ΑΜΣ και μείωση του BMR θα μπορούσαν όχι μόνο να υπονομεύσουν την προσπάθεια απώλειας βάρους, αλλά και να μεγεθύνουν / πολλαπλασιάσουν τον κίνδυνο αύξησης βάρους. Επιπρόσθετα, δεδομένου ότι η ΑΜΣ αποτελεί έναν ιδιαίτερα ενεργό μεταβολικά ιστό, η μείωσή της μπορεί να θέσει σε κίνδυνο διάφορες πτυχές της μεταβολικής υγείας, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης ασθενειών (πχ ΔΤ2) σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ανθρώπους, ενώ παράλληλα μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη σαρκοπενίας και την

απώλεια οστικής μάζας, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερης ηλικίας ανθρώπους. Τέλος, μολονότι δεν επιβεβαιώνεται πάντα η αλληλεξάρτηση (θετική συσχέτιση), η μείωση της ΑΜΣ μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη δύναμη λαβής των χεριών και έκτασης του γόνατος (33). Για τους λόγους αυτούς, στα διάφορα διαιτητικά σχήματα που περιλαμβάνουν κάποια μορφή νηστείας, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και στρατηγικές πρόληψης της απώλειας ΑΜΣ. Μία τέτοια στρατηγική που μπορεί να εξασθενήσει την απώλεια ΑΜΣ ή ακόμη και να προκαλέσει αύξησή της κατά τη διάρκεια του ενεργειακού περιορισμού, είναι η εκτέλεση φυσικής δραστηριότητας, και ιδιαίτερα η άσκηση με αντιστάσεις (33). Προγενέστερες έρευνες έχουν δείξει ότι η προπόνηση με αντιστάσεις προάγει την αύξηση της ΑΜΣ, ωστόσο, δεν ήταν ξεκάθαρο αν αυτό συμβαίνει και στην περίπτωση που παράλληλα ακολουθείται κάποιο σχήμα ΔΝ (34). Παρ' ότι η πλειονότητα των ερευνών επικεντρώνονται στον συνεχή ενεργειακό περιορισμό, διάφορες νεοαναδυόμενες μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση άλλων μορφών θερμιδικού περιορισμού όπως η ΔΝ, σε συνδυασμό με την προπόνηση με αντιστάσεις, στη σύσταση του σώματος και τις ενδεχόμενες αλλαγές της ΑΜΣ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης και ακόλουθης μετα-ανάλυσης, φαίνεται ότι ο συνδυασμός ΔΝ και προπόνησης με αντιστάσεις συσχετίζεται με μείωση του βάρους, του λίπους, του ΔΜΣ και του ποσοστού λίπους, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μεταβολή της ΑΜΣ συγκριτικά με τον ΣΕΠ (34). Αναδεικνύεται η σημαντική επίδραση της ΔΝ στον λιπώδη ιστό, τον ΔΜΣ και το ποσοστό λίπους, χωρίς να επηρεάζεται η ΑΜΣ, και επιβεβαιώνονται τα δυνητικά οφέλη της εφαρμογής ΔΝ σε συνδυασμό με την προπόνηση με αντιστάσεις αναφορικά με την απώλεια βάρους και λίπους συγκριτικά με τον ΣΕΠ, και η ταυτόχρονη όμοια διατήρηση της ΑΜΣ. Σύμφωνα με παλαιότερες εκτιμήσεις, το 20-30% της απώλειας βάρους των υπέρβαρων ή παχύσαρκων ατόμων αφορά την ΑΜΣ, με το ποσοστό αυτό να είναι μεγαλύτερο σε άτομα κανονικού βάρους (35). Ωστόσο, φαίνεται ότι σε συνθήκες κατάλληλης / επαρκούς πρωτεϊνικής πρόσληψης, δεν παρατηρείται σημαντική απώλεια ΑΜΣ κατά τον συνδυασμό ΔΝ και προπόνησης με αντιστάσεις. Επισημαίνεται ότι στις εξεταζόμενες μελέτες, κατά τη ΔΝ παρατηρήθηκε μία συνολική μείωση της ενεργειακής πρόσληψης παρότι αυτό δεν ήταν σκοπούμενο από τον αρχικό σχεδιασμό, κάνοντας λιγότερο ξεκάθαρη τη συμβολή του διατροφικού σχήματος ή της συνολικής θερμιδικής μείωσης στην τελική έκβαση. Επίσης, όλες οι μελέτες είχαν περιορισμένη διάρκεια (3 μήνες), καθιστώντας αδύνατη την εκτίμηση μακροπρόθεσμων επιδράσεων και διαφορών μεταξύ των δύο

διατροφικών προσεγγίσεων σε άτομα που προπονούνται με αντιστάσεις (34). Σε συμφωνία με τα παραπάνω είναι και τα αποτελέσματα άλλης βιβλιογραφικής ανασκόπησης που είχε σκοπό την εκτίμηση της επίδρασης του συνδυασμού ΔΝ και προπόνησης με αντιστάσεις στις μεταβολές της ΑΜΣ σε κανονικού βάρους και υπέρβαρους ενήλικες με πρότερη μέτρια ή μηδενική σωματική δραστηριότητα, κατά την οποία διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της λιπώδους μάζας σώματος (στην πλειονότητα των υπό εξέταση μελετών). Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι όταν η ΔΝ συνδυάζεται με προπόνηση με αντιστάσεις διατηρείται ή ακόμη και αυξάνεται η ΑΜΣ, ενώ παράλληλα προάγεται η απώλεια λίπους (36). Συγκεκριμένα, κατά τη σίτιση με χρονικό περιορισμό διαπιστώθηκε σημαντική μείωση λίπους, χωρίς μεταβολές της ΑΜΣ. Παρά το προτεινόμενο συνολικό θερμιδικό έλλειμμα, σημειώθηκε αύξηση του βάρους και της ΑΜΣ σε όλες τις ομάδες, με ταυτόχρονη μείωση του λίπους. Κατά τον συνδυασμό εναλλασσόμενης ημέρας νηστείας και άσκησης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση βάρους, λίπους και ποσοστού σωματικού λίπους, ενώ κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού, δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στο βάρος, και στο σωματικό λίπος σε ενήλικες που ήδη εφάρμοζαν συστηματικά μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα. Κύριο εύρημα της ανάλυσης της επίρειας του συνδυασμού ΔΝ και προπόνησης με αντιστάσεις στις μεταβολές της ΑΜΣ σε πληθυσμό χωρίς προηγούμενη συστηματική εκγύμναση, και παρά την ετερομορφία των διατροφικών σχημάτων ΔΝ και του σχεδιασμού των ερευνών, ήταν η διατήρησή της. Σε αρκετές μελέτες παρατηρήθηκε αύξηση της ΑΜΣ, αλλά μόνο σε μία αυτή ήταν στατιστικά σημαντική, στην οποία επίσης, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες, αναφέρθηκε αύξηση και του σωματικού βάρους, το οποίο υποδεικνύει ότι το ενεργειακό ισοζύγιο μπορεί να είναι ένας δυνητικός επικουρικός/ υποβοηθητικός παράγοντας (37). Παραμένει ασαφές αν είναι εφικτή η αύξηση της ΑΜΣ κατά τον συνδυασμό ΔΝ και άσκησης με αντιστάσεις σε συνθήκες αρνητικού συνολικού ενεργειακού ισοζυγίου. Επιπλέον, φαίνεται ότι η διάρκεια της παρέμβασης μπορεί να αποτελεί σημαντικό παράγοντα, καθώς οι περισσότερες υπό ανάλυση μελέτες εκτείνονταν σε μόλις 4-8 εβδομάδες.

Για πολλούς ανθρώπους ο πρωταρχικός στόχος της εκγύμνασης με αντιστάσεις είναι η αύξηση της ΑΜΣ ή, τουλάχιστον, η διατήρησή της. Μόνο μία από τις εξεταζόμενες μελέτες ανέφερε μικρή μείωση της ΑΜΣ, η οποία μάλιστα ήταν στατιστικά μη σημαντική. Αυτή η μικρή μείωση μπορεί να οφείλεται στην προσθήκη αεροβικής άσκησης 20 λεπτών στο τέλος κάθε συνεδρίας προπόνησης με αντιστάσεις,

υποδεικνύοντας ότι η ταυτόχρονη εφαρμογή διαφορετικών τύπων προπόνησης μπορεί να αναστείλει τις μυϊκές προσαρμοστικές διεργασίες που επάγει / προκαλεί η εκγύμναση με αντιστάσεις. Στη μοναδική μελέτη που παρατηρήθηκε ουσιαστική και στατιστικά σημαντική αύξηση της ΑΜΣ, αναφέρεται παράλληλα αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης, υποδεικνύοντας ότι το ενεργειακό πλεόνασμα (που τεκμηριώνεται και από τη μέση αύξηση βάρους) θα μπορούσε να είναι κύριος καθοριστής των επαγόμενων από τη γυμναστική προσαρμογών, όπως για παράδειγμα η μυϊκή ανάπτυξη / υπερτροφία (38). Εγείρεται το εύλογο ερώτημα αν η ΔΝ παρεμποδίζει την αύξηση της ΑΜΣ όταν συνδυάζεται με προπόνηση με αντιστάσεις χωρίς ταυτόχρονο ενεργειακό πλεόνασμα. Είναι ενδιαφέρον ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην προκαλούμενη μεταβολή της ΑΜΣ σε μελέτες που συνέκριναν την ομάδα ΔΝ με εκείνη 'κανονικής' διατροφής, αφού η πλειονότητα των παρεμβάσεων με εκγύμναση με αντιστάσεις οδήγησαν σε αύξηση της ΑΜΣ. Το σύντομο διάστημα παρατήρησης στις υπό εξέταση μελέτες (4-8 εβδομάδες) είναι πιθανό να μην επέτρεψε την εκδήλωση επαρκούς μυϊκής ανάπτυξης (36). Παρ' ότι η χρονική πορεία της μυϊκής υπερτροφίας δεν είναι επαρκώς καθορισμένη, συνήθως αναμένεται να ξεκινήσει εντός δύο μηνών στην περίπτωση απουσίας προγενέστερης εκγύμνασης, και αρκετά αργότερα για εκείνους που ήδη ασκούσαν στο παρελθόν. Επιπλέον, φαίνεται ότι ο συνολικός όγκος προπόνησης (φορτίο, αριθμός επαναλήψεων, ένταση κτλ), έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο στη μυϊκή υπερτροφία από ότι η συχνότητα εκγύμνασης (39). Για αυτό τον λόγο, φαίνεται ότι τόσο η μικρή διάρκεια όσο και οι διαφοροποιήσεις της συνολικής προσπάθειας κατά τις προπονήσεις επηρέασαν περισσότερο την έκβαση αναφορικά με την ΑΜΣ από ότι το διαιτητικό σχήμα ΔΝ (36).

Η πρωτεϊνική πρόσληψη αποτελεί έναν ακόμη σημαντικό καθοριστή των μεταβολών της ΑΜΣ που επάγονται από την εκγύμναση. Στις υπό εξέταση μελέτες η πρωτεϊνική πρόσληψη ήταν υψηλότερη της συνιστώμενης ημερήσιας για τη διατήρηση ή αύξηση της ΑΜΣ. Στη μελέτη όπου παρατηρήθηκε μείωση της ΑΜΣ δεν γίνεται αναφορά στην πρωτεϊνική πρόσληψη. Μολονότι η ανεπαρκής πρωτεϊνική πρόσληψη θα μπορούσε να είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στην παρατηρούμενη μείωση της ΑΜΣ, οι συμμετέχοντες στη συγκεκριμένη μελέτη έχασαν επίσης το περισσότερο βάρος, πιθανώς λόγω του επιπρόσθετου συνδυασμού του πρωτοκόλλου εντονότερου ενεργειακού περιορισμού και της επιπρόσθετης αεροβικής άσκησης που

συμπεριλήφθηκε (40). Συνεπώς, μεγαλύτερη μείωση βάρους και περίοδοι εντονότερου ενεργειακού ελλείμματος θα μπορούσαν να είναι παράγοντες επιρροής. Τα αποτελέσματα αναφορικά με το σωματικό λίπος ήταν λιγότερο σταθερά. Αυτή η μεταβλητότητα πιθανότατα αντανακλά τις διαφορές στη διάρκεια των παρεμβάσεων, το επίπεδο της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, όπως το φύλο και η διατροφική τους κατάσταση κατά την έναρξη των παρεμβάσεων. Σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες, ο πιθανός μηχανισμός της ενίσχυσης της απώλειας λίπους συνίσταται στην αλλαγή του μεταβολικού καυσίμου κατά τη διάρκεια της ΔΝ, με περιστολή της οξειδωσης των υδατανθράκων και επίταση της οξειδωσης των λιπών, της κετογένεσης και της γλυκονεογένεσης (41), (42). Η μεγαλύτερη μείωση βάρους και λίπους σημειώθηκε κατά την εφαρμογή εναλλασσόμενης ημέρας νηστείας, το οποίο ήταν και αναμενόμενο, καθώς είχε τον εντονότερο ενεργειακό περιορισμό, την προσθήκη της αερόβιας άσκησης και τη μεγαλύτερη διάρκεια. Ωστόσο, η ελάττωση βάρους δεν αποτελεί προαπαιτούμενο για τη μεταβολή του σωματικού λίπους ή του ποσοστού λίπους, καθώς στις περισσότερες μελέτες οι παραπάνω αλλαγές επιτεύχθηκαν με ελάχιστη απώλεια βάρους, ενώ σε μία μελέτη σημειώθηκε μείωση λίπους παρά την αύξηση βάρους (37). Τα ανωτέρω υποδεικνύουν ότι η ΔΝ με παράλληλη προπόνηση με αντιστάσεις μπορεί να βελτιώσει τη σύσταση του σώματος – τουλάχιστον αναφορικά με το σωματικό λίπος - ανεξάρτητα από το προκαλούμενο ενεργειακό έλλειμμα (36).

Φαίνεται ότι σε ενήλικες δίχως πρότερη συστηματική εκγύμναση, η ΑΜΣ διατηρείται αμετάβλητη κατά τον συνδυασμό ΔΝ με προπόνηση με αντιστάσεις, ωστόσο, παραμένει ασαφές εάν η ΔΝ αναστέλλει την αύξηση της ΑΜΣ, η οποία μπορεί να είναι συνεξαρτώμενη από τον βαθμό επάρκειας της πρωτεϊνικής πρόσληψης και του ενεργειακού ισοζυγίου. Ο συνδυασμός ΔΝ με άσκηση με αντιστάσεις μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του σωματικού λίπους, όχι μόνο σε περιπτώσεις ενεργειακού ελλείμματος, αλλά και με ενεργειακό πλεόνασμα. Δεδομένου ότι η μειωμένη / χαμηλή μυϊκή μάζα και δύναμη αποτελούν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για αναπηρία και ενδεχόμενης θνησιμότητας, ιδιαίτερα για ανθρώπους τρίτης ηλικίας, τα ανωτέρω ευρήματα μπορεί να έχουν σημαντικές κλινικές επιπτώσεις.

Η υιοθέτηση μίας τροποποιημένης χρονικά σίτισης θα μπορούσε να έχει επιβλαβείς συνέπειες στη μυϊκή μάζα ανθρώπων μεγαλύτερης ηλικίας, οι οποίοι είναι πιο ευάλωτοι στην ανάπτυξη σαρκοπενίας. Σύμφωνα με τα ευρήματα μελέτης παρατήρησης για την επίδραση του Ραμαζανιού στη μυϊκή λειτουργία και τη μυϊκή

μάζα ηλικιωμένων (μέση ηλικία 66.7 χρόνια), δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές του σωματικού βάρους, της μυϊκής μάζας και δύναμης (λειτουργικότητας) πριν και μετά τη θρησκευτική εορτή. Οι ηλικιωμένοι έχουν χαμηλότερο μεταβολικό ρυθμό βάσης και μειωμένη σωματική δραστηριότητα από τις μικρότερες ηλικιακές ομάδες. Η ανάπτυξη σαρκοπενίας είναι πολυπαραγοντική, και συνδέεται με την ηλικία, την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, διατροφικούς παράγοντες και βιολογικούς δείκτες όπως οι ορμόνες του φύλου και οι κυτταροκίνες φλεγμονής (43). Κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού, προγενέστερη μελέτη σε νεώτερους συμμετέχοντες έδειξε μείωση της IL6, της CRP και της ομοκυστεΐνης. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της IL6, της CRP και του TNF- $\alpha$  αυξάνονται με την ηλικία. Αυτοί οι δείκτες φλεγμονής εμφανίζουν μία σταθερά αρνητική συσχέτιση με τη μυϊκή δύναμη, τη μυϊκή μάζα και τις επιδόσεις σε διάφορες φυσικές δραστηριότητες (44). Οι βιολογικές επιδράσεις του Ραμαζανιού συνίστανται στη μείωση του οξειδωτικού στρες και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η απώλεια μυϊκής μάζας σε νέους, αλλά όχι σε ηλικιωμένους, θα μπορούσε να υποστηριχτεί από αυτή την υπόθεση. Ηλικιωμένα άτομα σε κακή διατροφική κατάσταση διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σαρκοπενίας, οφειλόμενη σε μειωμένη πρωτεϊνσύνθεση, καθώς χαμηλή πρόσληψη πρωτεΐνης οδηγεί σε μείωση της μυϊκής μάζας (43). Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν διαπιστώθηκε καμία επίδραση της τροποποιημένης πρόσληψης τροφής στην αλβουμίνη και τα τριγλυκερίδια ορού, ούτε στις συνολικές πρωτεΐνες και τα λιπίδια πλάσματος (συμπεριλαμβανομένης της ολικής χοληστερόλης και της υψηλής πυκνότητας χοληστερόλης). Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε απώλεια μυϊκής δύναμης, ιδίως σε όσους κατανάλωναν επαρκείς ποσότητες γάλακτος και γιαουρτιού (οι οποίοι και παρουσίαζαν υψηλότερο δείκτη σκελετικών μυών (SMI, ποσοτική εκτίμηση των σκελετικών μυών), αλλά η παρατηρούμενη διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (11).

Μία τροποποιημένη μορφή αποχής από την τροφή, είναι η δίαιτα που μιμείται τη νηστεία (DMN). Με τη μέθοδο αυτή επιτυγχάνονται επίπεδα κετονικών σωμάτων και γλυκόζης ορού αντίστοιχα με εκείνα που παρατηρούνται κατά τη νηστεία. Σύμφωνα με τα ευρήματα τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής σε υγιείς παχύσαρκες γυναίκες, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση του BMR κατά τον ΣΕΠ, μία ευνοϊκή επίδραση της DMN στη μυϊκή μάζα, και όμοια απώλεια βάρους σε αμφοτέρες τις διατροφικές παρεμβάσεις (45). Σημειώθηκε όμοια μείωση περιμέτρου μέσης στις ομάδες DMN

και ΣΕΠ και μεγαλύτερη απώλεια μυϊκής μάζας κατά τον ΣΕΠ. Η σημαντική μείωση του λιπώδους ιστού που καταγράφηκε κατά τη ΔΜΝ, κατόπιν ελέγχου για την εξουδετέρωση συγχυτικών παραγόντων (ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, ενεργειακή πρόσληψη, βιταμίνη C), δεν ήταν στατιστικά σημαντική συγκριτικά με εκείνη που διαπιστώθηκε κατά τον ΣΕΠ.

Φαίνεται ότι η ΔΝ, αποτελεί μία αποτελεσματική διαιτητική προσέγγιση απώλειας βάρους η οποία, αναφορικά με την προκαλούμενη αλλαγή της σύστασης του σώματος, μπορεί να έχει συγκριτικά πλεονεκτήματα έναντι του ΣΕΠ, καθώς μπορεί να συμβάλλει στη διατήρηση της ΑΜΣ και να προάγει την απώλεια του λιπώδους ιστού, ιδιαίτερα σε συνθήκες επαρκούς πρωτεϊνικής πρόσληψης ή/ και συνδυαζόμενη με φυσική δραστηριότητα, ακόμη και σε πληθυσμιακές ομάδες υψηλής επικινδυνότητας, όπως υπέρβαροι / παχύσαρκοι, διαβητικοί και μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς.

### **4.3 Απώλεια βάρους – βελτίωση παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου**

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, υποστηρίζεται τόσο η σκοπιμότητα όσο και τα δυνητικά οφέλη για τον οργανισμό που απορρέουν από τη ΔΝ. Ευρήματα μελετών μικρής χρονικής διάρκειας υποδεικνύουν ότι οι συμμετέχοντες σε διάφορα προγράμματα ΔΝ χάνουν 3-7% του σωματικού τους βάρους μετά από δύο με τρεις μήνες εναλλασσόμενων ημερών νηστείας. Σχετικές μελέτες που διενεργήθηκαν για να εξετάσουν την αποτελεσματικότητα της ΔΝ έναντι του συνεχούς ενεργειακού περιορισμού (ΣΕΠ), κατέληξαν στο συμπέρασμα πως αναφορικά με την απώλεια βάρους και σωματικού λίπους καμία από τις δύο διαιτητικές προσεγγίσεις δεν είναι ανώτερη της άλλης (1), (46), (12), (47), (48), (29), (49), (50). Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή (φάση απώλειας βάρους εξάμηνης διάρκειας και ακόλουθη φάση διατήρησης βάρους εξάμηνης διάρκειας), η απώλεια βάρους ήταν όμοια μεταξύ των συμμετεχόντων και στις δύο ομάδες (διαλείπων και συνεχής ενεργειακός περιορισμός). Η απουσία μεταβολής της φυσικής δραστηριότητας επιβεβαιώνει τη δίαιτα ως την αιτία των παρατηρούμενων διαφορών. Και οι δύο ομάδες διατήρησαν την απώλεια βάρους κατά τη 2<sup>η</sup> φάση χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές, αλλά η ανάκτηση βάρους ήταν στατιστικά σημαντική στην ομάδα της διαλείπουσας νηστείας. Οι συμμετέχοντες στην

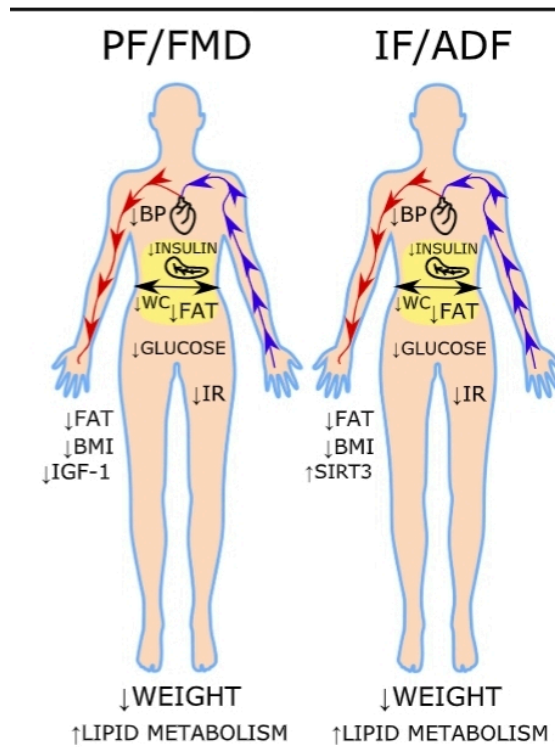


συγκεκριμένη μελέτη βρίσκονταν σε υψηλό κίνδυνο δυσμενών καταστάσεων υγείας λόγω παρουσίας τουλάχιστον δύο συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου. Ομάδες ατόμων με αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν συμπεριληφθεί σε ανάλογες μελέτες λιγότερο από άλλες, παρόλο που αποτελούν πρωταρχικό στόχο των παρεμβάσεων και θεραπειών κατά της παχυσαρκίας. Όλες οι συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου βελτιώθηκαν και στις δύο ομάδες (περιφέρεια μέσης, αρτηριακή πίεση, λιπίδια και γλυκαιμία) και η βελτίωση παρέμεινε σταθερή και στη φάση διατήρησης του βάρους. Η βελτίωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) μετά από έξι μήνες υποδεικνύει τη ρύθμιση της μεταγευματικής γλυκαιμίας, ενώ δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές της γλυκόζης νηστείας παρά την απώλεια βάρους. Επιπλέον, διαπιστώθηκε εντονότερο αίσθημα πείνας στην ομάδα του διαλείποντα ενεργειακού περιορισμού καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, αριθμητικά περισσότερες δυσμενείς επιπτώσεις και μεγαλύτερη ανάκτηση βάρους από ότι στην ομάδα συνεχούς ενεργειακού περιορισμού, μολονότι παλαιότερες μελέτες αναφέρουν ίδιο αίσθημα πείνας και ίδια επίπεδα ορμονών που ρυθμίζουν την όρεξη μεταξύ των αντίστοιχων ομάδων συνεχούς και διαλείπουσας ενεργειακής πρόσληψης (46).

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν παγκοσμίως την κύρια αιτία θανάτου (51), αλλά και τον βασικό καθοριστή των ετών ζωής με αναπηρία, με τις συστάσεις για αλλαγή του τρόπου ζωής να αποτελούν εργαλείο πρώτης γραμμής για την πρόληψη και την προ-συμπτωματική αντιμετώπισή τους, περιλαμβάνοντας την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και την ισορροπημένη διατροφή για τη μείωση των παραγόντων κινδύνου. Σύμφωνα με τα ευρήματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της ολοένα και πιο δημοφιλούς ΔΝ σε όλες τις μορφές της, την καθιστούν μία δυνητικά αποτελεσματική εναλλακτική διαιτητική προσέγγιση για τη βραχυπρόθεσμη μείωση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, χωρίς όμως στατιστικά σημαντικές διαφορές από τον ΣΕΠ (52). Διαπιστώθηκε μεγαλύτερη απώλεια βάρους και βελτίωση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) με την εφαρμογή της ΔΝ, και όμοια επίδραση με τον ΣΕΠ στην ολική χοληστερόλη (TC), στην LDL, στην HDL, στα TG, στη συστολική και διαστολική πίεση, στη γλυκόζη πλάσματος, στην HbA1C, και στην CRP. Η έκβαση της ανάλυσης αποδόθηκε σε σημαντικό βαθμό στην υψηλή ετερογένεια των υπό εξέταση μελετών. Διευκρινίζεται ότι το μέγεθος των προκαλούμενων μεταβολών ήταν τέτοιο που τέθηκε υπό αμφισβήτηση η όποια κλινική σημασία τους με βάση τα κριτήρια των ερευνητών, ενώ επισημαίνεται η απουσία στοιχείων για τη μακροπρόθεσμη επίδραση των υπό εξέταση διατροφικών

παρεμβάσεων, καθώς και τις ομάδες ασθενών (βάση των υποκείμενων συννοσηροτήτων) που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τη ΔΝ. Αντίθετα, βάσει των ευρημάτων άλλης βιβλιογραφικής ανασκόπησης η εφαρμογή της ΔΝ ωφελεί την καρδιομεταβολική υγεία, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση, την αντοχή στην ινσουλίνη, και το οξειδωτικό στρες. Παρατηρήθηκε επίσης κλινικά σημαντική μείωση βάρους (> 5%) και δεικτών μεταβολικής υγείας σε παχύσαρκους ασθενείς, αλλά τα ευρήματα δεν ήταν σταθερά σε σχέση με τη μείωση των επιπέδων LDL και TG. Η νηστεία εναλλασσόμενης ημέρας (NEH) και το σχήμα 5:2 – αλλά όχι η ΣΧΠ – οδήγησαν σε κλινικά σημαντική απώλεια βάρους. Η απουσία επίδρασης της ΣΧΠ στις λιπιδαιμικές παραμέτρους αποδόθηκε στη μικρή διάρκεια της παρέμβασης, η οποία δεν οδήγησε σε απώλεια βάρους. Η νηστεία εναλλασσόμενης ημέρας (NEH) είχε μικρή επίδραση στην ομοκυστεΐνη και τη CRP, ενώ μετά την 8<sup>η</sup> εβδομάδα μειώθηκε ο α-παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α) και μία σειρά από δείκτες οξειδωτικού στρες. Για το σχήμα 5:2 παρατηρήθηκαν περιορισμένα δεδομένα που αφορούν σε ελαφριά μείωση της CRP και προηγμένων προϊόντων πρωτεϊνικής οξείδωσης (AOPPs). Η ΣΧΠ δεν είχε επίδραση στα επίπεδα δεικτών φλεγμονής (TNF-α, ιντερλευκίνη 6 (IL6), CRP, ομοκυστεΐνη), ενώ συσχετίστηκε με τη μείωση δεικτών οξειδωτικού στρες (ισοπροστάνη-8). Παρατηρήθηκε μέτρια ελάττωση της συστολικής και διαστολικής πίεσης, μείωση της ινσουλίνης νηστείας, της αντίστασης στην ινσουλίνη, και της HbA1c σε υγιείς παχύσαρκους και προ-διαβητικούς συμμετέχοντες και καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (ΔΤ2). Οι τρεις υπό εξέταση μορφές ΔΝ μπορούν να βελτιώσουν την καρδιομεταβολική υγεία, μειώνοντας την αρτηριακή πίεση, την αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό στρες, ενώ παραμένει αβέβαιη η ικανότητά τους να ελαττώσουν τα λιπίδια πλάσματος και τους δείκτες φλεγμονής.

Εικόνα 4.3.1 Η επίδραση διαφόρων μορφών ΔΝ στους παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου



Πηγή: Crupi et al, 2020

**PF:** Επαναλαμβανόμενες περιόδους παρατεταμένης νηστείας, **FMD:** Δίαιτα που μιμείται τη νηστεία, **IF:** ΔΝ, **ADF:** Νηστεία εναλλασσόμενης ημέρας, **BP:** Αρτηριακή πίεση, **WC:** Περιφέρεια μέσης

Σε συμφωνία με τα ανωτέρω, κατά τη σύγκριση διαφόρων μορφών ΔΝ (NEH, 5:2, ΣΧΠ) και ΔΜΝ στο πλαίσιο πρόσφατης βιβλιογραφικής ανασκόπησης με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασής τους στη μείωση των παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου, επιβεβαιώθηκε η δυνητική τους χρήση ως προληπτικό και ενδεχομένως θεραπευτικό μέτρο έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων (53). Οι παρατηρηθείσες εκβάσεις ήταν στατιστικά σημαντικές, και συχνά ανεξάρτητες της απώλειας βάρους, αλλά απουσιάζουν μελέτες για τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις αυτών των διαιτητικών παρεμβάσεων. Η παχυσαρκία και ο διαβήτης αποτελούν τους πιο κοινούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νόσων, κατά συνέπεια, διατροφικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στην απώλεια βάρους και στην αποτροπή αύξησης του βάρους έχουν μείζονα αντίκτυπο στην επίπτωση ή/ και την βαρύτητά τους, καθώς οι

φαρμακολογικές και συμβατικές διαιτητικές παρεμβάσεις είχαν μέχρι σήμερα περιορισμένη αποτελεσματικότητα και χαμηλή προσκόλληση (53). Η ΣΧΠ οδηγεί συχνά σε θερμιδικό περιορισμό και απώλεια βάρους, και παράλληλα φαίνεται ότι κάποια από τα συνδεδεμένα με αυτήν οφέλη είναι ανεξάρτητα του θερμιδικού περιορισμού και της απώλειας βάρους. Παρ' ότι υποστηρίζεται ότι συγχρονίζει την πρόσληψη φαγητού με τον κερκάρδιο ρυθμό, μεγιστοποιώντας τη βέλτιστη χρήση και αποθήκευση των θρεπτικών συστατικών κι ελαχιστοποιώντας τα δυνητικά βλαβερά υποπροϊόντα των βιοχημικών αντιδράσεων, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές κατά την κατανάλωση των γευμάτων τη νύχτα (αντίστροφη ΣΧΠ), υποδεικνύοντας ότι και μόνο η αλλαγή του χρόνου σίτισης και αποχής από την τροφή είναι αρκετή για την αποκόμιση οφελών. Φαίνεται ότι η ΣΧΠ είναι ασφαλής, εφικτή και ευνοϊκή εναλλακτική διαιτητική προσέγγιση για νέους και μεγαλύτερης ηλικίας ανθρώπους, υγιείς και σε κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων. Ωστόσο, η αποχή από την τροφή για περισσότερες από 14 ώρες μπορεί να συνδεθεί με χολολιθίαση και μείωση του προσδόκιμου ζωής όταν περιλαμβάνει παράλειψη του προγεύματος. Ανεξάρτητα από το αρχικό βάρος και τον αρχικό ΔΜΣ, κατά την εφαρμογή του σχήματος 5:2 και NEH προκαλείται μείωση του σωματικού βάρους και λίπους κατόπιν 2-24 εβδομάδων με ταυτόχρονη βελτίωση της γλυκαιμίας, της ινσουλιναιμίας και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, με τις αλλαγές αυτές να είναι ανεξάρτητες της απώλειας βάρους. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι η NEH μπορεί να αντιστρέψει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με ΔΤ2 και ότι αντίκειται στη χαμηλής έντασης συστηματική φλεγμονή, η οποία αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών νόσων, προκαλώντας μείωση των λεμφοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών δολοφόνων (NK). Παράλληλα, διαπιστώθηκε μείωση της άλιπης μάζας σώματος (ΑΜΣ), με ενδεχόμενες δυσμενείς συνέπειες για την ομοιόσταση της γλυκόζης σε μακροχρόνια βάση, ιδιαίτερα σε ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας. Η περιοδική εφαρμογή ΔΝ φαίνεται να αποτελεί μία ασφαλή και ωφέλιμη διατροφική παρέμβαση που μειώνει αποτελεσματικά τους δείκτες καρδιαγγειακών παθήσεων και νόσων που συνδέονται με τη γήρανση. Επισημαίνεται ότι οι μετρήσεις έγιναν 5-7 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης, και οι τιμές των παραμέτρων που αξιολογήθηκαν διατηρήθηκαν στα βελτιωμένα επίπεδα για μερικούς μήνες, υποδεικνύοντας τη μακροχρόνια επίδραση της διαιτητικής προσέγγισης (53).

Έμμεσες συγκρίσεις ξεχωριστών, επιμέρους κλινικών δοκιμών δείχνουν ότι η νηστεία εναλλασσόμενης ημέρας (NEA) μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη βελτίωση της

σύστασης του σώματος, της κατανομής του λίπους και/ ή του προφίλ αδιποκινών σε σύγκριση με τον ημερήσιο θερμιδικό περιορισμό (ΗΘΠ), μολονότι αμφότερες οι διαιτητικές προσεγγίσεις μειώνουν το ίδιο αποτελεσματικά το σωματικό βάρος. Φαίνεται ότι η ΝΕΑ τείνει να κινητοποιεί περισσότερο το σπλαχνικό λίπος και να διατηρεί την άλιπη μάζα, ίσως επειδή ο έντονος ΘΠ θα μπορούσε να ενεργοποιεί έναν λιπολυτικό μηχανισμό (λιπολυτική απάντηση) που είναι ισχυρότερος για τα σπλαχνικά λιποκύτταρα (54). Σύμφωνα με τα ευρήματα προγενέστερης μετα-ανάλυσης, το ποσοστό μεταβολής της αναλογίας VAT:SAT συσχετίζεται θετικά με τον βαθμό (την ένταση) του ενεργειακού περιορισμού, ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους, κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας / αγωγής (29). Επίσης, σε άλλη συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε μία απώλεια περίπου 25% άλιπης μάζας κατά τον ΗΘΠ και μόνο 10% με τη ΝΕΑ ή δίαιτα παρόμοιου σχήματος, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η ΝΕΑ διαθέτει μεγαλύτερη δυνατότητα διαμόρφωσης των λιπογενών ορμονών του αίματος συγκριτικά με τον ΗΘΠ (29). Το προφίλ των αδιποκινών μεταβάλλεται τόσο από την απώλεια βάρους, όσο και *per se*, από τον ενεργειακό περιορισμό. Τα επίπεδα λιπογενών ορμονών που παράγονται από τα λιποκύτταρα (πλην της αδιπονεκτίνης) τείνουν να ελαττώνονται μετά από έναν ενεργειακό περιορισμό ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους, ενώ οι αδιποκίνες αγγειακής προέλευσης τείνουν να αυξάνονται ή παραμένουν σταθερές. Η ΝΕΑ και ο ΣΕΠ αναμένεται να επηρεάζουν διαφορετικά τα επίπεδα των διαφόρων αδιποκινών στην κυκλοφορία, οι οποίες επίσης επηρεάζονται άμεσα και από τον ενεργειακό περιορισμό. Επιπλέον, εάν η ΝΕΑ μειώνει περισσότερο το σπλαχνικό λίπος, θα ήταν αναμενόμενη η αντίστοιχη, παράλληλη επίδρασή της στο προφίλ των αδιποκινών. Ωστόσο, σύμφωνα με άλλη, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (ομάδα ΝΕΑ, ομάδα ΣΕΠ και μία ομάδα χωρίς παρέμβαση), και αντίθετα με την αρχική υπόθεση, και οι δύο διαιτητικές προσεγγίσεις αυξάνουν όμοια την αναλογία άλιπης μάζας προς τη συνολική, και μειώνουν τη λεπτίνη στο αίμα, χωρίς να επηρεάζουν την αναλογία VAT:SAT ή άλλων λιπογενών ορμονών. Τα αποτελέσματα ήταν ασαφή ή αντικρουόμενα για την ρεξιστίνη, ενώ αναφορικά με τον ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα 1 (IGF-1 ή σωματομεδίνη C), οι συμμετέχοντες σε καμία από τις δύο ομάδες παρέμβασης δεν μείωσαν την προσλαμβανόμενη πρωτεΐνη σε ποσοστό ικανό να επηρεάσει αυτή την ορμόνη. Σημειώθηκε μεγαλύτερη μείωση της γλυκόζης νηστείας κατά τη ΔΝ, μολονότι στατιστικά μη σημαντική. Με εργαστηριακά εργαλεία, όπως το Ομοιοστατικό Μοντέλο Εκτίμησης της Αντοχής στην Ινσουλίνη

(HOMA-IR) (έδειξε μείωση βαθμολογίας) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με τη ΔΝ, παρά την όμοια απώλεια βάρους, σύσταση του σώματος, και κατανομή λίπους στις δύο ομάδες (29). Αντίθετα, σύμφωνα με τα ευρήματα μίας μελέτης παρατήρησης, κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού, παρατηρήθηκε αύξηση τόσο της ινσουλίνης, όσο και του δείκτη HOMA-IR. Ωστόσο, διαπιστώθηκε επίσης ταυτόχρονη μεταβολή του μοτίβου ύπνου και διακοπή του κερκάδιου ρυθμού της κορτιζόλης, τα οποία αποτελούν τυπική εικόνα συνθηκών που συνδέονται με χρόνια στρες και αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών(16). Οι παρατηρούμενες μεταβολές θα μπορούσαν να αυξήσουν τον βασικό μεταβολισμό. Αυτή η μεταβολική αλλαγή, συνδυαζόμενη με τις επιπρόσθετες της νηστείας απαιτήσεις του Ραμαζανιού,, οι οποίες περιλαμβάνουν τη νυκτερινή προσευχή και τη μελέτη του Κορανίου που θα μπορούσαν να αυξήσουν την ενεργειακή δαπάνη των πιστών, μπορεί να αιτιολογήσει την παρατηρούμενη απώλεια βάρους δίχως μείωση της ενεργειακής πρόσληψης. Σημειώνεται ότι διαπιστώθηκε μεγαλύτερη απώλεια βάρους στους άνδρες, με το λίπος να συνεισφέρει περισσότερο σε αυτή και ασήμαντη ελάττωση της μυϊκής μάζας. Κατά το Ραμαζάνι ο μεταβολισμός τροποποιείται / μεταπίπτει από γλυκογονολυτικό σε λιπολυτικό. Το φαινόμενο είναι όμως προσωρινό, αφού με το τέλος της τροποποιημένης σίτισης παρατηρήθηκε επανάκτηση του σωματικού βάρους σε διάστημα 4-5 εβδομάδων (16). Ο κύριος στόχος της ΔΝ είναι να δημιουργήσει ένα συνολικό αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο που θα έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια βάρους. Κατά την αποχή από τη λήψη τροφής μειώνονται και παραμένουν χαμηλά τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και η γλυκογονόλυση, ενώ αυξάνεται η λιπόλυση, η κετογένεση και η γλυκονεογένεση (55). Αυτή η διαδικασία επίσης προκαλεί μέτρια αύξηση της πρωτεόλυσης και της πρωτεϊνικής οξειδωσης (56). Κατά τη ΔΝ μειώνεται η έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί τον μηχανιστικό στόχο των θηλαστικών στη Ραπαμυκίνη στον μυϊκό ιστό (mTOR), ο οποίος ρυθμίζει / διαμορφώνει τη διατροφική σηματοδότηση, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της πρωτεϊνοσύνθεσης και την αύξηση της έκφρασης της παλμιτύλο-τρανσφεράσης της καρνιτίνης I (CPT-1) και της οξειδωσης των λιπιδίων στον μυϊκό ιστό. Αυτή η προκαλούμενη μεταβολική αλλαγή οδηγεί σε απώλεια βάρους και μπορεί να αυξήσει την ηπατική παραγωγή απολιποπρωτεΐνης Α και να μειώσει εκείνη της απολιποπρωτεΐνης Β, με αποτέλεσμα αντίστοιχα την αύξηση της HDL και τη μείωση της LDL, της πολύ χαμηλής

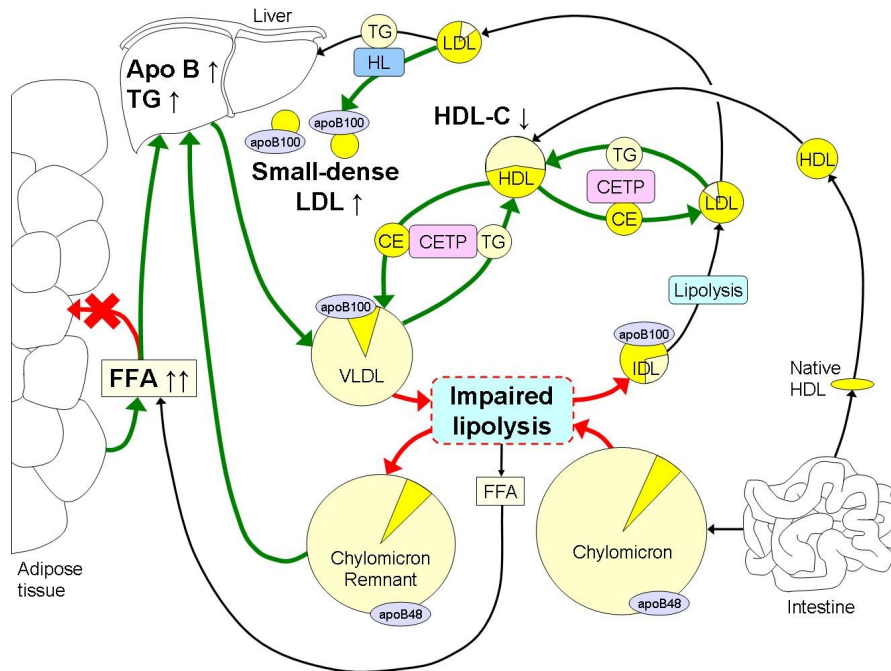
πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDL), και των μικρών πυκνών μορίων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (sdLDL) (49).

Η αντιμετώπιση του καρδιομεταβολικού κινδύνου πραγματοποιείται μέχρι σήμερα με φαρμακολογικές ή/ και διαιτητικές παρεμβάσεις που παρουσιάζουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα και χαμηλά επίπεδα συμμόρφωσης. Η ΔΝ φαίνεται να αποτελεί μία ασφαλή διαιτητική επιλογή που επιτυγχάνει κλινικά σημαντική απώλεια βάρους και ελάττωση του καρδιομεταβολικού κινδύνου, καθώς παρατηρείται μείωση της αρτηριακής πίεσης και του οξειδωτικού στρες, βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και του λιπιδαιμικού προφίλ (57), (55), η οποία μπορεί να εφαρμοστεί εναλλακτικά ή συμπληρωματικά των συμβατικών προσεγγίσεων. Τα αποκομιζόμενα οφέλη από την εφαρμογή της ΔΝ μπορούν ακόμη και να αποσυνδεθούν από την απώλεια βάρους (53) και να διαδραματίσουν καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη, αλλά και τη θεραπεία καρδιαγγειακών παθήσεων και του μεταβολικού συνδρόμου.

#### **4.4 Βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ**

Η παθοφυσιολογία της τυπικής δυσλιπιδαιμίας που παρατηρείται στις περιπτώσεις παχυσαρκίας είναι πολυπαραγοντική, αλλά ο ρόλος της ενεργειακής υπερκατανάλωσης είναι καθοριστικός. Σύμφωνα με τα ευρήματα μελέτης βιβλιογραφικής ανασκόπησης, κατά τη σύγκριση των περιόδων πριν και μετά τη ΔΝ, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 1-14mg/dl των επιπέδων HDL, και μείωση κατά 1-47mg/dl των επιπέδων LDL, 5-88mg/dl της TC και 3-64 mg/dl των TG (17). Επισημαίνεται πως η πλειονότητα των μελετών παρατήρησης που περιλήφθηκαν βασίζονται στο Ραμαζάνι, επιδεικνύοντας αναμφίβολα πολλούς περιορισμούς, όπως το σφάλμα ανάκλησης στην κατανάλωση τροφής (θερμίδες ή και τροφές που καταναλώθηκαν).

Εικόνα 4.4.1 Η δυσλιπιδαιμία ως συνέπεια της παχυσαρκίας



Πηγή: Klop et al, 2013 (58)

Chylomicron Remnant: Υπολείματα χυλομικρών, LPL: Λιπάση λιποπρωτεϊνών, CE: Εστέρες χοληστερόλης, CETP: Πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης

Η αύξηση του TNF-α και αρκετών προφλεγμονωδών κυτταροκινών έχουν συνδυαστεί με επιδείνωση του λιπιδαιμικού προφίλ. Είναι επίσης γνωστό πως το ενδογενές αντιοξειδωτικό σύστημα είναι ουσιώδες για τον καθορισμό του προφίλ λιπιδίων λόγω της επιρροής του στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών (59). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της περιεκτικότητας των ερυθρών αιμοκυττάρων σε γλουταθειώνη, υπεροξειδάση και καταλάση της γλουταθειώνης μετά το Ραμαζάνι. Η ΔN μπορεί να αυξήσει την ηπατική παραγωγή της απολιποπρωτεϊνης A (apo-A) και να μειώσει εκείνη της απολιποπρωτεϊνης B. Αυτό έχει ως συνέπεια από τη μία την αύξηση και της HDL- χοληστερόλης, αφού η apo-A αποτελεί πρόδρομη ένωσή της, ενώ παράλληλα έχει παρατηρηθεί ότι η μείωση της παραγωγής της apo-B έχει ως επακόλουθο τη μείωση των επιπέδων ορού των VLDL, LDL και sdLDL. Επίσης, η αύξηση της ενεργοποίησης του υποδοχέα που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPARα) ευθύνεται για την αύξηση των επιπέδων ορού της HDL-χοληστερόλης. Επιπλέον, διαπιστώθηκε αύξηση της διαμέτρου όλων των υποτύπων

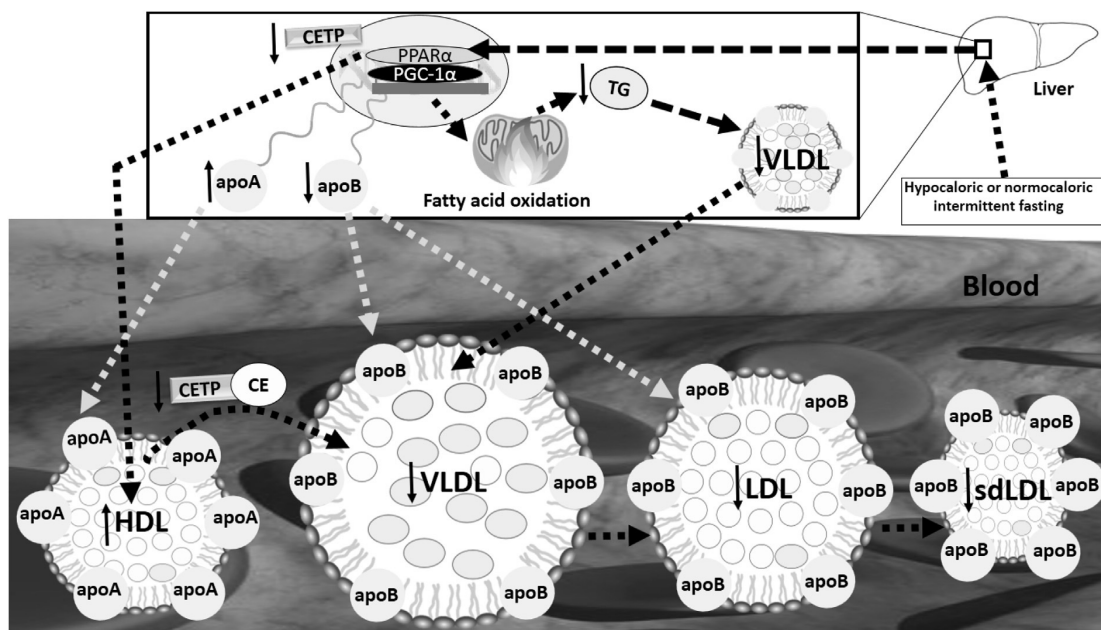


της LDL, με ευεργετικές συνέπειες στην ακεραιότητα του καρδιαγγειακού συστήματος, αφού όσο μικρότερο είναι το σωματίδιο της χοληστερόλης, τόσο πιο εύκολα διαπερνά το αρτηριακό τοίχωμα.

Οι μηχανισμοί που δικαιολογούν τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ μέσω της ΔΝ δεν αποτελούν έκπληξη. Πιθανότατα ο μηχανισμός βελτίωσης των επιπέδων απολιποπρωτεϊνών, χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων ορού είναι παρόμοιος με εκείνον που λαμβάνει χώρα και κατά την απώλεια μάζας λίπους. Επιπλέον, η ποιότητα της διατροφής, αλλά και η εφαρμογή υποθερμιδικής ή κανονικής θερμοδικής αξίας ΔΝ επηρεάζουν σε διαφορετικό βαθμό τη βελτίωση των λιποπρωτεϊνών λόγω της μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας της οξείδωσης του λίπους και της ρύθμισης των απολιποπρωτεϊνών. Στο ήπαρ, η οξείδωση των λιπαρών οξέων αυξάνεται μέσω της υψηλότερης έκφρασης του υποδοχέα που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPARα) και του συνεργαζόμενου παράγοντα που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PGC-1α) κατά τη διάρκεια της ΔΝ. Αυτό οδηγεί στη μείωση της συσσώρευσης τριγλυκεριδίων εντός των ηπατοκυττάρων και της παραγωγής πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDL). Με χαμηλά επίπεδα ορού των δύο αυτών παραγόντων, διατηρούνται χαμηλά και τα επίπεδα της apo-B που συμβάλει στη σύνθεση της VLDL. Με τη μείωση των παραγόντων που εμπλέκονται στη σύνθεση της VLDL συνεπακόλουθα μειώνονται και οι LDL και sdLDL. Παράλληλα, μειώνονται περαιτέρω και τα επίπεδα ορού της apo-B, αφού αποτελεί δομικό συστατικό των LDL, VLDL, sdLDL.

Η ΔΝ μπορεί να μειώσει την έκφραση του μεταφορέα του εστέρα της χοληστερόλης (CETP), όταν συνδυάζεται με απώλεια λίπους. Πρόκειται για μία πρωτεΐνη που ευθύνεται για τη μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από την HDL στην LDL, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα της πρώτης και αυξάνοντας εκείνα της δεύτερης. Ως εκ τούτου, η μείωση του CETP μέσω της ΔΝ μπορεί να είναι ακόμη μία αιτία αύξησης της HDL.

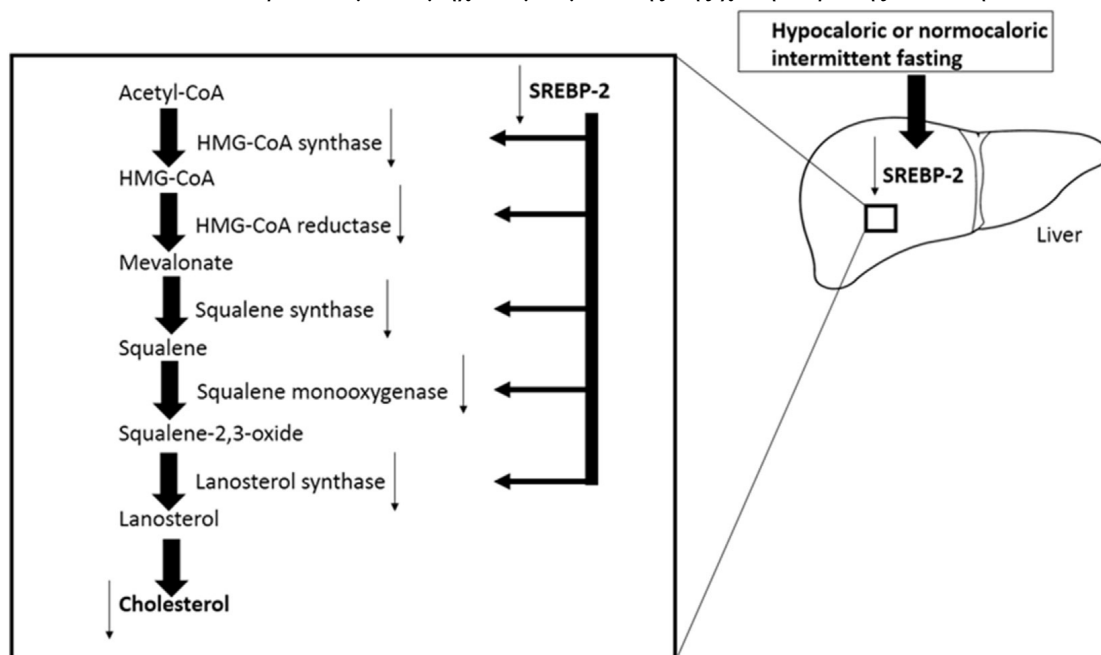
Εικόνα 4.4.2 Προτεινόμενοι μηχανισμοί αύξησης της HDL και της μείωσης των λιποπρωτεϊνών κατά τη ΔΝ



Πηγή: Santos et al, 2018

Σχετικά με τη βελτίωση των επιπέδων της χοληστερόλης ορού κατά τη ΔΝ, ο πιθανός μηχανισμός δράσης περιλαμβάνει μεταβολές της ενζυματικής δραστηριότητας. Η νηστεία μειώνει την έκφραση του ισόμορφου-2 της πρωτεΐνης δέσμησης ρυθμιστικού στοιχείου στερόλης (SREPB-2), ελαττώνοντας με αυτό τον τρόπο τη δράση αρκετών ενζύμων που εμπλέκονται στη σύνθεση της χοληστερόλης. Αρχικά παρατηρείται τροποποίηση της έκφρασης των γονιδίων που κωδικοποιούν τη σύνθεση του PPARα και του PGC-1α, η οποία οδηγεί σε αύξηση της apo-A και μείωση της apo-B. Η ενισχυμένη οξείδωση των λιπαρών οξέων μειώνει τα ηπατικά τριγλυκερίδια προκαλώντας έτσι τη μείωση της παραγωγής της VLDL και των επιπέδων των LDL, VLDL, sdLDL. του ορού. Η αύξηση της HDL οφείλεται στην αύξηση της apo-A. Αποτέλεσμα των μειωμένων επιπέδων LDL, VLDL, sdLDL είναι η απώλεια αντίστοιχης ποσότητας της μεταφερόμενης από αυτές χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, που τελικά σημαίνει χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων ορού κατά τη ΔΝ (17).

Εικόνα 4.4.3 Προτεινόμενοι μηχανισμοί μείωσης της χοληστερόλης κατά τη ΔΝ



Πηγή: Santos et al, 2018

Κατά τη σύγκριση του μεταβολισμού των λιπών μετά από όμοια απώλεια βάρους σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς που ακολούθησαν ΔΝ ή ΣΕΠ σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση της τριακυλογλυκερόλης (TAG) στην πειραματική ομάδα (σε ΔΝ) (9). Βάσει παλαιότερων μελετών έχει βρεθεί ότι ακόμη και μετά από μία ημέρα με μεγαλύτερη του 70% μείωση της προσλαμβάνουσας ενέργειας, τα επίπεδα της TAG μειώνονται κατά 60%. Σύμφωνα με τα πρόσφατα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης επιτυγχάνεται μείωση των επιπέδων της TAG κατά 40% μετά την επίτευξη απώλειας βάρους της τάξης του 5%. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι σημαντική, καθώς υψηλές τιμές μεταγευματικής TAG συσχετίζονται με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο (60). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι υψηλές τιμές TAG αποτελούν αξιόπιστο δείκτη πρόβλεψης εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, και έχουν συσχετιστεί θετικά με δείκτες προόδου της αθηρωματικής σκλήρυνσης (61). Οι υποκείμενοι μηχανισμοί αυτών των συσχετισμών περιλαμβάνουν την άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των υπολειμμάτων της πλούσιας σε TAG λιποπρωτεΐνης (TRL) με το αρτηριακό τοίχωμα, αλλά και την έμμεση επίδραση στη μεταβολή του μεγέθους των σωματιδίων της LDL. Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον

επιμερισμό των διαφόρων ηπατικών λιπαρών οξέων, η οποία θα μπορούσε σε διαφορετική περίπτωση να εξηγήσει τα παραπάνω ευρήματα. Επίσης, υπήρξε όμοια μείωση της περιφέρειας μέσης, η οποία με την ελάττωση του ενδο-ηπατοκυτταρικού και του σπλαχνικού λίπους θα μπορούσε να προκαλέσει μία αύξηση της μεταγευματικής λιπαιμίας. Παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ότι εντός της (πειραματικής) ομάδας σε ΔΝ παρατηρήθηκε μία συνολική αύξηση της οξειδωσης των λιπών σε όλο το σώμα με τη ΔΝ, αλλά όχι σε εκείνη του συνεχούς ενεργειακού περιορισμού, μολονότι συνολικά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Παρ' όλα αυτά, ίσως δεν θα ήταν παράλογη η υπόθεση ότι οι επαναλαμβανόμενες περίοδοι ουσιαστικής θερμιδικής μείωσης κατά τη διάρκεια της ΔΝ θα μπορούσαν να έχουν ευνοήσει την ενεργοποίηση (μεταβολικών / βιοχημικών) μονοπατιών που συνδέονται με τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και τη χρησιμοποίησή τους από τους σκελετικούς μύες ή/ και τον λιπώδη ιστό και τα οποία εκδηλώνονται ως αλλαγές του οξειδωτικού ρυθμού βάσης και της μεταγευματικής λιπαιμίας (9).

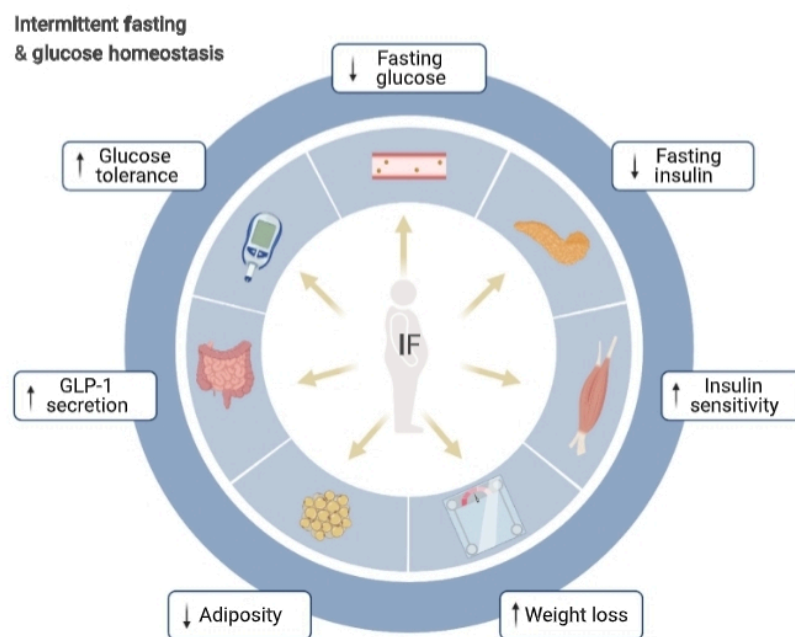
Φαίνεται ότι η υποθερμιδική ή φυσιολογικού θερμιδικού επιπέδου ΔΝ μπορεί να αποτελέσει μία διαιτητική μέθοδος που στοχεύει στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ υγιών, παχύσαρκων και δυσλιπιδαιμικών ανδρών και γυναικών μέσω της μείωσης της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της αύξησης της HDL-χοληστερόλης, η οποία μπορεί να επιτευχθεί με ή χωρίς αλλαγές του σωματικού βάρους. Μέχρι σήμερα, για την εκτίμηση των μεταγευματικών επιπέδων της TAG μετρώνται οι απόλυτες διαφορές και όχι το σχήμα της καμπύλης μεταβολής της (δηλαδή ο ρυθμός αύξησης της TRL και η ακόλουθη μείωσή της), ούτε η προέλευση ή ο τρόπος αποδόμησής της, χωρίς έτσι να είναι δυνατή η εκτίμηση της συμβολής αυτών των παραμέτρων. Οι παραπάνω διαπιστώσεις αιτιολογούν επαρκώς την ανάγκη περαιτέρω, λεπτομερούς διερεύνησης της καμπύλης μεταβολής του μεταβολισμού της TAG με στοχευμένη μεθοδολογία.

#### **4.5 Αποδοτικότερη ομοιόσταση της γλυκόζης**

Η παχυσαρκία έχει λάβει επιδημικές διαστάσεις σε παγκόσμια κλίμακα λόγω της διαθεσιμότητας πληθώρας μη υγιεινών τροφίμων και του περιορισμού της φυσικής δραστηριότητας και άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων. Υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΔΤ2. Εκτιμάται ότι το 2018 1,6 εκατομμύρια άνθρωποι ήταν διαγνωσμένοι ως διαβητικοί, με τον ΔΤ2 να αφορά το

90-95% των περιστατικών (62). Ο ΔΤ2 ορίζεται ως η προοδευτική μείωση της έκκρισης ινσουλίνης ή της επαρκούς έκκρισης ινσουλίνης στο πλαίσιο ενός περιβάλλοντος αντίστασης σε αυτή (63). Η κεντρική παχυσαρκία και ο υψηλός ΔΜΣ θεωρούνται από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβήτη ενώ επί του παρόντος, άνω του 90% των διαβητικών (τύπου 2) ταξινομούνται ως υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (64). Δεδομένης της σαφούς βελτίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης, ακόμη και με μέτρια απώλεια βάρους, πληθώρα μελετών έχουν διερευνήσει την ύπαρξη ενδεχόμενων συγκριτικών πλεονεκτημάτων μεταξύ των διαφόρων σχημάτων ΔΝ έναντι του συνεχούς θερμιδικού περιορισμού. Μεταξύ των δύο διαιτητικών προσεγγίσεων διαπιστώνεται μηδενική αλλαγή της γλυκαιμίας νηστείας ή μικρή μείωσή της μετά από ΔΝ, η οποία συνδυαζόμενη με την παρατηρούμενη μείωση της ινσουλίνης νηστείας, υποδηλώνει ότι η ΔΝ μπορεί να αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη (21), (65), (47), (48), (29), (49), (66).

Εκόνα 4.5.1



Πηγή: Ealey KN et al, 2021

Η υπερφαγία και η ανεπαρκής σωματική δραστηριότητα αποτελούν τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην παχυσαρκία. Η ύπαρξη πλεονάσματος ενεργειακής πρόσληψης αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, αυξάνοντας το οξειδωτικό στρες των λιποκυττάρων, των σκελετικών μυών, των παγκρεατικών β-κυττάρων και των ηπατοκυττάρων. Αυτό μεταβάλλει τη

μεταγωγή του σήματος των υποδοχέων ινσουλίνης και μειώνει την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα (67). Αν ο οργανισμός αδυνατεί να χρησιμοποιήσει τη γλυκόζη που προέρχεται από τη δράση της ινσουλίνης, αυξάνεται η γλυκογονόλυση και η λιπόλυση, οι οποίες με τη σειρά τους αντενεργούν / αντικρούουν την επίδραση της ινσουλίνης. Τα λιποκύτταρα έχουν περιορισμένη ικανότητα αποθήκευσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων του πλάσματος, το οποίο έχει ως συνέπεια την εκτοπική εναπόθεση λίπους στο ήπαρ, τους σκελετικούς ή/ και τους καρδιακούς μύες, συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη αντοχής των ιστών αυτών στην ινσουλίνη. Με την προοδευτική εξέλιξη του διαβήτη, η λιποτοξικότητα και το οξειδωτικό στρες περιορίζουν την εκκριτική λειτουργία των παγκρεατικών νησίδων και προάγουν την απόπτωση των β-κυττάρων οδηγώντας σε ινσουλινική ανεπάρκεια και τη συνεπαγόμενη υπεργλυκαιμία (68). Η απώλεια βάρους αποτελεί συνιστώσα - κλειδί για την αντιστροφή αυτών των μεταβολικών συνεπειών. Διαιτητικές παρεμβάσεις σχεδιασμένες για την επίτευξη και την ακόλουθη διατήρηση απώλειας του σωματικού βάρους κατά 5% μπορούν να βελτιώσουν τη ρύθμιση της γλυκαιμίας και να μειώσουν την ανάγκη αντιδιαβητικών φαρμάκων. Σύμφωνα με τα Πρότυπα Ιατρικής Φροντίδας σε Διαβητικούς για Παρόχους Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, συστήνεται ότι οι παρεμβάσεις διαχείρισης βάρους θα πρέπει να χαρακτηρίζονται από συνέπεια (16 συνεδρίες σε διάστημα 6 μηνών) και να εστιάζουν σε διαιτητικές αλλαγές, αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και σε συμπεριφορικές στρατηγικές με στόχο την επίτευξη ενός ημερήσιου ενεργειακού ελλείμματος της τάξης των 500 – 750 kcal (63).

Σύμφωνα με τα ευρήματα μίας συστηματικής ανασκόπησης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τη διερεύνηση της επίδρασης της ΔΝ στη ρύθμιση της γλυκαιμίας και στη σύσταση σώματος σε παχύσαρκους ή ασθενείς με ΔΤ2, όλα τα σιτηρέσια ΔΝ παρείχαν ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία για την ικανότητα αυτού του τύπου διατροφής να βελτιώσει τις προαναφερθείσες παραμέτρους εντός διαστήματος 12-14 εβδομάδων, αλλά δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ΔΝ και ΣΕΠ αναφορικά με τον βαθμό μείωσης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και τη σύσταση του σώματος. Συμπληρωματικές αναλύσεις που έγιναν 12-18 μήνες μετά την ολοκλήρωση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών δεν έδωσαν ενθαρρυντικά στοιχεία για τη συνέχιση της απώλειας βάρους ούτε για την βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (69). Η ΔΝ φαίνεται να αποτελεί μία βιώσιμη, εναλλακτική δίαιτα για τη βελτίωση της HbA1c και της σύστασης του σώματος. Ωστόσο, δεν

φαίνεται να είναι ανώτερη του ΣΕΠ. Αυτό ενδεχομένως οφείλεται στο ότι αμφότερα τα διατροφικά σχήματα παρείχαν έναν συνολικό θερμιδικό περιορισμό που συνέβαλε στη μείωση του βάρους και στην αναμενόμενη μείωση της HbA1c. Σε μία μελέτη παρατηρήθηκε ότι η μείωση του βάρους κατά 6,5% συσχετίζεται με τη μείωση της HbA1c κατά 1% (70), το οποίο επιβεβαιώνει πως μία απώλεια ίση ή μεγαλύτερη του 5% βελτιώνει τις διαβητικές παραμέτρους (71), (72). Μολονότι η μείωση της HbA1c κατά 1% μπορεί να μην φαίνεται ουσιαστική, μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης μικροαγγειακών επιπλοκών κατά 40% (62). Συμπληρωματικές εξετάσεις 12-18 μήνες μετά την ολοκλήρωση των διαφόρων σχημάτων νηστείας, δεν έδειξαν βελτίωση των επιπέδων HbA1c. Αυτό μπορεί να υποδεικνύει ότι δίχως συνεχιζόμενη παρέμβαση και διαιτητική υποστήριξη, η αύξηση της HbA1c και η ανάκτηση βάρους είναι ανεξάρτητες του είδους διατροφικής προσέγγισης (ΔΝ ή ΣΕΠ). Μολονότι η HbA1c αποτελεί έναν καλό δείκτη της μέσης τιμής της γλυκόζης στο αίμα κατά τους προγενέστερους 2-3 μήνες, δεν λαμβάνει υπόψη τη γλυκαιμική μεταβλητότητα των ασθενών κατά τη διάρκεια της ημέρας, η οποία φαίνεται πως αποτελεί ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη επιπλοκών. Στη μελέτη στην οποία οι ασθενείς διενεργούσαν μετρήσεις αυτοπαρακολούθησης των επιπέδων σακχάρου στο αίμα καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας, διαπιστώθηκαν περίοδοι υπογλυκαιμίας, και οι ερευνητές χρειάστηκε να προσαρμόσουν το πρωτόκολλο της φαρμακευτικής αγωγής. Μόνο οι ασθενείς της ομάδας ΔΝ χρειάστηκε να ελαττώσουν την ποσότητα του υπογλυκαιμικού παράγοντα που χορηγείται από το στόμα κατά τις ημέρες 'ελεύθερης' διατροφής ώστε να προληφθεί η υπεργλυκαιμία (73). Επίσης, σε μία μελέτη παρατήρησης, σημειώθηκε βελτίωση της γλυκόζης νηστείας και μειωμένο εύρος διακύμανσης κατά τη ΔΝ (69). Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η ίδια η αυτοπαρακολούθηση οδηγεί σε θετικές συμπεριφορικές αλλαγές, με αποτέλεσμα τον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο.

Παρατεταμένη αποχή από την τροφή κατά τη διάρκεια της νύχτας μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη λόγω των χαμηλότερων επιπέδων γλυκόζης και ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα, τα οποία προκαλούν μικρότερο οξειδωτικό στρες και αυξάνουν τη χρήση των λιπών ως πηγής ενέργειας κατά τη νηστεία (48). Επίσης, φαίνεται ότι ανεξάρτητα από την ενεργειακή πρόσληψη, η κατανάλωση του μεγαλύτερου γεύματος της ημέρας μετά τις 3μ.μ. συνδέεται με μικρότερη απώλεια βάρους και χαμηλότερα επίπεδα ευαισθησίας στη ινσουλίνη σε σχέση με τη λήψη του πριν τις 3μ.μ. (74). Αυτές οι παρατηρήσεις υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η

πρόσληψη τροφής σε σχέση με τον κερκάρδιο ρυθμό μπορεί να βελτιώσει τον ενεργειακό μεταβολισμό και τη ρύθμιση του βάρους.

Σύμφωνα με τα ευρήματα μίας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, κατά την οποία συγκρίνεται η μεταγευματική γλυκαιμία μετά από όμοια απώλεια βάρους σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς, η ινσουλιναϊκή απάντηση μετά από κάθε γεύμα παρατηρείται μειωμένη σε αμφότερες τις δίαιτες (ΔΝ και ΣΕΠ), αλλά από την παράλληλη μέτρηση των επιπέδων του C – πεπτιδίου αναδεικνύονται ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των δύο σχημάτων αναφορικά με τους υποκείμενους βιολογικούς μηχανισμούς (9). Το C – πεπτίδιο μεταβολίζεται ελάχιστα από το ήπαρ, ενώ χαρακτηρίζεται από σταθερή κατανάλωση / απορρόφηση περιφερειακά, αποτελώντας έτσι έναν πιο άμεσο δείκτη της έκκρισης ινσουλίνης από ότι τα επίπεδα της ινσουλίνης στο αίμα. Κατά τη συνεχή νηστεία, παρατηρείται μείωση της ινσουλιναϊμίας, ενώ τα μεταγευματικά επίπεδα του C – πεπτιδίου παραμένουν αναλλοίωτα, το οποίο υποδεικνύει αύξηση του ηπατικού μεταβολισμού της ινσουλίνης. Αντίθετα, κατά τη ΔΝ οι μεταγευματικές μεταβολές του C – πεπτιδίου υποδεικνύουν μειωμένη έκκριση ινσουλίνης κατά τις πρώτες 2 με 6 ώρες από το γεύμα, χωρίς όμως αυτό να αντανακλά σε διαφορετικά συνολικά επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα (9). Η εκτίμηση της βιολογικής αξίας αυτού του ευρήματος απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Αναφορικά με τους περιορισμούς της συγκεκριμένης μελέτης επισημαίνεται ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων, ότι οι μεταγευματικές μετρήσεις καταγράφηκαν μετά από ένα μόνο γεύμα και ότι οι συμμετέχοντες υποκατανάλωναν τροφή ακόμη και τις ημέρες χωρίς περιορισμό, με συνέπεια να μην επιτυγχάνεται ουδέτερο ενεργειακό ισοζύγιο.

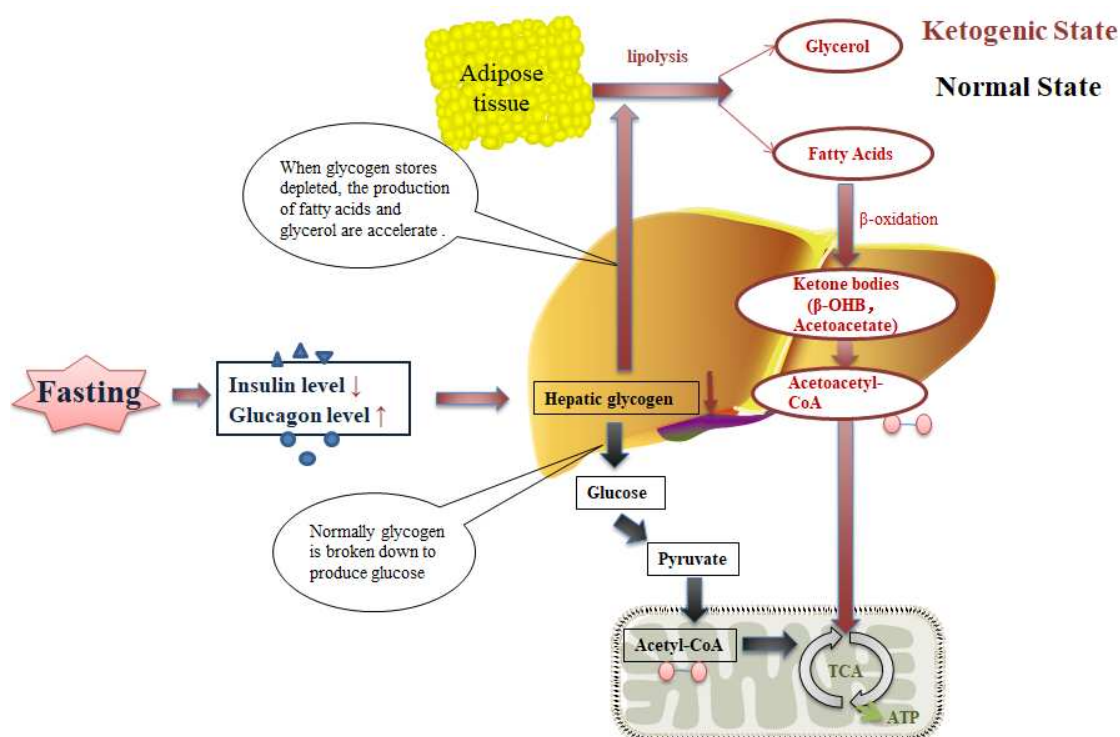
#### **4.6 Επιβράδυνση της διαδικασίας κυτταρικής γήρανσης**

Ως βιολογική γήρανση ορίζεται ‘η σταδιακή εμφάνιση λειτουργικών, δομικών και βιοχημικών αλλαγών στο κύτταρα και τα όργανα οι οποίες διαταράσσουν την ομοιόσταση του σώματος, οδηγώντας τελικά στον θάνατο’ (75). Μολονότι οι επιδράσεις της ΔΝ στην υγεία και τη μακροβιότητα δεν έχουν ακόμη πλήρως διευκρινιστεί, υπάρχουν σαφείς θετικές ενδείξεις αναφορικά με τη γήρανση (76), ενώ για τη σίτιση με χρονικό περιορισμό (ΣΧΠ) έχει αναφερθεί ότι μειώνει την επίπτωση ασθενειών που σχετίζονται με το γήρας και καθυστερεί τη γήρανση, χωρίς μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής (77).



Σε παλαιότερες μελέτες, η συνολική ενεργειακή πρόσληψη αναδείχθηκε ως καθοριστικός παράγοντας για τη μακροβιότητα, και τα αποκομιζόμενα οφέλη για την υγεία από τον θερμιδικό περιορισμό αποδόθηκαν σε μία παθητική μείωση της παραγωγής των καταστροφικών δραστικών μορφών οξυγόνου (και των συνεπακόλουθων ελεύθερων ριζών), δίχως να έχει ληφθεί υπόψη ότι στην πραγματικότητα επρόκειτο ουσιαστικά για μία επαναλαμβανόμενη, χρονικά περιορισμένη κετογονική σίτιση με διαστήματα νηστείας έως και 20 ωρών, δεδομένου ότι η ημερήσια κατανάλωση της παρεχόμενης τροφής γινόταν εντός σύντομου χρονικού διαστήματος από την παροχή της στα τρωκτικά (78). Έκτοτε, έχουν διενεργηθεί πολλές μελέτες διαφόρων σχημάτων ΔΝ σε ζώα, στα οποία έχει παρατηρηθεί η μεταβολική εναλλαγή της παραγόμενης από το ήπαρ γλυκόζης και των παραγόμενων από τα λιπώδη κύτταρα κετονών (78).

Εκόνα 4.6.1 Αλλαγή του μεταβολισμού σε κετογονικό κατά τη νηστεία



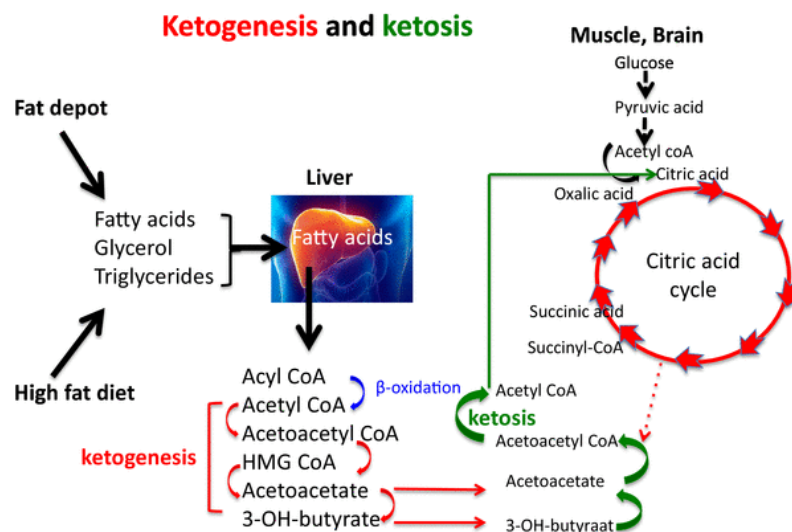
Πηγή: Zang et al, 2018 (79)

Φαίνεται ότι η ΔΝ προάγει κυτταρικές αντισταθμιστικές αντιδράσεις που έχουν αντίκτυπο τόσο στη λειτουργία διαφόρων οργάνων, αλλά και στη μεταξύ τους αλληλεπίδραση, οι οποίες έχουν διατηρηθεί κατά τη διαδικασία εξέλιξης των ειδών,

με τρόπο που οδηγεί στη βελτίωση της ρύθμισης της γλυκόζης, στην βελτίωση της αντίστασης στο στρες και στην καταστολή της φλεγμονής. Κατά τη διάρκεια της περιόδου νηστείας ενεργοποιούνται εντός των κυττάρων μεταβολικές οδοί που μεγιστοποιούν εγγενείς μηχανισμούς άμυνας έναντι του οξειδωτικού στρες και της απομάκρυνσης ή επιδιόρθωσης των μορίων που έχουν υποστεί βλάβη, ενώ κατά την περίοδο ελεύθερης σίτισης, τα κύτταρα αυξάνουν τις εξειδικευμένες διεργασίες ανάπτυξης και πλαστικότητας των ιστών (78).

Η γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα αποτελούν τις κύριες πηγές ενέργειας των κυττάρων. Μεταγευματικά, η γλυκόζη χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενέργειας η οποία αποθηκεύεται στα αδιποκύτταρα. Κατά την αποχή από την τροφή, τα τριγλυκερίδια διασπώνται σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη για την παραγωγή ενέργειας. Στο ήπαρ, τα λιπαρά οξέα μετατρέπονται σε κετονικά σώματα τα οποία αποτελούν σημαντική πηγή ενέργειας για πολλούς ιστούς.

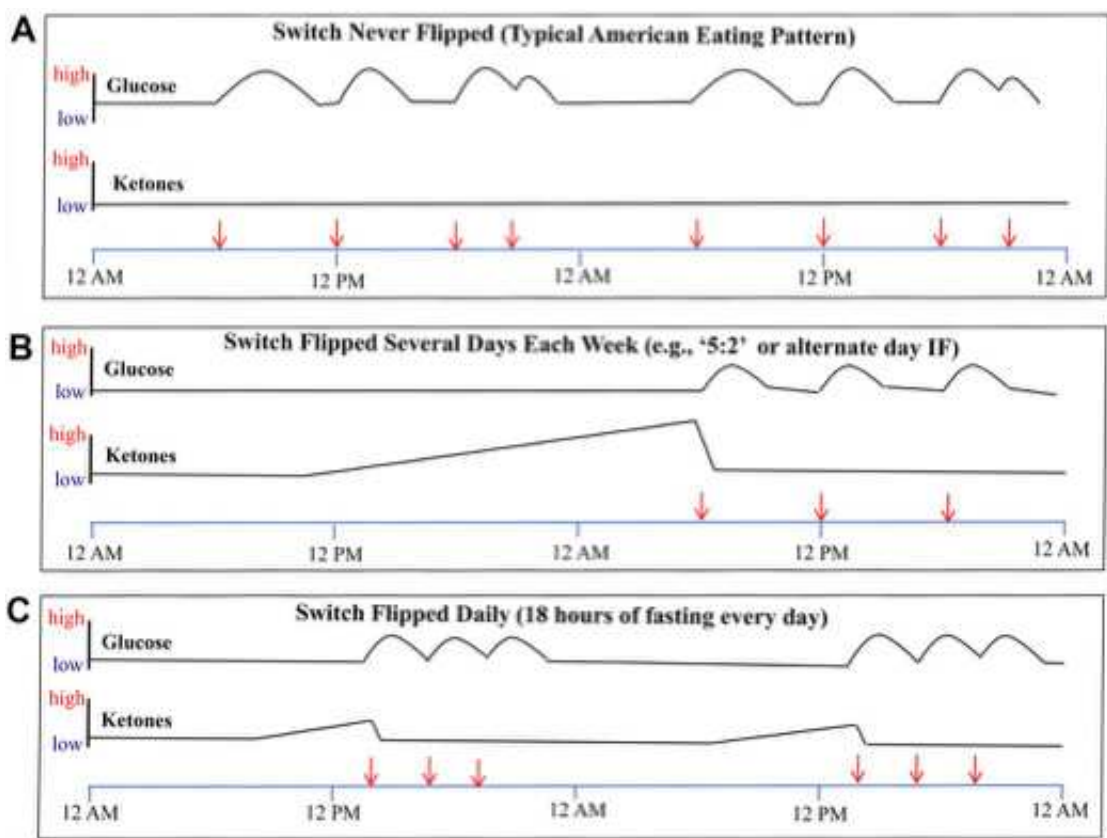
Εκόνα 4.6.2



Πηγή: Researchgate.net, 2023 (80)

Στον άνθρωπο, τα κετονικά σώματα εμφανίζονται στο πλάσμα εντός 8-12 ωρών από την έναρξη της νηστείας και συνεχίζουν να αυξάνονται μέχρι και την 24<sup>η</sup> ώρα (81). Ο χρονισμός αυτής της προσαρμοστικής αντίδρασης παρέχει ένα χρήσιμο εργαλείο για τον σχεδιασμό κατάλληλων σχημάτων ΔΝ.

Εκόνα 4.6.3 Ο χρονισμός της εναλλαγής γλυκολυτικού/ κετογονικού μεταβολισμού



Πηγή: Anton et al, 2018

**A:** Τυπικό διατροφικό σχήμα τριών γευμάτων και ενός σνακ την ημέρα, **B:** NEH ή 5:2, **C:** ΣΧΠ με οριοθέτηση 6 ωρών σίτισης και 18 ωρών νηστείας κάθε ημέρα

Η μεταβολική αλλαγή από τη χρήση της γλυκόζης ως καύσιμο στη χρήση των λιπαρών οξέων και των κετονικών σωμάτων, έχει ως συνέπεια τη μείωση της αναλογίας ανταλλαγής αερίων (παραγόμενο διοξείδιο του άνθρακα : καταναλισκόμενο οξυγόνο), υποδεικνύοντας τη μεγαλύτερη ευελιξία και αποδοτικότητα της παραγωγής ενέργειας από τις δύο αυτές πηγές (82). Τα κετονικά σώματα δεν αποτελούν μόνο καύσιμη ύλη κατά τις περιόδους νηστείας, αλλά και ισχυρά σηματοδοτικά μόρια με μείζονες επιδράσεις στη λειτουργία κυττάρων και οργάνων. Ρυθμίζουν την έκφραση και τη δράση πολλών πρωτεϊνών και άλλων μορίων για τα οποία είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την υγεία και τη διαδικασία της γήρανσης, όπως ο συνενεργοποιητής-1 του γ-υποδοχέα που ενεργοποιείται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PGC-1α), ο

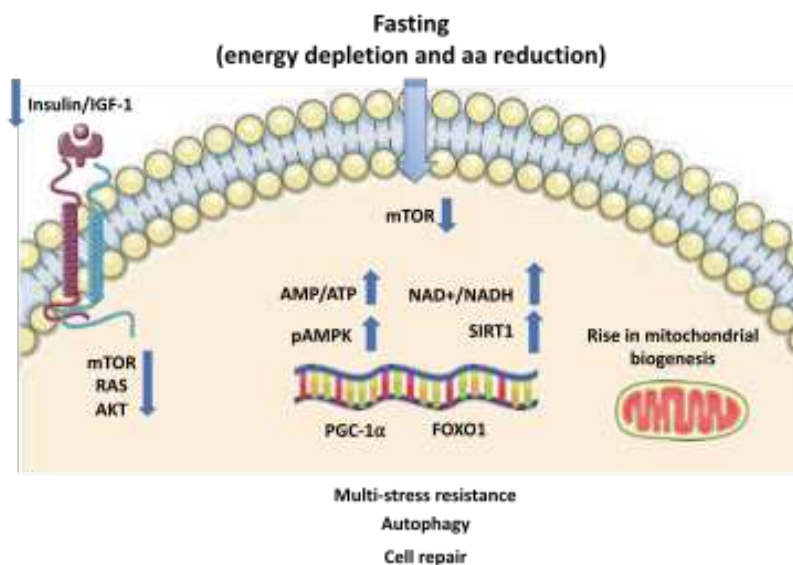
αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 21, το δινουκλεοτίδιο αδενίνης νικοτιναμιδίου (NAD<sup>+</sup>), οι σιρτουίνες, η πολυμεράση της πολυ-αδενο-διφωσφορικής ριβόζης 1 (PARP1), και η διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη (εκτοένζυμο της ADP ριβοσιακής κυκλάσης) CD38 (83). Επιδρώντας σε αυτά τα σημαντικά κυτταρικά σηματοδοτικά μονοπάτια, τα κετονικά σώματα που παράγονται κατά τη ΔΝ έχουν καθοριστικές συνέπειες στον συνολικό μεταβολισμό. Επιπλέον, διεγείρουν την έκφραση του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα, επηρεάζοντας την υγεία του εγκεφάλου, την εμφάνιση και την εξέλιξη ψυχιατρικών και νευροεκφυλιστικών διαταραχών (84).

Το σηματοδοτικό μονοπάτι μηχανιστικού στόχου Ραπαμυκίνης των θηλαστικών (mTOR) εμπλέκεται στη ρύθμιση του μεταβολισμού και της ανάπτυξης του οργανισμού, προάγοντας την πρωτεϊνσύνθεση. Η ενεργοποίηση του mTOR γίνεται από την ύπαρξη διαθέσιμων αμινοξέων, παράλληλα με τη διαθεσιμότητα ενέργειας σε κυτταρικό επίπεδο, μέσω του ενζύμου πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιημένη από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMPK). Η καταστολή της οδού mTOR έχει συνδεθεί με επέκταση του προσδόκιμου ζωής σε οργανισμούς – μοντέλα, και πυροδοτείται είτε σε συνθήκες πρωτεϊνικού περιορισμού (ή και μόνο μεθειονίνης ή τρυπτοφάνης) είτε σε συνθήκες ενεργειακού ελλείμματος. Επιπλέον, όμοια με την αναστολή της οδού mTOR, η ενεργοποίηση της AMPK έχει συσχετιστεί με μακροβιότητα (75). Φαίνεται ότι στα θηλαστικά η ενεργοποίηση της AMPK εξαρτάται τόσο από τη διάρκεια όσο και από τον τύπο του ενεργειακού περιορισμού.

Η έκκριση αυξητικής ορμόνης από την αδενούπόφυση των θηλαστικών προάγει έναν σηματοδοτικό καταρράκτη με την έκκριση της ινσουλίνης και του ινσουλινόμορφου παράγοντα-1 (IIS), που οδηγεί στη μετατόπιση των μεταγραφικών παραγόντων FOXO από τον κυτταρικό πυρήνα στο κυτταρόπλασμα. Απουσία ή μείωση του IIS έχει ως συνέπεια την επιστροφή των FOXO στον πυρήνα και την προαγωγή της έκφρασης των γονιδίων-στόχων τους, που αφορούν διεργασίες όπως ο κυτταρικός θάνατος, η διακοπή του κυτταρικού κύκλου, η επιδιόρθωση του DNA, η ανθεκτικότητα στο στρες και η αποτοξίνωση, στα οποία και αποδίδεται η επιμήκυνση της διάρκειας ζωής. Η ανεπιτυχής επέκταση του προσδόκιμου ζωής με τον ενεργειακό περιορισμό σε γενετικά τροποποιημένα τρωκτικά επιβεβαιώνει την υποχρεωτική διαμεσολάβηση του IIS - FOXO σηματοδοτικού μονοπατιού (85), (86). Η λειτουργική διασύνδεση της ΔΝ με το IIS - FOXO σηματοδοτικό μονοπάτι φαίνεται και έμμεσα, καθώς αμφότερες προκαλούν στα θηλαστικά σημαντικές αλλαγές στον μεταβολισμό και τις φυσιολογικές λειτουργίες, στις οποίες αποδίδεται η

μακροβιότητα, όπως αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, ανθεκτικότητα στο στρες, ανοσοενίσχυση και καταστολή της χρόνιας φλεγμονής (75).

Εκόνα 4.6.4 Σηματοδοτικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται κατά τη νηστεία



Πηγή: Wilhelmi de Toledo et al, 2020, (87)

Παλαιότερες έρευνες δείχνουν ότι τα περισσότερα, αν όχι όλα συστήματα οργάνων, ανταποκρίνονται στη ΔΝ με τρόπους οι οποίοι επιτρέπουν στον οργανισμό αρχικά να αντέξει και να αντεπεξέλθει της πρόκλησης και ακολούθως να αποκαταστήσει την ομοιόσταση (88). Η επαναλαμβανόμενη εφαρμογή ΔΝ έχει ως αποτέλεσμα την επαγωγή προσαρμοστικών αντιδράσεων που διαρκούν και οι οποίες παρέχουν ανθεκτικότητα σε μεταγενέστερες προκλήσεις / δοκιμασίες. Τα κύτταρα ανταποκρίνονται στη ΔΝ, συμμετέχοντας σε έναν συντονισμένο μηχανισμό αντιστάθμισης για την προσαρμογή στο στρεσογόνο ερέθισμα, ο οποίος οδηγεί σε μεγιστοποίηση της αντιοξειδωτικής άμυνας, της επιδιόρθωσης των βλαβών του γονιδιώματος, του ελέγχου της ποιότητας των πρωτεϊνών, της μιτοχondριακής βιογένεσης και μιτοφαγίας και στην καταστολή της χρόνιας φλεγμονής, επιδράσεις που απαντώνται σε όλες τις ταξινομικές ομάδες των οργανισμών. Σωματικά και εγκεφαλικά κύτταρα ζώων σε ΔΝ εμφανίζουν βελτιωμένη λειτουργία κι ενισχυμένη ανθεκτικότητα σε ένα ευρύ φάσμα δυνητικά επιβλαβών παραγόντων, όπως το μεταβολικό, οξειδωτικό, ιοντικό, τραυματικό και πρωτεοτοξικό στρες (89). Η αυτοφαγία αποτελεί μία λυσοσώματο – εξαρτώμενη διαδικασία, κατά την οποία

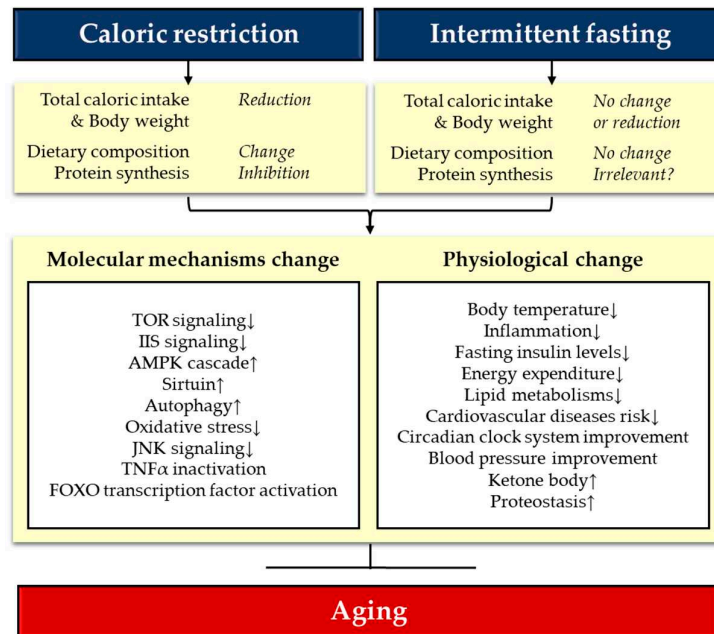
αποδομούνται και επαναχρησιμοποιούνται δυσλειτουργικά, μεταλλαγμένα ή ακόμη και επιβλαβή βιομόρια και οργανίδια με σκοπό τη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης. Με την εγκόλπωση των διάφορων κυτταροπλασματικών στοιχείων στα αυτοφαγосώματα διενεργείται η ενζυματική διάσπαση των μακρομορίων, και ακολούθως απελευθερώνονται τα επιμέρους συστατικά τους, τα οποία τίθενται πλέον στη διάθεση του κυττάρου είτε για την παραγωγή ενέργειας είτε για τη βιοσύνθεση. Επιπλέον, η αυτοφαγία ρυθμίζει και άλλες βασικές κυτταρικές διεργασίες, με ισχυρό αντίκτυπο στην ανθρώπινη παθοφυσιολογία, όπως ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση) και οι προσαρμοστικοί ανοσοποιητικοί μηχανισμοί (90). Κατά τη ΔΝ διεγείρεται η αυτοφαγία και η μιτοφαγία, ενώ αναστέλλεται ο μηχανιστικός στόχος Ραπαμυκίνης των θηλαστικών της πρωτεΐνοσυνθετικής οδού. Αυτές οι προσαρμοστικές αποκρίσεις επιτρέπουν την απομάκρυνση πρωτεϊνών και μιτοχονδρίων που έχουν υποστεί οξειδωτική βλάβη και την ανακύκλωση των ανέπαφων μοριακών συστατικών τους στα κύτταρα, μειώνοντας παράλληλα προσωρινά τη συνολική πρωτεΐνοσύνθεση για εξοικονόμηση ενέργειας (και μοριακών πόρων). Αυτές οι οδοί είναι ανενεργές σε ανθρώπους που υπερκαταναλώνουν τροφή και διάγουν καθιστική ζωή.

Η επενέργεια, αλλά και ο βαθμός επίδρασης, του ενεργειακού περιορισμού στην υγεία και το προσδόκιμο ζωής επηρεάζονται από το φύλο, την ηλικία και γενετικούς παράγοντες, αιτιολογώντας τα αντιφατικά αποτελέσματα μίας σειράς μελετών σε ζώα για τη συσχέτιση της ΔΝ με το προσδόκιμο επιβίωσης (91). Σύμφωνα με τα ευρήματα πρόσφατης έρευνας σε υγιή άτομα κανονικού βάρους και μέσης ηλικίας, η οποία περιλάμβανε δύο βραχίονες – μία συγχρονική μελέτη 6 μηνών και μία κλινική δοκιμή 4 εβδομάδων – φαίνεται ότι η επίδραση της ΔΝ στις ορμόνες του θυρεοειδούς θα μπορούσε να επιβραδύνει τον ρυθμό γήρανσης (92). Μετά από 4 εβδομάδες ΔΝ σημειώθηκαν υψηλά επίπεδα β-υδροξυβουτυρικών (BHB) ορού, τα οποία διαθέτουν αντι-γηραντικές και καρδιο-προστατευτικές ιδιότητες, με τις μετρήσεις να έχουν διενεργηθεί κατά τις ημέρες ελεύθερης διατροφής (υποδεικνύοντας μία παραμένουσα αλλαγή του 'κετονικού' μεταβολισμού). Η βραχυχρόνια εφαρμογή της ΔΝ υπήρξε επίσης επαρκής για την ελάττωση της ελεύθερης τριωδοθυρονίνης (fT3) στην κυκλοφορία. Τα ανωτέρω μόρια – σε συνθήκες φυσιολογικής λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένου – έχουν συσχετιστεί ισχυρά με μακροβιότητα στον άνθρωπο (93). Μετά από 6 μήνες ΔΝ παρατηρήθηκε υψηλότερη έκκριση παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) και χαμηλότερα επίπεδα fT3, χωρίς μεταβολές της συγκέντρωσης της

θυρεοτρόπου ορμόνης, υποδεικνύοντας τη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου. Επίσης, διαπιστώθηκε μειωμένη συγκέντρωση του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης (sICAM-1), το οποίο αποτελεί βιοδείκτη φλεγμονής και ασθενειών του γήρατος (94). Επισημαίνεται ότι σε αντίθεση με τη βραχυχρόνια εφαρμογή της ΔΝ, δεν σημειώθηκαν υψηλότερα επίπεδα των BHB ορού (92).

Για τη διερεύνηση των πιθανών μηχανισμών επαγωγής βιοχημικών μεταβολών κατά τη ΔΝ διενεργήθηκαν μη στοχευμένες αναλύσεις του μεταβολώματος και του πρωτεώματος στο πλάσμα και σε περιφερικά μονοπύρηννα αιματικά κύτταρα αντίστοιχα, αναδεικνύοντας σαφείς διαφορές μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση ( $\geq 20\%$ ) 54 μεταβολιτών, το 95% των οποίων αφορούσε λιπίδια και ελεύθερα λιπαρά οξέα (μεταξύ των οποίων και τα PUFA), και μείωση ( $\geq 20\%$ ) άλλων 49, οι οποίοι αφορούσαν κατά 44,9% αμινοξέα και μεταβολίτες τους (όπως ορνιθίνη, κιτρουλίνη και ταυρίνη). Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις αμινοξέων, ιδίως μεθιονίνης, έχουν συσχετιστεί με επέκταση της διάρκειας ζωής σε οργανισμούς – μοντέλα (95), (96). Η παρατηρηθείσα συνολική μετατόπιση του μεταβολώματος προς τον εμπλουτισμό λιπαρών οξέων και την ελάττωση των αμινοξέων είναι σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες (97), και μπορεί να αποδοθεί στην ενισχυμένη λιπόλυση στους λιπώδεις ιστούς και στην ταυτόχρονη αύξηση της ηπατικής δέσμευσης αμινοξέων για τη γλυκονεογένεση. Μόνο 13 (από τις 2.089 εξετασθείσες) πρωτεΐνες παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση ( $\geq 15\%$ ) με τις υπόλοιπες να σημειώνουν μείωση. Οι διαφορές αφορούσαν μεταβολικές οδούς των λιπών (πχ λιποπρωτεΐνες), τον ενεργειακό μεταβολισμό (πχ μιτοχονδριακή β-οξειδωση), την απόκριση σε στρες (πχ μοριακός συνοδός της πρωτεΐνης θερμικού σοκ) και ανοσολογικές οδούς (πχ ενεργοποίησης των κυττάρων φυσικών δολοφόνων).

Εικόνα 4.6.5 Πιθανοί αντιγηραντικοί μηχανισμοί του ΣΕΠ και της ΔΝ



Πηγή: Hwangbo et al, 2020

Το προσδόκιμο ζωής στον άνθρωπο επηρεάζεται από πλήθος γενετικών και μη γενετικών παραγόντων όπως η καταγωγή και η αλληλεπίδραση του γονιδιώματος και του μικροβιώματος. Υποστηρίζεται ότι μόνο το 10-25% της δυνητικά επηρεαζόμενης διάρκειας ζωής αποδίδεται σε γενετικούς παράγοντες, αναδεικνύοντας τη σημασία της αλληλεπίδρασής τους με περιβαλλοντικούς παράγοντες (75). Παραμένει μη πλήρως κατανοητό εάν οι παρατηρούμενες ευνοϊκές επιδράσεις του ενεργειακού περιορισμού οφείλονται στη συνολική θερμιδική πρόσληψη, στη ρυθμική εναλλαγή σίτισης και αποχής από την τροφή ή στη μορφή και τη διάρκεια της ίδιας της νηστείας. Φαίνεται ότι, τουλάχιστον για τα τρωκτικά, ο χρονισμός της σίτισης και η διάρκεια της νηστείας αποτελούν πιθανή αιτία της επέκτασης του χρόνου ζωής (98), η οποία επίσης επιτυγχάνεται αδιαμφισβήτητα με την εφαρμογή χρονικά περιορισμένης σίτισης, ακόμη και σε συνθήκες *ad libitum* διατροφής (97). Η θετική επίδραση του μοτίβου σίτισης και όχι της διατροφικής αξίας των γευμάτων στη μακροβιότητα υποδεικνύει ότι ο θερμιδικός περιορισμός και η ΔΝ δρουν με τουλάχιστον μερικώς μη αλληλοεπικαλυπτόμενους, ανεξάρτητους μηχανισμούς (75). Πειράματα σε οργανισμούς - μοντέλα δείχνουν ότι η περιοδική λήψη τροφής αλληλεπιδρά με τον κερκάρδιο ρυθμό σε μεταγραφικό, μεταβολικό και μικροβιακό επίπεδο (99). Ολοένα και περισσότερα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο μειωμένος αριθμός γευμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας μπορεί να προκαλέσει ευνοϊκούς



φυσιολογικούς μηχανισμούς (100). Φαίνεται ότι η επίδραση της ΔΝ στις ορμόνες του θυρεοειδούς θα μπορούσε να επιβραδύνει τον ρυθμό γήρανσης. Επιπλέον, η περιοδική μετατόπιση προς υψηλότερα επίπεδα PUFA στο αίμα και κετονικών σωμάτων, όπως τα β-υδροξυβουτυρικά, μπορεί να συμβάλλει μακροπρόθεσμα στην επέκταση των ετών υγιούς ζωής. Η αύξηση των BHB, που παρατηρείται ακόμη και κατά τη διάρκεια των ημερών ελεύθερης σίτισης μετά από 4 εβδομάδες ΔΝ (101), αλλά και μετά από 6 μήνες ΔΝ, έχει συνδεθεί έμμεσα με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης (102) και τη βελτίωση της αιματικής ροής στον γηράσκοντα εγκέφαλο (103). Λαμβάνοντας υπόψη τον αντίκτυπο που έχουν τα προαναφερθέντα σηματοδοτικά μονοπάτια στον συνολικό μεταβολισμό και τη φυσιολογία διαφόρων ιστών και οργάνων, φαίνεται ότι η θετική επίδραση στο προσδόκιμο ζωής είναι απόρροια της μεταβολής πολλαπλών μεταβολικών οδών η οποία δρα αθροιστικά ή συνεργιστικά, και όχι από την αλλαγή της έκφρασης ενός μόνο γονιδίου.

#### **4.7 Αύξηση της νευρωνικής πλαστικότητας και της νευρογένεσης**

Η δραματική αύξηση του επιπολασμού των νευροεκφυλιστικών νόσων που συσχετίζονται με την ηλικία αποτελεί ένα σύγχρονο και ανησυχητικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, δεδομένης της ολοένα υψηλότερης μέσης ηλικίας του πληθυσμού, αλλά και του μεγαλύτερου αριθμού ατόμων που ανήκουν στις υψηλότερες ηλικιακά ομάδες, ως αποτέλεσμα της συνολικής βελτίωσης των συνθηκών διαβίωσης κατά τις τελευταίες δεκαετίες (104). Φαίνεται ότι η ΔΝ επάγει μία σειρά από μοριακές και κυτταρικές αντισταθμιστικές αποκρίσεις προσαρμογής στους νευρώνες, οι οποίες συνολικά αυξάνουν την ανθεκτικότητα στο στρες, τη συναπτική πλαστικότητα και τη νευρογένεση (105). Η πολυπλοκότητα της εγκεφαλικής λειτουργίας συνεπάγεται και την τεράστια ενεργειακή κατανάλωση. Η ευρεία ενεργειακή απαίτηση είναι απαραίτητη για τη διατήρηση διαδικασιών όπως η σταθερότητα του διαμεμβρανικού δυναμικού και η δημιουργία του δυναμικού ενέργειας, που αποτελούν θεμελιώδεις λειτουργίες της νευρωνικής σηματοδότησης και κύριο έργο των κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Λιγότερο σημαντικές, αλλά όχι αμελητέες λειτουργίες, αποτελούν για παράδειγμα η ανανέωση μακρομορίων και οργανιδίων και η αξονική μεταφορά ουσιών. Παρά τις μεγάλες ενεργειακές απαιτήσεις του, ο εγκέφαλος δεν διαθέτει επαρκή ενεργειακά αποθέματα, καθώς μόνο μία μικρή ποσότητα γλυκογόνου αποθηκεύεται στο ΚΝΣ, και βασίζεται στην έλευση

ενεργειακών υποστρωμάτων διά του αιμοτοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ). Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο εγκέφαλος καταναλώνει γλυκόζη, αλλά όταν μειώνεται η διαθεσιμότητα της γλυκόζης, μία σειρά άλλων ουσιών όπως τα κετονικά σώματα, το γαλακτικό οξύ, και τα τριγλυκερίδια μέσης αλύσου συνεισφέρουν στον μεταβολισμό. Το β-υδροξυβουτυρικό οξύ είναι το κυρίαρχο κετονικό σώμα και η συγκέντρωσή του στο πλάσμα μπορεί να ανέλθει από τα 0,05mM στα 25mM κατά τη διάρκεια μίας κετογονικής δίαιτας (106). Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι οι μεταβολικές αλλαγές που προκαλούνται σε συνθήκες αποχής από την τροφή μπορούν να ενδυναμώσουν την εγκεφαλική λειτουργία αναφορικά με τις γνωστικές επιδόσεις, τη νευροπλαστικότητα και την ανθεκτικότητα σε βλάβες ή νόσους (107), (108). Ο ΣΕΠ έχει βρεθεί ότι ασκεί θετική επίδραση στη νοητική λειτουργία, ωστόσο μπορεί να συσχετιστεί και με δυσθρεψία, απώλεια ΑΜΣ και χαμηλά ποσοστά μακροπρόθεσμης προσκόλλησης (109), (110), ενώ ταυτόχρονα το σώμα τείνει να προσαρμοστεί στη χρόνια χαμηλή θερμιδική πρόσληψη, μειώνοντας τον ρυθμό βασικού μεταβολισμού (111). Με τον όρο ‘διατροφικές συνήθειες’ δεν γίνεται αναφορά μόνο στην ποσότητα και στην ποιότητα των καταναλισκόμενων τροφών, αλλά και σε επιπρόσθετες παραμέτρους όπως η συχνότητα και ο χρόνος των γευμάτων, όσο και η διάρκεια του διαστήματος μεταξύ των γευμάτων. Η ΔΝ αποτελεί μία καινοτόμο διατροφική προσέγγιση κατά την οποία προσδιορίζεται – και περιορίζεται – ο χρόνος λήψης τροφής και όχι η ποσότητα ή η σύνθεσή της.

Σε συνθήκες νηστείας διαδραματίζεται μία μεταβολική αλλαγή στο σώμα και τον εγκέφαλο, καθώς από τη χρήση της γλυκόζης περνούν στη χρήση λιπαρών οξέων και κετονικών σωμάτων για την παραγωγή ενέργειας. Τα κετονικά σώματα περνούν τον ΑΕΦ μέσω των διαμεμβρανικών μεταφορέων του μονοκαρβοξυλικού οξέος (MCT). Έχουν εντοπιστεί οκτώ MCT, δύο από τους οποίους είναι χαρακτηριστικοί του εγκεφάλου (στα ενδοθηλιακά αγγειακά κύτταρα και στα αστροκύτταρα ο MCT1, και ο MCT2 στους νευρώνες) (112). Οι νευρώνες διαθέτουν όλα τα απαραίτητα ένζυμα για τη χρήση κετονικών σωμάτων για την παραγωγή ενέργειας, η οποία μπορεί να φτάσει μέχρι το 50% των ενεργειακών απαιτήσεων σε συνθήκες παρατεταμένης αποχής από την τροφή. Κατά τη διάρκεια της μετάβασης από τον γλυκολυτικό στον κετογονικό μεταβολισμό, επάγονται αλλαγές στα σηματοδοτικά μονοπάτια των νευρώνων και των άλλων ιστών, οι οποίες συνολικά ενισχύουν την συναπτική πλαστικότητα και την αντοχή των νευρικών κυττάρων στο στρες (105).

**4.7.1** Μία από τις σημαντικότερες προσαρμοστικές αποκρίσεις στη ΔΝ είναι η αυξημένη παραγωγή του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) (84). Το β-υδροξυβουτυρικό οξύ επάγει την αύξηση του BDNF μέσω δύο μηχανισμών: τη διέγερση της μεταγραφής του Bdnf γονιδίου, και του πυρηνικού παράγοντα κB στους νευρώνες, ο οποίος αυξάνει περαιτέρω την έκφραση του Bdnf γονιδίου.

**4.7.2** Ο PGC1α αποτελεί έναν μεταγραφικό ρυθμιστή της μιτοχονδριακής βιογένεσης, ο οποίος διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο για τη συναπτογένεση και τη μακροπρόθεσμη διατήρηση των δενδριτικών απολήξεων στην περιοχή του υποκάμπου. Αυξάνει την οξειδωτική φωσφορύλιωση, τη μεταγραφή και την πρωτεϊνική εισροή στα μιτοχόνδρια, βελτιώνοντας τη βιογένεσή τους, με τελικό αποτέλεσμα την ενίσχυση της χωρικής μνήμης και της γνωστικής λειτουργίας (113), ενώ επιπλέον μπορεί να αυξήσει την έκφραση του Bdnf γονιδίου.

**4.7.3** Η ανασταλτική δράση της ΔΝ στον μηχανιστικό στόχο ραπαμυκίνης των θηλαστικών (mTOR) έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση διεργασιών ‘κυτταρικής συντήρησης’ όπως η απομάκρυνση κατεστραμμένων κυτταρικών πρωτεϊνών και οργανιδίων και η ανανέωση των δομικών συστατικών της κυτταρικής μεμβράνης (105). Καθώς η συγκέντρωση πρωτεϊνών με λανθασμένη πτύχωση/ αναδίπλωση είναι χαρακτηριστικό των περισσότερων νευροεκφυλιστικών ασθενειών, η ενίσχυση της αυτοφαγίας θα μπορούσε να ασκήσει έναν νευροπροστατευτικό ρόλο. Παρ’ όλα αυτά, τρωκτικά σε ΔΝ, μολονότι εμφάνισαν αύξηση του αριθμού και μεγέθους αυτοφαγοσωματιδίων, δεν υπήρξε επαρκής ενεργοποίηση της αυτοφαγίας για την αποσύνθεση του ενδοκυττάριου β-αμυλοειδούς, το οποίο παρουσίασε αύξηση λόγω της ενισχυμένης από τη ΔΝ πρωτεϊνικής εισροής (105). Η αναστολή του mTOR φαίνεται να έχει πολλά υποσχόμενες προοπτικές, ωστόσο, τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν επαρκούν ώστε να αποσαφηνιστεί πλήρως ενδεχόμενη νευροπροστατευτική δράση.

**4.7.4** Ο παράγοντας ανάπτυξης ινοβλαστών 2 (FGF2) έχει μιτογόνες, αγγειογενετικές και νευροτροφικές ιδιότητες και υπάρχει σε μικρές ποσότητες σε πολλούς ιστούς, ενώ βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο ΚΝΣ. Εμπλέκεται σε μία πλειάδα βιολογικών διαδικασιών, όπως η διέγερση του πολλαπλασιασμού των βλαστοκυττάρων και της κυτταρικής επιβίωσης κατά τη διάρκεια της εγκεφαλικής ανάπτυξης (114), και η προστασία των νευρώνων έναντι του οξειδωτικού στρες (115). Σε πειραματικά μοντέλα τρωκτικών φαίνεται ότι η επαγόμενη από τη ΔΝ αύξηση του FGF2 μπορεί να ελαττώσει την εγκεφαλική βλάβη και να βελτιώσει την

πρόγνωση της λειτουργικής αποκατάστασης μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προστατεύοντας τους νευρώνες και ενισχύοντας τη συναπτική πλαστικότητα (116).

**4.7.5** Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) είναι ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής του εγκεφάλου των θηλαστικών, ο οποίος εμπλέκεται στον έλεγχο της διεγερσιμότητας, της επεξεργασίας των πληροφοριών, του συγχρονισμού της νευρωνικής δραστηριότητας, της νευροπλαστικότητας και στις διαδικασίες της μνήμης και της μάθησης. Επιπλέον, ρυθμίζει την απόκριση των νευρικών κυκλωμάτων στις περιβαλλοντικές προκλήσεις, ενεργοποιώντας οδούς που συμβάλλουν σε δομικές και λειτουργικές μεταβολές όπως η συναπτογένεση, η μακροπρόθεσμη ενίσχυση και η βραχυπρόθεσμη καταστολή, οι οποίες είναι υψίστης σημασίας για τη νευροπλαστικότητα. Η σύνδεση του GABA με τον υποδοχέα του επάγει την έκφραση πολλών διαφορετικών γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες εμπλέκονται στην προσαρμογή στο στρες, όπως για παράδειγμα ο BDNF (84). Οι κετόνες που παράγονται κατά τη ΔΝ ενισχύουν τη σύνθεση GABA, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτόν στις αντισταθμιστικές αποκρίσεις των νευρικών κυττάρων στην αποχή από την τροφή (105)

**4.7.6** Η γκρελίνη είναι πεπτιδική ορμόνη που ανακαλύφθηκε μόλις το 1999 και αποτελείται από 28 αμινοξέα. Παράγεται κυρίως από κύτταρα που βρίσκονται στον ανθρώπινο στόμαχο και από τα παγκρεατικά κύτταρα 'Ε', ως συνέπεια της αποχής από τη σίτιση. Συμμετέχει σε έναν μεγάλο αριθμό σωματικών λειτουργιών, διαδραματίζοντας έναν πολυδιάστατο ρόλο στη ρύθμιση της μεταβολικής ισορροπίας του σώματος, της φλεγμονώδους απόκρισης, της ανταμοιβής, της κατάθλιψης, της αγχώδους συμπεριφοράς και της καρδιακής λειτουργίας. Παράλληλα, ασκεί προστατευτική δράση στις περιπτώσεις τραυματισμένων ιστών και οργάνων διεγείροντας άλλους ορμονικούς άξονες, ενεργοποιώντας αντιφλεγμονώδεις και αναστέλλοντας προφλεγμονώδεις παράγοντες. Μόνο η ακετυλιωμένη μορφή της, η οποία ενεργοποιεί τον υποδοχέα που διεγείρει την έκκριση αυξητικής ορμόνης (GHSR) στον έσω κοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, είναι βιοενεργή. Η σύνδεσή της με τον προαναφερθέντα υποδοχέα ενεργοποιεί το σηματοδοτικό μονοπάτι της φωσφολιπάσης C με αποτέλεσμα την αύξηση της φωσφατικής ινositόλης και την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C με συνέπεια την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου από τις κυτταρικές αποθήκες και την αύξηση της κυτταροπλασματικής συγκέντρωσής του. Ταυτόχρονα, αναστέλλονται τα κανάλια διόδου ιόντων καλίου, το

οποίο οδηγεί στην αλλαγή της διαμόρφωσης των L – τύπου τασεο - εξαρτώμενων καναλιών, επιτρέποντας έτσι την είσοδο επιπλέον ιόντων ασβεστίου. Η αυξημένη συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου ενεργοποιεί την εξαρτημένη από το ασβέστιο κινάση 2, επάγοντας τελικά τη φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποιημένης από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη, με συνέπεια τη δημιουργία ενός σταθερού συμπλέγματος μεταξύ των δύο αυτών μορίων, το οποίο ακολούθως δίνει τη δυνατότητα ρύθμισης του μεταβολισμού ως αποτέλεσμα της δράσης της γκρελίνης. Ταυτόχρονα, η γκρελίνη επηρεάζει τη νευρωνική αγωγιμότητα, με τη μετάδοση συναπτικών σημάτων στον τοξοειδή πυρήνα ρυθμίζοντας την όρεξη και την πρόσληψη τροφής (117). Επιπλέον, επηρεάζει την νευροπλαστικότητα του ΚΝΣ, μειώνει τον κυτταρικό θάνατο και αυξάνει τη νευρωνική επιβίωση βελτιώνοντας τα αποτελέσματα εξετάσεων αξιολόγησης του επιπέδου συγκέντρωσης και εκτελεστικών λειτουργιών. Παράλληλα, διεγείρει σεροτονινεργικούς νευρώνες του ιπποκάμπου ενισχύοντας τη μνήμη και τη μάθηση (118).

**4.7.7** Η αυξητική ορμόνη (GH) παράγεται από τα σωματοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης και δρα ως αναβολικός παράγοντας (κυρίως δια μέσω του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1), διεγείροντας την ανάπτυξη και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την αναγέννηση. Παράλληλα, έχει και νευροτροφικές ιδιότητες, ενώ εμπλέκεται στην υποστήριξη της γνωστικής λειτουργίας, της μνήμης και της μάθησης. Η αποχή από την τροφή και η γκρελίνη αποτελούν δύο από τους παράγοντες που ενισχύουν την έκκρισή της (119). Φαίνεται ότι κατά τη διάρκεια ΔΝ αυξάνεται η παραγωγή GH (εξηγώντας έτσι τη διατήρηση της ΑΜΣ σε σχέση με τον ΣΕΠ). Επιπλέον, ο IGF1 δρα νευροτροφικά ενισχύοντας τη νευροπλαστικότητα και προστατεύοντας τους νευρώνες έναντι του μεταβολικού και οξειδωτικού στρες. Κατά τη ΔΝ παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα της IGF1 σηματοδοτικής οδού, αλλά χαμηλότερα επίπεδα του παράγοντα στο πλάσμα, υποδεικνύοντας ότι η ΔΝ αυξάνει την ευαισθησία του αντίστοιχου υποδοχέα, ενισχύοντας τελικά τη δράση της ορμόνης (84), (105).

**4.7.8** Το εντερικό μικροβίωμα διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο για την ενεργειακή ομοιόσταση του εγκεφάλου και τη συναπτική δραστηριότητα, ρυθμίζοντας έτσι τη γνωστική λειτουργία. Αποτελεί έναν σημαντικό διαμεσολαβητή μεταξύ του χρονισμού σίτισης, του κερκάδιου ρυθμού, του ανοσοποιητικού συστήματος και της λειτουργίας του ΚΝΣ (120). Έχει παρατηρηθεί ότι κατά τη ΔΝ συντελείται μία αναδιαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος και των μικροβιακών μεταβολιτών

που καταλήγει σε αυξημένα επίπεδα χολικών οξέων, για τα οποία έχει αναφερθεί ισχυρή συσχέτιση με τις γνωστικές λειτουργίες (121). Φαίνεται ότι η μεταβολή της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος που επιτυγχάνεται κατά τη ΔΝ έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη νευρική απώλεια στη νόσο του Πάρκινσον (PD), μειωμένη νευρική και γνωστική απώλεια σε περιπτώσεις ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, και αυξημένα επίπεδα BDNF που ασκούν αντικαταθλιπτική δράση σε διάφορες συναισθηματικές και αγχώδεις διαταραχές (105).

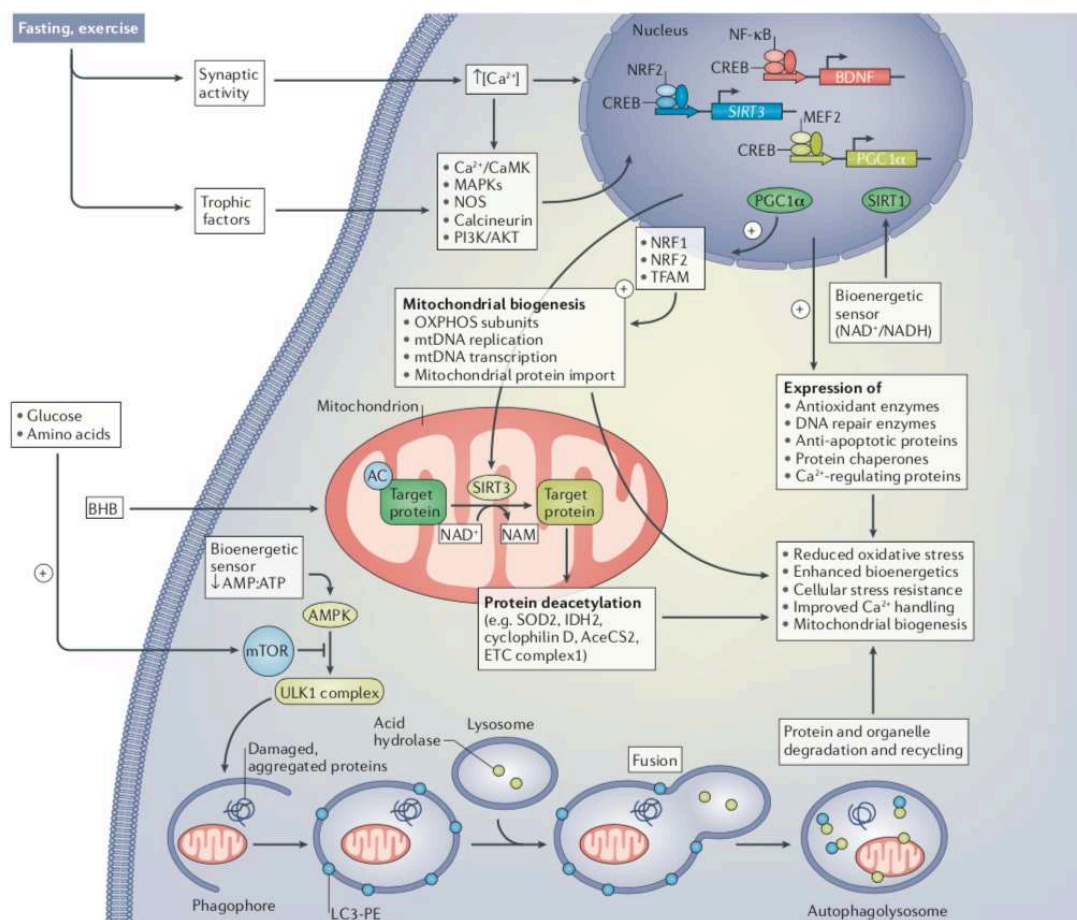
**4.7.9** Σύμφωνα με τα ευρήματα πρόσφατης πειραματικής μελέτης σε τρωκτικά, φαίνεται ότι η ΔΝ είναι αποτελεσματικότερη του ΣΕΠ αναφορικά με την ενίσχυση της μακροπρόθεσμης μνήμης, η οποία συσχετίζεται επίσης με αύξηση της νευρογένεσης του ιππόκαμπου στους ενήλικες και της έκφρασης του γονιδίου της μακροζωίας Klotho (KL), το οποίο έχει επιβεβαιωθεί ότι ρυθμίζει τη διαδικασία νευρογένεσης του ραχιαίου άξονα του ιππόκαμπου (122), (123). Κατά την εφαρμογή ΔΝ βελτιώθηκαν οι γνωστικές επιδόσεις δίχως μεταβολή του σταδίου αλλοιώσεων της νόσου Alzheimer, υποδεικνύοντας ότι η ΔΝ προάγει την ανθεκτικότητα σε διάφορες παθολογίες και στις νευρωνικές βλάβες (124), (125). Αποκαλύφθηκε επίσης ότι κατά τη ΔΝ σημειώνεται υψηλότερος αριθμός νευροβλαστών στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου. Αυτά τα πρόδρομα κύτταρα εμφανίζουν μία σειρά διαφορετικών χαρακτηριστικών από τα ώριμα, διαφοροποιημένα, κοκκώδη κύτταρα της οδοντωτής έλικας, όπως υψηλότερη διεγερσιμότητα και πλαστικότητα (126), (127), ενώ παράλληλα θεωρείται ότι συμβάλλουν στην καλύτερη συγκράτηση και αναπαραγωγή πληροφοριών (122). Μόνο κατά τη ΔΝ παρατηρήθηκε ενίσχυση της έκφρασης του γονιδίου της μακροζωίας KL, το οποίο έχει βρεθεί ότι προλαμβάνει τα συμπτώματα γήρανσης και επιμηκύνει το προσδόκιμο ζωής τρωκτικών, οι οποίες και αποτελούν γνωστές επιδράσεις της ΔΝ. Φαίνεται ότι η έκφραση του KL δεν απαιτείται για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αλλά είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση των νευροβλαστών και την νευρογένεση του ιππόκαμπου στη ραχιαία περιοχή στους ενήλικες, η οποία είναι κρίσιμη για τη διαδικαστική και τη χωρική μνήμη (122).

Στους ανθρώπους, μολονότι οι σχετικές κλινικές δοκιμές είναι ακόμη περιορισμένες, φαίνεται ότι διάφορες μορφές ΔΝ βελτιώνουν την ένταση, τη διάρκεια και τη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων και τις γνωστικές επιδόσεις ατόμων με νόσο Alzheimer, των δεικτών αναπηρίας ατόμων με πολλαπλή σκλήρυνση, ενώ επίσης φαίνεται ότι επωφελούνται και άτομα με διαταραχές διάθεσης (128). Υγιή άτομα δεν

φαίνεται να έχουν βραχυχρόνια οφέλη από τη ΔΝ, και δεν έχει διερευνηθεί ενδεχόμενη μακροπρόθεσμη προστατευτική δράση, ωστόσο υπάρχουν σχετικές ενδείξεις. Αναφορικά με τον βέλτιστο χρόνο έναρξης εφαρμογής ΔΝ κατά τη διάρκεια της ζωής (νωρίτερα ή αργότερα), υπάρχουν ακόμη ασαφή αποτελέσματα. Σε πειραματικά μοντέλα τρωκτικών, η ΔΝ έχει συσχετιστεί θετικά με τη διατήρηση της γνωστικής, αισθητηριακής και κινητικής λειτουργίας, παράλληλα με την επέκταση της διάρκειας ζωής και την καθυστέρηση της εμφάνισης ασθενειών (128).

Εκόνα 4.7.1

Σηματοδοτικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται στους νευρώνες κατά την άσκηση και τη ΔΝ



Πηγή: Mattson et al, 2018

Η ΔΝ είναι μία καινοτόμος διατροφική προσέγγιση πολλά υποσχόμενη για τη βελτίωση της νοητικής λειτουργίας, που μπορεί να αποτελέσει μία βιώσιμη εναλλακτική για άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, το οποία βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο δυσθρεψίας και νευροεκφυλιστικών νόσων. Μία σειρά από λειτουργικές και δομικές προσαρμοστικές αντιδράσεις των νευρικών κυττάρων έχουν ως συνέπεια την

ισχυροποίηση της κυτταρικής ανθεκτικότητας, της συναπτικής πλαστικότητας και της νευρογένεσης. Αυτές οι αλλαγές πυροδοτούνται πιθανότατα από το β-υδροξυβουτυρικό οξύ, του οποίου τα αιματικά επίπεδα αυξάνονται κατά τη διάρκεια της αποχής από την τροφή. Κατά τη διάρκεια της νηστείας ενεργοποιούνται και άλλοι διαμεσολαβητές που κινητοποιούν μηχανισμούς οι οποίοι βελτιώνουν τη νευρωνική λειτουργία και επιβίωση. Οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι μεταβολικής πρόκλησης με την εναλλαγή επαγωγής κέτωσης (νηστεία ή/ και άσκηση) ακολουθούμενης από μία περίοδο 'ανάρρωσης' (σίτιση, ξεκούραση, ύπνος), μπορούν να βελτιστοποιήσουν την εγκεφαλική λειτουργία και ανθεκτικότητα και ιδιαίτερα των νευρωνικών κυκλωμάτων που προάγουν την νευροπλαστικότητα και την αντοχή του εγκεφάλου σε βλάβες και ασθένειες (84).

#### **4.8 Επίπτωση και πρόγνωση νεοπλασματικών νόσων**

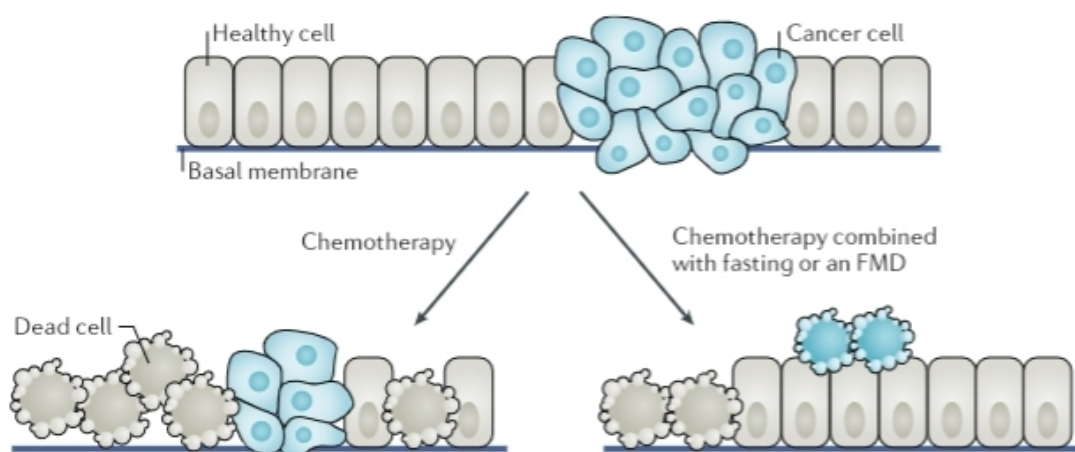
Είναι πλέον επαρκώς τεκμηριωμένο πως η παχυσαρκία, με τις συνδεόμενες μεταβολικές, μοριακές και ανοσολογικές αλλαγές, αυξάνει τον κίνδυνο και επιδεινώνει την πρόγνωση πολλών κοινών νεοπλασματικών νόσων (129), καθιστώντας κρίσιμο τον ρόλο της διαχείρισης του σωματικού βάρους για την έκβαση των θεραπευτικών σχημάτων, αλλά και για τους επιζώντες καρκίνου. Η ευαλωτότητα των καρκινικών κυττάρων στη στέρηση θρεπτικών συστατικών και η εξάρτησή τους από συγκεκριμένους μεταβολίτες αποτελούν αναδυόμενα ορόσημα των στρατηγικών για την αντιμετώπιση των νεοπλασιών. Κατά την αποχή από την τροφή διενεργούνται μεταβολές σε αναπτυξιακούς παράγοντες και στα επίπεδα διαφόρων μεταβολιτών που δημιουργούν ένα περιβάλλον το οποίο πιθανώς να μειώνει την ικανότητα προσαρμογής και επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων, βελτιώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της αντικαρκινικής αγωγής. Επιπλέον, κατά τη ΔΝ αυξάνεται η αντοχή μόνο των φυσιολογικών κυττάρων στη χημειοθεραπεία, και προάγεται η αναγέννηση των ιστών, συντελώντας έτσι στην πρόληψη των επιβλαβών και δυνητικά απειλητικών για τη ζωή παρενεργειών των θεραπευτικών αγωγών (130). Πρόσφατες παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι κατά τη νηστεία μεταβάλλονται τα επίπεδα μίας σειράς μεταβολιτών που επηρεάζουν τη γλυκόλυση, τον κύκλο του Κρεμπς, την απόπτωση και την αυτοφαγία (131), (132). Ο συνδυασμός ΔΝ και χημειοθεραπείας θα μπορούσε να αποτελέσει μία εφικτή εναλλακτική προσέγγιση, παρέχοντας ένα συνεργιστικό αποτέλεσμα με την



πρόκληση του θανάτου των καρκινικών κυττάρων και την αύξηση της αντοχής των φυσιολογικών κυττάρων (133), (134). Αυτή η διαφορετική απόκριση των καρκινικών κυττάρων από τα φυσιολογικά στη νηστεία είναι γνωστή ως διαφορεική αντοχή στο στρες (135).

Οι παρενέργειες της αντικαρκινικής αγωγής περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα συνεπειών, από την καρδιο- και νευροτοξικότητα, έως τη ναυτία, τον έμετο, την απώλεια των μαλλιών και τη στοματίτιδα. Καθώς η φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των παραπάνω δυσμενών συνεπειών έχει επίσης μία σειρά από άλλες παρενέργειες, η ανάδειξη εναλλακτικών στρατηγικών που θα μείωναν τις ανεπιθύμητες δράσεις των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων, υποστηρίζοντας ταυτόχρονα την αποτελεσματικότητά τους, θα παρείχε ουσιαστικά οφέλη στους ασθενείς. Η ΔΝ φαίνεται ότι μετριάζει την τοξικότητα της χημειοθεραπείας ασκώντας ταυτόχρονα μία προστατευτική δράση στα φυσιολογικά κύτταρα (130). Αντίθετα με ό,τι συμβαίνει στα καρκινικά κύτταρα, η στέρηση θρεπτικών συστατικών διακόπτει τη προαγωγή της κυτταρικής ανάπτυξης, με σκοπό την υποστήριξη της συντήρησης και της επιδιόρθωσης των συστατικών των φυσιολογικών κυττάρων.

Εκώνα 4.8.1 Διαφορική αντοχή των καρκινικών κυττάρων στο στρες



Πηγή: Nencioni et al, 2018 (136)

Σε πειραματικά μοντέλα ζώων, η νηστεία πριν τη θεραπευτική αγωγή μείωσε την ένταση των παρενεργειών δίχως να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της αγωγής, αλλά στους ανθρώπους τα ευρήματα είναι αντικρουόμενα, και λόγω της περιορισμένης βιβλιογραφίας δεν είναι δυνατή η διατύπωση σαφούς συμπεράσματος.

Ωστόσο, φαίνεται ότι η ΔΝ μπορεί να ελαττώσει συμπτώματα όπως η ναυτία και ο έμετος και ορισμένες αιματολογικές τοξικές συνέπειες της αντικαρκινικής αγωγής. Μολονότι οι αιτίες της διαφορικής αντοχής στο στρες μεταξύ καρκινικών και φυσιολογικών κυττάρων δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστές, φαίνεται ότι η ΔΝ προκαλεί τη μείωση μιτογόνων ορμονών όπως ο IGF1. Τα χαμηλά επίπεδα IGF1 υπό συνθήκες νηστείας προάγουν τη ρύθμιση γονιδίων βιομεταμόρφωσης ξενοβιοτικών (XPGs), τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αποτοξίνωση του οργανισμού από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και άλλα φάρμακα (133).

Αντίθετα με τα φυσιολογικά κύτταρα τα οποία επηρεάζονται από συνθήκες που περιορίζουν την ανάπτυξη, τα καρκινικά κύτταρα δεν επηρεάζονται από τα μοριακά σηματοδοτικά μονοπάτια προαγωγής ή αναστολής της ανάπτυξης. Τα νεοπλασματικά κύτταρα χαρακτηρίζονται, μεταξύ άλλων, από αύξηση της γλυκόλυσης και της παραγωγής ATP (137), τα οποία προκαλούν μείωση της δραστηριότητας του κυτοχρώματος C και της απόπτωσης (138). Η απελευθέρωση του κυτοχρώματος C στο κυτοσόλιο συνεπάγεται τον κυτταρικό θάνατο. Κατά συνέπεια, η προκαλούμενη από τη ΔΝ μείωση της γλυκόλυσης μπορεί να προάγει τον κυτταρικό θάνατο, συνεργιστικά με τη χημειοθεραπεία. Επιπλέον, η αναστολή του mTOR σηματοδοτικού μονοπατιού αυξάνει την ευαισθησία των νεοπλασματικών κυττάρων στην αντικαρκινική αγωγή (130).

Η αυτοφαγία αποτελεί μια κυτταρική διαδικασία απομάκρυνσης δυσλειτουργικών οργανιδίων και αλλοιωμένων μακρομορίων, τα οποία κατευθύνονται στα λυσοσωμάτια, όπου αποσυντίθενται και ανακυκλώνονται (139). Τα καρκινικά κύτταρα έχουν παρόμοια αυτοφαγική δραστηριότητα με τα φυσιολογικά κύτταρα, αλλά χαμηλότερου βαθμού, ο οποίος και εξαρτάται από το στάδιο της νεοπλασματικής νόσου. Σε πρώιμο στάδιο είναι κατεσταλμένη, ενώ σε πιο προχωρημένο στάδιο ενεργοποιείται για να αντιμετωπιστούν συνθήκες έλλειψης θρεπτικών συστατικών. Διάφορες αντικαρκινικές δραστικές ουσίες στοχεύουν στην επαγωγή του κυτταρικού θανάτου των νεοπλασματικών κυττάρων, διεγείροντας την αυτοφαγία σε πρώιμο νεοπλασματικό στάδιο. Αυτή η αυτοφαγία ονομάζεται προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος τύπου II και μπορεί να διαδραματίσει έναν προστατευτικό ρόλο καταστέλλοντας την ανάπτυξη του όγκου, με την απομάκρυνση των κατεστραμμένων πρωτεϊνικών μορίων και τη μείωση της γονιδιακής αστάθειας. Δεδομένου ότι η αυτοφαγία μειώνει τις μεταλλάξεις και εξαλείφει τις ελεύθερες ρίζες, ο ελεγχόμενος αυτοφαγικός κυτταρικός θάνατος θα μπορούσε να αποτελέσει

δυνητικά μία στρατηγική περιορισμού των νεοπλασιών (130). Η αποχή από την τροφή αποτελεί την αποτελεσματικότερη μέθοδο ισχυροποίησης της αυτοφαγίας στα κύτταρα των θηλαστικών. Η νηστεία πυροδοτεί την αποδόμηση των μη απαραίτητων συστατικών για την ανακύκλωση κρίσιμων πρωτεϊνών και την παραγωγή ενέργειας. Η τόνωση της αυτοφαγίας πριν την έκθεση σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες μπορεί να δράσει προστατευτικά έναντι της βλάβης οργανιδίων, ιδιαίτερα των μιτοχονδρίων (140), ωστόσο, υπερβολική αυτοφαγική δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει σε πρόωμο κυτταρικό θάνατο (130).

Η έρευνα για την εκτίμηση του ρόλου της ΔΝ στην πρόληψη και την πρόγνωση των νεοπλασματικών νόσων βρίσκεται σε εξέλιξη, δεδομένης της αποτελεσματικότητάς της στην απώλεια βάρους και τις δυνητικές έμμεσες και άμεσες επιδράσεις της στη βιολογία των νεοπλασμάτων (129). Τα μέχρι σήμερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ΔΝ μπορεί να ελαττώσει την τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων και την ανάπτυξη των όγκων. Παρ' ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον άνθρωπο, ώστε να αποσαφηνιστεί ο βαθμός ασφάλειας και τα αποκομιζόμενα οφέλη, φαίνεται πως η ΔΝ αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη, δυνητικά αποτελεσματική στρατηγική η οποία επικουρικά με τη χημειοθεραπεία θα μπορούσε να ωφελήσει τους ασθενείς.

#### **4.9 Ενίσχυση της άμυνας έναντι του SARS-CoV2**

Η παχυσαρκία είναι ισχυρά και ανεξάρτητα από άλλες παθήσεις συνδεδεμένη με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσησης από τον SARS-CoV2 (141), (142). Οι παθοφυσιολογικές αλλαγές που οφείλονται στο αυξημένο σωματικό βάρος οδηγούν σε μεταβολικές δυσλειτουργίες, χρόνια συστηματική φλεγμονή, εξασθετισμένη ανοσιακή απόκριση και πολυσυστηματικές διαταραχές που μεγεθύνουν την ευαλωτότητα στη νόσο COVID-19 (143), (144). Παρότι η επιδημική έξαρση της COVID-19 δεν έχει αναδείξει με σαφήνεια κάποια διάκριση για την επίπτωση της νόσου αναφορικά με το φύλο ή κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες, φαίνεται ότι μεγαλύτερα σε ηλικία άτομα, με προϋπάρχουσες ανοσοκατασταλτικές συννοσηρότητες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο νόσησης και έχουν δυσμενέστερες εκβάσεις (145). Καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην αντιμετώπιση της λοίμωξης, η ενδυνάμωσή του θα ωφελούσε τους ασθενείς. Η ανοσορυθμιστική δυναμική της ΔΝ μπορεί να αποτελέσει μία πολλά υποσχόμενη προληπτική προσέγγιση έναντι της COVID-19 (145).

Ο ιός SARS-CoV2 εισέρχεται στα επιθηλιακά κυψελιδικά κύτταρα των πνευμόνων, συνδεόμενος με τον υποδοχέα 'μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2). Ο πολλαπλασιασμός του ιού και η καταστροφή των μολυσμένων κυττάρων επάγουν μία τοπική ανοσολογική απόκριση με την προσέλκυση μακροφάγων και μονοκυττάρων, η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις οδηγεί στην ίαση. Η 'καταιγίδα κυτταροκινών', μία σοβαρή επιπλοκή της νόσου με πολύ δυσμενείς συνέπειες, συνδέεται με δυσλειτουργία της έμφυτης ανοσιακής απάντησης και χαρακτηρίζεται από έντονη φλεγμονώδη διήθηση και υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών (146), (147). Κατά την είσοδο του παθογόνου ενεργοποιείται παράλληλα και η επίκτητη ανοσία που περιλαμβάνει τα ειδικά λεμφοκύτταρα T και B για τη διέγερση της κυτταρικής και της χυμικής ανοσίας αντίστοιχα (148).

Η αυτοφαγία αποτελεί ένα σύστημα κυτταρικής επιτήρησης με θεμελιώδη ρόλο στη ρύθμιση, τόσο της έμφυτης, όσο και της επίκτητης ανοσίας και συνδέεται με διάφορες παθοφυσιολογικές διαδικασίες, όπως η κυτταρική επιβίωση, ο κυτταρικός θάνατος, η γήρανση και η ανοσία. Εμπλέκεται στην αντιγονοπαρουσίαση των συστατικών του παθογόνου στο ανοσοποιητικό σύστημα και τη ρύθμιση των λεμφοκυττάρων T και B, των δενδριτικών κυττάρων, των μακροφάγων και των κυττάρων φυσικών δολοφόνων (NK), καθώς επηρεάζει την επιβίωση, την ομοιόσταση, τον πολλαπλασιασμό, την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίησή τους (149), (150), (151), (152). Ο θερμιδικός περιορισμός διεγείρει την αυτοφαγία, οδηγώντας σε αύξηση της αντιγονοπαρουσίασης (153) και κατά συνέπεια της απόκρισης των λεμφοκυττάρων T και B (154), ενώ η αναστολή της αυτοφαγίας επηρεάζει θετικά την ιική αντιγραφή (155), (156). Πολλοί ιοί, συμπεριλαμβανομένου του SARS-CoV2 (155), (157), παρεμποδίζουν την αυτοφαγία, ενώ η φαρμακολογική επαγωγή της αυτοφαγίας είχε θετικά αποτελέσματα έναντι της νόσου (158). Όμοια, η ΔN, ως ο ισχυρότερος φυσιολογικός διεγέρτης της αυτοφαγίας μπορεί να ενισχύσει την ανοσία του ξενιστή και ταυτόχρονα να βελτιώσει την κυτταρική αντίσταση, στο στρες προετοιμάζοντας το ανθρώπινο σώμα για την αντιμετώπιση διαφόρων επιβλαβών παραγόντων (145).

Ένας από τους ικούς μηχανισμούς αποφυγής του ανοσοποιητικού είναι η παραμένουσα υπερενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3, με συνέπεια την πρόκληση σοβαρών πνευμονικών βλαβών (159), (160). Αυτός ο δυνητικός μηχανισμός ανοσοδιαφυγής του SARS-CoV2 μπορεί επίσης να ρυθμιστεί με τη ΔN.

Κατά τη μετάβαση από τον γλυκολυτικό στον κετογονικό μεταβολισμό, η μαζική παραγωγή BHB μπορεί να μετριάσει τη φλεγμονή, παρεμποδίζοντας την υπερενεργοποίηση του NLRP3, καθώς βρέθηκε ότι το BHB μείωσε την παραγωγή των IL-1β και IL-18 σε ανθρώπινα μονοκύτταρα. Φαίνεται ότι η αντιφλεγμονώδης επίδραση της ΔN μπορεί να συνδέεται με τη διαμεσολαβούμενη από το BHB καταστολή του φλεγμονοσώματος NLRP3, αναδεικνύοντας τη δυνατότητα χρήσης της ως μίας έγκυρης παρέμβασης για την αντιμετώπιση νόσων με προφλεγμονώδες υπόβαθρο (145).

Έχει καταγραφεί ότι οι COVID-19 ασθενείς με υψηλό δείκτη μάζας σώματος έχουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ανάγκη παρεμβατικής μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και υψηλότερη πιθανότητα να εμφανίσουν σοβαρή πνευμονία, πιο έντονες και πιο εκτεταμένες παθολογικές αλλοιώσεις και βλάβες στους πνεύμονες και υψηλότερη θνησιμότητα σε σχέση με μη παχύσαρκους ασθενείς, ανεξάρτητα με την ηλικία και την ύπαρξη άλλων υποκείμενων νοσημάτων. Ένα μη υγιές μεταβολικό προφίλ, που περιλαμβάνει υψηλά επίπεδα βάσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών και υπεργλυκαιμία, συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μία δυσλειτουργική ανοσιακή απόκριση στον SARS-CoV2 (144). Με τον συστηματικό εμβολιασμό να βρίσκεται παγκοσμίως σε εξέλιξη, τα αλληπάλληλα επιδημικά κύματα και τα νεοαναδυόμενα στελέχη του SARS-CoV2 συνεχίζουν να απειλούν τη δημόσια υγεία και τη σταθερότητα των συστημάτων υγείας όλων των χωρών. Επιπλέον, παλαιότερα δεδομένα υποδεικνύουν την μακροπρόθεσμα χαμηλότερη αποτελεσματικότητα των εμβολίων σε παχύσαρκα άτομα (161), (162). Για τους λόγους αυτούς, μία αλλαγή του τρόπου ζωής που θα μπορούσε να ενισχύσει τη μεταβολική υγεία και την ανοσία, θα ήταν καθοριστική στη μείωση του κινδύνου επιπλοκών και της σοβαρής νόσησης.

Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει συνδεθεί με υψηλότερο κίνδυνο ανεξέλεγκτης φλεγμονώδους απόκρισης, σοβαρότητας απεικονιστικών ευρημάτων, πιθανότητας διασωλήνωσης και βραχύτερης περιόδου επιβίωσης μετά από λοίμωξη από SARS-CoV2. Έχει αναφερθεί ότι το επίπεδο γλυκόζης νηστείας κατά την εισαγωγή στις μονάδες υγείας αποτελεί τον καλύτερο δείκτη πρόγνωσης δυσμενών ακτινολογικών ευρημάτων και ανεξάρτητος παράγοντας πρόγνωσης θνησιμότητας. Ο αυξημένος κυτταρικός μεταβολισμός της γλυκόζης μπορεί να αποτελεί σημείο - κλειδί για τη σοβαρότητα της COVID-19, καθώς εμπλέκεται στον μηχανισμό της 'καταιγίδας κυτταροκινών' και την πόλωση των μακροφάγων προς τον προφλεγμονώδη φαινότυπο M1. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης προάγουν την αντιγραφή του κοροναϊού

και την έκκριση κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα. Η υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε γλυκοζυλίωση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 - ACE2 (που αποτελεί τον κυτταρικό υποδοχέα εισόδου του ιού), διευκολύνοντας τη σύνδεση με τον ιό και την ακόλουθη κυτταρική μόλυνση (144).

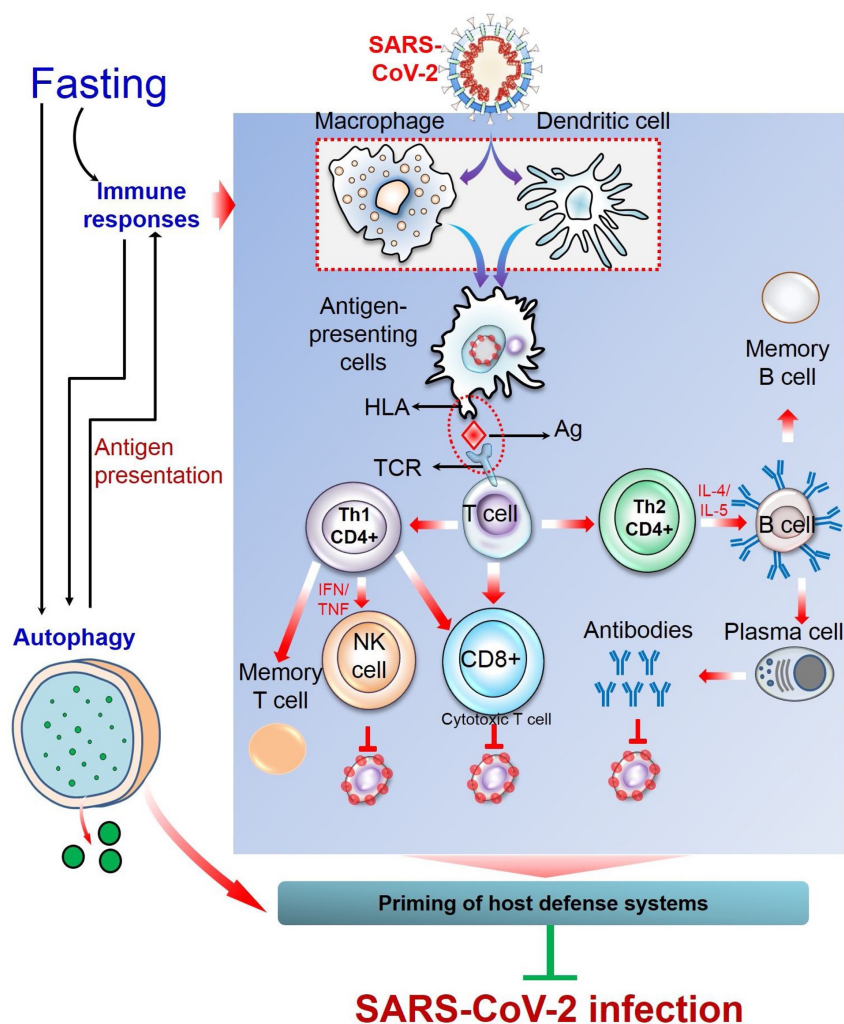
Η συσσώρευση λιπώδους ιστού οδηγεί σε μία κατάσταση χρόνιας φλεγμονής και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα σοβαρής νόσησης από COVID-19, καθώς τουλάχιστον το 1/3 της IL6 που βρίσκεται στην κυκλοφορία προέρχεται από τον λιπώδη ιστό. Τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης που παρατηρούνται σε παχύσαρκα άτομα έχουν συσχετιστεί με χρόνια φλεγμονή και με διαταραχές της ανοσιακής απάντησης σε ικές λοιμώξεις. Τα επίπεδα ορού εξειδικευμένων αντισωμάτων έχουν συσχετιστεί αρνητικά με τον δείκτη μάζας σώματος των ασθενών με COVID-19. Με δεδομένο ότι τα κύτταρα μνήμης T, τα CD4 και τα CD8T κύτταρα είναι δυσλειτουργικά σε παχύσαρκους, καθίσταται ασαφές αν και κατά πόσο αυτή η υψηλού κινδύνου ομάδα διατηρεί μακροπρόθεσμα την εμβολιαστική προστασία (144). Κατά την εφαρμογή διαιτητικού σχήματος ΔN παρατηρείται μείωση των δεικτών χρόνιας φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες, βελτίωση της κυτταρικής ανθεκτικότητας και της αποτελεσματικότητας της ανοσιακής απόκρισης. Η μείωση του λίπους συσχετίζεται με την ελάττωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών ορού, υποδεικνύοντας ότι στρατηγικές που στοχεύουν στην απώλεια λίπους μπορούν να επηρεάσουν θετικά τις εκβάσεις νόσων (144). Μία τέτοια προσέγγιση θα μπορούσε να είναι και η ΔN, καθώς συμβάλει στην ομαλοποίηση της συστημικής φλεγμονής, καταστέλλοντας την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, μειώνοντας το σωματικό λίπος και τα επίπεδα των λευκοκυττάρων στην κυκλοφορία. Επιπλέον, κατά τη ΔN διεγείρεται η γονιδιακή έκφραση των κυτταροκινών τύπου 2 που είναι σημαντικές για την πόλωση των – αντιφλεγμονωδών - μακροφάγων M2 (145).

Πέρα από τους πνεύμονες, το γαστρεντερικό σύστημα αποτελεί έναν ακόμη στόχο του SARS-CoV2, καθώς η σχετική κλινική συμπτωματολογία έχει επαρκώς καταγραφεί (163), ενώ παράλληλα RNA εντεροϊών παρατηρείται σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών COVID-19 (164). Τα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου διαθέτουν περισσότερους υποδοχείς ACE2 συγκριτικά με τα κύτταρα άλλων ιστών, καθιστώντας το δυνητικά σημαντικό σημείο εισόδου του ιού. Η δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού και οι αλλοιώσεις της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος έχουν συνδεθεί σταθερά με την παχυσαρκία (165). Η διαρκής αλληλεπίδραση του οργανισμού με τη συμβιωτική εντερική μικροβιακή χλωρίδα είναι θεμελιώδης για την

ορθή ανάπτυξη, διατήρηση και λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (166). Αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού συνδέεται με την είσοδο βακτηρίων και παραγώγων τους στην κυκλοφορία, οδηγώντας σε μεταβολική ενδοτοξιναιμία και φλεγμονή. Η συνεργιστική αλληλεπίδραση βακτηριακών και ιικών παθογόνων μπορεί να ενισχύσει την πνευμονική βλάβη, υποδεικνύοντας έναν ακόμη μηχανισμό επιδείνωσης της COVID-19 σε παχύσαρκους και διαβητικούς ασθενείς (165).

Ο ΣΕΠ προκάλεσε τη μετανάστευση κυττάρων μνήμης T στον μυελό των οστών τρωκτικών, από όπου κινητοποιήθηκαν άμεσα κατά την επαναλοίμωξη παρέχοντας μεγαλύτερη προστασία και επιμηκύνοντας την επιβίωση (167). Με δεδομένη την παρόμοια απόκριση του οργανισμού στον συνεχή και στον διαλειμματικό ενεργειακό περιορισμό, είναι εύλογο να αναμένεται αντίστοιχη αποθήκευση κυττάρων μνήμης T στον μυελό των οστών και κατά τη ΔΝ. Πολλαπλοί κύκλοι εναλλασσόμενης νηστείας και σίτισης έχουν ως αποτέλεσμα την ανανέωση και την αναγέννηση των πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων και τη μείωση των επιπέδων του IGF-1, υποδεικνύοντας ότι η εφαρμογή ΔΝ μπορεί να αλλάξει τη συγκέντρωση, αλλά και τη σύνθεση των ανοσοκυττάρων στην κυκλοφορία, και κατά συνέπεια την ακόλουθη διήθησή τους στους περιφερικούς ιστούς οδηγώντας στην ‘επανεκίνηση’ του ανοσοποιητικού συστήματος (144). Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα, η ΔΝ θα μπορούσε να αναστρέψει την ανοσοανεπάρκεια των παχύσαρκων ασθενών, λειτουργώντας ως ένα προληπτικό μέτρο περιορισμού της νόσου COVID-19, μείωσης των επιπλοκών της και δυνητικής αύξησης της αποτελεσματικότητας του εμβολιαστικού προγράμματος.

Εκόνα 4.9.1 Η ΔΝ ως μέσο αντιμετώπισης της Covid 19



Πηγή: Hannan MdA et al., 2020

Με δεδομένη τη μεγαλύτερη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της COVID-19 σε άτομα με προϋπάρχουσες παθήσεις και ανοσοανεπάρκεια, φαίνεται ότι αναδεικνύονται ως πιθανά ενδεδειγμένα προληπτικά μέτρα ο έλεγχος των συννοσηροτήτων και η ενίσχυση του ανοσοποιητικού. Η στρατηγική του διαιτητικού περιορισμού μπορεί άμεσα (ενεργοποιώντας την ανοσιακή απόκριση) ή έμμεσα (επάγοντας την αυτοφαγία) να διεγείρει τον μηχανισμό άμυνας του οργανισμού. Η αναφορά στις θετικές επιδράσεις που μπορεί να έχει η ΔΝ στον βαθμό ανοσοεπάρκειας αποτελεί μία θεωρητική ανάδειξη των δυνητικών οφελών από την εφαρμογή της, καθώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν σχετικά πειραματικά ή κλινικά δεδομένα αναφορικά με τον αντίκτυπο της αποχής από την τροφή στην πορεία ή και την έκβαση της νόσου, αλλά και την ύπαρξη ενδεχόμενων επιπλοκών ή την επιδείνωση προϋπαρχουσών παθήσεων.



#### 4.10 Προτεινόμενοι βιολογικοί και μοριακοί μηχανισμοί απώλειας βάρους κατά τη ΔΝ

Τα θηλαστικά, εκτός από τον λιπώδη ιστό στον οποίο αποθηκεύουν την περίσσεια ενέργειας, διαθέτουν και έναν άλλο ιστό, που λόγω του χρώματός του ονομάζεται φαιός λιπώδης ιστός. Ο πρώτος (λευκός) συνήθως συσσωρεύεται κάτω από το δέρμα, ενώ ο δεύτερος στα σπλάχνα. Ο φαιός λιπώδης ιστός αποτελεί έναν ιδιαίτερα ενεργό μεταβολικά ιστό, με κύριο στόχο την παραγωγή θερμότητας στο σώμα (168). Αποτελείται από α-φαιά λιποκύτταρα, τα οποία σε αντίθεση με τα σχεδόν σφαιρικά λευκά λιποκύτταρα που αποθηκεύουν μόνο ένα μεγάλο σταγονίδιο λίπους καταλαμβάνοντας το 90% του όγκου τους, έχουν ένα πολυγωνικό σχήμα περιέχοντας μια πληθώρα σταγονιδίων λίπους και έναν πολύ μεγαλύτερο αριθμό μιτοχονδρίων. Είναι πολύ καλά δικτυωμένα με το νευρικό σύστημα, το οποίο όταν ενεργοποιείται από το κρύο, δίνει την εντολή να απελευθερωθούν κατεχολαμίνες και τελικά να παραχθεί θερμότητα (169). Επιπλέον, έχουν μεγάλη ποσότητα σιδήρου και σε αυτό οφείλεται το καστανό τους χρώμα. Τα μιτοχόνδρια των καφέ λιποκυττάρων χρησιμοποιούν ως 'καύσιμη ύλη' για την παραγωγή ενέργειας (με τη μορφή θερμότητας) γλυκόζη και λίπος, με τη συμμετοχή μιας μοναδικής πρωτεΐνης που ονομάζεται αποζευγμένη πρωτεΐνη 1 (UCP1). Καφέ λιποκύτταρα υπάρχουν ακόμα και μέσα στις αποθήκες του λευκού λιπώδους ιστού. Επειδή όμως αυτά τα λιποκύτταρα είναι κάτι ενδιάμεσο, δηλαδή έχουν χαρακτηριστικά τόσο των κλασικών καφέ κυττάρων όσο και των λευκών, ονομάστηκαν 'μπεζ'. Τα μπεζ λιποκύτταρα δημιουργούνται μέσα στις αποθήκες των λευκών κυττάρων από την μετατροπή μιας μερίδας των τελευταίων σε καφέ (170). Πιο πρόσφατα βρέθηκε ότι ο υποθάλαμος του εγκεφάλου είναι αυτός που δίνει την εντολή να μετατραπούν τα λευκά λιποκύτταρα σε καφέ κι αυτό συμβαίνει όταν αντιλαμβάνεται υψηλά επίπεδα ινσουλίνης μετά από ένα γεύμα.

Στον άνθρωπο, ο φαιός λιπώδης ιστός μετά την παιδική ηλικία μειώνεται σταδιακά, και αυτό συνεχίζεται και κατά μετάβαση στην εφηβική ηλικία με επιταχυνόμενους ρυθμούς, οδηγώντας τελικά στη συρρίκνωσή του στους ενήλικες. Μολονότι η ενεργοποίηση της θερμογένεσης από τον μπεζ λιπώδη ιστό αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη προσέγγιση νόσων που συσχετίζονται με την παχυσαρκία, δεν υπάρχουν

επί του παρόντος φαρμακολογικά μέσα για την επαγωγή της μετατροπής του λευκού λιπώδη ιστού σε μπεζ (171). Η ΔΝ είναι μία αποτελεσματική και 'φυσική' στρατηγική απώλειας βάρους, αλλά ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός. Σύμφωνα με τα ευρήματα μίας πρόσφατης κλινικής δοκιμής σε ποντίκια, ένα διατροφικό σχήμα με εναλλασσόμενες ημέρες νηστείας (NEH) διεγείρει επιλεκτικά την ανάπτυξη μπεζ λιπώδους ιστού εντός του λευκού και βελτιώνει δραματικά την παχυσαρκία, την ευαισθησία στην ινσουλίνη, και την ηπατική στεάτωση (171). Η συγκεκριμένη μορφή ΔΝ φαίνεται να προκαλεί μία μετατόπιση / μεταβολή της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος, οδηγώντας στην αύξηση συγκεκριμένων προϊόντων ζύμωσης όπως άλατα του οξικού και γαλακτικού οξέος και την επιλεκτική αύξηση της έκφρασης του μεταφορέα-1 της μονοκαρβοξυλάσης στα μπεζ λιποκύτταρα. Ποντίκια με στείρο εντερικό σωλήνα είναι ανθεκτικά στην επαγόμενη από τη NEH μετατροπή του λευκού σε μπεζ λιπώδη ιστό, ενώ η μεταφορά μικροβιώματος ποντικίων υπό αγωγή NEH σε εντερικά στείρα ποντίκια οδήγησε στη μετατροπή του λευκού σε μπεζ λιπώδη ιστό και τη βελτίωση της μεταβολικής ομοιόστασης (171). Αυτά τα ευρήματα παρέχουν έναν νέο - υποκινούμενο από το εντερικό μικροβίωμα - μηχανισμό για την ενεργοποίηση του καστανού λιπώδους ιστού και τη θεραπεία μεταβολικών ασθενειών.

Στα ποντίκια που ακολούθησαν NEH συγκρινόμενα με εκείνα της *ad libitum* σίτισης, μετά από 15 ημέρες δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συνολική ποσότητα τροφής που είχαν καταναλώσει, αλλά διαπιστώθηκε μείωση στην ανάπτυξη της σωματικής μάζας, ενδεικτικό μειωμένης μεταβολικής αποτελεσματικότητας και/ ή αυξημένης ενεργειακής δαπάνης (171). Επίσης, στα ποντίκια NEH σημειώθηκε μείωση του σωματικού λίπους (και συγκεκριμένα σπλαχνικού λευκού λιπώδους ιστού), αύξηση της άλιπης μάζας και του φαιού λιπώδους ιστού (ΦΛΙ). Φαίνεται ότι η NEH προάγει την προσαρμοστική θερμογένεση δίχως ρίγος, μέσω της καύσης του αποθηκευμένου λίπους. Παρατηρήθηκε ότι η θερμοκρασία του σώματος των NEH ποντικίων ήταν υψηλότερη, υποδεικνύοντας ότι η περίσσεια ενέργειας (καταναλωθείσα μείον την απαραίτητη για τη συντήρηση του οργανισμού) μετατράπηκε σε θερμότητα. Για τον εντοπισμό του χρησιμοποιούμενου καυσίμου για την παραγωγή της θερμότητας μετρήθηκε η αναλογία ανταλλαγής αναπνευστικών αερίων (RER): κατά την ημέρα νηστείας ο δείκτης RER ήταν σημαντικά χαμηλότερος από εκείνον των τρωκτικών σε *ad libitum* σίτιση, υποδεικνύοντας ότι η καύση λιπιδίων αποτελούσε το κύριο

ενεργειακό καύσιμο. Μολονότι την ημέρα ελεύθερης διατροφής τα NEH τρωκτικά είχαν υψηλότερο RER από εκείνα σε *ad libitum* σίτιση, η συνολική τιμή για έναν πλήρη κύκλο EHN ήταν σχετικά χαμηλότερη. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η υψηλότερη ενεργειακή δαπάνη οφείλεται στην καύση λίπους (χρήση αποθηκών λίπους) και όχι υδατανθράκων στα τρωκτικά σε NEH, υποδεικνύοντας ότι τουλάχιστον με το υπό εξέταση σχήμα ΔΝ ευνοείται η καύση λίπους. Επιπλέον, διαπιστώθηκε μία επιλεκτική επαγωγή της μετατροπής του λευκού λιπώδους ιστού της βουβωνικής περιοχής σε μπεζ, και όχι της ενεργοποίησης του φαιού λιπώδους ιστού, μολονότι παρατηρήθηκε μέτρια αύξηση του φαιού λιπώδους ιστού (στην περιοχή της πλάτης). Η UCP1 ήταν σημαντικά κατεσταλμένη και δεν βρέθηκε αύξηση έκφρασης σε κανένα άλλο γονίδιο θερμογένεσης στα ποντίκια NEH. Φαίνεται ότι ο μηχανισμός επαγωγής υψηλότερης ενεργειακής δαπάνης κατά τη NEH διαφέρει από εκείνον της έκθεσης στο ψύχος. Η αποχή από την τροφή καταστέλλει την παραγωγή νορεπινεφρίνης και - κατά συνέπεια - την από αυτήν επαγόμενη αύξηση της θερμογένεσης από τον φαιό λιπώδη ιστό. Αντίθετα, η νηστεία εναλλασσόμενης ημέρας (NEA) προκάλεσε μία προφανή μετατροπή του υποδόριου λευκού λιπώδους ιστού στη βουβωνική χώρα (χρώμα ιστού και δραστηριότητα/ έκφραση της UCP1). Για τον καθορισμό της διάρκειας αυτής της επίδρασης της NEH, μετά από την 15μερη περίοδο NEH, τα ποντίκια πέρασαν σε *ad libitum* διατροφή. Τα επίπεδα έκφρασης της UCP1 άρχισαν να μειώνονται κατά την 7<sup>η</sup> ημέρα, και έπεσαν στα κανονικά επίπεδα τη 15<sup>η</sup>. Ωστόσο η κατασταλτική επίδραση της NEH στην ανάκτηση βάρους διατηρήθηκε, με τον ρυθμό αύξησης βάρους να είναι σημαντικά χαμηλότερος από την ομάδα ελέγχου ακόμη και την 15<sup>η</sup> ημέρα.

Μετά από τρεις κύκλους NEH, παρατηρήθηκε εμφανής μετατροπή του λευκού σε μπεζ λιπώδη ιστό (αλματώδης αύξηση της UCP1), χωρίς αλλαγή του σωματικού βάρους ή της ενεργειακής δαπάνης. Αυτό υποδεικνύει ότι η επίδραση της NEH στο σωματικό βάρος και την ενεργειακή δαπάνη είναι επακόλουθο της επίδρασης της στον λευκό λιπώδη ιστό. Η διαφορετική ανταπόκριση του φαιού από τον μπεζ λιπώδη ιστό κατά την εφαρμογή NEH σε ποντίκια μπορεί να οφείλεται σε μηχανισμό ανεξάρτητο/ διαφορετικό από τη σηματοδότηση του β3-αδρενεργικού υποδοχέα (ο οποίος ενεργοποιείται από τη χαμηλή θερμοκρασία) για τη θερμογένεση στον υποδόριο λευκό λιπώδη ιστό. Παρατηρήθηκε καταστολή του συγκεκριμένου υποδοχέα τόσο κατά τις ημέρες νηστείας όσο και κατά τις ημέρες ελεύθερης

διατροφής σε ποντίκια σε NEH. Για τον περαιτέρω αποκλεισμό του β3-αδρενεργικού σηματοδοτικού μονοπατιού, τα ποντίκια εγκλιματίστηκαν στους 30 βαθμούς και έπειτα υποβλήθηκαν σε NEH και *ad libitum* σίτιση, με αποτέλεσμα και πάλι τη μείωση βάρους και τη μετατροπή του λευκού σε μπεζ λιπώδη ιστό στα τρωκτικά σε NEH με αύξηση της UCP1.

Επιπλέον του β3-αδρενεργικού σηματοδοτικού μονοπατιού, υπάρχει και άλλη μία σηματοδοτική ορμόνη, ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών - 21 (FGF21), ο οποίος ρυθμίζει τη μετατροπή του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ και την προσαρμοστική αντίδραση του οργανισμού κατά την αποχή από την τροφή (168). Ωστόσο, ούτε η έκφρασή της (η παραγωγή της), ούτε ο αντίστοιχος υποδοχέας της (και ο συν-υποδοχέας) παρουσίασαν μεταβολή μετά από NEH. Ο ηπατικής προέλευσης FGF21 είναι ο κύριος καθοριστής του συνολικού επιπέδου του παράγοντα FGF21 στην κυκλοφορία, και η παραγωγή του εξαρτάται από τον πυρηνικό υποδοχέα-α που ενεργοποιείται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων (PPARα). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι οι PPARα υποδοχείς μεσολαβούν στην αύξηση της παραγωγής, αλλά και της κυκλοφορίας του FGF21 κατά την οξεία αποχή από την τροφή (172). Για τη διερεύνηση του ρόλου του FGF21 ηπατικής προέλευσης στην επαγόμενη από τη NEH μετατροπή του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ, χρησιμοποιήθηκαν ποντίκια στα οποία είχαν αφαιρεθεί τα γονίδια που κωδικοποιούν τους PPARα (171). Αντίθετα με ό,τι συμβαίνει κατά την οξεία αποχή από την τροφή, στα χωρίς γενετική παρέμβαση ποντίκια σε NEH παρατηρήθηκε μέτρια μείωση κι όχι αύξηση του FGF21. Παράλληλα, στα γενετικά τροποποιημένα ποντίκια σε *ad libitum* διατροφή σημειώθηκαν χαμηλότερα επίπεδα βάσης του FGF21. Όπως αναμενόταν, η NEH δεν είχε κανέναν αντίκτυπο ούτε στην ηπατική παραγωγή ούτε στα επίπεδα του FGF21 στην κυκλοφορία. Ωστόσο, η NEH οδήγησε σε αύξηση της UCP1 στον λευκό λιπώδη ιστό σε σύγκριση με τα γενετικά τροποποιημένα ποντίκια σε *ad libitum* διατροφή, υποδεικνύοντας έναν συγκρίσιμο φαινότυπο μεταλλαγής του λευκού λιπώδους ιστού (ΛΛΙ) σε μπεζ. Αυτή η αύξηση ήταν ανεξάρτητη των μεταβολών του FGF21. Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον ότι ο λευκός λιπώδης ιστός των γενετικά τροποποιημένων ποντικίων σε *ad libitum* διατροφή παρουσίαζε επίσης υψηλότερα επίπεδα βάσης στην έκφραση της UCP1 συγκριτικά με τα φυσιολογικά ποντίκια. Αυτό δείχνει ότι η απώλεια της δυνατότητας ενεργοποίησης του PPARα σηματοδοτικού μονοπατιού προάγει μία μέτρια μετουσίωση του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ, χωρίς την εφαρμογή NEH ή άλλης

διατροφικής παρέμβασης. Τα παραπάνω δείχνουν ότι η μετατροπή του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ δεν απαιτεί τη μεσολάβηση του FGF21.

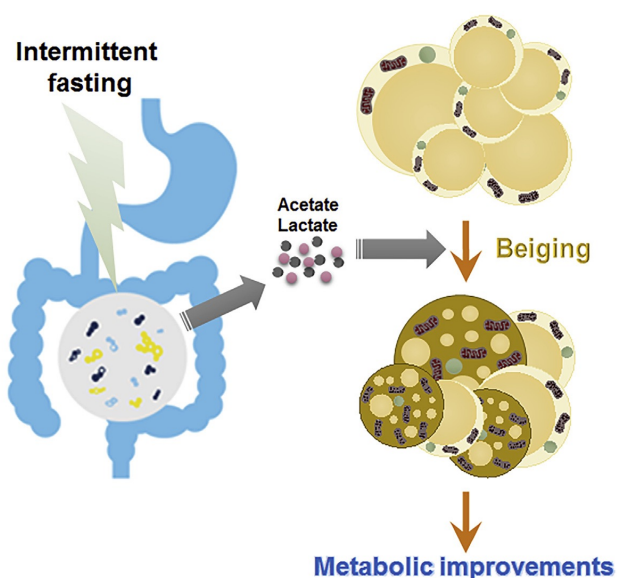
Πρόσφατα σχετικά τεκμήρια αποκάλυψαν μία μεταβολική αλληλεπίδραση μεταξύ των εντερικών μικροβιακών κοινοτήτων και του ανθρώπινου οργανισμού (173). Τα εντερικά βακτήρια διαδραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του φαιού και του μπεζ λιπώδους ιστού. Προγενέστερες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι ο ρυθμός διατροφής και αποχής από την τροφή αλλάζουν σημαντικά τη σύσταση του εντερικής μικροχλωρίδας και ότι αυτές οι αλλαγές μπορεί να προάγουν τη μετατροπή του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ (174). Φαίνεται λογική η υπόθεση ότι η NEH προκαλεί μία τέτοια μετατροπή μέσω μεταβολής της σύστασης του εντερικού μικροβιώματος. Για την επαλήθευση αυτής της υπόθεσης έγινε χαρτογράφηση των μικροβίων του τυφλού (μέσω γονιδιακής αλληλούχισης του ριβοσωμιακού RNA) (171). Κατά τη NEH αυξήθηκε το μήκος του λεπτού εντέρου και προκλήθηκαν σαφείς μεταβολές του μικροβιακού περιεχομένου του. Η ιεραρχική ταξινόμηση των επιμέρους ειδών επιβεβαίωσε την επίδραση της NEH στο μικροβίωμα. Σε υγιή ποντίκια επικρατούν τα φύλα Firmicutes και Bacteroidetes. Μολονότι τα είδη αυτά βρέθηκαν σε αμφοτέρους τις ομάδες (NEH & *ad libitum*), η NEH προκάλεσε αλλαγή στο σχετικό πλήθος τους. Η NEH αύξησε το πλήθος των Firmicutes και μείωσε εκείνη των υπολοίπων φύλων. Η αναλογία Firmicutes : Bacteroidetes αυξήθηκε από 3, 4 στα ποντίκια σε *ad libitum* διατροφή, σε 8, 9 στα ποντίκια σε NEH. Είναι ενδιαφέρον ότι όμοια μεταβολή στη σχετική αναλογία τους συνδέεται και με την αύξηση της προσρόφησης γλυκόζης από τον λευκό λιπώδη ιστό της βουβωνικής περιοχής, αλλά όχι από τον καστανό λιπώδη ιστό στην περιοχή της πλάτης (174). Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η NEH ευνοεί τη μετατροπή της εντερικής χλωρίδας. Πραγματοποιήθηκε μεταφορά του μικροβιώματος αντίστοιχα ποντικίων που είχαν υποβληθεί σε NEH και σε *ad libitum* διατροφή σε μικροβιακά στείρα ποντίκια (171). Η μεταφορά NEH μικροβιώματος διέγειρε σημαντικά τη δραστηριότητα της UCP1 στον λευκό λιπώδη ιστό και αύξησε το μήκος του λεπτού εντέρου συγκριτικά με τα ποντίκια στα οποία μεταφέρθηκε μικροβίωμα *ad libitum* διατροφής. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι αμφοτέρως το μήκος του λεπτού εντέρου και η έκφραση της UCP1 αυξήθηκαν ακόμη και στα στείρα μικροβιακά ποντίκια στα οποία μεταφέρθηκε μικροβίωμα *ad libitum* διατροφής σε σχέση με ποντίκια που βρίσκονταν σε *ad libitum* διατροφή, σε συμφωνία με προγενέστερες μελέτες που δείχνουν ότι η εξάλειψη του εντερικού μικροβιώματος προάγει τη μετατροπή του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ

(175). Προκειμένου να διερευνηθεί εάν το μικροβίωμα είναι απαραίτητο για τη μετουσίωση του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ, εφαρμόστηκε NEH σε στείρα μικροβιακά ποντίκια, χωρίς να διαπιστωθεί καμία μετατροπή της χλωρίδας (παρά μόνο στην ομάδα ελέγχου), και μολονότι από μόνη της η εξάλειψη του μικροβιώματος προκαλεί μετάπτωση ΛΛΙ σε μπεζ. Επιπλέον, οι ευεργετικές επιδράσεις της NEH σε διάφορους δείκτες της μεταβολικής λειτουργίας μειώθηκαν όταν αυτή εφαρμόστηκε σε στείρα μικροβιακά ποντίκια. Τα παραπάνω ευρήματα υποδεικνύουν ότι η επίδραση της NEH στη μεταλλαγή του ΛΛΙ σε μπεζ πραγματοποιείται με τη μεσολάβηση του εντερικού μικροβιώματος.

Για τον καθορισμό του μηχανισμού δια μέσω του οποίου το μικροβίωμα επάγει αυτή τη μετατροπή, πραγματοποιήθηκε γονιδιακή αλληλούχιση του περιεχομένου του τυφλού σε ομάδες ποντικών σε βραχείας αλλά και μακράς διάρκειας NEH (171). Πλείστοι μεταβολίτες άλλαξαν μετά την εφαρμογή της NEH, περιλαμβανομένων των οξικών, γαλακτικών και μυρμηκικών αλάτων, των χολικών οξέων, των προπιονικών και ηλεκτρικών αλάτων, της μονοφοσφορικής κυτιδίνης και ξανθίνης, με σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα τριμεθυλαμίνης, ουρακίλης και ορισμένων αμινοξέων, συμπεριλαμβανομένων των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου, της γλυκίνης, της τυροσίνης, και της φαινυλαλανίνης. Μεταξύ αυτών των μορίων, αμφότερα τα οξικά και τα γαλακτικά άλατα αυξήθηκαν τόσο κατά τη βραχεία όσο και κατά την παρατεταμένη NEH, με ταυτόχρονη αύξησή τους στον ορό. Μέσω λεπτομερούς ανάλυσης των μεταβολικών οδών, διαπιστώθηκε διέγερση της ζύμωσης των πυροσταφυλικών αλάτων προς οξικά και γαλακτικά άλατα, τόσο από το *Lactobacillus reuteri* αλλά και από άλλα, μη ταξινομημένα βακτήρια. Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν τα οξικά και τα γαλακτικά άλατα σε επαγωγείς της μεταλλαγής του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ (176), (177). Επιπλέον, στην κυτταρική μεμβράνη των λιποκυττάρων αμφότερων του λευκού και του φαιού λιπώδους ιστού υπάρχει ο διαμεμβρανικός μεταφορέας MCT1 (proton linked monocarboxylate transporter), που κωδικοποιείται από το αντίστοιχο γονίδιο *Mct1*, ο οποίος διευκολύνει τη διάχυση στο κυτταρόπλασμα οξικών και γαλακτικών ανιόντων (178). Πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι η έκφραση του γονιδίου *Mct1* εξαρτάται από φυσιολογικά ερεθίσματα που οδηγούν στη μετατροπή του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ (179), και μάλιστα παρατηρήθηκε επιλεκτική διέγερση αποκλειστικά στη βουβωνική περιοχή των ποντικών σε βραχεία ή παρατεταμένη NEH (171). Η επαγωγή του *Mct1*, σε συνδυασμό με την αύξηση των επιπέδων οξικών και γαλακτικών αλάτων στην

κυκλοφορία, δεν παρατηρήθηκαν σε μικροβιακά στείρα ποντίκια, ενώ οι μεταβολές αυτές εντοπίστηκαν και πάλι σε ποντίκια στα οποία μεταφέρθηκε NEH μικροβίωμα. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, φαίνεται ότι η NEH αρχικά μεταβάλλει τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, προάγοντας την παραγωγή οξικών και γαλακτικών αλάτων και ακολούθως επάγει τη μετουσίωση του λευκού λιπώδους ιστού της βουβωνικής περιοχής σε μπεζ. Επιπλέον, ούτε η σταθερά ουδέτερη θερμοκρασία περιβάλλοντος, ούτε η απουσία των γονιδίων που κωδικοποιούν τους PPAR $\alpha$  ήταν ικανές να αποτρέψουν την επίδραση της NEH στην αύξηση της έκφρασης του γονιδίου Mct1 στον ΛΛΙ της βουβωνικής περιοχής και των επιπέδων οξικών και γαλακτικών αλάτων, υποστηρίζοντας το συμπέρασμα ότι οι επιδράσεις της NEH είναι ανεξάρτητες τόσο του  $\beta$ -AR όσο και του PPAR $\alpha$  σηματοδοτικού μονοπατιού, αλλά συσχετίζονται με μεταβολίτες του εντερικού μικροβιώματος.

Εκόνα 4.10.1 Η διαμεσολάβηση του εντερικού μικροβιώματος στη μετατροπή του ΛΛΙ σε ΦΛΙ



Πηγή: Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al., 2017

Το εντερικό μικροβίωμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον ενεργειακό μεταβολισμό και τη λιπιδική ομοιόσταση. Μικροβιακά στείρα ποντίκια παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στην προκαλούμενη από τη διατροφή παχυσαρκία και την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου (180). Η NEH μείωσε σημαντικά την παχυσαρκία, την ηπατική στεάτωση και βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη στα ποντίκια της ομάδας ελέγχου, αλλά όχι στα μικροβιακά στείρα ποντίκια, υποδεικνύοντας ότι η

επίδραση της NEH εξαρτάται από το εντερικό μικροβίωμα. Η μεταφορά NEH μικροβιώματος σε μικροβιακά στείρα ποντίκια αναπαρήγαγε όλες τις ευνοϊκές επιδράσεις της NEH στις μεταβολικές διαταραχές, σε σύγκριση με τη μεταφορά *ad libitum* μικροβιώματος. Επιπλέον, η μεταφορά NEH μικροβιώματος σε ποντίκια με προκαλούμενη από τη διατροφή παχυσαρκία προήγαγε την έκφραση του Ucp1 στον λευκό λιπώδη ιστό (ΛΛΙ) της βουβονικής περιοχής, την αύξηση του αριθμού των σταγονιδίων λίπους των λιποκυττάρων και ενίσχυσε την ενεργειακή δαπάνη με χαμηλότερη αναλογία ανταλλαγής αναπνευστικών αερίων (171).

Σύμφωνα με τα ευρήματα μίας άλλης πρόσφατης κλινικής δοκιμής σε τρωκτικά, παρατηρήθηκαν μεταβολικά οφέλη από τη ΔΝ σε ποντίκια, μέσω της αύξησης της έκφρασης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) στον ΛΛΙ, και επιπλέον, ότι η περιοδική υπερέκφραση του VEGF μπορεί να αναπαράγει τα οφέλη αυτά σε ποντίκια που δεν υπόκεινται σε ΔΝ. Φαίνεται ότι η νηστεία και ο VEGF αποτελούν έναν εναλλακτικό τρόπο ενεργοποίησης των μακροφάγων του λιπώδους ιστού, η οποία είναι κρίσιμη για τη θερμογένεση. Η γονιδιακή ανάλυση των ανθρώπινων λιποκυττάρων αποκάλυψε μία θετική συσχέτιση μεταξύ του άξονα VEGF – M2 μακροφάγα - μετατροπή λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ, αναδεικνύοντας έτσι έναν ακόμη πιθανό μοριακό μηχανισμό του μεταβολικού οφέλους που προκαλεί η ΔΝ, υποδεικνύοντας παράλληλα ότι η ΔΝ με ουδέτερο θερμιδικό ισοζύγιο μπορεί να αποτελέσει ένα προληπτικό ή θεραπευτικό εργαλείο έναντι της παχυσαρκίας και των συνδεδεμένων με αυτή μεταβολικών διαταραχών (181). Μολονότι ο ΛΛΙ συνδέεται συχνά με την ανάπτυξη παχυσαρκίας και ΔΤ2, είναι επίσης ουσιώδους σημασίας για την ενεργειακή ομοιόσταση, αποθηκεύοντας την περίσσεια ενέργειας και απελευθερώνοντας λιπίδια σε περιόδους ενεργειακού ελλείμματος (182). Πρόσφατες μελέτες αποκάλυψαν ότι συμβάλλει επίσης στον συνολικό μεταβολισμό του οργανισμού ρυθμίζοντας τη θερμογενετική δραστηριότητα μέσω της μεταλλαγής του σε μπεζ λιπώδη ιστό, και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη (183). Σε αυτό το πλαίσιο, η μετατροπή του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ έχει συσταθεί ως θεραπευτική προσέγγιση της παχυσαρκίας και των συνδεδεμένων με αυτή μεταβολικών νοσημάτων. Μία σειρά από φυσικά ερεθίσματα (όπως η έκθεση στο κρύο, η σωματική άσκηση) και σηματοδοτικά μόρια (FGF21, οστικές μορφογενητικές πρωτεΐνες (BMP), VEGF) έχουν εντοπιστεί για την ικανότητά τους να επάγουν τη μετάπτωση του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες υπογραμμίζουν τον κρίσιμο ρόλο της εγγενούς

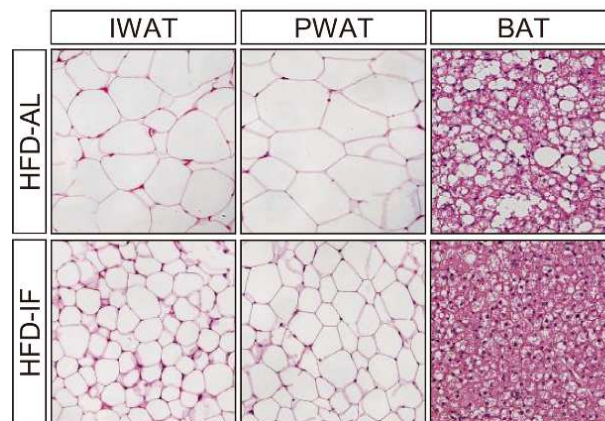


ανοσολογικής απόκρισης για τη ρύθμιση της μεταβολικής λειτουργίας των αποθηκών λίπους, συμπεριλαμβανομένης της μετατροπής του ΛΛΙ σε μπεζ, με την εναλλακτική ενεργοποίηση των μακροφάγων του λιπώδους ιστού (M2). Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας του λιπώδους ιστού (adipose-VEGF) διαδραματίζει έναν ρόλο κλειδί στη μεταλλαγή του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ και τη διατήρηση της λειτουργικής ακεραιότητας των αποθηκών λίπους (184), υποδεικνύοντας τη θεραπευτική δυναμική του κατά τη διαχείριση των μεταβολικών διαταραχών. Η προσαρμογή στο κρύο, η σωματική άσκηση και περιβαλλοντικά ερεθίσματα προάγουν την έκφραση του adipose-VEGF και κατά συνέπεια τη μετουσίωση του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ. Ωστόσο, ο υποκείμενος μοριακός μηχανισμός της διαμεσολάβησης του adipose-VEGF παραμένει ασαφής.

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής ευνοεί μεγαλύτερες περιόδους ενεργειακής πρόσληψης ημερησίως και ταυτόχρονα μικρότερα διαστήματα αποχής από την τροφή. Αυτό το ασταθές μοτίβο συσχετίζεται με μεταβολικά μειονεκτήματα και συμβάλλει στην υπό εξέλιξη επιδημική έξαρση της παχυσαρκίας και του διαβήτη (182). Η αποχή από την τροφή έχει θετικό αντίκτυπο στην υγεία, υποδεικνύοντας ότι μία διαμόρφωση περιόδων νηστείας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτική παρέμβαση (185). Η ΔΝ έχει φανεί ότι παρέχει όμοια οφέλη με τον συνεχή θερμιδικό περιορισμό. Οι ευνοϊκές επιδράσεις της ΔΝ έναντι της γήρανσης, του καρκίνου, των καρδιαγγειακών παθήσεων και των νευροεκφυλιστικών νόσων έχουν διερευνηθεί τόσο με πειραματικές μελέτες σε ζώα όσο και με κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους (186). Ωστόσο παραμένει ασαφές αν τα παρατηρούμενα μεταβολικά οφέλη μπορούν να αποδοθούν κυρίως στη μειωμένη πρόσληψη τροφής ή σε αλλαγές στον τρόπο πρόσληψης της τροφής. Επιπλέον, ενώ ο ΛΛΙ είναι ένα από τα πιο κρίσιμα όργανα για τη φυσιολογία της νηστείας, δεν είναι γνωστό αν η μοριακή αλλαγή του ΛΛΙ κατόπιν της ΔΝ είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα των προκαλούμενων από τη ΔΝ μεταβολικών αλλαγών. Για τη διερεύνηση των ανωτέρω, στη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή (181), καθορίστηκε ένα σχήμα ΔΝ με ουδέτερο ενεργειακό ισοζύγιο και βρέθηκε ότι η ΔΝ βελτιώνει την ομοιοστάση της γλυκόζης και προλαμβάνει την προκαλούμενη από τη διατροφή μεταβολική δυσλειτουργία, χωρίς μείωση της θερμιδικής πρόσληψης. Διαπιστώθηκε ότι η διαμεσολάβηση του ΛΛΙ διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στα προκαλούμενα από τη ΔΝ μεταβολικά οφέλη μέσω της εναλλακτικής ενεργοποίησης των M2 μακροφάγων από τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα του λιπώδους ιστού (adipose-VEGF) (181).

Παρατηρήθηκε ότι ένα σιτηρέσιο ΔΝ προστατεύει τα ποντίκια από μεταβολικές δυσλειτουργίες διατροφικής αιτίας. Ακολούθησε ένα σχήμα ΔΝ 2 ημερών διατροφής και 1 ημέρας νηστείας, και διαμορφώθηκαν τρεις ομάδες: μία με κανονικό (ενεργειακά) σιτηρέσιο, μια με υπερθερμιδικό σε ΔΝ, και μία με υπερθερμιδικό σιτηρέσιο σε *ad libitum* διατροφή (συν μία ομάδα ελέγχου, ελεύθερης και ισορροπημένης θερμιδικά διατροφής). Διαπιστώθηκε ότι τα άτομα και των δύο ομάδων ΔΝ είχαν μικρότερο βάρος από εκείνα της ομάδας ελέγχου, δηλαδή η αύξηση βάρους ήταν μικρότερη κατά την εφαρμογή της ΔΝ, μολονότι συνολικά είχε καταναλωθεί η ίδια ποσότητα τροφής. Από τα παραπάνω υποδεικνύεται ότι το μικρότερο σωματικό βάρος δεν οφείλεται πρωταρχικά στη διαφορά προσλαμβανόμενης ενέργειας. Η μελέτη της σύστασης σώματος έδειξε μειωμένη λιπώδη μάζα και καμία διαφορά στην άλιπη μάζα στα ποντίκια που ακολουθούσαν ΔΝ. Τα ποντίκια σε ΔΝ είχαν μικρότερο μέγεθος λιποκυττάρων στη βουβωνική χώρα και την περιγοναδική σπλαχνική περιοχή και μειωμένη συσσώρευση λίπους στον φαιό λιπώδη ιστό.

Εικόνα 4.10.2 Τομές λιπωδών ιστών με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης



Πηγή: Kim et al, 2017, *Cell Research* (2017) 27:1309-1326

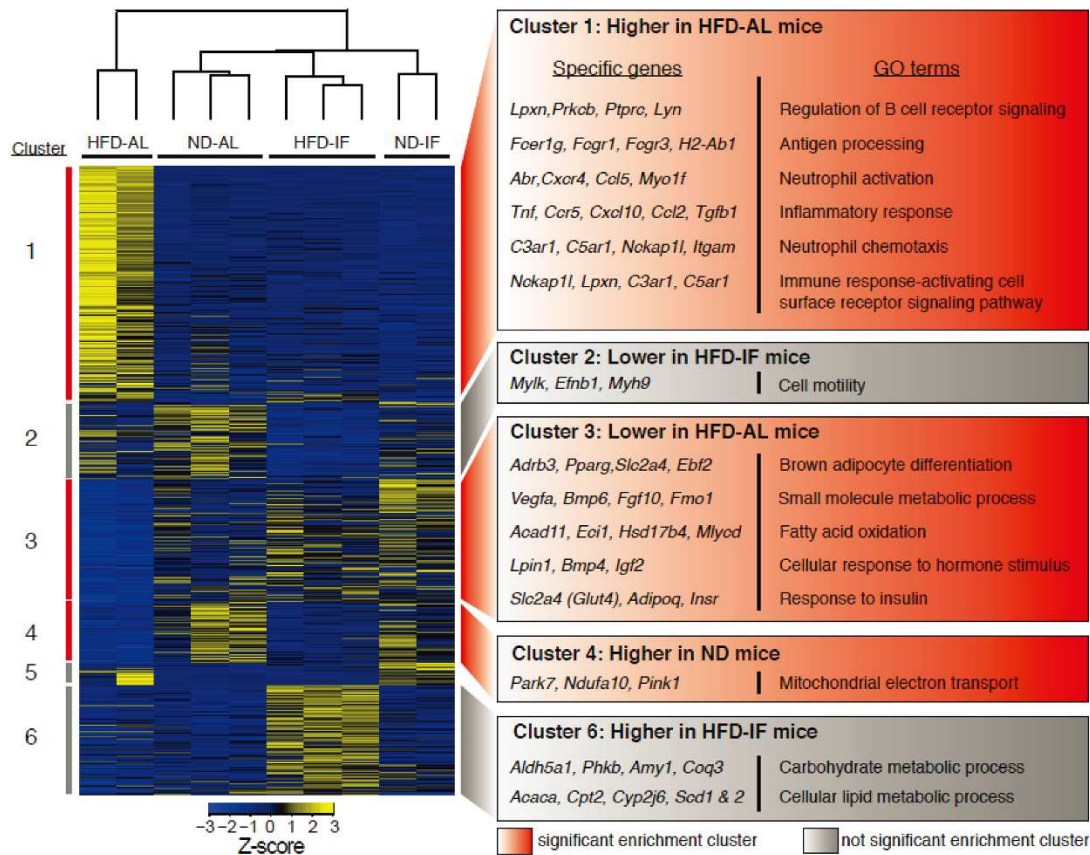
**HFD-IF:** υπερθερμιδικό σιτηρέσιο σε ΔΝ, **HFD-AL:** υπερθερμιδικό σιτηρέσιο σε *ad libitum* διατροφή, **IWAT:** ΛΛΙ βουβωνικής χώρας, **PWAT:** ΛΛΙ περιγοναδικής σπλαχνικής περιοχής, **BAT:** ΦΛΙ

Επιπλέον, καταγράφηκε βελτιωμένη ομοιόσταση γλυκόζης (μέσω της δοκιμασίας HOMA-IR), και μία προληπτική / προστατευτική δράση έναντι της ηπατικής στεάτωσης, καθώς τα άτομα σε ΔΝ είχαν μικρότερο βάρος ήπατος, μικρότερη

συγκέντρωση λίπους στο ήπαρ και χαμηλότερη αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT) πλάσματος (181). Στο σύνολό τους, αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι με ίδια επίπεδα ενεργειακής πρόσληψης η ΔN παρέχει μεταβολικά οφέλη έναντι της παχυσαρκίας διατροφικής αιτιολογίας. Επίσης, η εφαρμογή ΔN σε παχύσαρκα ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του βάρους τους σε μόλις 6 εβδομάδες, και ενώ συνεχιζόταν η κατανάλωση ίδιας ποσότητας υπερθερμιδικής διατροφής. Σημειώθηκε μείωση της λιπώδους μάζας και του μεγέθους των λιποκυττάρων, ενώ έμεινε ανεπηρέαστη η άλιπη μάζα σώματος, με παράλληλη βελτίωση των παραμέτρων ηπατικής λειτουργίας και της ομοιόστασης της γλυκόζης στο αίμα, υποδεικνύοντας όχι μόνο την προστατευτική, αλλά και τη θεραπευτική επίδραση της ΔN (181).

Για τον εντοπισμό ενδεχόμενων αλλαγών στη γονιδιακή έκφραση που προκαλούνται από τη ΔN, διενεργήθηκε αλληλούχιση του μεταγραφόμενου RNA των λιποκυττάρων ποντικών σε ΔN και σε υπερθερμιδική *ad libitum* σίτιση (181). Σε αντίθεση με την ομάδα υπερθερμιδικής διατροφής *ad libitum* σίτισης, οι τρεις ομάδες: ισορροπημένης θερμιδικά διατροφής *ad libitum*, ισορροπημένης θερμιδικά διατροφής σε ΔN, και υπερθερμιδικής διατροφής σε ΔN παρουσίασαν όμοιο προφίλ, δείχνοντας ότι ακόμη και με υπερθερμιδική διατροφή, η ΔN επάγει μία συνολική αλλαγή στη γονιδιακή έκφραση των λιποκυττάρων που προσομοιάζει με εκείνη των ζώων με φυσιολογικό μεταβολισμό. Συνολικά, και στις 4 ομάδες, εντοπίστηκε η έκφραση 3.644 γονιδίων, και δημιουργήθηκαν 6 ξεχωριστά ομάδες (clusters) όμοιας γονιδιακής έκφρασης.

Εικόνα 4.10.3 Αλληλούχιση του μεταγραφόμενου RNA των λιποκυττάρων ποντικών σε ΔN και σε υπερθερμιδική *ad libitum* σίτιση



Πηγή: Kim et al, 2017, *Cell Research* (2017) 27:1309-1326

Τα γονιδιακά γκρουπ 1, 3 και 4 χαρακτηρίζονταν από σημαντικό εμπλουτισμό των μεταγραφόμενων γονιδίων (μέθοδοι Gene Ontology, KEGG). Οι ερευνητές εστίασαν στα γονιδιακά γκρουπ (gene clusters) 1 και 3 που επέδειξαν δραματικές διαφορές στο προφίλ έκφρασης γονιδίων, τα οποία και αφορούσαν τις ομάδες υπερθερμιδικής *ad libitum* διατροφής και υπερθερμιδικής διατροφής σε ΔN, αντίστοιχα. Τα μεταγραφόμενα γονίδια του γκρουπ 1, τα οποία αντιστοιχούν στην ομάδα υπερθερμιδικής *ad libitum* διατροφής, κωδικοποιούσαν σε μεγάλο βαθμό μόρια που εμπλέκονται στην ανοσοαπόκριση και τη φλεγμονή και που συνδέονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολικές διαταραχές. Μέσω qPCR επαληθεύτηκε ότι τα γονίδια που συνδέονται με τα κύτταρα της φλεγμονής και την χημειοτακτική τους δραστηριότητα ήταν σημαντικά κατεσταλμένα στην ομάδα υπερθερμιδικής διατροφής σε ΔN, σε σύγκριση με την ομάδα υπερθερμιδικής *ad libitum* διατροφής. Η ανάλυση των μεταγραφόμενων γονιδίων του γκρουπ 3 (τα οποία ήταν σημαντικά

κατεσταλμένα ιδίως στην ομάδα υπερθερμιδικής *ad libitum* διατροφής) αποκάλυψε ότι αφορούσαν βιολογικές διαδικασίες όπως η μετατροπή του λευκού λιπώδη ιστού σε μπεζ (πχ Ebf2). Αυτό το εύρημα είναι σε συμφωνία με το γκρουπ 6 (επίσης εμφανές αποκλειστικά στην ομάδα υπερθερμιδικής διατροφής σε ΔN), υποδεικνύοντας τη διέγερση ενός ‘φαύλου’ μεταβολικού κύκλου με την αυξημένη έκφραση ταυτόχρονα γονιδίων που εμπλέκονται στη σύνθεση λιπαρών οξέων (Acaca, Scd1, Scd2) και την οξειδωσή τους (πχ Cpt2), όπως παρατηρείται και στον αγωνιστή του β3 - αδρενεργικού υποδοχέα (CL-316243) κατά την επαγόμενη από το κρύο ενεργοποίηση των μπεζ λιποκυττάρων. Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η ΔN προάγει τη μείωση της φλεγμονής και την αύξηση της θερμογένεσης στον λιπώδη ιστό.

Διενεργήθηκε μία εκτίμηση της μετατροπής του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ στην ομάδα υπερθερμιδικής διατροφής σε ΔN (181). Η έκφραση του γονιδίου Adrb3 (που κωδικοποιεί τον υποδοχέα 3β-AR και αντιστοιχεί σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος), όπως και τα επίπεδα δεικτών φαιού ή μπεζ λιπώδους ιστού (Prargc 1a, Cidea, Ucp1) ήταν σημαντικά αυξημένα σε σύγκριση με την ομάδα υπερθερμιδικής *ad libitum* διατροφής. Επίσης, η έκφραση του Ucp1 γονιδίου ήταν υψηλότερη στον φαιό λιπώδη ιστό, υποδεικνύοντας αυξημένη ενεργοποίησή του κατά τη ΔN. Σε ιστολογική ανοσοενζυματική εξέταση φάνηκε ένας σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός μπεζ λιποκυττάρων στα ποντίκια σε υπερθερμιδική διατροφή με ΔN, ενώ δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά στον αριθμό των καστανών λιποκυττάρων. Σε συμφωνία με την αυξημένη έκφραση του Ucp1 γονιδίου και του αυξημένου αριθμού των μπεζ λιποκυττάρων, κατά τον έμμεσο υπολογισμό θερμιδικής καύσης (μετά την εξουδετέρωση της επίδρασης της μάζας του σώματος) αποκαλύφθηκε υψηλότερη κατανάλωση οξυγόνου από την ομάδα υπερθερμιδικής διατροφής σε ΔN, χωρίς διαφορές στη σωματική δραστηριότητα. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η ΔN οδηγεί σε αύξηση του αριθμού των μπεζ λιποκυττάρων και ως εκ τούτου της ενεργειακής δαπάνης.

Τα ευνοϊκά οφέλη της ΔN μπορούν να αποδοθούν στη θερμογένεση από την καύση των λιπών. Σε συνθήκες θερμικής ουδετερότητας (30° C), η ενεργοποίηση της θερμογένεσης είναι κατεσταλμένη. Παρά την αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των γονιδιακών δεικτών μετατροπής του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ λιποκύτταρα στα εγκλιματισμένα στους 30°C τρωκτικά της ομάδας υπερθερμιδικής διατροφής σε ΔN.

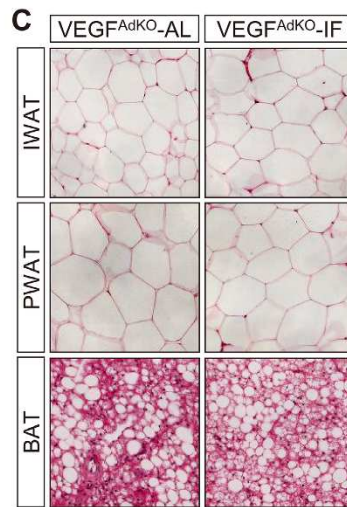
Αυτό δείχνει ότι η θερμική ουδετερότητα εμποδίζει την επαγόμενη από τη ΔΝ μεταλλαγή του ΛΛΙ σε μπεζ. Μολονότι η έκφραση του γονιδίου Ucp1 ήταν αυξημένη στον φαιό λιπώδη ιστό (ΦΛΙ), ο βασικός βαθμός έκφρασής του ήταν χαμηλότερος από ότι σε φυσιολογικές θερμοκρασίες. Επίσης, η κατανάλωση οξυγόνου ήταν η ίδια, συνεπώς η διέγερση του Ucp1 στον ΦΛΙ ήταν λειτουργικά μη σημαντική. Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον ωστόσο, ότι στην ομάδα υπερθερμιδικής διατροφής σε ΔΝ, ακόμη και εγκλιματισμένη σε συνθήκες θερμικής ουδετερότητας, τα τρωκτικά παρουσίαζαν μέτρια βελτίωση στην ανοχή στη γλυκόζη, στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, και μείωση σωματικού βάρους, λιπώδους μάζας και ηπατικής στεάτωσης. Οι συνθήκες θερμικής ουδετερότητας δεν ακύρωσαν την επίδραση της ΔΝ, αλλά μείωσαν σημαντικά τον βαθμό βελτίωσης (από 28% σε φυσιολογικές θερμοκρασίες σε 9%), επιβεβαιώνοντας την ουσιαστική συμβολή της λιπογενούς θερμογένεσης στις ευνοϊκές επιδράσεις της ΔΝ.

Ο ΛΛΙ έχει σπουδαίο ρόλο στη μεταβολική ομοίωση όλου του οργανισμού μέσω της παραγωγής διαφόρων εκκριτικών πρωτεϊνών, όπως οι αδιποκίνες. Εξετάστηκαν διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια που περιλαμβάνουν χημειοκίνες και αδιποκίνες, με σκοπό τον εντοπισμό του μοριακού μηχανισμού επαγωγής της λιπογενούς θερμογένεσης και των ευνοϊκών μεταβολικών επιδράσεων της ΔΝ στα τρωκτικά της ομάδας υπερθερμιδικής διατροφής σε ΔΝ και της ομάδας υπερθερμιδικής *ad libitum* διατροφής. Μεταξύ των 710 εκκριτικών πρωτεϊνών που παράγονται στον λιπώδη ιστό, αρκετά γονίδια που δυνητικά κωδικοποιούν αδιποκίνες παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένη έκφραση, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων του Vegfa (VEGF), της Cfd (αδιπίνη), της Nrg4 (νευρεγουλίνη 4), της Adipoq (αδιπονεκτίνη), ενώ το γονίδιο της Lep (λεπτίνη), που συσχετίζεται θετικά με την αποθήκευση λίπους, ήταν κατεσταλμένο. Προκειμένου να διευκρινιστεί αν ο βαθμός έκφρασης αυτών των γονιδίων αποτελεί έναν μηχανισμό δράσης της ΔΝ ή απλά μία συνέπεια των επαναλαμβανόμενων περιόδων νηστείας, εξετάστηκε η επίδραση ενός μόνο κύκλου νηστείας στην έκφραση των παραπάνω γονιδίων (181). Συγκεκριμένα, μετά από μόλις 24 ώρες νηστείας παρατηρήθηκε αύξηση της έκφρασης του Vegfa και μείωση της έκφρασης των Lep και Nrg4. Με δεδομένη τη θετική συσχέτιση των επιπέδων Vegfa, Lep και Nrg4 με την αυξημένη λιπογενή θερμογένεση, φαίνεται ότι ο VEGF (και όχι τα Lep και Nrg4) αποτελεί έναν δυνητικό διαμεσολαβητή της ΔΝ. Τα επίπεδά του αυξάνονται σταδιακά όσο περισσότερο διαρκεί η περίοδος εφαρμογής της ΔΝ και μειώνονται άμεσα με την επάνοδο σε συνεχή διατροφή. Επιπλέον, η

αύξηση του VEGF παρατηρείται μόνο στον ΛΛΙ και πουθενά αλλού στο σώμα. Μολονότι προγενέστερες μελέτες δείχνουν ότι η έκφραση του VEGF ελέγχεται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, οι συνολικές κατεχολαμίνες πλάσματος δεν αυξήθηκαν με τη νηστεία, υποδεικνύοντας ότι η επαγόμενη από τη νηστεία διέγερση του VEGF ρυθμίζεται από το περιφερικό κι όχι από το κεντρικό συμπαθητικό σύστημα. Η επαγόμενη από τη νηστεία διέγερση του VEGF παρεμποδίστηκε πλήρως με τη χρήση του  $\beta 3$  - AR ανταγωνιστή, και λιγότερο αποτελεσματικά με τη χρήση του μη εκλεκτικού ανταγωνιστή SR 59230A (προπανολόλη). Με δεδομένο ότι ο  $\beta 3$  - AR υποδοχέας εκφράζεται ιδιαίτερα στα λιποκύτταρα, αυτό υποδεικνύει ότι τα λιποκύτταρα μπορεί να αποτελούν την πηγή προέλευσης της VEGF ως απόκριση της ενεργοποίησης του συμπαθητικού από τη ΔΝ. Για τον έλεγχο αυτής της πιθανότητας, απομακρύνθηκαν τα μακροφάγα (τα οποία αποτελούν μία ακόμη πηγή της VEGF) με τη χορήγηση κλοδρονάτης. Η απουσία μακροφάγων, η οποία επιβεβαιώθηκε και λόγω της καταστολής της έκφρασης του γονιδίου F4/80, δεν επηρέασε την επαγόμενη από τη ΔΝ αύξηση του VEGF στον ΛΛΙ, η οποία μάλιστα παρατηρήθηκε ότι ήταν ακόμη μεγαλύτερη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αυτό το εύρημα ενισχύει το συμπέρασμα ότι τα λιποκύτταρα είναι η κύρια πηγή επαγωγής του VEGF που προκαλείται από τη ΔΝ. Από λειτουργική άποψη, η οξεία αύξηση του VEGF που προκλήθηκε με τη νηστεία 24 ωρών δεν ήταν επαρκής ώστε να επάγει αλλαγές στην αγγείωση, ενώ οι επαναλαμβανόμενες περίοδοι νηστείας αύξησαν σημαντικά την αγγείωση του ΛΛΙ τόσο μακροσκοπικά, όσο και σε μικροσκοπικό επίπεδο. Με δεδομένο ότι η πλουσιότερη αιμάτωση του ΛΛΙ επιδρά θετικά στη λειτουργία του, αλλά και στη μεταβολική ομοιόσταση ενάντια στην παχυσαρκία και τον διαβήτη, τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η επαγόμενη από τη ΔΝ αύξηση της έκφρασης του VEGF αποτελεί έναν υποκείμενο μηχανισμό δράσης της για τα παρατηρούμενα/ αποκομιζόμενα μεταβολικά οφέλη και τη λιπογενή θερμογένεση.

Ο λιπογενούς προέλευσης VEGF είναι απαραίτητος για τα επαγόμενα από τη ΔΝ μεταβολικά οφέλη. Η εφαρμογή της ΔΝ σε ποντίκια από τα οποία είχε αφαιρεθεί το γονίδιο παραγωγής VEGF των λιποκυττάρων και των μακροφάγων (VEGF-F<sup>AdKO</sup>), δεν επηρέασε την ποσότητα του ΛΛΙ ούτε το μέγεθος των λιποκυττάρων (181).

Εικόνα 4.10.4 Απουσία επίδρασης της ΔΝ στα λιποκύτταρα ποντικών από τα οποία έχει αφαιρεθεί το γονίδιο παραγωγής VEGF



Πηγή: Kim et al, 2017, *Cell Research* (2017) 27:1309-1326

Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, ούτε ο βαθμός έκφρασης του γονιδίου *Lep*, ούτε τα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος διαφοροποιήθηκαν μεταξύ της ανωτέρω γενετικά τροποποιημένης ομάδας και της ομάδας που ακολουθούσε *ad libitum* διατροφή. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η παρατηρούμενη απώλεια βάρους στην ομάδα της ΔΝ έγινε εις βάρος της άλιπης μάζας. Επιπλέον, το τεστ HOMA-IR αποκάλυψε ότι η ΔΝ δεν βελτίωσε την ομοιόσταση της γλυκόζης, και δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης στα VEGF-F<sup>AdKO</sup> ποντίκια. Η απώλεια του λιπογενούς προέλευσης VEGF κατάργησε την επαγόμενη από τη ΔΝ μετάπτωση του λευκού λιπώδη ιστού σε μπεζ και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην έκφραση του *Ucp1* γονιδίου ούτε με την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Τέλος, δεν έλαβε χώρα ούτε η ενεργοποίηση του ΦΛΙ στα VEGF-F<sup>AdKO</sup> ποντίκια. Συνολικά αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ο λιπογενούς προέλευσης VEGF είναι απαραίτητος για τα επαγόμενα από τη ΔΝ μεταβολικά οφέλη.

Διαπιστώθηκε ότι η διαλειμματική υπερέκφραση του λιπογενούς προέλευσης VEGF αρκεί για την αναπαραγωγή των μεταβολικών οφελών που αποκομίζονται κατά τη ΔΝ. Εξετάστηκε αν περιοδικοί κύκλοι υπερέκφρασης του λιπογενούς προέλευσης VEGF μπορούν να μιμηθούν την επίδραση της ΔΝ στον μεταβολισμό (181). Χρησιμοποιήθηκαν δύο γενετικές γραμμές ποντικών στις οποίες ήταν δυνατή η επαγωγή του VEGF (λιποκύτταρα και μακροφάγα: VEGF<sup>ap-Tg</sup>, λιποκύτταρα: VEGF<sup>adipoq-Tg</sup> ομάδα ελέγχου: VEGF-F<sup>CTRL</sup>). Εφαρμόστηκε ένα σχήμα ΔΝ 2:1 με



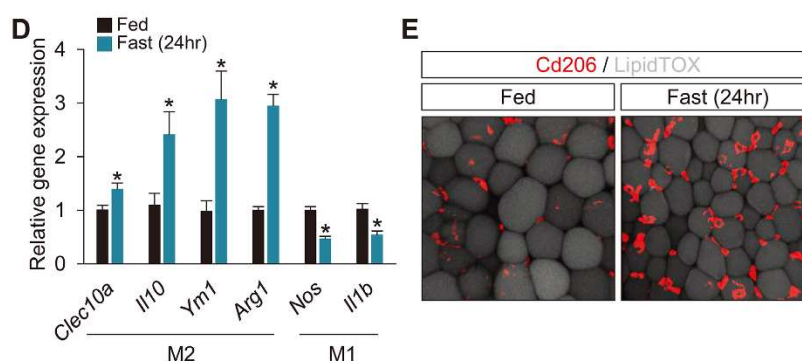
χορήγηση κατά 45% υπερθερμιδικής διατροφής που περιείχε δοξικυκλίνη την ημέρα της νηστείας. Και οι δύο γενετικά τροποποιημένες ομάδες παρουσίασαν όμοιο μεταβολικό φαινότυπο με εκείνον των φυσιολογικών ποντικών σε ΔΝ με υπερθερμιδική διατροφή. Παρατηρήθηκε σημαντικά αυξημένη έκφραση του λιπογενούς προέλευσης VEGF και αγγείωση, μείωση του σωματικού βάρους χωρίς απώλεια άλιπης μάζας, μειωμένο ποσοστό λιπώδους ιστού και μέγεθος λιποκυττάρων και βελτιωμένη ομοιόσταση γλυκόζης, καθώς επίσης μετατροπή του ΛΛΙ σε μπεζ, χωρίς ενεργοποίηση του ΦΛΙ. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η ενεργοποίηση του λιπογενούς προέλευσης VEGF αποτελεί ικανή και αναγκαία συνθήκη για την επαγόμενη κατά τη ΔΝ μεταλλαγή του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ και της βελτίωσης του μεταβολισμού.

Μολονότι είναι ευρέως αποδεκτό πως ο λιπογενούς προέλευσης VEGF εμπλέκεται στη μετατροπή του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ ως απόκριση στο κρύο, τη σωματική άσκηση και την επίδραση του περιβάλλοντος, ο υποκείμενος μηχανισμός δράσης παραμένει μόνο εν μέρει γνωστός. Προγενέστερες μελέτες δείχνουν ότι το κρύο και η σωματική άσκηση επάγουν τη μεταλλαγή του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ μέσω της ενεργοποίησης των μακροφάγων του ΛΛΙ από κυτταροκίνες ανοσολογικής απόκρισης τύπου 2. Επιπλέον, τόσο η προσαρμογή στο κρύο, όσο και η σωματική άσκηση αυξάνουν την έκφραση του λιπογενούς προέλευσης VEGF (187). Για τον λόγο αυτό διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η μετάπτωση του ΛΛΙ σε μπεζ κατά τη ΔΝ θα μπορούσε να γίνεται μέσω της εναλλακτικής ενεργοποίησης των μακροφάγων. Φαίνεται ότι διαδοχικοί κύκλοι ΔΝ οδηγούν στην ενεργοποίηση των μακροφάγων του ΛΛΙ, όπως αποδεικνύεται από την αυξημένη έκφραση γονιδίων-δεικτών των M2 μακροφάγων (πχ Clec, Il-10) στον ΛΛΙ, ενώ παράλληλα η έκφραση γονιδίων-δεικτών των κλασσικών M1 μακροφάγων έμεινε ανεπηρέαστη από τη ΔΝ. Κατά συνέπεια, η αναλογία γονιδιακής έκφρασης M1/M2 μειώθηκε κατά τη ΔΝ (181). Αντίθετα, η απώλεια του λιπογενούς προέλευσης VEGF (VEGF-F<sup>AdKO</sup> - ποντίκια σε ΔΝ με υπερθερμιδική διατροφή) εξαφάνισε εντελώς την επαγόμενη από τη ΔΝ εναλλακτική ενεργοποίηση των μακροφάγων του ΛΛΙ (181). Όμοια, η κατάσταση θερμικής ουδετερότητας, παράλληλα με την αποτροπή της επαγόμενης από τη ΔΝ μετατροπής του ΛΛΙ σε μπεζ λιπώδη ιστό, παρεμπόδισε και την επαγόμενη από τη ΔΝ πόλωση των M2 μακροφάγων (181). Είναι αξιοσημείωτο πως η διαλείπουσα υπερέκφραση του λιπογενούς προέλευσης VEGF με τη χρήση VEGF<sup>adipoq-Tg</sup> - ποντικών είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση γονιδίων - δεικτών των M2

μακροφάγων, οδηγώντας σε μείωση της αναλογίας M1/M2. Συνολικά τα ανωτέρω δείχνουν ότι η ΔΝ και οι διαδοχικοί κύκλοι ενεργοποίησης του λιπογενούς προέλευσης VEGF προάγουν την εναλλακτική ενεργοποίηση των μακροφάγων του ΛΛΙ, η οποία με τη σειρά της είναι στενά συνδεδεμένη με τη μετάπτωση του ΛΛΙ σε μπεζ (181).

Έχει ιδιαίτερη σημασία ότι μόλις 24 ώρες νηστείας αρκούν για την επαγωγή της πόλωσης των M2 μακροφάγων, αλλά και τη μειωμένη έκφραση των M1. Αυτό υποδεικνύει ότι με την περιοδική επανάληψη αυτών των (άμεσων) αλλαγών κατά τη ΔΝ διευκολύνονται και τα μεταβολικά τους οφέλη.

Εικόνα 4.10.5 Αύξηση των M2 και μείωση των M1 μακροφάγων



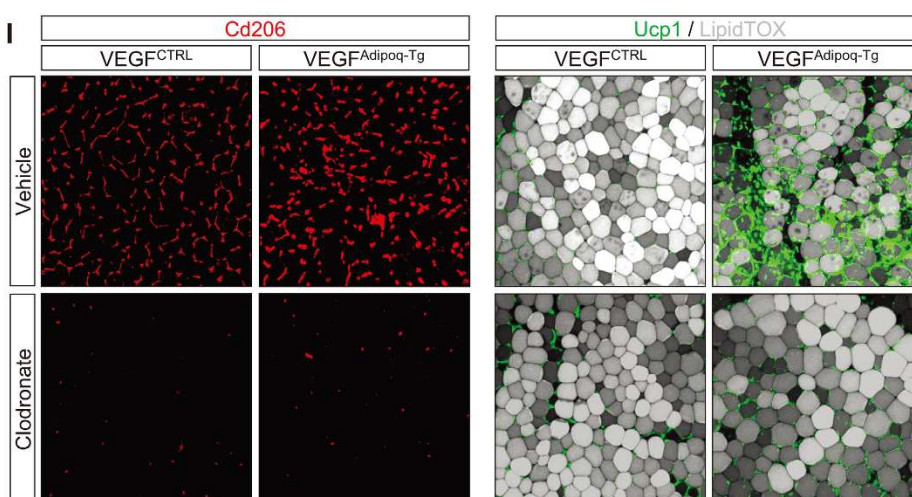
Πηγή: Kim et al, 2017, *Cell Research* (2017) 27:1309-1326

**D:** αναλογία γονιδιακών δεικτών M1/M2 σε ποντίκια κανονικής σίτισης και σε νηστεία 24 ωρών. **E:** Χρώση των M2 με τον ειδικό δείκτη Cd206 σε περιγωναδικό ΛΛΙ ποντικών κανονικής σίτισης και σε νηστεία 24 ωρών.

Η τεχνητή οξεία (σε 48 ώρες) επαγωγή της υπερέκφρασης του λιπογενούς προέλευσης VEGF σε VEGF<sup>adipoq-Tg</sup> - τρωκτικά, που αντιστοιχεί στα επίπεδα που επιτυγχάνονται μετά από 24 ώρες νηστείας, είναι αρκετή για την αύξηση των M2 μακροφάγων (181). Ωστόσο, η απευθείας ενστάλαξη VEGF (ζωικής ή και ανθρώπινης προέλευσης) σε μακροφάγα δεν επηρέασε τις ιδιότητές τους, αντίθετα, η εφαρμογή / ενστάλαξη ιντερλευκίνης 4 και λιποπολυσακχαρίδων προήγαγε την πόλωσή τους σε M2 και M1 αντίστοιχα. Κατόπιν νηστείας 24 ωρών φαίνεται ότι διεγείρεται η γονιδιακή έκφραση των Il-4 και Il-13, δηλαδή κυτταροκινών τύπου 2 που είναι σημαντικές για την ενεργοποίηση των M2 μακροφάγων. Η οξεία επαγωγή του λιπογενούς προέλευσης VEGF αύξησε επίσης τη γονιδιακή έκφραση της Il-5. Από τα παραπάνω αποτελέσματα υποδεικνύεται ότι η πόλωση των μακροφάγων M2

με τη διαμεσολάβηση του VEGF λιπογενούς προέλευσης, ρυθμίζεται έμμεσα διαμέσω ενός σηματοδοτικού μονοπατιού ανοσοαπόκρισης τύπου 2. Η οξεία επαγωγή του VEGF λιπογενούς προέλευσης σε VEGF<sup>adipoq-Tg</sup> και VEGF<sup>AP-Tg</sup> ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα την ταχεία μετατροπή του ΛΛΙ σε μπεζ, με αυξημένη έκφραση της Ucp1. Ωστόσο, αυτή η επίδραση ακυρώθηκε με την επαγόμενη από την κλοδρονάτη εξάλειψη των μακροφάγων (181). Από τα παραπάνω φαίνεται ότι ο adipose-VEGF που επάγεται κατά τη νηστεία αποτελεί έναν παρακινητή για την ενεργοποίηση των μακροφάγων M2, τα οποία και αποτελούν τον υποκείμενο μηχανισμό δράσης για τη θερμογένεση από την καύση λιπών και τα συνδεδεμένα με αυτή μεταβολικά οφέλη.

Εικόνα 4.10.6 Η εξάλειψη των M2 ακυρώνει την επίδραση του adipose-VEGF

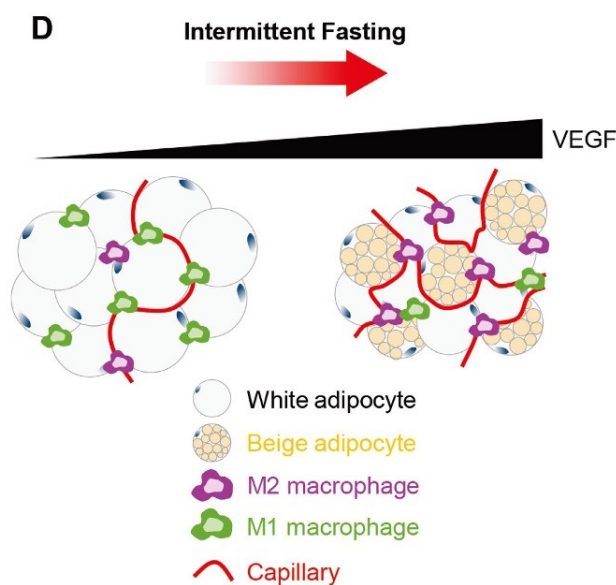


Πηγή: Kim et al, 2017, *Cell Research* (2017) 27:1309-1326

Προκειμένου να εξεταστεί αν ο άξονας VEGF - μακροφάγα M2 - μετατροπή του ΛΛΙ σε μπεζ έχει σημασία στον άνθρωπο, χρησιμοποιήθηκε η πλήρης αλληλούχιση του RNA διαφόρων ανθρώπινων λιπωδών ιστών για τον υπολογισμό της συσχέτισης μεταξύ του επιπέδου έκφρασης του γονιδίου που κωδικοποιεί τον VEGF και της έκφρασης γονιδίων που συνδέονται με τα μακροφάγα M2 (181). Σύμφωνα με τα ευρήματα της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής, υπάρχει θετική συσχέτιση της έκφρασης των M2 γονιδίων με την έκφραση του VEGF, όπως επίσης και με τα γονίδια των μπεζ λιποκυττάρων. Αντίθετα, η πλειοψηφία των μακροφαγικών M1 γονιδίων συσχετίστηκε αρνητικά με το επίπεδο έκφρασης του γονιδίου VEGF. Αυτά τα ευρήματα, σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα των πειραματικών μοντέλων σε ποντίκια, υποδεικνύουν ότι η προκαλούμενη από τη ΔΝ αυξημένη έκφραση του

VEGF λιπογενούς προέλευσης δεν συνδέεται μόνο με την αγγείωση, αλλά και με μεταβολικούς δείκτες που αντιστοιχούν σε ενεργοποίηση των μακροφάγων M2 και την ανάπτυξη μπεζ λιποκυττάρων τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ποντίκια.

Εικόνα 4.10.7



Πηγή: Kim et al, 2017, *Cell Research* (2017) 27:1309-1326

Συνολικά, τα ευρήματα της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής δείχνουν ότι τα μεταβολικά οφέλη της ΔΝ πραγματοποιούνται με τη διαμεσολάβηση της θερμογένεσης από τον ΛΙ, ακόμη και χωρίς μείωση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Φάνηκε ότι ο επαγόμενος από τη νηστεία VEGF λιπογενούς προέλευσης παίζει σημαντικό ρόλο στην παρακινούμενη από την ενεργοποίηση των μακροφάγων M2 μετατροπή του ΛΛΙ σε μπεζ, καθώς συντελεί στην αναδιαμόρφωση των ανοσομεταβολικών ιδιοτήτων του ΛΙ, υπογραμμίζοντας έτσι τη σημασία του συγκεκριμένου διατροφικού μοντέλου / μοτίβου και της διάρκειας ‘φυσιολογικών’ διαστημάτων νηστείας για την υποστήριξη της μεταβολικής ομοιόστασης (181).

## Κεφάλαιο 5

### Συζήτηση

Ως συνέπεια της πανδημικής κρίσης, δισεκατομμύρια ανθρώπων σε όλο τον κόσμο εφαρμόζουν διάφορου βαθμού μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης ή και αποκλεισμού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση του κινδύνου καθιστικής ζωής και της κοινωνικής απομόνωσης με καταστροφικές συνέπειες στη σωματική και ψυχική υγεία και την επακόλουθη επιδείνωση της επίπτωσης των χρόνιων, μη μεταδοτικών νόσων (188), (189). Επιπλέον, παρατηρούνται δυσμενείς αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες όπως μεγαλύτερα ή/ και συχνότερα γεύματα και περισσότερα ενδιάμεσα σνακ (190). Καθώς η διατροφή αποτελεί έναν τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου, διαιτητικές προσεγγίσεις, όπως η ΔΝ, θα μπορούσαν να αποτελέσουν μία πρακτική μέθοδο αποτροπής της τήρησης ανθυγιεινών συνηθειών διατροφής και βελτιστοποίησης του μεταβολισμού. Σύμφωνα με πρόσφατα ευρήματα αναφορικά με τα διαιτητικά σχήματα της ΔΝ 5:2, 2:1, τη NEH, τη χρονο-περιορισμένη σίτιση, αλλά και τη δίαιτα που μιμείται τη νηστεία, υποστηρίζεται η σημαντικότητα, όχι μόνο του ‘τι / πόσο πολύ’, αλλά και του ‘πότε / πόσο συχνά’, αναφορικά με τη θερμιδική πρόσληψη, για την επακόλουθη ενεργειακή ομοιόσταση και τη μεταβολική υγεία (181).

Ολοένα και περισσότερα τεκμήρια από μελέτες στον άνθρωπο και τα ζώα υποδεικνύουν ότι η ΔΝ παρέχει διάφορα βιολογικά οφέλη που περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους, τη μείωση του λιπώδους ιστού, τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, τη μείωση των δεικτών οξειδωτικού στρες και της αρτηριακής πίεσης, ακόμη και με απουσία ελάττωσης βάρους και δίχως μεταβολή της ενεργειακής πρόσληψης (144). Τόσο η ΔΝ όσο και ο ΣΕΠ έχουν αντίκτυπο στο σύνολο των ιστών και οργάνων, συμπεριλαμβανομένων του υποθάλαμου, του ήπατος, των σκελετικών μυών, και των λιπωδών ιστών. Ωστόσο δεν έχει ακόμη εντοπιστεί το όργανο ή ο ιστός - κλειδί που δρα ως παρακινητής των επαγόμενων από τη ΔΝ μεταβολικών οφελών. Οι λιπώδεις ιστοί δεν αποτελούν μόνο αποθήκες ενέργειας, αλλά διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο για τα επαγόμενα από τη ΔΝ μεταβολικά οφέλη (181).

Κατά την εφαρμογή της NEH σε τρωκτικά, επάγεται η μετατροπή του λευκού υποδόριου λιπώδους ιστού της βουβωνικής περιοχής σε μπεζ. Παρ’ όλο που έχουν

αναφερθεί διάφοροι παράγοντες και φαρμακευτικές ουσίες με αυτή την επίδραση (191), δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν αυτές οι προσεγγίσεις μπορεί να έχουν κλινική σημασία για τη θεραπεία μεταβολικών νόσων του ανθρώπου. Ωστόσο, η διαλείπουσα νηστεία εφαρμόζεται, ιδιαίτερα σε κάποιες θρησκευτικές ομάδες, εδώ και αιώνες με επιβεβαιωμένα οφέλη στη σύσταση του σώματος και την υγεία (171). Μέχρι πρόσφατα, οι περισσότερες μελέτες εστίαζαν στον φαιό λιπώδη ιστό, αποκαλύπτοντας ότι η νηστεία καταστέλλει τόσο την παραγωγή της UCP1 πρωτεΐνης όσο και την προκαλούμενη από τη νορεπινεφρίνη θερμογένεση λόγω χαμηλότερης έκφρασης των γονιδίων Ucp1 και Adrb3. Αντίθετα, στον λευκό υποδόριο λιπώδη ιστό της βουβωνικής περιοχής παρατηρήθηκε δραματική αύξηση της UCP1 πρωτεΐνης μετά τη NEH. Φαίνεται ότι κατά τη NEH ενεργοποιούνται επιλεκτικά τα μπεζ και όχι τα φαιά λιποκύτταρα, ενώ η προσαρμογή σε κρύο περιβάλλον αυξάνει τα φαιά λιποκύτταρα σε ποντίκια (171). Η ενεργοποίηση των φαιών λιποκυττάρων από το κρύο αλλά και με τη χρήση β-AR αγωνιστών είναι μη εφαρμόσιμες στον άνθρωπο. Για τον λόγο αυτόν, η κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών που οδηγούν στην επιλεκτική μετατροπή συγκεκριμένων αποθηκών λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ κατά την εφαρμογή της NEH θα μπορούσε να αποκαλύψει νέους θεραπευτικούς στόχους για την πρόληψη και τη θεραπεία μεταβολικών νόσων και, κατά συνέπεια, να παρέχει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές για άτομα που δεν μπορούν να εφαρμόσουν έναν ΣΕΠ για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα.

Η επαγόμενη μετατροπή του ΛΛΙ σε μπεζ είναι διαμεσολαβούμενη από το εντερικό μικροβίωμα (171). Η NEH ενεργοποιεί μόνο τον υποδόριο ΛΛΙ και ο μηχανισμός δράσης φαίνεται να είναι ανεξάρτητος του β-AR σηματοδοτικού μονοπατιού. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ξενιστή και του εντερικού μικροβιώματος επηρεάζουν πολλές πτυχές του ενεργειακού μεταβολισμού. Οι προκαλούμενες με την NEH μεταβολές της μικροχλωρίδας του εντέρου υποστηρίζουν μία αιτιολογική συσχέτιση της με τη μετάπτωση του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ. Η μεταφορά NEH μικροβιώματος σε μικροβιακά στείρα ποντίκια προκάλεσε τη μετατροπή του ΛΛΙ σε μπεζ, ενώ η NEH δεν μπορεί να έχει αυτή την επίδραση απουσία εντερικού μικροβιώματος. Αυτό υποδεικνύει ότι η ύπαρξη της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου απαιτείται για την επαγόμενη από τη NEH μεταλλαγή του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ (171).

Η NEH προκαλεί σημαντική απώλεια βάρους και εξασθενεί τις μεταβολικές διαταραχές σε τρωκτικά με την απευθείας ενεργοποίηση των μπεζ λιποκυττάρων. Ο

χρονικός περιορισμός της λήψης τροφής προλαμβάνει την αύξηση βάρους ακόμη και με τη λήψη υπερθερμιδικής δίαιτας. Η NEH δεν επηρεάζει υποχρεωτικά τη συνολική προσλαμβανόμενη ποσότητα τροφής, υποδεικνύοντας έτσι ότι η απώλεια βάρους μπορεί να οφείλεται σε αύξηση της ενεργειακής δαπάνης (171). Η NEH δεν φαίνεται να επηρεάζει τον κερκάρδιο ρυθμό, αφού οι καμπύλες παρακολούθησης της θερμοκρασίας στο ορθό και του μεταβολικού ρυθμού ταυτίζονται με εκείνες των ποντικών σε *ad libitum* διατροφή. Η επιλεκτική ενεργοποίηση των μπεζ λιποκυττάρων φαίνεται ότι προάγει τη θερμογένεση και καταστέλλει την παχυσαρκία αιτιολογώντας, τουλάχιστον εν μέρει, την επαγόμενη βελτίωση του μεταβολικού συνδρόμου ως συνέπεια της ενεργοποίησης των μπεζ λιποκυττάρων (171), αποκαλύπτοντας καινοτόμες προοπτικές για τη μετατροπή του λευκού λιπώδους ιστού της βουβωνικής περιοχής σε μπεζ. Βρέθηκε ότι η NEH ενεργοποιεί επιλεκτικά τον μπεζ λιπώδη ιστό, πιθανότατα μέσω μίας αναδιαμόρφωσης του εντερικού μικροβιώματος, που τελικά αυξάνει την παραγωγή διεγερτικών παραγόντων της μετατροπής όπως τα οξικά και τα γαλακτικά άλατα. Αυτός ο εναλλακτικός τρόπος ενεργοποίησης του μπεζ λιπώδους ιστού προσφέρει νέες πληροφορίες για τον άξονα 'εντερική χλωρίδα – μπεζ λιπώδης ιστός' και παρέχει μία καινοτόμο προσέγγιση για τη θεραπεία των εξαρτώμενων από την παχυσαρκία μεταβολικών διαταραχών.

Με δεδομένη τη σημαντικότητα της επαρκούς αγγείωσης στην ανάπτυξη και λειτουργία του λιπώδους ιστού κατά τη θερμογένεση λόγω ψύχους, σωματικής άσκησης ή της περιβαλλοντικής επίδρασης, η ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού του VEGF λιπογενούς προέλευσης υποδεικνύεται ως μία νέα θεραπευτική στρατηγική για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του διαβήτη (181). Βρέθηκε ότι η νηστεία αποτελεί, πέρα από το κρύο και τη σωματική άσκηση, ένα ακόμη φυσικό μέσο αύξησης του VEGF λιπογενούς προέλευσης, παρέχοντας έναν όμοιο μεταβολικό αντίκτυπο, με επακόλουθη έντονη αγγείωση του λιπώδους ιστού. Τα πειραματικά μοντέλα απώλειας – ανάκτησης λειτουργικότητας του VEGF λιπογενούς προέλευσης αποσαφήνισαν περαιτέρω ότι η επανάληψη της επαγόμενης από τη νηστεία έκφρασης του VEGF λιπογενούς προέλευσης αποτελεί έναν υποκείμενο μηχανισμό δράσης των προκαλούμενων από τη ΔΝ μεταβολικών οφελών (181). Είναι ενδιαφέρον ότι παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση του VEGF λιπογενούς προέλευσης στον υποδόριο ΛΛΙ και τον φαιό ΛΙ των ποντικών μετά από έκθεσή τους σε κρύο, ενώ η προκαλούμενη από τη νηστεία αύξησή του ήταν πιο έντονη στον σπλαχνικό ΛΙ. Η σημαντική απώλεια σπλαχνικού λίπους δείχνει ότι αυτό είναι πιο

ευαίσθητο στον ενεργειακό περιορισμό. Συνολικά τα ανωτέρω δεικνύουν πως μολονότι τα μεταβολικά αποτελέσματα κατά την αύξηση της έκφρασης του VEGF λιπογενούς προέλευσης σε διαφορετικές αποθήκες λίπους, μετά από διαφορετικά φυσιολογικά ερεθίσματα, φαίνεται να είναι συγκρίσιμα (πχ βελτιωμένη χρήση της γλυκόζης και αυξημένη ενεργειακή δαπάνη), ο υποδόριος ΛΛΙ, ο σπλαχνικός ΛΛΙ και ο ΦΛΙ έχουν διακριτές φυσιολογικές και προσαρμοστικές μεταβολικές ιδιότητες (181). Αυτό υποδεικνύει ότι συνδυαστικά ερεθίσματα με στόχο την ταυτόχρονη ενεργοποίηση τόσο του υποδόριου όσο και του σπλαχνικού ΛΛΙ, όπως η ΔΝ και η έκθεση στο κρύο, θα μπορούσαν να παράγουν συνεργιστικά μεταβολικά οφέλη.

Έχει πλέον εκτιμηθεί ότι η θερμογένεση από την καύση λιπών και ιδιαίτερα η μετατροπή του ΛΛΙ σε μπεζ, ως απόκριση σε διάφορα εξωτερικά ή εσωτερικά ερεθίσματα, βελτιώνει τον συνολικό μεταβολισμό του οργανισμού, και είναι ξεκάθαρο ότι στην παραπάνω διαδικασία εμπλέκεται ο VEGF λιπογενούς προέλευσης (181). Η απαίτηση αυξημένης παροχής οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών μέσω της αγγειογένεσης μπορεί να αιτιολογήσει την αναγκαιότητα του VEGF λιπογενούς προέλευσης στην υλοποίηση της προσαρμοστικής απόκρισης σε φυσιολογικά ερεθίσματα και το στρες, αλλά δεν μπορεί να εξηγήσει την επάρκειά του για την επαγωγή της θερμογένεσης από την καύση των λιπών. Αμφότεροι, συνεχής και διαλειμματικός θερμιδικός περιορισμός, πυροδότησαν μία εναλλακτική ενεργοποίηση των μακροφάγων του λιπώδους ιστού (M2) και μία τύπου 2 έμφυτη (φυσική) ανοσοαπόκριση που διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην αναδιαμόρφωση του θερμογενετικού λιπώδους ιστού. Αυτές οι ανοσολογικές αλλαγές παρατηρήθηκαν επίσης σε τρωκτικά που υποβλήθηκαν σε περιοδική υπερέκφραση του VEGF λιπογενούς προέλευσης, αλλά όχι σε εκείνα στα οποία απουσίαζε η επαγόμενη από τη ΔΝ μετατροπή του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ λόγω θερμικής ουδετερότητας ή λόγω απώλειας του γονιδίου που κωδικοποιεί τον VEGF. Επιπλέον, η εφάπαξ νηστεία 24 ωρών, και η οξεία/ άμεση υπερέκφραση του VEGF λιπογενούς προέλευσης δίχως νηστεία επάγουν την εναλλακτική ενεργοποίηση των μακροφάγων του ΛΙ, ενώ η εξάλειψη των μακροφάγων, ακόμη και σε συνθήκες υπερέκφρασης του VEGF λιπογενούς προέλευσης, ακύρωσε τη μετάπτωση του λευκού λιπώδη ιστού σε μπεζ (181). Από τα παραπάνω φαίνεται ότι στα τρωκτικά η πόλωση των μακροφάγων M2 δεν είναι απλά μία συνέπεια του αδύνατου/ λεπτού σώματος, αλλά ο παρακινητής της λιπογενούς θερμογένεσης και μίας σειράς συνεπαγόμενων μεταβολικών οφελών, και πως ο VEGF λιπογενούς προέλευσης παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της



ενεργοποίησης των μακροφάγων M2, ως μία γρήγορη προσαρμοστική απόκριση στον ενεργειακό περιορισμό, πιθανότατα ακόμη και πριν την αγγειογένεση. Επιπλέον, φαίνεται ότι όχι ο απόλυτος αριθμός, αλλά η αναλογία M1/M2 μπορεί να είναι σημαντική για τη θερμογένεση από τον λιπώδη ιστό, αφού όλα τα πειραματόζωα σε νηστεία παρουσίασαν μείωση μακροφάγων ανεξάρτητα από τις επιμέρους συνθήκες. Μεταξύ των διαφόρων σηματοδοτικών μονοπατιών που εμπλέκονται στην πόλωση των μακροφάγων, το αυξημένο επίπεδο κυτταροκινών τύπου 2 που επάγονται τόσο από τη νηστεία (IL-4, IL-5, IL-13) όσο και από την η οξεία/ άμεση υπερέκφραση του VEGF λιπογενούς προέλευσης (IL-5), υποδεικνύει ότι ο VEGF λιπογενούς προέλευσης ίσως δρα – σε πρωιμότερο στάδιο του σηματοδοτικού μονοπατιού – και σε άλλα ανοσοκύτταρα όπως τα ηωσινόφιλα, τα T-βοηθητικά κύτταρα τύπου 2 ή/ και τα λεμφοειδή κύτταρα τύπου 2 της έμφυτης/ εγγενούς/ φυσικής ανοσίας για την προαγωγή της πόλωσης των μακροφάγων M2 (181). Για αυτό τον λόγο, μελλοντικές έρευνες για τον επακριβή καθορισμό του ρόλου (πχ ενεργοποίηση ή κινητοποίηση των ανοσοκυττάρων) και τον μηχανισμό δράσης της σηματοδότησης του VEGF στον μεταβολισμό του ΛΙ θα μπορούσε να αποκαλύψει τον βασικό μηχανισμό της μετατροπής του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ. Επιπλέον, επιπρόσθετοι λιπιδικοί παράγοντες, οι οποίοι παρατηρήθηκε ότι επηρεάζονται από τη ΔΝ, όπως η λεπτίνη, η νευρεγουλίνη 4, αδιπονεκτίνη και αδιπσίνη, θα μπορούσαν να παίζουν έναν ρόλο στις επαγόμενες από τη ΔΝ ανοσομεταβολικές αποκρίσεις. Αυτό μπορεί να είναι αναμενόμενο ιδιαίτερα για τη λεπτίνη, της οποίας τα επίπεδα έκφρασης μειώνονται με τη ΔΝ στον ΛΛΙ και στον ΦΛΙ, αλλά όχι στους σκελετικούς μύες και το ήπαρ (181). Η λεπτίνη ρυθμίζει και διαμορφώνει μία ευρεία γκάμα ανοσολογικών και φλεγμονωδών διαδικασιών, όπως τα μαστοκύτταρα, τα οποία σε συνθήκες έλλειψης λεπτίνης, υφίστανται πόλωση. Με δεδομένο ότι η λεπτίνη θα μπορούσε να δρα συνεργιστικά με τον VEGF (πχ στην αγγειογένεση), θα ήταν ενδιαφέρον να εξεταστεί η εμπλοκή της στα επαγόμενα από τη ΔΝ μεταβολικά οφέλη. Από την άλλη μεριά, αυτοί οι λιπιδικοί παράγοντες μπορεί να συμμετέχουν στις επιδράσεις της ΔΝ που δεν αφορούν στη θερμογένεση. Μολονότι η θερμική ουδετερότητα μείωσε σημαντικά τα μεταβολικά οφέλη της ΔΝ μέσω της αναστολής της μετατροπής του ΛΛΙ σε μπεζ, δεν εξάλειψε εντελώς την επίδρασή της, αφού προκλήθηκε όμοια γονιδιακή έκφραση (181). Με δεδομένο ότι προγενέστερες μελέτες έχουν δείξει πως η νευρεγουλίνη 4 και η αδιπσίνη εμπλέκονται αντίστοιχα στην αναστολή / αναχαίτιση της ηπατικής στεάτωσης και τη βελτίωση της έκκρισης της ινσουλίνης, όμοια, και τα μη

θερμογενετικά οφέλη της ΔΝ θα μπορούσαν να αποδοθούν σε αυτούς τους λιπιδικούς παράγοντες ή σε άλλες βιολογικές αποκρίσεις, όπως η μειωμένη φλεγμονή στον ΛΙ και η αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (192).

Η ΔΝ εφαρμόζεται από τον άνθρωπο σε αρκετά κλινικά πεδία και με διάφορα σχήματα αποχής από την τροφή, με τις περισσότερες μελέτες να αναδεικνύουν όμοια οφέλη με τον ΣΕΠ, όπως η μείωση του σωματικού βάρους και η αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ωστόσο η ΔΝ μπορεί να είναι στρεσογόνος για το σώμα και τον εγκέφαλο, καθώς μία 24ωρη αποχή από την τροφή μπορεί να μειώσει κατά 2 έως 3% το σωματικό βάρος στον άνθρωπο, και 5-10% στα τρωκτικά (181). Μολονότι δεν είναι δυνατή η απευθείας σύγκριση της επίδρασης της νηστείας στα ποντίκια με τον άνθρωπο λόγω διαφορών στον βασικό μεταβολικό ρυθμό, την πρόσληψη τροφής, όσο και τη διαφορά ηλικίας, η ΔΝ φαίνεται να βελτιώνει τη διατροφική συμπεριφορά και τη διάθεση στον άνθρωπο (181). Για την υπέρβαση δυνητικών περιορισμών, είναι σημαντική η ανάπτυξη μίας μεθόδου για τη βελτίωση της πρακτικής σημασίας των ευρημάτων των πειραματικών μελετών μετά την εφαρμογή της ΔΝ σε τρωκτικά, ώστε αυτά να απολαμβάνουν μία ουσιαστική προοπτική μεταφοράς ισχύος για τον άνθρωπο. Για παράδειγμα, μία μέθοδος όπως η δίαιτα που μιμείται τη νηστεία, η οποία παρέχει διάφορα μεταβολικά οφέλη τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ποντίκια, θα βελτιώνει την πρακτική σημασία της ΔΝ σε κλινικό πεδίο (181). Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την απάντηση μίας σειράς ερωτημάτων, όπως εάν οι ευνοϊκές επιδράσεις της ΔΝ παραμένουν / διαρκούν μετά τη διακοπή της νηστείας, πχ αν υπάρχει το φαινόμενο της αναπήδησης ή γιο-γιο, εάν υπάρχουν δυνητικά επιβλαβείς συνέπειες, εάν οι ευνοϊκές της επιδράσεις αφορούν όλες τις ηλικιακές ομάδες και τις καταστάσεις υγείας που συσχετίζονται με συγκεκριμένες επιδράσεις. Είναι αξιοσημείωτο ότι μόλις 5 εβδομάδες ΔΝ υπήρξαν αρκετές για την επαγωγή ευνοϊκών μεταβολικών επιδράσεων σε ποντίκια ηλικίας 8 μηνών με προκαλούμενη από υπερθερμιδική διατροφή παχυσαρκία, αναδεικνύοντας εμφατικά την θεραπευτική δυναμική της ΔΝ σε συνδεδεμένες με την ηλικία μεταβολικές διαταραχές (181). Για τον περαιτέρω καθορισμό του μηχανισμού δράσης της ΔΝ θα πρέπει να διερευνηθεί εάν η νηστεία (ή η ΔΝ) επάγει την έκφραση του VEGF στον ανθρώπινο ΛΙ και εάν ο επαγόμενος από τη νηστεία VEGF προάγει την πόλωση των μακροφάγων M2 και τη μετατροπή του λευκού λιπώδη ιστού σε μπέζ στον άνθρωπο. Κατά συνέπεια απαιτούνται επιπρόσθετες μελέτες για την εξέταση της προσαρμοστικής απόκρισης του ανθρώπινου ΛΙ στη νηστεία ή στη ΔΝ δια μέσω θερμογενετικών ή μη

θερμογενετικών μονοπατιών, σε συνδυασμό με τον προταθέντα μηχανισμό του κερκάδιου ρυθμού και του εντερικού μικροβιωματος.

Αντίθετα με το αναμενόμενο, τα διάφορα σχήματα ΔΝ δεν φαίνεται να εξασθενούν τις προσαρμοστικές αντιδράσεις του οργανισμού στον ενεργειακό περιορισμό ή να βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα απώλειας βάρους, δηλαδή το μέγεθος απώλειας βάρους ή λίπους ανά μονάδα ελλείμματος ενέργειας, με μόνη ίσως εξαίρεση, την αύξηση της όρεξης (193). Πληθώρα σχετικών αναλύσεων που διενεργήθηκαν για την αποτελεσματικότητα της ΔΝ και του συνεχούς ενεργειακού περιορισμού (ΣΕΠ), κατέληξαν πως αναφορικά με την απώλεια βάρους και σωματικού λίπους καμία από τις δύο διαιτητικές προσεγγίσεις δεν είναι ανώτερη της άλλης. Επιβεβαιώνεται η δυνητική χρήση της ΔΝ ως προληπτικό ή ενδεχομένως και θεραπευτικό μέτρο έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων, καθώς αναδεικνύεται ως μία ασφαλής, εφικτή και ευνοϊκή εναλλακτική διαιτητική προσέγγιση για νέους και μεγαλύτερης ηλικίας ανθρώπους, υγιείς και σε κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων.

Σύμφωνα και με πρόσφατη Επιστημονική Δήλωση της Αμερικανικής Καρδιολογικής Ένωσης, τα διάφορα πρωτόκολλα ΔΝ μπορούν να αποτελέσουν αποτελεσματική μέθοδο για την απώλεια βάρους, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις για την ακόλουθη διατήρηση του νέου, μειωμένου βάρους σε βάθος χρόνου (194). Η ΔΝ μπορεί να είναι εξίσου χρήσιμη με τον ΣΕΠ στην ελάττωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων στο αίμα, αλλά τα αποτελέσματα είναι λιγότερο ενθαρρυντικά αναφορικά με τις συγκεντρώσεις των LDL και HDL. Μπορεί επίσης να μειώσει την ινσουλίνη νηστείας και να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, χωρίς ουσιαστική μεταβολή της γλυκαιμίας. Επιπλέον, μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση σε πρε- ή υπερτασικούς, όταν συνδυάζεται με ταυτόχρονη ελάττωση του σωματικού βάρους τουλάχιστον κατά 6% (194).

Κατά την εφαρμογή της ΔΝ έχουν παρατηρηθεί στατιστικά σημαντικές αλλαγές στην έκφραση γονιδίων, στους μεταβολίτες και στο πρωτέωμα των συμμετεχόντων, αλλά απομένει να συνδεθούν αιτιολογικά με την επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής (75). Φαίνεται ότι η ΔΝ προάγει κυτταρικές αντισταθμιστικές αντιδράσεις που έχουν αντίκτυπο τόσο στη λειτουργία διαφόρων οργάνων, αλλά και στη μεταξύ τους αλληλεπίδραση, με τρόπο που οδηγεί στη βελτίωση της ρύθμισης της γλυκόζης, στην αύξηση της αντίστασης στο στρες και στην καταστολή της φλεγμονής. Κατά τη διάρκεια της περιόδου νηστείας ενεργοποιούνται εντός των κυττάρων μεταβολικές οδοί που μεγιστοποιούν εγγενείς μηχανισμούς άμυνας έναντι του οξειδωτικού στρες

και της απομάκρυνσης ή επιδιόρθωσης των μορίων που έχουν υποστεί βλάβη, ενώ κατά την περίοδο ελεύθερης σίτισης τα κύτταρα αυξάνουν εξειδικευμένες διεργασίες ανάπτυξης και πλαστικότητας των ιστών (75). Φαίνεται ότι η θετική επίδραση της ΔΝ στο προσδόκιμο ζωής, αλλά και στη μακροπρόθεσμη επέκταση των ετών υγιούς ζωής, είναι απόρροια της μεταβολής πολλαπλών μεταβολικών οδών η οποία δρα αθροιστικά ή συνεργιστικά, και όχι από την αλλαγή της έκφρασης ενός μόνο γονιδίου, ενώ παράλληλα επισημαίνεται πως η ευνοϊκή επίδραση της ΔΝ μπορεί να αποσυνδεθεί από την απώλεια βάρους.

Φαίνεται ότι κατά την εφαρμογή της ΔΝ μπορεί να μειωθεί η τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων λόγω αύξησης της αντοχής των φυσιολογικών κυττάρων και της ενίσχυση του μεταβολισμού των χορηγούμενων φαρμάκων σε ασθενείς με νεοπλασίες. Ταυτόχρονα, προάγεται ο θάνατος των καρκινικών κυττάρων με τη μείωση της γλυκόλυσης και την αναστολή του mTOR σηματοδοτικού μονοπατιού, καθιστώντας τη ΔΝ μία δυνητικά, αποτελεσματική, και συνεργιστική της χημειοθεραπείας στρατηγική, μολονότι ακόμη δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον άνθρωπο (130).

Η παχυσαρκία και ο διαβήτης συνδέονται σταθερά με υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής νόσησης και δυσμενέστερες εκβάσεις μετά από μόλυνση από τον SARS-CoV2. Η ΔΝ, ως ο ισχυρότερος φυσιολογικός διεγέρτης της αυτοφαγίας, παράλληλα με τη βελτίωση του ΔΜΣ και της γλυκαιμικής ομοιόστασης, θα μπορούσε να ενισχύσει την ανοσία του ξενιστή και ταυτόχρονα να βελτιώσει την κυτταρική αντίσταση στο στρες προετοιμάζοντας το ανθρώπινο σώμα για την αντιμετώπιση διαφόρων επιβλαβών παραγόντων, προάγοντας την αυτοφαγία, μετριάζοντας και ομαλοποιώντας ταυτόχρονα τη συστηματική φλεγμονή με την καταστολή της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτταροκινών, και παρεμποδίζοντας την υπερενεργοποίηση του NLRP3 (145). Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν σχετικά πειραματικά ή κλινικά δεδομένα για τις ανωτέρω ενδεχόμενες θετικές επιδράσεις της ΔΝ αναφορικά με τον αντίκτυπο της αποχής από την τροφή στην πορεία ή και την έκβαση της νόσου, αλλά και την ύπαρξη ενδεχόμενων επιπλοκών ή την πιθανότητα επιδείνωσης προϋπαρχουσών παθήσεων.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα σημαντικού αριθμού μελετών για τη διερεύνηση ενδεχόμενου συγκριτικού πλεονεκτήματος της ΔΝ έναντι του ΣΕΠ, φαίνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δύο διατροφικών παρεμβάσεων αναφορικά με τις προκαλούμενες μεταβολές στη σύσταση του

σώματος, μολονότι η ΔΝ τείνει να διατηρήσει σε μεγαλύτερο βαθμό την ΑΜΣ εντός διαστήματος 12-24 εβδομάδων (29), (30),(32). Επιπλέον, φαίνεται ότι ο συνδυασμός ΔΝ και προπόνησης με αντιστάσεις συσχετίζεται με μείωση του βάρους, του λίπους, του ΔΜΣ και του ποσοστού λίπους, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μεταβολή της ΑΜΣ συγκριτικά με τον ΣΕΠ (34). Επισημαίνεται ότι στις ανωτέρω εξεταζόμενες μελέτες, κατά τη ΔΝ παρατηρήθηκε μία συνολική μείωση της ενεργειακής πρόσληψης, παρότι αυτό δεν ήταν σκοπούμενο από τον αρχικό σχεδιασμό, κάνοντας λιγότερο ξεκάθαρη τη συμβολή του διατροφικού σχήματος ή της συνολικής θερμιδικής μείωσης στην τελική έκβαση. Επίσης, όλες οι μελέτες είχαν περιορισμένη διάρκεια (3 μήνες) καθιστώντας αδύνατη την εκτίμηση μακροπρόθεσμων επιδράσεων και διαφορών των δύο διατροφικών προσεγγίσεων σε άτομα που προπονούνται με αντιστάσεις. Σε συμφωνία με τα παραπάνω είναι και τα αποτελέσματα άλλης μελέτης, κατά την οποία διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της λιπώδους μάζας σώματος (στην πλειονότητα των υπό εξέταση μελετών). Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι όταν η ΔΝ συνδυάζεται με προπόνηση με αντιστάσεις, διατηρείται ή ακόμη και αυξάνεται η ΑΜΣ, ενώ παράλληλα προάγεται η απώλεια λίπους, όχι μόνο σε περιπτώσεις ενεργειακού ελλείμματος, αλλά και με ενεργειακό πλεόνασμα.

## **5.1 Περιορισμοί της εργασίας**

Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των επιμέρους ερευνών αποδίδονται στην υψηλή ετερογένεια του σχεδιασμού των εξεταζόμενων μελετών και στην ανόμοια και συχνά μη επαρκή εξουδετέρωση του συνόλου των συγχυτικών παραγόντων όπως η ηλικία, το φύλο, το μορφωτικό και κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, ο βαθμός συμμόρφωσης/προσκόλλησης στη διαίτα, η επίτευξη ή όχι ενός ουδέτερου συνολικού ενεργειακού ισοζυγίου, το επίπεδο πρωτεϊνικής πρόσληψης, ο βαθμός και το είδος ενδεχόμενης σωματικής δραστηριότητας, η στιγμή καταγραφής των μετρήσεων, η συνολική διάρκεια και η θρεπτική κατάσταση των συμμετεχόντων κατά την έναρξη της εκάστοτε παρέμβασης.

## Κεφάλαιο 6

### Συμπεράσματα

Κύριος στόχος της ΔΝ είναι η δημιουργία ενός χρονικά περιορισμένου προκαλούμενου ενεργειακού ελλείμματος με αποτέλεσμα την απώλεια βάρους. Κατά την αποχή από την τροφή διενεργείται μία μεταβολική αλλαγή, καθώς η γλυκόζη αντικαθίσταται ως η κύρια ενεργειακή πηγή από τα κετονικά σώματα, και επάγονται βιοχημικές οδοί, οι οποίες ενεργοποιούν βιολογικές διαδικασίες που έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της κυτταρικής ανθεκτικότητας και τη βελτιστοποίηση της χρήσης των ενεργειακών αποθεμάτων του οργανισμού. Η πλήρης κατανόηση των φυσιολογικών διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα κατά τη νηστεία θα μπορούσε να οδηγήσει στον εντοπισμό και την αναγνώριση πιθανών σηματοδοτικών μονοπατιών, κυττάρων και οργάνων – στόχων τα οποία διαμεσολαβούν των ευεργετικών επιδράσεων της ΔΝ, ώστε να είναι εφικτή η κλινική εφαρμογή της.

Συνολικά, φαίνεται ότι η ΔΝ, αποτελεί μία αποτελεσματική διαιτητική προσέγγιση απώλειας ή διαχείρισης βάρους η οποία, αναφορικά με την προκαλούμενη αλλαγή της σύστασης του σώματος, μπορεί να έχει συγκριτικά πλεονεκτήματα έναντι του ΣΕΠ, καθώς μπορεί να συμβάλλει στη διατήρηση της ΑΜΣ και να προάγει την απώλεια λιπώδους ιστού, ιδιαίτερα σε συνθήκες επαρκούς πρωτεϊνικής πρόσληψης ή/ και συνδυαζόμενη με φυσική δραστηριότητα, ακόμη και σε πληθυσμιακές ομάδες υψηλής επικινδυνότητας όπως υπέρβαροι/ παχύσαρκοι, διαβητικοί και μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς. Επιπλέον, είναι ενδιαφέρον ότι κατά τη διενέργεια διαφόρων μελετών παρατήρησης των διαφορετικών διαιτητικών μοντέλων, σημειώθηκε μία συνολική συμπεριφορική βελτίωση έναντι της κατανάλωσης φαγητού των συμμετεχόντων στις ομάδες παρέμβασης, με περισσότερη εγκράτεια και έλεγχο επιθυμίας για γλυκά και αλμυρά τρόφιμα, και αυξημένος βαθμός συμμόρφωσης/ προσκόλλησης σε όλα τα διατροφικά σχήματα, όταν παράλληλα με τις διάφορες διαιτητικές οδηγίες και επιταγές, διενεργούνταν ταυτόχρονα περιοδικές υποστηρικτικές συναντήσεις, επιβεβαιώνοντας ότι ο γνωστικός έλεγχος της διατροφής αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για μία επιτυχημένη στρατηγική διαχείρισης του βάρους.

## **Κεφάλαιο 7**

### **Προτάσεις**

Η ΔΝ, σε όλες τις μορφές της, αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη διαιτητική προσέγγιση που μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στις στη διαμόρφωση βιώσιμων και αποτελεσματικών στρατηγικών διαχείρισης βάρους.

Περισσότερες, καλά ελεγχόμενες, κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας, που θα στοχεύουν στην ανάδειξη των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του κάθε επιμέρους διαιτητικού σχήματος, στη διερεύνηση της ασφάλειας και της απουσίας ανεπιθύμητων επιδράσεων και στον προσδιορισμό ομάδων ασθενών που θα ωφελούνταν περισσότερο, θα βελτίωναν το επίπεδο γνώσης και κατανόησης των εμπλεκόμενων μηχανισμών, καθιστώντας εφικτή την παροχή ενός ακόμη, αποτελεσματικού εργαλείου στη διάθεση των διαιτολόγων και των επαγγελματιών υγείας κατά τον σχεδιασμό μίας εξατομικευμένης προσέγγισης, για την πρόληψη ή ακόμη και την υποστηρικτική στη θεραπευτική αγωγή εφαρμογή, λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψη τις ιδιαιτερότητες, τις προτιμήσεις αλλά και τις δυνατότητες του κάθε ασθενούς, με σκοπό τη μεγιστοποίηση του βαθμού συμμόρφωσης/προσκόλλησης και κατά συνέπεια την επίτευξη των επιθυμητών εκβάσεων.

Επιπλέον, η σύγκριση με ομάδες ελέγχου σε κετογονική δίαιτα θα αναδείκνυε ενδεχόμενες ομοιότητες και διαφορές μεταξύ των μοριακών μηχανισμών που επάγονται από τις δύο αυτές διατροφικές προσεγγίσεις.

## Βιβλιογραφία

1. Thom G, Lean M. Is There an Optimal Diet for Weight Management and Metabolic Health? *Gastroenterology*. 2017 May;152(7):1739–51.
2. Obesity and overweight [Internet]. [cited 2021 Feb 28]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. CDC. Obesity is a Common, Serious, and Costly Disease [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2022 Nov 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>
4. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C, et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2440–50.
5. WHO European Regional Obesity: Report 2022. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2022.
6. Ιωάννης Μανιός, Γιώργος Μοσχώνης, Οδυσσέας Ανδρούτσος, Χριστίνα Μαυρογιάννη, Ευαγγελία Μαλακού: Παχυσαρκία και συνοδά καρδιομεταβολικά νοσήματα: Ατίες – Συνέπειες – Λύσεις. *διαΝΕΟσις*. 2022 Φεβρουάριος
7. Clark JM, Garvey WT, Niswender KD, Schmidt AM, Ahima RS, Aleman JO, et al. Obesity and Overweight: Probing Causes, Consequences, and Novel Therapeutic Approaches Through the American Heart Association's Strategically Focused Research Network. *J Am Heart Assoc*. 2023 Feb 21;12(4):e027693.
8. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med*. 2021 Sep;136:104754.
9. Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Intermittent v. continuous energy restriction: differential effects on postprandial glucose and lipid metabolism following matched weight loss in overweight/obese participants. :10.
10. Ganesan K, Habboush Y, Sultan S. Intermittent Fasting: The Choice for a Healthier Lifestyle. *Cureus* [Internet]. 2018 Jul 9 [cited 2021 Feb 11]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/12903-intermittent-fasting-the-choice-for-a-healthier-lifestyle>
11. Akin S, Özer FF, Şahin GG, Özer NT. Effects of Ramadan fasting on lean body mass in the older people. *Eur Geriatr Med*. 2020 Feb;11(1):163–8.
12. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared



- to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients*. 2019 Oct 14;11(10):2442.
13. Οι αναζητήσεις του έτους από την Google [Internet]. Google Trends. [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://trends.google.com/trends/yis/2018/US/>
  14. Brandhorst S, Choi IY, Wei M, Cheng CW, Sedrakyan S, Navarrete G, et al. A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan. *Cell Metab*. 2015 Jul;22(1):86–99.
  15. Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, Mirzaei H, Cheng CW, Budniak J, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med*. 2017 Feb 15;9(377):eaa18700.
  16. Fahrial Syam A, Suryani Sobur C, Abdullah M, Makmun D. Ramadan Fasting Decreases Body Fat but Not Protein Mass. *Int J Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Jan 2 [cited 2021 Feb 20];14(1). Available from: <https://sites.kowsarpub.com/ijem/articles/17718.html>
  17. Santos HO, Macedo RCO. Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weight loss. *Clin Nutr ESPEN*. 2018 Apr;24:14–21.
  18. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting increases LDL particle size independently of dietary fat content in obese humans. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Jul;67(7):783–5.
  19. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017 Jul 1;177(7):930.
  20. Seimon RV, Roekenes JA, Zibellini J, Zhu B, Gibson AA, Hills AP, et al. Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Dec;418:153–72.
  21. Seimon RV, Roekenes JA, Zibellini J, Zhu B, Gibson AA, Hills AP, et al. Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Dec;418:153–72.
  22. Leibel RL, Seeley RJ, Darsow T, Berg EG, Smith SR, Ratner R. Biologic Responses to Weight Loss and Weight Regain: Report From an American Diabetes Association Research Symposium. *Diabetes*. 2015 Jul 1;64(7):2299–309.

23. de Vries EM, van Beeren HC, Ackermans MT, Kalsbeek A, Fliers E, Boelen A. Differential effects of fasting vs food restriction on liver thyroid hormone metabolism in male rats. *J Endocrinol*. 2015 Jan;224(1):25–35.
24. Leibel RL, Seeley RJ, Darsow T, Berg EG, Smith SR, Ratner R. Biologic Responses to Weight Loss and Weight Regain: Report From an American Diabetes Association Research Symposium. *Diabetes*. 2015 Jul 1;64(7):2299–309.
25. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Haus JM, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2013 Dec;12(1):146.
26. Coutinho SR, Halset EH, Gåsbakk S, Rehfeld JF, Kulseng B, Truby H, et al. Compensatory mechanisms activated with intermittent energy restriction: A randomized control trial. *Clin Nutr*. 2018 Jun;37(3):815–23.
27. Beaulieu K, Casanova N, Oustric P, Turicchi J, Gibbons C, Hopkins M, et al. Matched Weight Loss Through Intermittent or Continuous Energy Restriction Does Not Lead To Compensatory Increases in Appetite and Eating Behavior in a Randomized Controlled Trial in Women with Overweight and Obesity. *J Nutr*. 2020 Mar 1;150(3):623–33.
28. Hector AJ, McGlory C, Damas F, Mazara N, Baker SK, Phillips SM. Pronounced energy restriction with elevated protein intake results in no change in proteolysis and reductions in skeletal muscle protein synthesis that are mitigated by resistance exercise. *FASEB J*. 2018 Jan;32(1):265–75.
29. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel M, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6):1871–8.
30. Enríquez Guerrero A, San Mauro Martín I, Garicano Vilar E, Camina Martín MA. Effectiveness of an intermittent fasting diet versus continuous energy restriction on anthropometric measurements, body composition and lipid profile in overweight and obese adults: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2021 Jul;75(7):1024–39.
31. Cho Y, Hong N, Kim K won, Cho S, Lee M, Lee Y hee, et al. The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Oct 9;8(10):1645.
32. Vitale R, Kim Y. The Effects of Intermittent Fasting on Glycemic Control and Body Composition in Adults with Obesity and Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020 Dec 1;18(10):450–61.
33. Miller CT, Fraser SF, Levinger I, Straznicki NE, Dixon JB, Reynolds J, et al. The Effects of Exercise Training in Addition to Energy Restriction on Functional Capacities and Body Composition in Obese Adults during Weight Loss: A

Systematic Review. Gonzalez GE, editor. PLoS ONE. 2013 Nov 25;8(11):e81692.

34. Ashtary-Larky D, Bagheri R, Tinsley GM, Asbaghi O, Paoli A, Moro T. Effects of intermittent fasting combined with resistance training on body composition: a systematic review and meta-analysis. *Physiol Behav.* 2021 Aug;237:113453.
35. Cava E, Yeat NC, Mittendorfer B. Preserving Healthy Muscle during Weight Loss. *Adv Nutr.* 2017 May;8(3):511–9.
36. Keenan S, Cooke MB, Belski R. The Effects of Intermittent Fasting Combined with Resistance Training on Lean Body Mass: A Systematic Review of Human Studies. *Nutrients.* 2020 Aug 6;12(8):2349.
37. Tinsley GM, Moore ML, Graybeal AJ, Paoli A, Kim Y, Gonzales JU, et al. Time-restricted feeding plus resistance training in active females: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2019 Sep;110(3):628–40.
38. Slater GJ, Dieter BP, Marsh DJ, Helms ER, Shaw G, Iraqi J. Is an Energy Surplus Required to Maximize Skeletal Muscle Hypertrophy Associated With Resistance Training. *Front Nutr.* 2019 Aug 20;6:131.
39. Grgic J, Schoenfeld BJ, Latella C. Resistance training frequency and skeletal muscle hypertrophy: A review of available evidence. *J Sci Med Sport.* 2019 Mar;22(3):361–70.
40. Oh M, Kim S, An KY, Min J, Yang HI, Lee J, et al. 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 Dec;18(1):1124.
41. Beer SF, Bircham PMM, Bloom SR, Clark PM, Hales CN, Hughes CM, et al. The effect of a 72-h fast on plasma levels of pituitary, adrenal, thyroid, pancreatic and gastrointestinal hormones in healthy men and women. *J Endocrinol.* 1989 Feb;120(2):337–50.
42. Stote KS, Baer DJ, Spears K, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults1–3. 2018;8.
43. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Oct;2(10):819–29.
44. Beyer I, Mets T, Bautmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012 Jan;15(1):12–22.
45. Sadeghian M, Hosseini SA, Zare Javid A, Ahmadi Angali K, Mashkournia A. Effect of Fasting-Mimicking Diet or Continuous Energy Restriction on Weight Loss, Body Composition, and Appetite-Regulating Hormones Among

Metabolically Healthy Women with Obesity: a Randomized Controlled, Parallel Trial. *Obes Surg*. 2021 May;31(5):2030–9.

46. 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 Jul;28(7):698–706.
47. Headland ML. Effect of intermittent compared to continuous energy restriction on weight loss and weight maintenance after 12 months in healthy overweight or obese adults. :9.
48. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 13]; Available from: <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.5.02>
49. Lima CHR, Oliveira IKF, Frota K de MG, Carvalho CMRG de, Paiva A de A, Campelo V, et al. Impact of intermittent fasting on body weight in overweight and obese individuals. *Rev Assoc Médica Bras*. 2020 Feb;66(2):222–6.
50. Headland M, Clifton P, Carter S, Keogh J. Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intermittent Energy Restriction Trials Lasting a Minimum of 6 Months. *Nutrients*. 2016 Jun 8;8(6):354.
51. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association [Internet]. [cited 2022 Dec 29]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000757>
52. Allaf M, Elghazaly H, Mohamed OG, Fareen MFK, Zaman S, Salmasi AM, et al. Intermittent fasting for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Heart Group, editor. Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 Jan 29 [cited 2022 Dec 30];2021(3). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013496.pub2>
53. Crupi AN, Haase J, Brandhorst S, Longo VD. Periodic and Intermittent Fasting in Diabetes and Cardiovascular Disease. *Curr Diab Rep*. 2020 Dec;20(12):83.
54. Gotthardt JD, Verpeut JL, Yeomans BL, Yang JA, Yasrebi A, Roepke TA, et al. Intermittent Fasting Promotes Fat Loss With Lean Mass Retention, Increased Hypothalamic Norepinephrine Content, and Increased Neuropeptide Y Gene Expression in Diet-Induced Obese Male Mice. *Endocrinology*. 2016 Feb 1;157(2):679–91.
55. Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS, Mehta A, Arneson LC, Dollar AL, et al. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *Am J Med*. 2020 Aug;133(8):901–7.
56. de Azevedo FR, Ikeoka D, Caramelli B. Effects of intermittent fasting on metabolism in men. *Rev Assoc Médica Bras Engl Ed*. 2013 Jan;59(2):167–73.
57. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Cardiometabolic Benefits of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr*. 2021 Oct 11;41(1):333–61.

58. Klop B, Elte J, Cabezas M. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients*. 2013 Apr 12;5(4):1218–40.
59. Rosenson RS, Brewer HB, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jan;13(1):48–60.
60. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting Compared With Nonfasting Triglycerides and Risk of Cardiovascular Events in Women. *JAMA*. 2007 Jul 18;298(3):309.
61. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Dunn JK, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol*. 1992 Nov;12(11):1336–45.
62. National Diabetes Statistics Report 2020. Estimates of diabetes and its burden in the United States. 2020;32.
63. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan 1;36(Supplement\_1):S11–66.
64. World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity [Internet]. [cited 2022 Nov 12]. Available from: <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>
65. Cioffi I, Evangelista A, Ponzio V, Ciccone G, Soldati L, Santarpia L, et al. Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med*. 2018 Dec;16(1):371.
66. Barnosky AR, Hoddy KK, Unterman TG, Varady KA. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings. *Transl Res*. 2014 Oct;164(4):302–11.
67. Weir GC, Bonner-Weir S. Five Stages of Evolving  $\beta$ -Cell Dysfunction During Progression to Diabetes. 2004;53.
68. Chadt A, Scherneck S, Joost HG, Al-Hasani H. Molecular links between Obesity and Diabetes: “Diabesity” [Internet]. *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc.; 2018 [cited 2022 Nov 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279051/>
69. Vitale R, Kim Y. The Effects of Intermittent Fasting on Glycemic Control and Body Composition in Adults with Obesity and Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020 Dec 1;18(10):450–61.
70. 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*. 2003 Jul;27(7):797–802.

71. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes—2020* Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2020 Jan 1;38(1):10–38.
72. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle Weight-Loss Intervention Outcomes in Overweight and Obese Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015 Sep;115(9):1447–63.
73. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Netw Open*. 2018 Jul 20;1(3):e180756.
74. Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P, Varady KA. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. *Nutr Rev*. 2014 May;72(5):308–18.
75. Hwangbo DS, Lee HY, Abozaid LS, Min KJ. Mechanisms of Lifespan Regulation by Calorie Restriction and Intermittent Fasting in Model Organisms. *Nutrients*. 2020 Apr 24;12(4):1194.
76. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab*. 2016 Jun;23(6):1048–59.
77. Anton SD, Lee SA, Donahoo WT, McLaren C, Manini T, Leeuwenburgh C, et al. The Effects of Time Restricted Feeding on Overweight, Older Adults: A Pilot Study. *Nutrients*. 2019 Jun 30;11(7):1500.
78. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2541–51.
79. Zang BY, He LX, Xue L. Intermittent Fasting: Potential Bridge of Obesity and Diabetes to Health? *Nutrients*. 2022 Feb 25;14(5):981.
80. Ketogenesis is a process that takes place entirely in the liver [Internet]. ResearchGate. [cited 2023 Mar 15]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Ketogenesis-is-a-process-that-takes-place-entirely-in-the-liver\\_fig5\\_323753572](https://www.researchgate.net/figure/Ketogenesis-is-a-process-that-takes-place-entirely-in-the-liver_fig5_323753572)
81. Patel S, Alvarez-Guaita A, Melvin A, Rimmington D, Dattilo A, Miedzybrodzka EL, et al. GDF15 Provides an Endocrine Signal of Nutritional Stress in Mice and Humans. *Cell Metab*. 2019 Mar;29(3):707-718.e8.
82. Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, de Cabo R. A time to fast. *Science*. 2018 Nov 16;362(6416):770–5.
83. Lee HC. Physiological Functions of Cyclic ADP-Ribose and NAADP as Calcium Messengers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001 Apr;41(1):317–45.

84. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci.* 2018 Feb;19(2):81–94.
85. Bonkowski MS, Rocha JS, Masternak MM, Al Regaiey KA, Bartke A. Targeted disruption of growth hormone receptor interferes with the beneficial actions of calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci.* 2006 May 16;103(20):7901–5.
86. Shimokawa I, Komatsu T, Hayashi N, Kim S, Kawata T, Park S, et al. The life-extending effect of dietary restriction requires Foxo3 in mice. *Aging Cell.* 2015 Aug;14(4):707–9.
87. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Sirtori CR, Ruscica M. Unravelling the health effects of fasting: a long road from obesity treatment to healthy life span increase and improved cognition. *Ann Med.* 2020 Jul 3;52(5):147–61.
88. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting: Flipping the Metabolic Switch. *Obesity.* 2018 Feb;26(2):254–68.
89. Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metab.* 2018 Jun;27(6):1176–99.
90. Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, Boya P, Bravo-San Pedro JM, Cecconi F, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J.* 2017 Jul 3;36(13):1811–36.
91. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, Allison DB, Kemnitz JW, Roth GS, et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun.* 2017 Apr;8(1):14063.
92. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, Aon MA, Royer P, Pein L, et al. Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. *Cell Metab.* 2019 Sep;30(3):462-476.e6.
93. Rozing MP, Westendorp RGJ, de Craen AJM, Frolich M, Heijmans BT, Beekman M, et al. Low Serum Free Triiodothyronine Levels Mark Familial Longevity: The Leiden Longevity Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010 Apr 1;65A(4):365–8.
94. Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, Sharrett AR, Fried LP, Psaty BM, et al. Soluble intracellular adhesion molecule-1 is associated with cardiovascular disease risk and mortality in older adults. *J Thromb Haemost.* 2006 Jan;4(1):107–13.
95. Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, Balasubramanian P, Cheng CW, Madia F, et al. Low Protein Intake Is Associated with a Major Reduction in IGF-1, Cancer, and Overall Mortality in the 65 and Younger but Not Older Population. *Cell Metab.* 2014 Mar;19(3):407–17.

96. Ruckenstuhl C, Netzberger C, Entfellner I, Carmona-Gutierrez D, Kickenweiz T, Stekovic S, et al. Lifespan Extension by Methionine Restriction Requires Autophagy-Dependent Vacuolar Acidification. Kim SK, editor. *PLoS Genet*. 2014 May 1;10(5):e1004347.
97. Mitchell SJ, Bernier M, Mattison JA, Aon MA, Kaiser TA, Anson RM, et al. Daily Fasting Improves Health and Survival in Male Mice Independent of Diet Composition and Calories. *Cell Metab*. 2019 Jan;29(1):221-228.e3.
98. Acosta-Rodríguez VA, de Groot MHM, Rijo-Ferreira F, Green CB, Takahashi JS. Mice under Caloric Restriction Self-Impose a Temporal Restriction of Food Intake as Revealed by an Automated Feeder System. *Cell Metab*. 2017 Jul;26(1):267-277.e2.
99. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab*. 2016 Jun;23(6):1048–59.
100. Paoli A, Tinsley G, Bianco A, Moro T. The Influence of Meal Frequency and Timing on Health in Humans: The Role of Fasting. *Nutrients*. 2019 Mar 28;11(4):719.
101. Edwards C, Copes N, Bradshaw PC. D-β-hydroxybutyrate: an anti-aging ketone body. *Oncotarget*. 2015 Feb 28;6(6):3477–8.
102. Chakraborty S, Galla S, Cheng X, Yeo J, Mell B, Singh V, et al. Salt-Responsive Metabolite, beta-Hydroxybutyrate, Attenuates Hypertension. *FASEB J* [Internet]. 2019 Apr [cited 2023 Mar 15];33(S1). Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fasebj.2019.33.1\\_supplement.866.4](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.866.4)
103. Lin AL, Zhang W, Gao X, Watts L. Caloric restriction increases ketone bodies metabolism and preserves blood flow in aging brain. *Neurobiol Aging*. 2015 Jul;36(7):2296–303.
104. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *The Lancet*. 2017 Apr;389(10076):1323–35.
105. Brocchi A, Rebelos E, Dardano A, Mantuano M, Daniele G. Effects of Intermittent Fasting on Brain Metabolism. *Nutrients*. 2022 Mar 17;14(6):1275.
106. Mitchel 1995.pdf.
107. Mattson MP. Energy Intake and Exercise as Determinants of Brain Health and Vulnerability to Injury and Disease. *Cell Metab*. 2012 Dec;16(6):706–22.
108. Longo VD, Mattson MP. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metab*. 2014 Feb;19(2):181–92.



109. Racette SB, Weiss EP, Villareal DT, Arif H, Steger-May K, Schechtman KB, et al. One Year of Caloric Restriction in Humans: Feasibility and Effects on Body Composition and Abdominal Adipose Tissue. *J Gerontol Ser A*. 2006 Sep 1;61(9):943–50.
110. Roth LW, Polotsky AJ. Can we live longer by eating less? A review of caloric restriction and longevity. *Maturitas*. 2012 Apr;71(4):315–9.
111. Redman LM, Smith SR, Burton JH, Martin CK, Il'yasova D, Ravussin E. Metabolic Slowing and Reduced Oxidative Damage with Sustained Caloric Restriction Support the Rate of Living and Oxidative Damage Theories of Aging. *Cell Metab*. 2018 Apr;27(4):805-815.e4.
112. Vannucci SJ, Simpson IA. Developmental switch in brain nutrient transporter expression in the rat. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2003 Nov;285(5):E1127–34.
113. Liu Z, Dai X, Zhang H, Shi R, Hui Y, Jin X, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment. *Nat Commun*. 2020 Dec;11(1):855.
114. Zechel S, Werner S, Unsicker K, von Bohlen und Halbach O. Expression and Functions of Fibroblast Growth Factor 2 (FGF-2) in Hippocampal Formation. *The Neuroscientist*. 2010 Aug;16(4):357–73.
115. Mark RJ, Keller JN, Kruman I, Mattson MP. Basic FGF attenuates amyloid b-peptide-induced oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and impairment of NaqKq-ATPase activity in hippocampal neurons. 1997;
116. Arumugam TV, Phillips TM, Cheng A, Morrell CH, Mattson MP, Wan R. Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Ann Neurol*. 2010 Jan;67(1):41–52.
117. Jiao ZT, Luo Q. Molecular Mechanisms and Health Benefits of Ghrelin: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022 Oct 8;14(19):4191.
118. Kim Y, Kim S, Kim C, Sato T, Kojima M, Park S. Ghrelin is required for dietary restriction-induced enhancement of hippocampal neurogenesis: lessons from ghrelin knockout mice. *Endocr J*. 2015;62(3):269–75.
119. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML, Furlanetto R, Evans WS, Alberti KG, et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest*. 1988 Apr 1;81(4):968–75.
120. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell*. 2014 Jan;156(1–2):84–96.
121. MahmoudianDehkordi S, Arnold M, Nho K, Ahmad S, Jia W, Xie G, et al. Altered bile acid profile associates with cognitive impairment in Alzheimer's

- disease—An emerging role for gut microbiome. *Alzheimers Dement.* 2019 Jan;15(1):76–92.
122. Dias GP, Murphy T, Stangl D, Ahmet S, Morisse B, Nix A, et al. Intermittent fasting enhances long-term memory consolidation, adult hippocampal neurogenesis, and expression of longevity gene Klotho. *Mol Psychiatry.* 2021 Nov;26(11):6365–79.
  123. Baik S, Rajeev V, Fann DY, Jo D, Arumugam TV. Intermittent fasting increases adult hippocampal neurogenesis. *Brain Behav [Internet].* 2020 Jan [cited 2022 Dec 11];10(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.1444>
  124. Anson RM, Guo Z, de Cabo R, Iyun T, Rios M, Hagepanos A, et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci.* 2003 May 13;100(10):6216–20.
  125. Halagappa VKM, Guo Z, Pearson M, Matsuoka Y, Cutler RG, LaFerla FM, et al. Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2007 Apr;26(1):212–20.
  126. Ge S, Yang C hao, Hsu K sen, Ming G li, Song H. A Critical Period for Enhanced Synaptic Plasticity in Newly Generated Neurons of the Adult Brain. *Neuron.* 2007 May;54(4):559–66.
  127. Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. 2004;429.
  128. Gudden J, Arias Vasquez A, Bloemendaal M. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function. *Nutrients.* 2021 Sep 10;13(9):3166.
  129. Clifton KK, Ma CX, Fontana L, Peterson LL. Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021 Nov;71(6):527–46.
  130. Sadeghian M, Rahmani S, Khalesi S, Hejazi E. A review of fasting effects on the response of cancer to chemotherapy. *Clin Nutr.* 2021 Apr;40(4):1669–81.
  131. Racette SB, Rochon J, Uhrich ML, Villareal DT, Das SK, Fontana L, et al. Effects of Two Years of Calorie Restriction on Aerobic Capacity and Muscle Strength. *Med Sci Sports Exerc.* 2017 Nov;49(11):2240–9.
  132. DiPaola RS, Dvorzhinski D, Thalasila A, Garikapaty V, Doram D, May M, et al. Therapeutic starvation and autophagy in prostate cancer: A new paradigm for targeting metabolism in cancer therapy. *The Prostate.* 2008 Dec 1;68(16):1743–52.

133. Kopeina GS, Senichkin VV, Zhivotovsky B. Caloric restriction - A promising anti-cancer approach: From molecular mechanisms to clinical trials. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 2017 Jan;1867(1):29–41.
134. D’Aronzo M, Vinciguerra M, Mazza T, Panebianco C, Saracino C, Pereira SP, et al. Fasting cycles potentiate the efficacy of gemcitabine treatment in *in vitro* and *in vivo* pancreatic cancer models. *Oncotarget*. 2015 Jul 30;6(21):18545–57.
135. Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci*. 2008 Jun 17;105(24):8215–20.
136. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2018 Nov;18(11):707–19.
137. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022 Jan 1;12(1):31–46.
138. Vaughn AE, Deshmukh M. Glucose metabolism inhibits apoptosis in neurons and cancer cells by redox inactivation of cytochrome c. *Nat Cell Biol*. 2008 Dec;10(12):1477–83.
139. Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*. 2004 Apr;6(4):463–77. doi: 10.1016/s1534-5807(04)00099-1. PMID: 15068787
140. Ashrafi G, Schwarz TL. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria. *Cell Death Differ*. 2013 Jan;20(1):31–42.
141. Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O’Rahilly S, Aveyard P, et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Jun;9(6):350–9.
142. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020 Jul;28(7):1195–9.
143. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1636–43.
144. Ealey KN, Phillips J, Sung HK. COVID-19 and obesity: fighting two pandemics with intermittent fasting. *Trends Endocrinol Metab*. 2021 Sep;32(9):706–20.

145. Hannan MdA, Rahman MdA, Rahman MS, Sohag AAM, Dash R, Hossain KS, et al. Intermittent fasting, a possible priming tool for host defense against SARS-CoV-2 infection: Crosstalk among calorie restriction, autophagy and immune response. *Immunol Lett.* 2020 Oct;226:38–45.
146. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):529–39.
147. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020 Feb;395(10223):497–506.
148. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience.* 2020 Apr;42(2):505–14.
149. Gannage M, Münz C. MHC presentation via autophagy and how viruses escape from it. *Semin Immunopathol.* 2010 Dec;32(4):373–81.
150. Crotzer VL, Blum JS. Autophagy and Its Role in MHC-Mediated Antigen Presentation. *J Immunol.* 2009 Mar 15;182(6):3335–41.
151. Jiang GM, Tan Y, Wang H, Peng L, Chen HT, Meng XJ, et al. The relationship between autophagy and the immune system and its applications for tumor immunotherapy. *Mol Cancer.* 2019 Dec;18(1):17.
152. Cui B, Lin H, Yu J, Yu J, Hu Z. Autophagy and the Immune Response. In: Qin ZH, editor. *Autophagy: Biology and Diseases* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2019 [cited 2023 Mar 17]. p. 595–634. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1206). Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-0602-4\\_27](http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-0602-4_27)
153. Dengiel J, Schoor O, Fischer R, Reich M, Kraus M, Müller M, et al. Autophagy promotes MHC class II presentation of peptides from intracellular source proteins. *Proc Natl Acad Sci.* 2005 May 31;102(22):7922–7.
154. Merkley SD, Chock CJ, Yang XO, Harris J, Castillo EF. Modulating T Cell Responses via Autophagy: The Intrinsic Influence Controlling the Function of Both Antigen-Presenting Cells and T Cells. *Front Immunol.* 2018 Dec 14;9:2914.
155. Orvedahl A, Alexander D, Tallóczy Z, Sun Q, Wei Y, Zhang W, et al. HSV-1 ICP34.5 Confers Neurovirulence by Targeting the Beclin 1 Autophagy Protein. *Cell Host Microbe.* 2007 Mar;1(1):23–35.
156. Cherry S. VSV infection is sensed by Drosophila, attenuates nutrient signaling, and thereby activates antiviral autophagy. *Autophagy.* 2009 Oct;5(7):1062–3.

157. Ku B, Woo JS, Liang C, Lee KH, Hong HS, E X, et al. Structural and Biochemical Bases for the Inhibition of Autophagy and Apoptosis by Viral BCL-2 of Murine  $\gamma$ -Herpesvirus 68. Früh K, editor. *PLoS Pathog*. 2008 Feb 1;4(2):e25.
158. Gassen NC, Papies J, Bajaj T, Dethloff F, Emanuel J, Weckmann K, et al. Analysis of SARS-CoV-2-controlled autophagy reveals spermidine, MK-2206, and niclosamide as putative antiviral therapeutics [Internet]. *Microbiology*; 2020 Apr [cited 2023 Mar 17]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.15.997254>
159. Siu K, Yuen K, Castano-Rodriguez C, Ye Z, Yeung M, Fung S, et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J*. 2019 Aug;33(8):8865–77.
160. Nieto-Torres JL, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Castaño-Rodriguez C, Fernandez-Delgado R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology*. 2015 Nov;485:330–9.
161. Neidich SD, Green WD, Rebeles J, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Noah TL, et al. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese. *Int J Obes*. 2017 Sep;41(9):1324–30.
162. Paich HA, Sheridan PA, Handy J, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Hudgens MG, et al. Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 Influenza a virus: Obese/Overweight Response to Influenza. *Obesity*. 2013 Nov;21(11):2377–86.
163. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7):667–78.
164. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2023 Mar 18]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>
165. Kruglikov IL, Shah M, Scherer PE. Obesity and diabetes as comorbidities for COVID-19: Underlying mechanisms and the role of viral-bacterial interactions. *eLife*. 2020 Sep 15;9:e61330.
166. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*. 2017 Apr;46(4):562–76.
167. Collins N, Han SJ, Enamorado M, Link VM, Huang B, Moseman EA, et al. The Bone Marrow Protects and Optimizes Immunological Memory during Dietary Restriction. *Cell*. 2019 Aug;178(5):1088–1101.e15.

168. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med*. 2013 Oct;19(10):1252–63.
169. Σάλζι Α. Καφέ λίπος: Μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας; | Wikihealth.gr [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 18]. Available from: <https://wikihealth.gr/kafe-lipos-mporei-na-voithisei-stin-antimetopisi-tis-pachysarkias/>
170. Cereijo R, Giralt M, Villarroya F. Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans. *Ann Med*. 2015 Feb 17;47(2):169–77.
171. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab*. 2017 Oct;26(4):672-685.e4.
172. Montagner A, Polizzi A, Fouché E, Ducheix S, Lippi Y, Lasserre F, et al. Liver PPAR $\alpha$  is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD. *Gut*. 2016 Jul;65(7):1202–14.
173. Ziętak M, Kovatcheva-Datchary P, Markiewicz LH, Ståhlman M, Kozak LP, Bäckhed F. Altered Microbiota Contributes to Reduced Diet-Induced Obesity upon Cold Exposure. *Cell Metab*. 2016 Jun;23(6):1216–23.
174. Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Suarez-Zamorano N, Tarallo V, Veyrat-Durebex C, et al. Gut Microbiota Orchestrates Energy Homeostasis during Cold. *Cell*. 2015 Dec;163(6):1360–74.
175. Suárez-Zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Stevanović A, et al. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. *Nat Med*. 2015 Dec;21(12):1497–501.
176. Hanatani S, Motoshima H, Takaki Y, Kawasaki S, Igata M, Matsumura T, et al. Acetate alters expression of genes involved in beige adipogenesis in 3T3-L1 cells and obese KK-Ay mice. *J Clin Biochem Nutr*. 2016;59(3):207–14.
177. Kim N, Nam M, Kang MS, Lee JO, Lee YW, Hwang GS, et al. Piperine regulates UCP1 through the AMPK pathway by generating intracellular lactate production in muscle cells. *Sci Rep*. 2017 Jan 24;7(1):41066.
178. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013 Sep;54(9):2325–40.
179. Carrière A, Jeanson Y, Berger-Müller S, André M, Chenouard V, Arnaud E, et al. Browning of White Adipose Cells by Intermediate Metabolites: An Adaptive Mechanism to Alleviate Redox Pressure. *Diabetes*. 2014 Oct 1;63(10):3253–65.

180. Suárez-Zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Stevanović A, et al. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. *Nat Med*. 2015 Dec;21(12):1497–501.
181. Kim KH, Kim YH, Son JE, Lee JH, Kim S, Choe MS, et al. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage. *Cell Res*. 2017 Nov;27(11):1309–26.
182. Gill S, Panda S. A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell Metab*. 2015 Nov;22(5):789–98.
183. Kajimura S, Spiegelman BM, Seale P. Brown and Beige Fat: Physiological Roles beyond Heat Generation. *Cell Metab*. 2015 Oct;22(4):546–59.
184. During MJ, Liu X, Huang W, Magee D, Slater A, McMurphy T, et al. Adipose VEGF Links the White-to-Brown Fat Switch With Environmental, Genetic, and Pharmacological Stimuli in Male Mice. *Endocrinology*. 2015 Jun 1;156(6):2059–73.
185. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab*. 2016 Jun;23(6):1048–59.
186. Harvie M, Wright C, Pegington M, McMullan D, Mitchell E, Martin B, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v . daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr*. 2013 Oct 28;110(8):1534–47.
187. Wang W, Seale P. Control of brown and beige fat development. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016 Nov;17(11):691–702.
188. Pietrabissa G, Simpson SG. Psychological Consequences of Social Isolation During COVID-19 Outbreak. *Front Psychol*. 2020 Sep 9;11:2201.
189. Stockwell S, Trott M, Tully M, Shin J, Barnett Y, Butler L, et al. Changes in physical activity and sedentary behaviours from before to during the COVID-19 pandemic lockdown: a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2021 Jan;7(1):e000960.
190. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Cinelli G, et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med*. 2020 Dec;18(1):229.
191. Nedergaard J, Cannon B. The Browning of White Adipose Tissue: Some Burning Issues. *Cell Metab*. 2014 Sep;20(3):396–407.
192. Wang GX, Zhao XY, Meng ZX, Kern M, Dietrich A, Chen Z, et al. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. *Nat Med*. 2014 Dec;20(12):1436–43.

193. Seimon RV, Roekenes JA, Zibellini J, Zhu B, Gibson AA, Hills AP, et al. Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Dec;418:153–72.
194. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, Chiuve SE, Johnson HM, Kris-Etherton P, et al. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2017 Feb 28 [cited 2023 Jan 5];135(9). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000476>