

UDK 613.2  
UDK 27-442.47  
COBISS.SR-ID 164981513

## POVREMENI POST: DA LI JE KORISTAN ZA ZDRAVLJE ?

Zoran Joksimović, Dušan Bastać

INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ" ZAJEČAR

**Sažetak:** Tokom evolucije životinje, uključujući ljude, su se razvijale u uslovima relativne oskudice u hrani. Prilagođavajući se takvim životnim okolnostima razvile su adaptivne promene metabolizma koje su im omogućile da dobro funkcionišu i u vremenskom periodu kada im hrana nije bila dostupna. Povremeni ili intermitentni post (PP) obuhvata obrascе ishrane u kojima pojedinci u produženom vremenskom periodu ne unose hranljive materije ili ih unose u malim količinama sa naizmeničnim periodima normalnog unosa hrane. PP je sve popularnija praksa ishrane, a njegova primena se nalazi u ljudskoj civilizaciji u različitim kulturnim, duhovnim, verskim i zdravstvenim tradicijama. Novi dokazi su pokazali da se zdravstvene prednosti PP protežu izvan ograničenja kalorija i gubitka težine. Ove prednosti uključuju metaboličke promene u proizvodnji energije i ukupno poboljšanje fizioloških markera metaboličkog zdravlja. Smatra se da PP smanjuje sistemsku upalu i da ima ulogu u prevenciji i lečenju hroničnih bolesti. U radu želimo da revijalno prikažemo dostupne rasprave i stavove o fiziološkom značaju i uticaju povremenog gladovanja na zdravlje.

**Ključne reči:** povremeni post, terapijska metoda, post u istoriji, post i zdravlje, metaboličke promene, ketonska tela, autofagija, glukoneogeneza, regeneracija i stres, kalorijska restrikcija, lipoliza, sirtuini, kardiometabolički efekti, ateroskleroza

### UVOD

Povremeno uzdržavanje od hrane ili post se kao terapijska metoda koristi najmanje od 5. veka pre nove ere. Tada je Hipokrat preporučivao apstinenciju od hrane ili pića za pacijente koji su pokazivali određene simptome bolesti. Neki lekari su i kasnije prepoznavali instinkt posta (kod pacijenata koji u određenim bolesnim stanjima prirodno doživljavaju gubitak apetita) i smatrali su da je davanje hrane tokom takvih stanja nepotrebno, a možda čak i štetno, verujući da je post važan prirodni deo procesa oporavka. Razumevanje fizioloških efekata posta počelo je da se razvija u drugoj polovini 19. veka, kada su neke od prvih organizovanih studija posta sprovedene na životinjama i ljudima. U 20. veku, kako se sve više znalo o ishrani i nutritivnim potrebama ljudskog tela, metode posta su postajale sve sofisticiranije i pojavljuje se širok spektar načina primene ovog načina ishrane. Pod terminom post pravoslavni hrišćani podrazumevaju odricanje od određene vrste hrane, prvenstveno od mesa, mlečnih proizvoda i jaja, a u nekim periodima posta izbegava se i riba, ulje i alkoholna pića. U ovom radu ćemo postom označavati povremeni prekidunosa bilo koje vrste hrane (ili uzimanje hrane i kaloričnih napitaka u minimalnim količinama) u periodima

koji se obično kreću od 12-36 sati. PP se može primenjivati svakog dana, naizmenično svakog drugog dana, dva puta nedeljno ili jednom nedeljno. Post se može praktikovati iz religijskih ali i iz zdravstvenih pobuda. Pripadnici pojedinih verskih zajednica tradicionalno poste određenim danima u nedelji ili kalendarskoj godini. U mnogim zdravstvenim ustanovama pacijenti pod kontrolom lekara imaju režim posta ili restrikcije kalorija radi kontrole telesne težine, prevencije ili lečenja bolesti. Post se razlikuje od kalorijske restrikcije (KR) u kojoj se dnevni unos kalorija hronično smanjuje za 20-40%, ali se zadržava učestalost obroka. Za razliku od posta i KR, gladovanje je hronična nutritivna insuficijencija koja se često koristi kao zamena za reč post, ali se takođe koristi i za definisanje ekstremnih oblika posta (npr. izglednjavanje), koji mogu dovesti do degeneracije i smrti. Istraživanja na animalnim modelima, ali i studije na ljudima, pokazuju da post dovodi do ketogeneze, promovise snažne promene u metaboličkim putevima i ćelijskim procesima kao što su otpornost na stres, lipoliza i autofagija, i može imati medicinsku primenu [1].

Povremeni post tehnički nije samo plan ishrane, već način ishrane koji se koncentriše na vreme, a ne na vrstu hrane. Studije na

životinjama i ljudima su pokazale da mnoge zdravstvene prednosti povremenog posta nisu samo rezultat smanjene proizvodnje slobodnih radikala ili gubitka težine. Umesto toga, povremeni post izaziva evolutivno očuvane, adaptivne ćelijske odgovore koji poboljšava regulaciju glukoze, povećavaju otpornost na stres i potiskuju upalu. Tokom posta, ćelije aktiviraju puteve koji pojačavaju odbranu od oksidativnog i metaboličkog stresa i one koji uklanjaju ili popravljaju oštećene molekule [2]. Izuzetni efekti tipične KR od 20–40% na starenje i bolesti kod miševa i pacova se često posmatraju kao reakcije sisara tokom evolucije da se prilagode periodima ograničene dostupnosti hrane. Međutim, ćelijski i molekularni mehanizmi odgovorni za zaštitne efekte KR verovatno su evoluirali milijardama godina ranije kod prokariota koje su pokušavale da prežive u okruženju koje je u velikoj meri ili potpuno lišeno izvora energije [3]. Na primer, bakterija *E. coli* prebačena sa podloge bogate hranljivim materijama na medijum bez kalorija preživljava 4 puta duže, što je efekat obrnut dodavanju različitih hranljivih materija, ali ne i acetata, izvora ugljenika koji je povezan sa uslovima gladovanja [4]. Skraćenje dužine života bakterije u uslovima bogatog medijuma, ali ne i acetata upućuje na to da izvor ugljenika nalik na ketonsko telo, kao što je acetat, može biti deo „alternativnog metaboličkog programa“ koji je evoluirao pre više milijardi godina u mikroorganizmima i koji sada omogućava sisarima da prežive tokom perioda nedostatka hrane dobijanjem većeg dela energije katabolizmom masnih kiselina i ketonskih tela uključujući acetoacetat i  $\beta$ -hidroksibutirat [5]. Kod pivskog kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*), prebacivanje ćelija sa standardnog medijuma za rast, na vodu takođe uzrokuje konzistentno dvostruko hronološko produženje životnog veka, kao i značajno povećanje otpornosti na višestruke stresove [6]. Još jedan model organizma u kome post produžava životni vek je nematoda *Caenorhabditis elegans*. Uslovi nedostatka hrane postignuti hranjenjem crva sa malo ili bez bakterija, dovode do značajnog produženja životnog veka [1]. Kod vinske mušice, većina studija ukazuje da povremeni nedostatak hrane ne utiče na životni vek. Međutim, dosledno se pokazalo da smanjenje ili razblaživanje hrane produžavaju dugovečnost *Drosophila* što sugeriše da mušice mogu imati koristi od ograničenja u ishrani, ali mogu biti

osetljive čak i na kratke periode gladovanja. Zajedno, ovi rezultati ukazuju na to da nedostatak hrane može dovesti do efekata produženja života kod širokog spektra organizama, ali takođe naglašavaju da različiti organizmi imaju različite odgovore na post [1].

#### **Metaboličke promene u postu**

Kod većine sisara, jetra služi kao glavni rezervoar glukoze, koja se skladišti u obliku glikogena. Kod ljudi, u zavisnosti od nivoa njihove fizičke aktivnosti, posle 12 do 24 sata gladovanja dolazi do snižavanja nivoa glukoze u serumu za 20 ili više procenata. Rezerve glikogena u jetri se iscrpljuju. Prelazi se na metabolički režim u kojem jetra i bubrezi proizvode glukozu iz neugljenohidratnih izvora, iz glikogenih aminokiselina mišića (izoleucin, fenilalanin, tirozin, triptofan), glicerola iz masti i mlečne kiseline a zatim dolazi do lipolize u masnom tkivu pri čemu se oslobađaju slobodne masne kiseline i glicerol koje telo koristi kao energiju. Dok većina tkiva može da koristi masne kiseline za energiju, tokom produženih perioda posta, mozak se pored glukoze oslanja na ketonska tela  $\beta$ -hidroksibutirat i acetoacetat za potrošnju energije. Ketonska tela se proizvode u hepatocitima iz acetyl-CoA nastalog  $\beta$  oksidacijom masnih kiselina koje adipociti oslobađaju u krvotok, a takođe i konverzijom ketogenih amino kiselina (leucin i lizin). Nakon 3-5 dana gladovanja jetra u procesu ketogeneze iz masnih kiselina proizvodi ketonska tela ( $\beta$ -hidroksibutirat i acetoacetat), koja postaju glavni izvor energije za mozak i mišiće. Istovremeno korišćenje proteina kao izvora energije se smanjuje. Posle 5 dana bez hrane mozak se skoro u potpunosti prebacuje na ketonska tela kao izvor energije, čime se štiti mišićna masa. I dalje postoji minimalna glukoneogeneza, od približno 80 grama dnevno, pri čemu se glukoza proizvodi samo u količinama neophodnim za ćelije koje ne mogu koristiti ketonska tela (npr. eritrociti i neki delovi mozga) [7]. U zavisnosti od telesne težine i sastava, ketonska tela, slobodne masne kiseline i glukoneogeneza omogućavaju većini ljudi da prežive 30 ili više dana u uslovima nedostatka hrane i dozvoljavaju određenim vrstama, kao što su kraljevski pingvini, da prežive bez hrane više od 5 meseci [8].

#### **Metaboličke adaptacije na povremeni post**

Kod ljudi, tri najviše proučavana režima intermitentnog gladovanja su naizmenično

gladovanje (jedan dan bez hrane, drugi dan ishrana ad libitum), 5:2 intermitentno gladovanje (post 2 dana svake nedelje) i dnevno hranjenje sa vremenskim ograničenjem. Dijete koje značajno smanjuju unos kalorija za 1 dan ili više svake nedelje (npr. smanjenje na 500 do 700 kalorija dnevno) dovodi do povišenih nivoa ketonskih tela tih dana [9,10].

Metabolički prelazak sa upotrebe glukoze kao izvora goriva na upotrebu masnih kiselina i ketonskih tela („metabolički prekidač“) rezultuje smanjenim odnosom disajne razmene (odnos proizvedenog ugljen-dioksida i utrošenog kiseonika), što ukazuje na veću metaboličku fleksibilnost i efikasnost proizvodnje energije iz masnih kiselina i ketonskih tela [11].

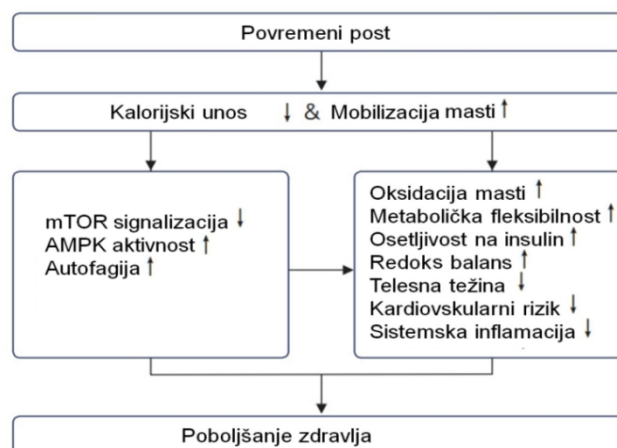
Ketonska tela nisu samo gorivo koje se koristi tokom perioda posta; oni su moćni signalni molekuli sa velikim uticajem na funkcije ćelija i organa. Ketonska tela deluju kao metabolički signali koji regulišu epigenetiku preko beta-hidroksibutirata (BHB) koji inhibira histonsku deacetilazu (HDAC). Ova inhibicija zatim rezultuje antioksidativnim odgovorom i produženjem životnog veka. Povećavaju aktivnost sirtuina (posebno SIRT1 i SIRT3) čime se smanjuje oksidativni stres. Ketoni takođe modulišu upalne i antioksidativne puteve podstičući aktivaciju Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) koji je glavni regulator antioksidativnog odgovora i smanjujući aktivnost NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells),

ključnog faktora za upalne procese. Pored toga, ketoni povećavaju otpornost na stres i promoviraju autofagiju pomoću AMPK (AMP-activated protein kinase) koja stimuliše autofagiju i mitohondrijalnu biogenezu, što doprinosi ćelijskom zdravlju i otpornosti na stres. Ketonska tela indirektno inhibiraju aktivnost mTORC1 (kompleks mTOR-a-Mammalian/Mechanistic Target of Rapamycin), glavnog regulatora ćelijskog rasta i sinteze proteina. Mehanicistički gledano, ključni regulator autofagije i ćelijskog metabolizma kod sisara je mTOR. Smanjenje aktivnosti mTOR preusmerava ćelijske resurse od neesencijalnih anaboličkih reakcija ka kataboličkim procesima, uključujući aktivaciju kompleksa bitnih za autofagiju. Smanjena aktivnost mTOR povezana je sa produženim životnim vekom i zaštitom od bolesti povezanih sa starenjem [12]. Utičući na ove glavne ćelijske puteve, ketonska tela proizvedena tokom posta imaju duboke efekte na sistemski metabolizam. Štaviše, ketonska tela stimulišu ekspresiju gena za neurotrofični faktor koji potiče iz mozga, sa implikacijama na zdravlje mozga i psihijatrijske i neurodegenerativne poremećaje [13]. Mnoge studije su pokazale da su neke od prednosti povremenog posta odvojene od njegovih efekata na gubitak težine. Ove prednosti uključuju: poboljšanja regulacije nivoa glukoze, regulisanje krvnog pritiska i sniženje broja otkucaja srca, efikasnost treninga izdržljivosti i gubitak abdominalne masti [14].

### Slika 1. Mogući mehanizmi PP za poboljšanje zdravlja

Preuzeto 25.02.2025 sa: Song DK, Kim YW. Beneficial effects of intermittent fasting: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci.* 2023 Jan;40(1):4-11. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9946909/>

#### MOGUĆI MEHANIZMI INTERMITENTNOG POSTA ZA POBOLJŠANJE ZDRAVLJA



### **Efekti povremenog posta na zdravlje i starenje**

Posle skoro jednog veka istraživanja o ograničenju kalorija na amimalnom modelu, opšti zaključak je bio da smanjeni unos hrane značajno produžava životni vek ispitivanih životinja. U jednoj od najranijih studija o povremenom postu, Goodrick i saradnici su pokazali da se prosečan životni vek pacova produžava do 80% kada se održavaju na režimu naizmjeničnog hranjenja, započetom kada su mladi odrasli. Međutim, veličina efekata ograničenja kalorija na zdravstveni vek i životni vek varira i na njega mogu uticati pol, ishrana, starost i genetski faktori [2]. Meta-analiza podataka dostupnih od 1934. do 2012. godine pokazala je da se kalorijskom restrikcijom kod pacova srednji životni vek produžava za 14 do 45%, ali za samo 4 do 27% kod miševa [15].

Nepodudarni rezultati dve značajne studije na majmunima doveli su u pitanje vezu između poboljšanja zdravstvenog stanja i produženja životnog veka sa ograničenjem kalorija. Jedna studija, na rezus majmunima je pokazala pozitivan efekat ograničenja kalorija i na zdravlje i na dužinu preživljavanja [16], dok druga studija, takođe kod rezus majmuna nije pokazala značajno smanjenje mortaliteta pri kalorijskoj restrikciji, uprkos jasnim poboljšanjima ukupnog zdravlja [17]. Naknadna studija je pokazala da razlike u dnevnom unosu kalorija, početku intervencije, sastavu hrane, protokolima hranjenja, polu i genetskoj pozadini mogu da objasne različite efekte kalorijskog ograničenja kod ispitivanih životinja na dužinu životnog veka u prethodne dve studije [18].

Intermitentni post kod ljudi ublažava gojaznost, insulinsku rezistenciju, dislipidemiju, hipertenziju i upalu. Čini se da povremeni post donosi zdravstvene koristi u većoj meri nego što se može pripisati samo smanjenju kalorijskog unosa. U jednom ispitivanju, 16 zdravih učesnika podvrgnuto je režimu gladovanja naizmjeničnih dana tokom 22 dana izgubilo je 2,5% svoje početne težine i 4% masne mase, uz smanjenje nivoa insulina natašte za 57% [19]. U dva druga ispitivanja, otprilike 100 žena sa prekomernom težinom u svakom ispitivanju su podeljene u dve grupe režima: povremenog gladovanja 5:2, ili smanjenju od 25% kalorija u dnevnom unosu. Ispitanice obe grupe su izgubile istu telesnu težinu u istom obimu tokom perioda od 6 meseci, ali one u grupi kojoj je dodeljen intermitentni post 5:2 imale su veći porast

osetljivosti na insulin i veće smanjenje obima struka [20].

### **Prednosti PP za staru i bolesnu vaskulaturu**

Vaskularno starenje uključuje krutost arterija i formiranje fibrolipidnih lezija u arterijskom zidu, što dovodi do ateroskleroze. Glavne kliničke manifestacije ateroskleroze uključuju ishemijsku bolest srca, ishemijski moždani udar i bolest perifernih arterija, koje su uzrokovane hiperlipoproteinemijom (lipoproteinom niske gustine LDL holesterolom), zapaljenjem, vaskularnim remodelovanjem i formiranjem plaka [21]. PP je povezan sa sniženjem nivoa LDL holesterola [22]. Kod pacova u odsustvu i u prisustvu različitih stresora (npr. plivanje) povremeni post smanjuje krvni pritisak u mirovanju i broj otkucaja srca. Smanjenje krvnog pritiska moglo bi da bude delimično posledica pojačane vazodilatacije zavisne od endotelnih ćelija [23,24].

Štaviše, PP aktivira parasimpatički nervni sistem stimulacijom moždanih ćelija. Tokom posta se oslobađa neurotrofični faktor i sekretuje acetilholin, koji putem vagusnog nerva, dovode do smanjenja srčane frekvencije i krvnog pritiska [25].

### **Rizici PP za staro i bolesno srce i vaskulaturu**

Uprkos brojnim zdravstvenim prednostima privremenog posta neki rizici su ipak prijavljeni u različitim modelima kardiovaskularnih bolesti. Na primer, pacovi koji su bili podvrgnuti alternativnom dnevnom gladovanju tokom 6 meseci pokazali su smanjenu dijastolnu komplijansu leve komore i smanjenu srčanu rezervu [26].

Efikasnost aktiviranja autofagije u senescentnim ćelijama je predmet tekuće debate jer je takođe prijavljeno da autofagija promoviše ćelijsko starenje olakšavanjem sinteze proteina povezanih sa starenjem. Štaviše, prekomerna stimulacija autofagije može da izazove nekoliko patoloških ishoda, uključujući inhibiciju angiogeneze [27]. Stoga, smanjeni regenerativni kapacitet endotela i akumulacija senescentnih ćelija kod starijih osoba bi potencijalno mogla ograničiti korisne efekte povremenog posta na zdravlje krvnih sudova.

Kod starijih osoba, posebno onih sa hipertenzijom ili drugim kardiovaskularnim bolestima, potencijalne fluktuacije krvnog pritiska tokom perioda PP mogu izazvati

zabrinutost u smislu kardiovaskularnih rizika, ortostaze i povreda od pada [28]. Još jedan rizik koji je povezan sa PP proizilazi iz metaboličkih promena, kao što su neravnoteža elektrolita ili aktivacija simpatičkog nervnog sistema, što može kod starijih osoba predisponirati dehidraciju i srčane aritmije, posebno u prisustvu već postojeće srčane patologije.

Ukratko, usled nedostatka podataka, primena PP kod starijih osoba ili pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima zahteva oprezno razmatranje zbog potencijalnih rizika, koji zavise od režima PP, srčanog stanja, komorbiditeta, pola i starosti [29].

#### **Efekat PP na kardiometaboličko zdravlje**

Gubitak telesne težine izazvan PP prvenstveno se pripisuje smanjenju mase masnog tkiva. Studije su dokumentovale smanjenje potkožnog i visceralnog masnog tkiva, pri čemu je ovo poslednje posebno korisno zbog povezanosti sa metaboličkom disregulacijom i povećanim kardiovaskularnim rizikom [30].

Obim struka, ključni antropometrijski marker kardiovaskularnog rizika, koji se koristi za procenu abdominalne adipoznosti snažno je povezan sa smrtnošću od svih uzroka i kardiovaskularnim mortalitetom. Pokazano je da se obim struka značajno smanjuje kod osoba koje primenjuju PP. Ovo smanjenje obima struka je u direktnoj korelaciji sa nižim rizikom od bolesti koronarnih arterija i drugih kardiovaskularnih patologija [31].

Osim toga, PP poboljšava nekoliko kardiovaskularnih faktora rizika, uključujući redukciju krvnog pritiska, poboljšanje lipidnog profila, sniženje srčane frekvence u mirovanju, sniženje nivoa glukoze i insulina i smanjuje insulinsku rezistenciju. Štaviše, PP može ublažiti hroničnu infalamicija intimalnog sloja krvnih sudova povezanu sa životnom dobi smanjenjem sistemskih inflamatornih markera i oksidativnog stresa koji su povezani sa aterosklerozom kod ljudi [29].

Starenje je kritičan faktor u patogenezi i progresiji srčane insuficijencije (SI), povećavajući incidencu i težinu SI. Nekoliko studija je sugerisalo da PP može poboljšati faktore rizika povezane sa razvojem SI kod zdravih osoba i onih sa gojaznošću i ishemijskom bolešću srca [32].

Na primer, u jednoj studiji su učesnici, koji su i sami prijavili da praktikuju rutinski PP jednom mesečno najmanje 5 godina, doživeli

smanjenje rizika od SI za 71% u poređenju sa onima koji nisu postili [33]. Druga prospektivna opservaciona studija je otkrila da su kasniji periodi prvog i poslednjeg obroka bili povezani sa većim rizikom od kardiovaskularnih događaja, što je u skladu sa randomizovanim studijama koje izveštavaju da kasniji večernji obroci mogu da pojačaju kardiovaskularne faktore rizika [34]. Ova nedosledna zapažanja zahtevaju dalje istraživanje odnosa između PP i SI kroz velika randomizovana kontrolisana ispitivanja na efekat posta u različito doba dana.

Efekat povremenog posta na zdravlje mišića je predmet debate jer je nepoznato da li PP čuva mišiće tokom gubitka telesne težine ili pogoršava razgradnju mišićnih proteina i neto katabolizam. Iako su neke prethodne studije sugerisale smanjenje mišićne mase dijetom, opšti konsenzus je da PP nema štetan uticaj na nemasnu masu, čak i sa gubitkom telesne mase kod inače zdravih osoba, kao i kod pacijenata sa dijabetesom lečenih insulinom [35].

#### **Fizički i kognitivni efekti intermitentnog posta**

Kod životinja i ljudi, fizička funkcija se poboljšava povremenim postom. Na primer, uprkos sličnoj telesnoj težini, miševi koji se održavaju na naizmeničnom postu imaju bolju izdržljivost u trčanju od miševa koji imaju neograničen pristup hrani [2]. Ravnoteža i koordinacija su takođe poboljšani kod životinja na dnevnom vremenski ograničenom hranjenju ili režimima gladovanja naizmeničnih dana [36]. Mladići koji poste dnevno 16 sati gube masnoću dok održavaju mišićnu masu tokom 2 meseca napornog treninga [37]. Studije na životinjama pokazuju da povremeni post poboljšava kogniciju u više domena, uključujući prostornu memoriju, asocijativnu memoriju i radnu memoriju [38]. Naizmenični post i dnevno ograničenje kalorija poništavaju štetne efekte gojaznosti, dijabetesa i neuroinflamacije na prostorno učenje i pamćenje. U kliničkom ispitivanju, starije odrasle osobe na kratkotrajnom režimu restrikcije kalorija imale su poboljšanu verbalnu memoriju. U studiji koja je uključivala odrasle sa prekomernom težinom sa blagim kognitivnim oštećenjem, 12 meseci ograničenja unosa kalorija doveli su do poboljšanja verbalne memorije, izvršne funkcije i globalne kognicije [39,40]. Veliko, multicentrično, randomizovano kliničko ispitivanje je pokazalo da je 2 godine dnevnog ograničenja kalorija dovelo do značajnog



poboljšanja radne memorije [41]. Svakako postoji potreba da se preduzmu dalja istraživanja veze intermitentnog gladovanja i kognicije kod starijih ljudi, posebno imajući u vidu odsustvo bilo kakvih farmakoloških terapija koje utiču na starenje mozga i progresiju neurodegenerativnih bolesti.

### DISKUSIJA

Sve veći broj dokaza podržava PP u svim njegovim varijantama kao potencijalno bezbednu i izvodljivu dijetnu intervenciju za poboljšanje ljudskog zdravlja. PP može poboljšati fiziološke i molekularne markere starenja i pružiti koristi za kardiovaskularno i metaboličko zdravlje kod pacijenata sa gojaznošću, dijabetesom melitusom tipa 2, metaboličkim sindromom i SI [29]. Sa značajnim gubitkom telesne težine i drugim zdravstvenim prednostima bile su povezane dve vrste povremenog posta: modifikovani post naizmenični dan (naizmenično jednog dana dnevno unošenje hrane kao i obično a drugog dana konzumiranjem hrane do 600 kalorija) i "dijeta 5:2" (2 dana u nedelji bez kalorija) [42].

Iako su dostupni klinički dokazi uglavnom istraživačke prirode, ove studije pružaju solidno obrazloženje za ispitivanje efikasnosti PP u poboljšanju kardiovaskularnog zdravlja i u starijoj populaciji u riziku od ili sa kardiovaskularnim oboljenjima. U budućnosti će biti neophodna randomizovana ispitivanja većih obima i dugog trajanja da bi se ispitali dugoročni rezultati, pridržavanje i bezbednost PP, posebno kod starijih učesnika.

Uprkos dokazima o zdravstvenim prednostima povremenog posta i njegovoj primenljivosti na mnoge bolesti, postoje prepreke za široko usvajanje ovih obrazaca ishrane u zajednici i od strane pacijenata. Prvo, ishrana od tri obroka sa grickalicama svaki dan je toliko ukorenjena u našoj kulturi da pacijenti ili lekari retko razmišljaju o promeni ovog obrasca ishrane. Obilje hrane i opsežan marketing u razvijenim zemljama su takođe velike prepreke koje treba prevazići. Drugo, prilikom prelaska na režim povremenog posta, mnogi ljudi će osetiti glad, razdražljivost i smanjenu sposobnost koncentracije tokom perioda ograničenja u ishrani. Međutim, ovi početni neželjeni efekti obično nestaju u roku od meseca dana i pacijente treba obavestiti o ovoj činjenici [2].

Uz ograničenja i rizike navedene napred treba upozoriti pacijente da obrasci ishrane u kojima ne konzumiraju kalorije tokom dužeg vremenskog perioda mogu predstavljati opasnost za ljude sa dijabetesom koji koriste insulin ili su na drugi način skloni hipoglikemiji [42]. Takođe se preporučuje edukacija lekara da pacijentima sa nizom hroničnih stanja ili u riziku od takvih stanja, posebno onih stanja povezana sa prejedanjem i sedentarnim načinom života daju uputstva za povremeni post za prevenciju ili u sklopu ranog lečenja tih stanja.

Još jedan važan aspekt koji treba uzeti u obzir je da PP menja gastrointestinalni mikrobiom [43]. Čini se da režimi posta imaju pozitivan uticaj na mikrobiotu creva. Buduće studije koje karakterišu zdravstvene uticaje režima gladovanja na ljudsku mikrobiotu imaju potencijal da daju važan doprinos ovoj oblasti. Stoga će, takođe, biti važno ispitati promene u metabolitima koje proizvode crevne bakterije, fokusirajući se na molekularne mehanizme koji leže u osnovi efekata PP na ćelijsko starenje.

### ZAKLJUČAK

Intermitentni post zavisi od koncepta označenog kao „metabolički prekidač“, koji uključuje promenu sa metabolizma zavisnog od glukoze tokom tipične ishrane, na ketone dobijene iz masnih ćelija tokom posta. „Metabolički prekidač“ može poboljšati regulaciju nivoa glukoze i smanjiti upalu. Stresno stanje posta takođe povećava autofagiju, koja uklanja oštećene molekule. S obzirom na ove fiziološke promene, povremeni post može doneti značajne dugoročne zdravstvene koristi. Eksperimentalni modeli PP na životinjama pokazuju da ovaj način ishrane poboljšava zdravlje ispitivanih životinja tokom čitavog životnog veka. Kliničke studije na humanim modelima su takođe pokazale značajne zdravstvene prednosti, iako su uglavnom uključivale relativno kratkoročne intervencije, tokom perioda od nekoliko meseci. Pretkliničke studije i klinička ispitivanja su pokazala da povremeni post ima širok spektar prednosti za mnoga zdravstvena stanja, kao što su gojaznost, dijabetes, kardiovaskularne bolesti, neka maligna stanja i neurološki poremećaji. Veliki broj studija sugerise da režimi povremenog posta mogu biti obećavajući pristup za gubitak težine i poboljšanje metaboličkog zdravlja za ljude koji mogu da tolerišu intervale bez hrane, ili jedu vrlo malo, u određenim časovima u danu

ili danima u nedelji. Kod zdravih, normalne težine, ili gojaznih odraslih, malo je dokaza da su režimi povremenih postova štetni fizički ili mentalno. Buduće studije treba da utvrde da li bi prednosti koje se vide na životinjskim modelima bile održive i pri dugogodišnjem povremenom postu kod ljudi različite starosne dobi i zdravstvenog statusa. Daljnjim razumevanjem

procesa koji povezuju povremeni post sa mnogim zdravstvenim prednostima, možda ćemo moći da razvijemo ciljne farmakološke terapije, uključujući i delovanje na mikrobiotu creva, koje oponašaju efekte povremenog posta bez potrebe da se suštinski menjaju navike u ishrani.

#### LITERATURA:

1. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014;19(2):181-92. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.008. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24440038; PMCID: PMC3946160.
2. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2541-2551.
3. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy lPPe span--from yeast to humans. *Science.* 2010;328:321-326. doi: 10.1126/science.1172539.
4. Gonidakis S, Finkel SE, Longo VD. Genome-wide screen identPPies Escherichia coli TCA-cycle-related mutants with extended chronological lPPespan dependent on acetate metabolism and the hypoxia-inducible transcription factor ArcA. *Agng Cell.* 2010;9:868-881. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00618.x.
5. Cahill GF., Jr Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:1-22. doi: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258.
6. Longo VD, Shadel GS, Kaerberlein M, Kennedy B. Replicative and chronological aging in Saccharomyces cerevisiae. *Cell Metab.* 2012;16:18-31. doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.002.
7. Sander Kersten The impact of fasting on adipose tissue metabolism - *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*;2023;1868(3):159262. ISSN 1388-1981.
8. Eichhorn G, Groscolas R, Le Glaunec G, Parisel C, Arnold L, Medina P, Handrich Y. Heterothermy in growing king penguins. *Nat Commun.* 2011;2:435. doi: 10.1038/ncomms1436.
9. Skrha J, Kunesová M, Hilgertová J, Weiserová H, Krízová J, Kotrlíková E. Short-term very low calorie diet reduces oxidative stress in obese type 2 diabetic patients. *Physiol Res* 2005;54:33-9.
10. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:714-27.
11. Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, de Cabo R. A time to fast. *Science.* 2018;362(6416):770-775.
12. Hwang, C.Y.; Choe, W.; Yoon, K.-S.; Ha, J.; Kim, S.S.; Yeo, E.-J.; Kang, I. Molecular Mechanisms for Ketone Body Metabolism, Signaling Functions, and Therapeutic Potential in Cancer. *Nutrients* 2022;14:4932.
13. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:63-80.
14. Anson RM, Guo Z, de Cabo R, 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 U S A* 2003;100:6216-20.
15. Swindell WR. Dietary restriction in rats and mice: a meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lPPespan. *Ageing Res Rev* 2012;11:254-70.
16. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009;325:201-4.
17. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 2012;489:318-21.
18. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun* 2017;8:14063.
19. Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005;81:69-73.
20. Harvie M, Wright C, Pegington M, 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;110:1534-47.
21. Herrington W, Lacey B, Sherliker P. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ Res.* 2016;18:535-546.
22. Chen Y., Su J., Yan Y. Intermittent fasting inhibits high-fat diet-induced atherosclerosis by ameliorating hypercholesterolemia and reducing monocyte chemoattraction. *Front Pharmacol.* 2021;12:719750.
23. Wan R., Camandola S., Mattson M.P. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. *J Nutr.* 2003;133:1921-1929.
24. Razzak R.L., Abu-HozaPPa B.M., Bamosa A.O. Assessment of enhanced endothelium-dependent vasodilation by intermittent fasting in Wistar albino rats. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2011;55:336-342.
25. Wan R., Weigand L.A., Bateman R. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability. *J Neurochem.* 2014;129:573-580.
26. Ahmet I., Wan R., Mattson M.P. Chronic alternate-day fasting results in reduced diastolic compliance and diminished systolic reserve in rats. *J Card Fail.* 2010;16:843-853.
27. Shabkhizan R., Haiaty S., Moslehian M.S. The beneficial and adverse effects of autophagic response to caloric restriction and fasting. *Adv Nutr.* 2023;14:1211-1225.
28. Bencivenga L., De Souto Barreto P., Rolland Y. Blood pressure variability: a potential marker of aging. *Ageing Res Rev.* 2022;80:101677.
29. Mualla O. et al. Risks and Benefits of Intermittent Fasting for the Aging Cardiovascular System. *Canadian Journal of Cardiology,* 2024;40(8):1445-57.

30. Heilbronn L.K., Smith S.R., Martin C.K. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism *Am J Clin Nutr.* 2005;81:69-73.
31. Hoddy, K.K. Kroeger, C.M. Trepanowski, J.F. Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults *Obesity (Silver Spring).* 2014;22:2524-2531.
32. Sedej, S. AbdellatPP, M. Metabolic therapy for managing heart failure with preserved ejection fraction *J Mol Cell Cardiol.* 2022;168:68-69.
33. Bartholomew, C.L. Muhlestein, J.B. Anderson, J.L. Association of periodic fasting lifestyles with survival and incident major adverse cardiovascular events in patients undergoing cardiac catheterization *Eur J Prev Cardiol.* 2022;28:1774-1781.
34. Palomar-Cros, A. · Andreeva, V.A. · Fezeu, L.K. Dietary circadian rhythms and cardiovascular disease risk in the prospective NutriNet-Santé cohort *Nat Commun.* 2023;14:7899.
35. Obermayer, A. · Tripolt, N.J. · Pferschy, P.N. Efficacy and safety of Intermittent Fasting in People With Insulin-Treated Type 2 Diabetes (INTERFAST-2)-a randomized controlled trial *Diabetes Care.* 2023;46:463-468.
36. Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metab* 2014;20:991-1005.
37. Moro T, Tinsley G, Bianco A, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med* 2016;14:290.
38. Wahl D, Coogan SC, Solon-Biet SM, et al. Cognitive and behavioral evaluation of nutritional interventions in rodent models of brain aging and dementia. *Clin Interv Aging* 2017;12:1419-28.
39. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1255-60.
40. Horie NC, Serrao VT, Simon SS, et al. Cognitive effects of intentional weight loss in elderly obese individuals with mild cognitive impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1104-12.
41. Wan R, Camandola S, Mattson MP. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. *J Nutr* 2003;133: 1921-9.
42. Vega C.P. Is Intermittent Fasting Beneficial? <https://www.medscape.org/viewarticle/967107> (preuzeto 22.11.2024)
43. MaPPeld A., Bartolomaeus H., Löber U. et al. Fasting alters the gut microbiome reducing blood pressure and body weight in metabolic syndrome patients *Nat Commun.* 2021;12:1970.