



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ
ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο ρόλος της διαλειμματικής νηστείας σε ογκολογικούς ασθενείς

Κραγιοπούλου Ελένη Άννα

Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ανδρούτσος Οδυσσέας, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Διαιτολογίας και Διατροφολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας – Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Σαλούστρος Εμμανουήλ, Επίκουρος Καθηγητής – Μόνιμος Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2023



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

The role of intermittent fasting in cancer patients

Larissa, 2023

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα.....	3
Περιεχόμενα εικόνων.....	6
Ευχαριστίες.....	9
Περίληψη.....	10
Λέξεις κλειδιά.....	10
Abstract.....	11
Key words.....	11
Εισαγωγή.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	13
ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	13
1.1 Ορισμός Καρκίνου.....	13
1.2 Καρκινικά Κύτταρα.....	14
1.3 Είδη και τύποι καρκίνου.....	15
1.3.1 Καρκίνος του μαστού.....	16
1.3.2 Καρκίνος του προστάτη.....	16
1.3.3 Καρκίνος του πνεύμονα.....	17
1.3.4 Καρκίνος του παχέος εντέρου.....	17
1.3.5 Καρκίνος της μήτρας.....	18
1.3.6 Καρκίνος της ουροδόχου κύστης.....	19
1.3.7 Μελάνωμα.....	20
1.3.8 Καρκίνος των νεφρών.....	20
1.3.9 Λέμφωμα.....	21
1.3.10 Λευχαιμία.....	21

1.3.11 Καρκίνος του παγκρέατος.....	22
1.3.12 Καρκίνος του θυρεοειδούς.....	22
1.3.13 Καρκίνος του ήπατος.....	23
1.4 Παράγοντες κινδύνου.....	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	26
ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ESPEN-ΠΡΟΤΥΠΑ	
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ.....	26
2.1 Γενικές αρχές.....	26
2.1.1 Ανίχνευση διατροφικού κινδύνου και εκτίμηση.....	27
2.1.2 Εκτίμηση ενεργειακών, μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών αναγκών.....	27
2.1.3 Διατροφική υποστήριξη σε ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση.....	28
2.1.4 Διατροφική υποστήριξη, πρόληψη και αντιμετώπιση υποθρεψίας.....	29
2.1.5 Σημασία φυσικής δραστηριότητας.....	31
2.2 Μέθοδοι χορήγησης θρεπτικής υποστήριξης.....	31
2.2.1 Σίτιση per os (από του στόματος) με τροφή από το νοσοκομείο.....	32
2.2.2 Σίτιση per os (από του στόματος) με πόσιμα συμπληρώματα διατροφής.....	32
2.2.3 Πλήρως εντερική σίτιση μέσω καθετήρα.....	32
2.2.4 Παρεντερική σίτιση.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	34
ΔΙΑΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗ ΝΗΣΤΕΙΑ.....	34
3.1 Γενικά.....	34
3.2 Διαλειμματική νηστεία και πρωτοκόλλα.....	35
3.2.1 Θερμιδικός περιορισμός (Calorie Restriction).....	36
3.2.2 Νηστεία σε εναλλασσόμενες ημέρες (Alternate-Day Fasting).....	37
3.2.3 Τροποποιημένα σχήματα νηστείας (Modified Fasting Regimens).....	38

3.2.4 Χρονικά περιορισμένη σίτιση (Time Restricted Feeding).....	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	44
ΔΙΑΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗ ΝΗΣΤΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	44
4.1 Πλεονεκτήματα διαλειμματικής νηστείας.....	44
4.2 Συσχέτιση νηστείας με την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα της χημειοθεραπείας.....	47
4.3 Νηστεία και ακτινοθεραπεία.....	49
4.4 Νηστεία και ανοσοθεραπεία.....	50
4.5 Καρκίνος του μαστού και διαλειμματική νηστεία.....	50
4.6 Ηθικά διλλήματα.....	52
4.7 Συμπεράσματα.....	53
Βιβλιογραφία.....	55

Περιεχόμενα Εικόνων

Εικόνα 1.1: Στατιστικά νέων περιστατικών και θανάτων καρκίνου για την Ελλάδα το 2020.....	13
Εικόνα 1.2: Εκτιμώμενες αριθμός νέων περιστατικών καρκίνου για το έτος 2020 στις Ηνωμένες Πολιτείες, σύμφωνα με την Αμερικανική Καρκιнологική Εταιρία.....	14
Εικόνα 1.3: Απεικόνιση αύξησης και ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα.....	15
Εικόνα 1.4: Επίπτωση του καρκίνου του μαστού και η θνησιμότητα του ανά τον κόσμο.....	16
Εικόνα 1.5: Επίπτωση του καρκίνου του προστάτη και η θνησιμότητα του ανά τον κόσμο.....	16
Εικόνα 1.6: Επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα και η θνησιμότητα του ανά τον κόσμο.....	17
Εικόνα 1.7: Επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου και η θνησιμότητα του ανά τον κόσμο.....	18
Εικόνα 1.8: Επίπτωση του καρκίνου του ενδομητρίου και η θνησιμότητα του ανά τον κόσμο.....	18
Εικόνα 1.9: Επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και η θνησιμότητα του ανά τον κόσμο.....	19
Εικόνα 1.10: Επίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης και η θνησιμότητα του ανά τον κόσμο.....	19
Εικόνα 1.11: Επίπτωση του καρκίνου του μελανώματος και η θνησιμότητα του ανά τον κόσμο.....	20
Εικόνα 1.12: Επίπτωση του καρκίνου των νεφρών και η θνησιμότητα του ανά τον κόσμο.....	20
Εικόνα 1.13: Επίπτωση του λεμφώματος Hodgkins και η θνησιμότητα του ανά τον κόσμο.....	21

Εικόνα 1.14: Επίπτωση του λεμφώματος non-Hodgkins και η θνησιμότητα του ανά τον κόσμο.....	21
Εικόνα 1.15: Επίπτωση της λευχαιμίας και η θνησιμότητα της ανά τον κόσμο.....	22
Εικόνα 1.16: Επίπτωση του καρκίνου του παγκρέατος και η θνησιμότητα του ανά τον κόσμο.....	22
Εικόνα 1.17: Επίπτωση του καρκίνου του θυρεοειδούς και η θνησιμότητα του ανά τον κόσμο.....	23
Εικόνα 1.18: Επίπτωση του ήπατος και η θνησιμότητα του ανά τον κόσμο.....	23
Εικόνα 1.19: Στατιστική ανάλυση εκτίμησης νέων περιστατικών και θανάτων στις Ηνωμένες Πολιτείες διαφόρων τύπων καρκίνου για άνδρες και γυναίκες για το έτος 2022.....	24
Εικόνα 2.1: Δομή της πρακτικής κατευθυντήριας γραμμής της ESPEN: «Κλινική διατροφή και καρκίνος».....	26
Εικόνα 2.2: Γενικές έννοιες θεραπείας που σχετίζονται με όλους τους καρκινοπαθείς: ανίχνευση διατροφικού κινδύνου, εκτίμηση κατάστασης θρέψης: εκτίμηση ενεργειακών αναγκών, απαιτήσεων σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά.....	29
Εικόνα 2.3: Γενικές έννοιες θεραπείας που σχετίζονται με όλους τους καρκινοπαθείς: τύποι διατροφικής παρέμβασης και άσκηση.....	30
Εικόνα 3.1: Τύποι και σύντομη περιγραφή των σχημάτων νηστείας.....	35
Εικόνα 3.2: Σχήματα διαλειμματικής νηστείας.....	36
Εικόνα 3.3: Δείγμα χρονοδιαγράμματος πρόσληψης τροφής κατά την διάρκεια διάφορων σχημάτων της διαλειμματικής νηστείας.....	36
Εικόνα 3.4: (1) Μελέτες παρεμβάσεων διαλειμματικής νηστείας σε ανθρώπους όπου αξιολογήθηκαν οι μεταβολικοί βιοδείκτες του διαβήτη, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο κίνδυνος καρκίνου.....	37
Εικόνα 3.5: (2) Μελέτες παρεμβάσεων διαλειμματικής νηστείας σε ανθρώπους όπου αξιολογήθηκαν οι μεταβολικοί βιοδείκτες του διαβήτη, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο κίνδυνος καρκίνου.....	39

Εικόνα 3.6: Πιθανοί μηχανισμοί που συνδέουν τη διαλειμματική νηστεία με την παχυσαρκία, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον καρκίνο.....	40
Εικόνα 3.7: (3) Μελέτες παρεμβάσεων διαλειμματικής νηστείας σε ανθρώπους όπου αξιολογήθηκαν οι μεταβολικοί βιοδείκτες του διαβήτη, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο κίνδυνος καρκίνου.....	42
Εικόνα 4.1: Διάγραμμα απεικόνισης της αυξητικής τάσης των κλινικών δοκιμών για τη νηστεία και τον καρκίνο.....	44
Εικόνα 4.2: Διατροφική αντίσταση στρες (DSR) που προκαλείται από την πείνα.....	46
Εικόνα 4.3: Σχηματική απεικόνιση των διαφορετικών επιδράσεων της βραχυπρόθεσμης νηστείας σε υγιή και καρκινικά κύτταρα.....	48

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή μου Δρ. Ανδρούτσο Οδυσσέα, Αναπληρωτή Καθηγητή Τμήματος Διαιτολογίας και Διατροφολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και τη Δρ. Κόντου Νίκη Προϊσταμένη του Τμήματος Διαιτολογίας – Διατροφής του Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας» και μεταδιδακτορική ερευνήτρια του Εργαστηρίου Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την εξαιρετική συνεργασία σε όλο αυτό το διάστημα, την προθυμία τους να μου παρέχουν συνεχώς συμβουλές, το χρόνο που διέθεσαν και τη βοήθεια που μου πρόσφεραν για την εκπόνηση της Διπλωματικής μου εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω, επίσης, και την οικογένειά μου για την ψυχολογική υποστήριξη που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών και της Διπλωματικής μου εργασίας, αλλά και για όσα μου έχουν προσφέρει όλα αυτά τα χρόνια.

Περίληψη

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση που έπεται αναλύεται ο καρκίνος και η διαλειμματική νηστεία ως υποστηρικτική μέθοδος της θεραπείας, αντιμετώπισης των παρενεργειών και βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών. Παρουσιάζονται αρχικά τα είδη του καρκίνου, η επίπτωση και η θνησιμότητα του κάθε ενός ανάμεσα στα δύο φύλα ανά τον κόσμο, καθώς και οι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη της νόσου.

Στη συνέχεια αναλύονται οι κατευθυντήριες οδηγίες 2021 για τους καρκινοπαθείς ασθενείς από την ESPEN, όσον αφορά την ανίχνευση και την εκτίμηση του διατροφικού κινδύνου, τις ενεργειακές, μακροθρεπτικές και μικροθρεπτικές ανάγκες των ασθενών. Είναι ύψιστης σημασίας επίσης, η διατροφική υποστήριξη των ασθενών με ινσουλινοαντίσταση, η φυσική δραστηριότητα στην καθημερινότητα τους, καθώς και η διατροφική υποστήριξη για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της υποθρεψίας.

Σχετικά με την διαλειμματική νηστεία, παρουσιάζονται τα πρωτόκολλα και η θετική συμβολή του θερμιδικού περιορισμού στη μεταβολική υγεία. Όσον αφορά τη συσχέτιση της διαλειμματικής νηστείας και του καρκίνου αναλύονται τα πλεονεκτήματα της στην τοξικότητα και αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας, αναφέρεται η βελτίωση των παρενεργειών της θεραπείας και η συμβολή της στην ανοσοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Συγκεκριμένα, σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού φάνηκε να μειώνεται η φλεγμονή και η τοξικότητα και να αποκαθίσταται η βλάβη του DNA. Τέλος, σημειώνεται η βελτίωση της ποιότητας ζωής και της κόπωσης των ασθενών που βρίσκονται υπό χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με τη νηστεία, καθώς και τα ηθικά διλλήματα τα οποία δεν πρέπει να παραβλέψουν οι επιστήμονες υγείας στην πορεία της θεραπείας των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος, καρκίνος του μαστού, διαλειμματική νηστεία, θερμιδικός περιορισμός, χημειοθεραπεία

Abstract

The present thesis focuses on the role of intermittent fasting as a supportive method for the treatment of chemotherapy side effects and for improving the quality of life of cancer patients. Firstly, the types, incidence and risk factors of cancer are presented.

Then, the 2021 ESPEN guidelines for cancer patients are analyzed, regarding to the detection and assessment of nutritional risk, energy, macronutrient and micronutrient requirements of patients. According to these guidelines, nutritional support for cancer patients with insulin resistance and for those at high risk of malnutrition are of utmost importance.

Regarding intermittent fasting, the studies and the potential effects of caloric restriction to metabolic health are presented. The health effects of intermittent fasting in the toxicity and effectiveness of chemotherapy are analyzed, the improvement of treatment side effects and its contribution to immunotherapy and radiation therapy are mentioned. Specifically, in women with breast cancer, it was observed that intermittent fasting may reduce inflammation and toxicity and repair DNA damage. The improvement of the quality of life and fatigue of patients undergoing chemotherapy combined with intermittent fasting is noted, along with the ethical dilemmas which health scientists should not overlook in the course of treating patients.

Key words: cancer, breast cancer, intermittent fasting, caloric restriction, chemotherapy

Εισαγωγή

Με τον όρο «καρκίνο» ή «(κακοήθεις) νεοπλασίες» περιγράφεται μία ομάδα νοσημάτων, που η αιτία τους βρίσκεται σε κυτταρικό επίπεδο. Ο όρος αναφέρεται στην υπερβολική, χωρίς προγραμματισμό, ανάπτυξη κυττάρων του οργανισμού, που ήταν φυσιολογικά, μέχρι τη στιγμή της έναρξης της διαδικασίας καρκινογένεσης. Είναι μια χρόνια ασθένεια για πολλούς καθώς ζουν για μεγάλο χρονικό διάστημα με αυτή, της οποίας η συχνότητα και η θνησιμότητα αυξάνονται ραγδαία σε όλο τον κόσμο και είναι ικανή να δώσει μεταστάσεις σε άλλα όργανα και ιστούς.

Η ιατρική κοινότητα, με την εξέλιξη της επιστήμης έχει πλέον κατανοήσει τα αίτια ανάπτυξης του καρκίνου, καθώς και τις παρεμβάσεις για τη διαχείριση της νόσου. Σε αρκετές περιπτώσεις ο καρκίνος μπορεί να θεραπευτεί ή να καταστεί σε μακροχρόνια ύφεση, εάν ανιχνευθεί εγκαίρως και αντιμετωπιστεί επαρκώς. Αντιπροσωπεύει την δεύτερη κύρια αιτία θνησιμότητας στον κόσμο, με εκτιμώμενους περίπου 17 εκατομμύρια θανάτους έως το 2030 και ποσοστό αναλογίας 1 στους 6 θανάτους, λόγω της αύξησης και της γήρανσης του πληθυσμού. Η μελλοντική επιβάρυνση θα είναι πιθανώς ακόμη μεγαλύτερη, λόγω της αυξανόμενης επικράτησης παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο, όπως το κάπνισμα, η μη υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή και η σωματική αδράνεια.

Με τον ταχύ αυξανόμενο αριθμό επιζώντων από καρκίνο, υπάρχει ταυτόχρονα και μία αυξανόμενη αναζήτηση των ασθενών για νέες πληροφορίες σχετικά με τη διατροφή και τη συμβολή της στην επιβίωση. Έτσι, όλο και περισσότερα νέα θεραπευτικά σχήματα, ειδικά διατροφικά, απασχολούν την ιατρική έρευνα. Τα τελευταία χρόνια, η διαλειμματική νηστεία είναι το διατροφικό σχήμα στο οποίο έχει στραφεί το ερευνητικό ενδιαφέρον, σχετικά με τη συμβολή της στην πορεία της θεραπείας και στην έκβαση της νόσου. Η διαλειμματική νηστεία είναι μια εναλλακτική μέθοδος για τη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης και κατ' επέκταση και μια στρατηγική για τη μείωση του σωματικού βάρους. Μπορεί να μετριάσει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακές ασθένειες οι οποίες σχετίζονται με τη διαχείριση του σωματικού βάρους, τη δυσλιπιδαιμία, την υπέρταση και το σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και να μειώσει το οξειδωτικό στρες το οποίο μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη καρκίνου. Τα πρωτόκολλα της διαλειμματικής νηστείας είναι βιώσιμα και μπορούν να είναι χρήσιμα στην προαγωγή της υγείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΚΑΡΚΙΝΟΣ

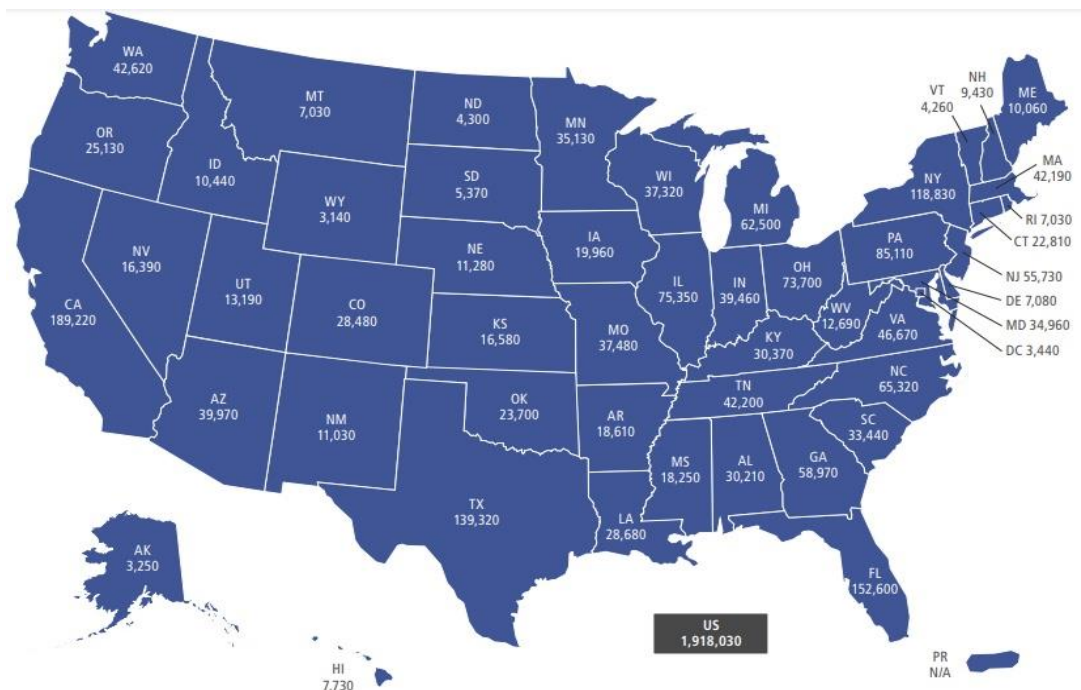
1.1 Ορισμός καρκίνου

Με τον όρο «καρκίνο» ή «(κακοήθεις) νεοπλασίες» περιγράφεται μία ομάδα νοσημάτων, που η αιτία τους βρίσκεται σε κυτταρικό επίπεδο. Ο όρος αναφέρεται στην υπερβολική, χωρίς προγραμματισμό, ανάπτυξη κυττάρων του οργανισμού, που ήταν φυσιολογικά, μέχρι τη στιγμή της έναρξης της διαδικασίας καρκινογένεσης. Φυσιολογικά, τα κύτταρα αναπτύσσονται και διαιρούνται, έτσι ώστε να προκύψουν θυγατρικά κύτταρα και να διατηρηθεί η υγεία του οργανισμού. Κάποιες φορές, η διαδικασία αυτή παρεκκλίνει από το φυσιολογικό, με αποτέλεσμα να προκύπτουν νέα κύτταρα, τα οποία δεν είναι χρήσιμα στον οργανισμό, και – παράλληλα – δεν πεθαίνουν τα παλιά κύτταρα. Τα πλεονάζοντα κύτταρα σχηματίζουν μάζες, που καλούνται όγκοι και μπορούν να προσβάλλουν τον συγκεκριμένο ιστό στον οποίο δημιουργήθηκαν, είτε να εξαπλωθούν και να προσβάλλουν άλλους ιστούς και όργανα μέσω της μετάστασης^[1].

Καθώς αναπαράγεται ένα κύτταρο δημιουργούνται λάθη – μεταλλάξεις - στα γονίδια του, όπου και οφείλεται, στη συνέχεια, η ανεξέλεγκτη αυτή αύξηση των κυττάρων. Οι μεταλλάξεις αυτές συμβαίνουν σε γονίδια που ελέγχουν την κυτταροδιαίρεση και μπορεί να χρειαστούν παραπάνω από μια έτσι ώστε ένα φυσιολογικό κύτταρο να μετατραπεί σε καρκινικό^[2].

Summary statistic 2020			
	Males	Females	Both sexes
Population	5 115 826	5 307 230	10 423 056
Number of new cancer cases	36 281	28 249	64 530
Age-standardized incidence rate (World)	310.0	228.4	264.7
Risk of developing cancer before the age of 75 years (%)	31.1	22.0	26.3
Number of cancer deaths	19 761	13 405	33 166
Age-standardized mortality rate (World)	140.7	79.3	107.2
Risk of dying from cancer before the age of 75 years (%)	14.9	8.2	11.4
5-year prevalent cases	94 491	85 337	179 828
Top 5 most frequent cancers excluding non-melanoma skin cancer (ranked by cases)	Lung Prostate Bladder Colorectum Pancreas	Breast Colorectum Lung Corpus uteri Pancreas	Lung Colorectum Breast Prostate Bladder

Εικόνα 1.1: Στατιστικά νέων περιστατικών και θανάτων καρκίνου για την Ελλάδα το 2020^[3].



Εικόνα 1.2: Εκτιμώμενος αριθμός νέων περιστατικών καρκίνου για το έτος 2022 στις Ηνωμένες Πολιτείες, σύμφωνα με την Αμερικανική Καρκινολογική Εταιρεία^[4].

1.2 Καρκινικά κύτταρα

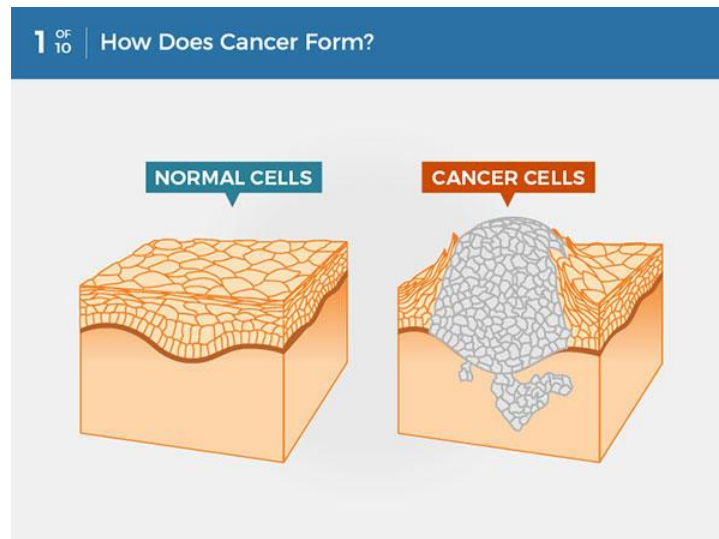
Ο καρκίνος, ξεκινά με τη μη φυσιολογική διαίρεση ενός μεμονωμένου κυττάρου, το οποίο στη συνέχεια πολλαπλασιάζεται με ανεξέλεγκτη ταχύτητα και δημιουργούνται νέα μη φυσιολογικά κύτταρα. Αυτά τα νέα κύτταρα στη συνέχεια χρησιμοποιούν θρεπτικές ουσίες από τον ίδιο τον οργανισμό με σκοπό τον πολλαπλασιασμό τους, και σε σχέση με τα φυσιολογικά που συνεχώς αναδομούνται ή αντικαθίστανται, ξεφεύγουν στην ανάπτυξη τους^[1]. Δεν πολλαπλασιάζονται όμως, απαραίτητα, ταχύτερα από τα φυσιολογικά, αλλά αυξάνονται αριθμητικά γεγονός που συνδέεται με δύο παράγοντες^[5]:

1. Την απώλεια ελέγχου για διακοπή του κυτταρικού κύκλου
2. Την απώλεια ελέγχου του φυσιολογικού κυτταρικού θανάτου (απόπτωση)

Τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν ορισμένα χαρακτηριστικά που τα διακρίνουν από τα φυσιολογικά^[5,6].

- Απουσία διαφοροποίησης
- Αύξηση διηθητικής ικανότητας
- Μειωμένη ευαισθησία στα φάρμακα
- Αντίσταση στην απόπτωση ή σε άλλες μορφές κυτταρικού θανάτου

- Έχουν την ικανότητα να εισβάλλουν και να εξαπλώνονται σε κοντινούς και μη, ιστούς ή όργανα
- Αναπτύσσονται ταχύτατα και ανεξέλεγκτα
- Εμφανίζουν πολλαπλές αλλαγές στα χρωμοσώματα τους
- Δημιουργούν αιμοφόρα αγγεία για την αιμάτωση τους



Εικόνα 1.3: Απεικόνιση αύξησης και ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα^[6].

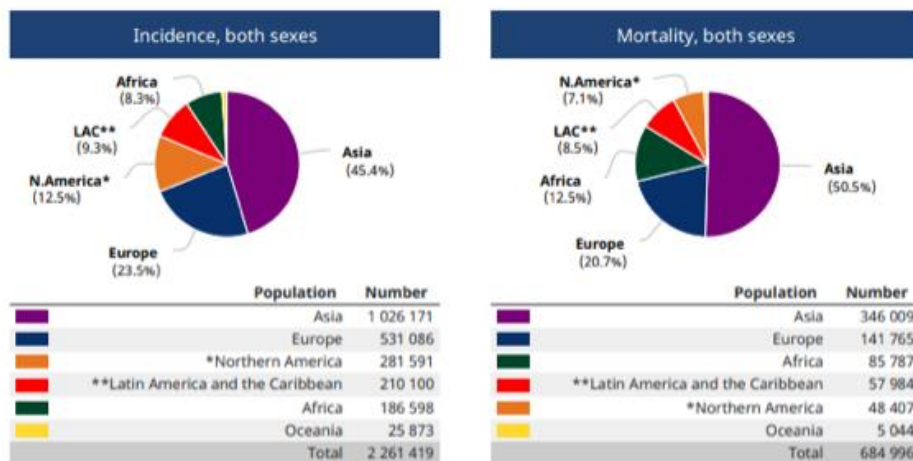
Οι μεταλλάξεις που πραγματοποιούνται στα γονίδια και στους μηχανισμούς είναι υπεύθυνες για τη συμπεριφορά αυτή των κυττάρων και έχει σαν αποτέλεσμα την άθροιση των καρκινικών κυττάρων. Συνεπώς, όταν δεν σταματάει η λειτουργία του κυτταρικού κύκλου και τα κύτταρα δεν πεθαίνουν, επέρχεται η αριθμητική τους αύξηση. Ο συνδυασμός της λειτουργίας και της αδράνειας των γονιδίων σηματοδοτεί, εν τέλει, και τον βαθμό του αποτελέσματος^[5].

1.3 Είδη και τύποι καρκίνου

Υπάρχουν πάνω από 100 τύποι καρκίνου, οι οποίοι ταξινομούνται ανάλογα με τον ιστό του σώματος στον οποίο σχηματίζονται ή προσβάλλουν και αναπτύσσονται. Μπορούν επίσης να προσδιοριστούν και ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου από το οποίο σχηματίστηκαν, αν είναι δηλαδή επιθηλιακό ή πλακώδες^[5,6].

1.3.1 Καρκίνος του μαστού

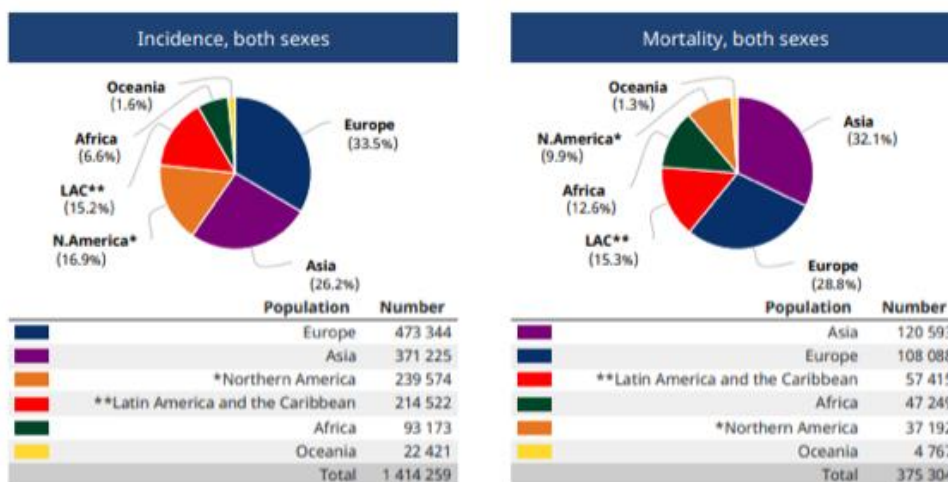
Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες. Συνήθως εμφανίζεται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας και πιο συχνά σε λευκές φυλές από ότι σε μαύρες, αλλά στις δεύτερες σημειώνονται περισσότεροι θάνατοι^[7].



Εικόνα 1.4: Επίπτωση του καρκίνου του μαστού (αριστερά) και η θνησιμότητα του (δεξιά), ανά τον κόσμο^[8].

1.3.2 Καρκίνος του προστάτη

Ο καρκίνος του προστάτη είναι η πιο κοινή μορφή καρκίνου και η δεύτερη αιτία θανάτου στους άνδρες στις Ηνωμένες Πολιτείες. Συνήθως αναπτύσσεται πολύ αργά, αλλά η εύρεση και η αντιμετώπιση του πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων ενδέχεται να μη βελτιώσει περισσότερο την υγεία των ανδρών ή να τους βοηθήσει να ζήσουν περισσότερο^[9].

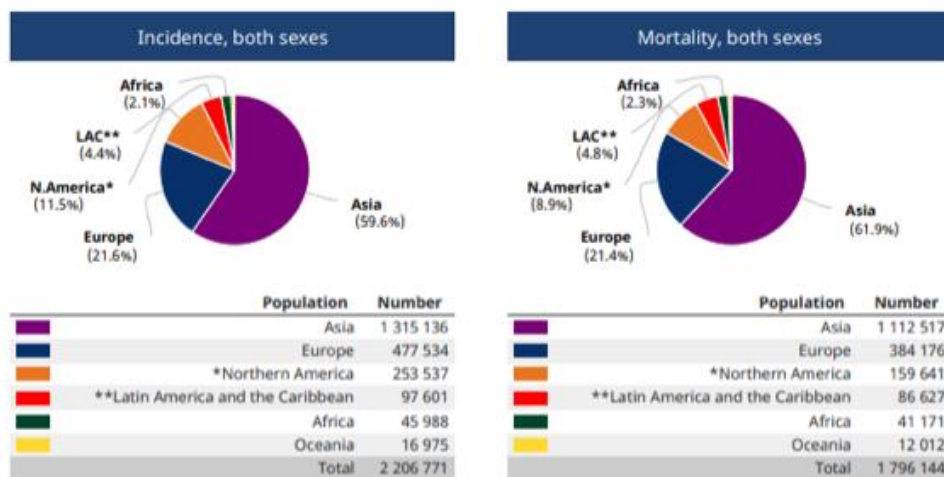


Εικόνα 1.5: Επίπτωση του καρκίνου του προστάτη (αριστερά) και η θνησιμότητα του (δεξιά), ανά τον κόσμο^[10].

1.3.3 Καρκίνος του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα περιλαμβάνει δύο βασικούς τύπους, τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και τον μικροκυτταρικό. Το κάπνισμα μπορεί να είναι από τους πιο βασικούς παράγοντες που προκαλούν καρκίνο του πνεύμονα, ωστόσο και οι μη καπνιστές μπορούν να τον εκδηλώσουν.

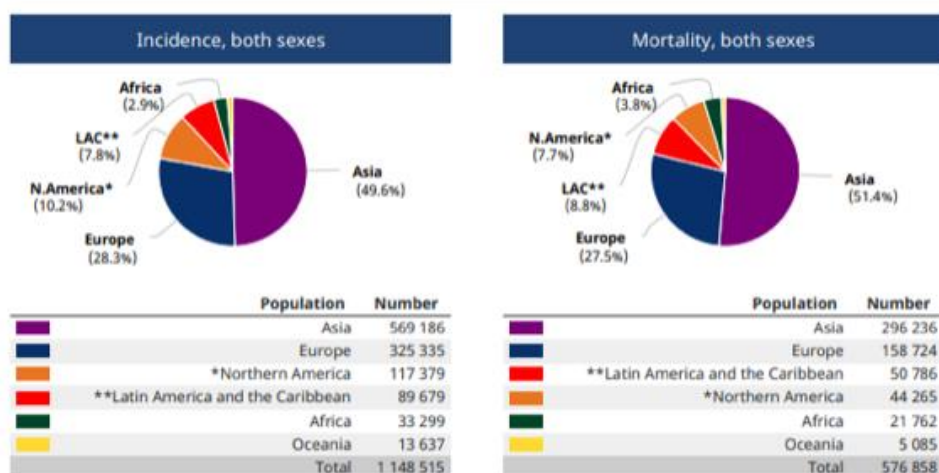
Είναι ο τρίτος πιο κοινός τύπος μη δερματικού καρκίνου στις Ηνωμένες Πολιτείες και αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο σε γυναίκες και άνδρες^[11].



Εικόνα 1.6: Επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα (αριστερά) και η θνησιμότητα του (δεξιά) και για τα δύο φύλλα, ανά τον κόσμο^[12].

1.3.4 Καρκίνος του παχέος εντέρου

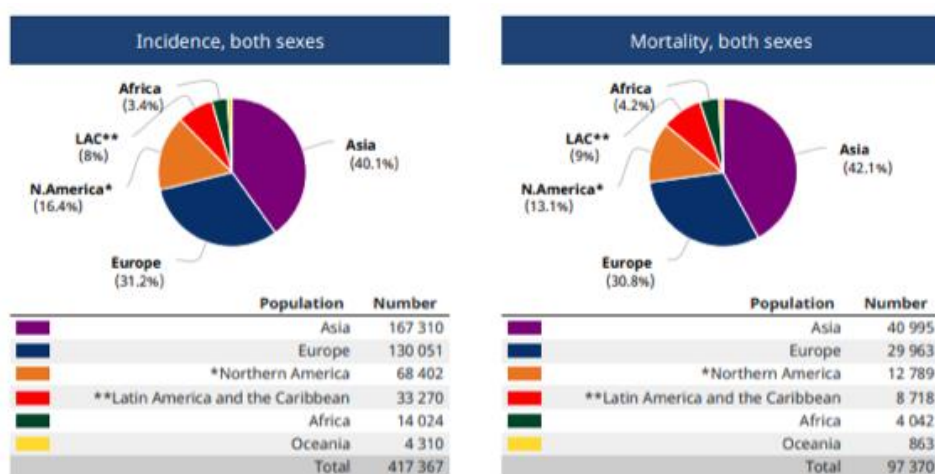
Ο καρκίνος του παχέος εντέρου σε αρχικό στάδιο εμφανίζεται συνήθως στο εσωτερικό του παχέος εντέρου ή στο ορθό, με μια μορφή που ονομάζεται πολύποδας. Η αφαίρεση του μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση και ανάπτυξη όγκου^[13].



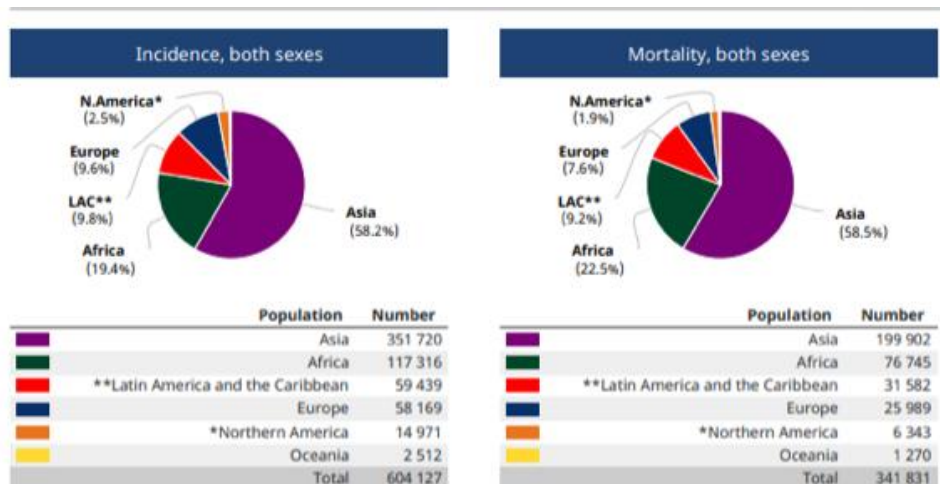
Εικόνα 1.7: Επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου (αριστερά) και η θνησιμότητα του (δεξιά) και για τα δύο φύλλα, ανά τον κόσμο^[14].

1.3.5 Καρκίνος της μήτρας

Ο καρκίνος της μήτρας μπορεί να εμφανιστεί με δύο τύπους, είτε ως καρκίνος του ενδομήτριου είτε ως καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. Ο πρώτος τύπος είναι ο πιο συχνός και ο πιο εύκολα αντιμετωπίσιμος σε σχέση με τον δεύτερο, που είναι πιο σπάνιος και πιο επιθετικός^[15].



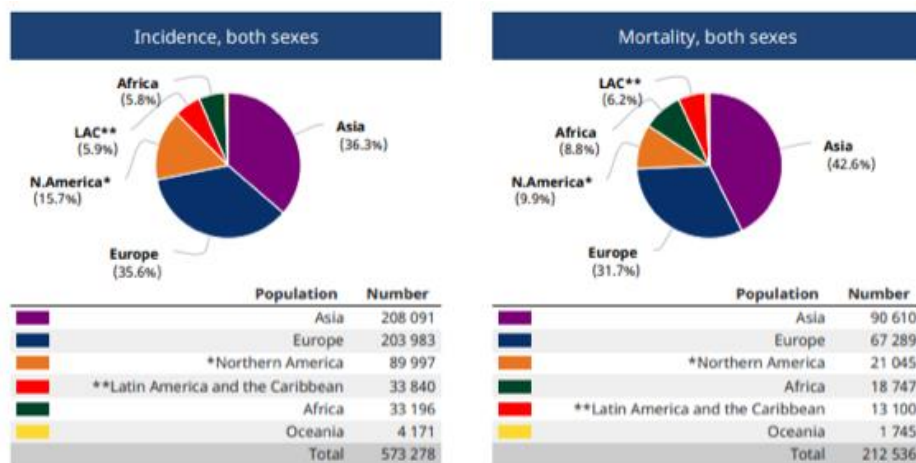
Εικόνα 1.8: Επίπτωση του καρκίνου του ενδομητρίου (αριστερά) και η θνησιμότητα του (δεξιά), ανά τον κόσμο^[16].



Εικόνα 1.9: Επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (αριστερά) και η θνησιμότητα του (δεξιά), ανά τον κόσμο^[17].

1.3.6 Καρκίνος της ουροδόχου κύστης

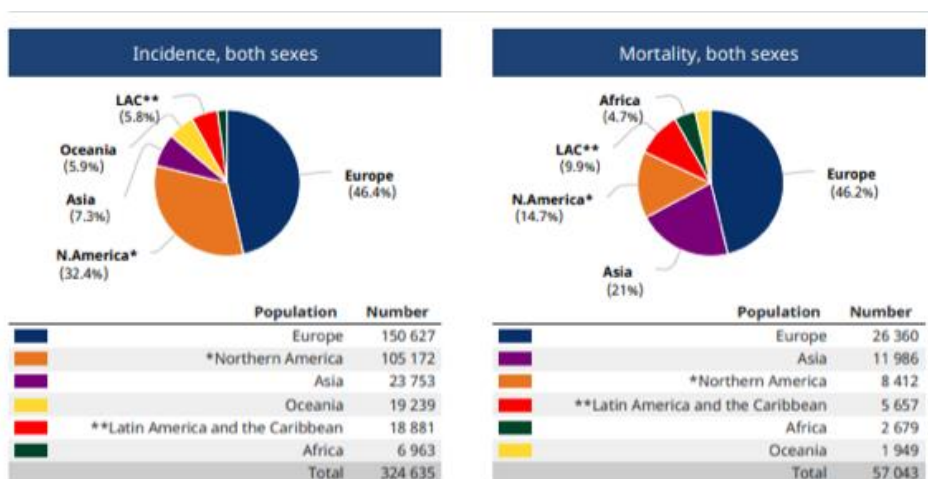
Ο πιο συχνός τύπος καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι το ουροθηλιακό καρκίνωμα. Διαγιγνώσκεται συνήθως σε πρώιμο στάδιο και το κάπνισμα αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του^[18]. Τα ποσοστά εμφάνισης του έχουν παραμείνει περίπου ίδια από την δεκαετία του 1970, αν και πιο πρόσφατα δεδομένα, από το 2008 έως το 2017, έδειξαν ότι τα ποσοστά εμφάνισης του μειώνονται ελαφρώς κάθε χρόνο^[18].



Εικόνα 1.10: Επίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (αριστερά) και η θνησιμότητα του (δεξιά) και για τα δύο φύλλα, ανά τον κόσμο^[19].

1.3.7 Μελάνωμα

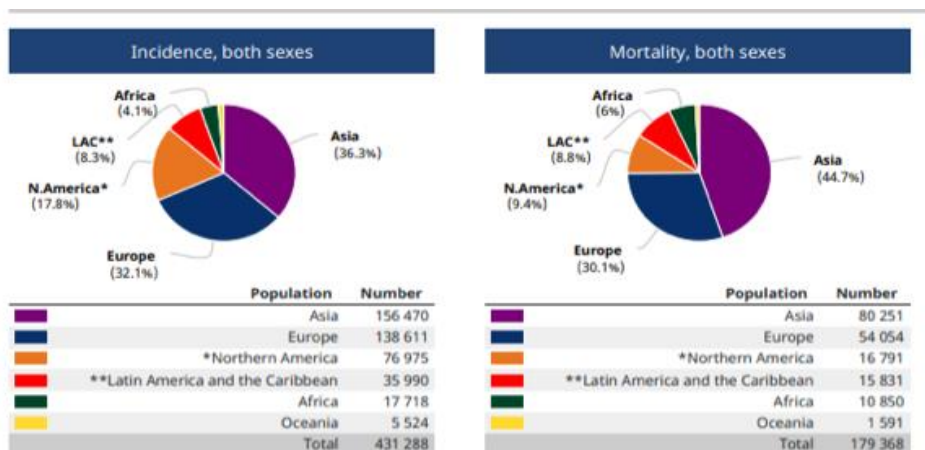
Ο καρκίνος του δέρματος είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου με γνωστούς υποτύπους το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και το μελάνωμα. Σύμφωνα με την Εθνική Καρκιнологική Εταιρία, στις Ηνωμένες Πολιτείες, από το 2015 έως το 2019 ο αριθμός των θανάτων από μελάνωμα μειώθηκε ελαφρά σε όλες τις ηλικιακές ομάδες^[20].



Εικόνα 1.11: Επίπτωση του μελανώματος (αριστερά) και η θνησιμότητα του (δεξιά) και για τα δύο φύλλα, ανά τον κόσμο^[21].

1.3.8 Καρκίνος των νεφρών

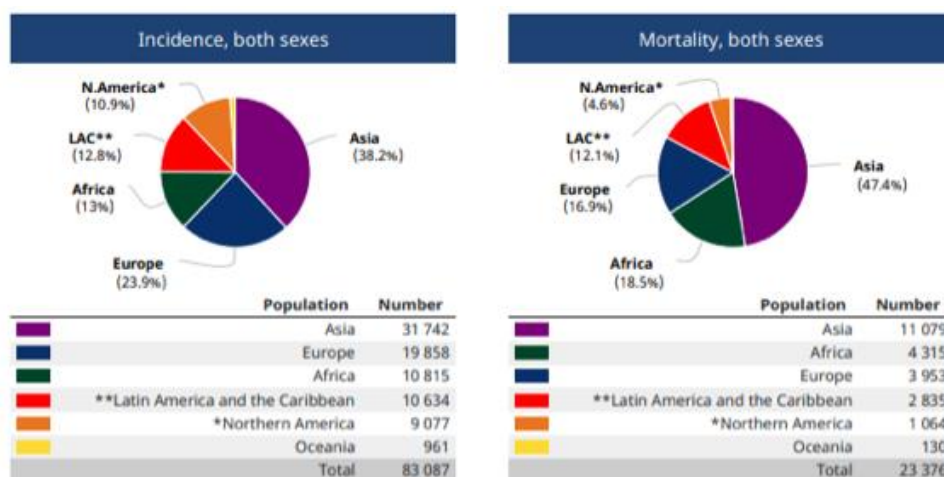
Ο καρκίνος των νεφρών μπορεί να αναπτυχθεί και σε ενήλικες και σε παιδιά. Οι κύριοι τύποι καρκίνου των νεφρών είναι ο καρκίνος των νεφρικών κυττάρων, ο καρκίνος των μεταβατικών επιθηλιακών κυττάρων και ο όγκος Wilms^[22].



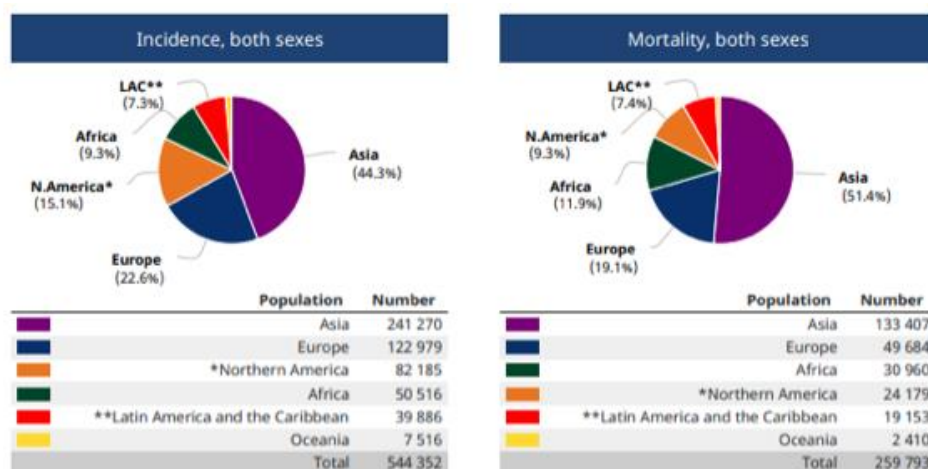
Εικόνα 1.12: Επίπτωση του καρκίνου των νεφρών (αριστερά) και η θνησιμότητα του (δεξιά) και για τα δύο φύλλα, ανά τον κόσμο^[23].

1.3.9 Λέμφωμα

Το λέμφωμα είναι ένας ευρύς όρος για τον καρκίνο που ξεκινά στα κύτταρα του λεμφικού συστήματος. Οι δύο βασικοί τύποι είναι το λέμφωμα Hodgkin και το λέμφωμα μη Hodgkin, με τον πρώτο τύπο να μπορεί συχνά να θεραπευτεί^[24].



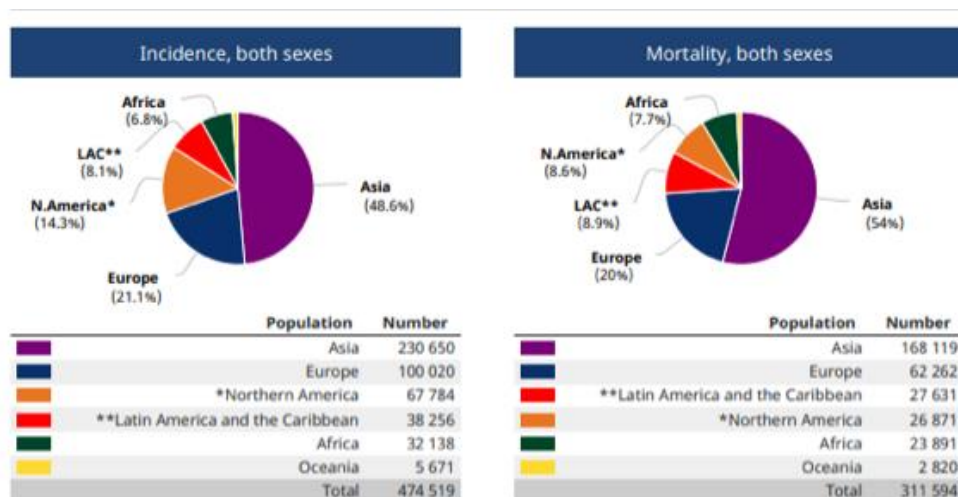
Εικόνα 1.13: Επίπτωση του λεμφώματος Hodgkins (αριστερά) και η θνησιμότητα του (δεξιά) και για τα δύο φύλλα, ανά τον κόσμο^[25].



Εικόνα 1.14: Επίπτωση του λεμφώματος non-Hodgkins (αριστερά) και η θνησιμότητα του (δεξιά) και για τα δύο φύλλα, ανά τον κόσμο^[26].

1.3.10 Λευχαιμία

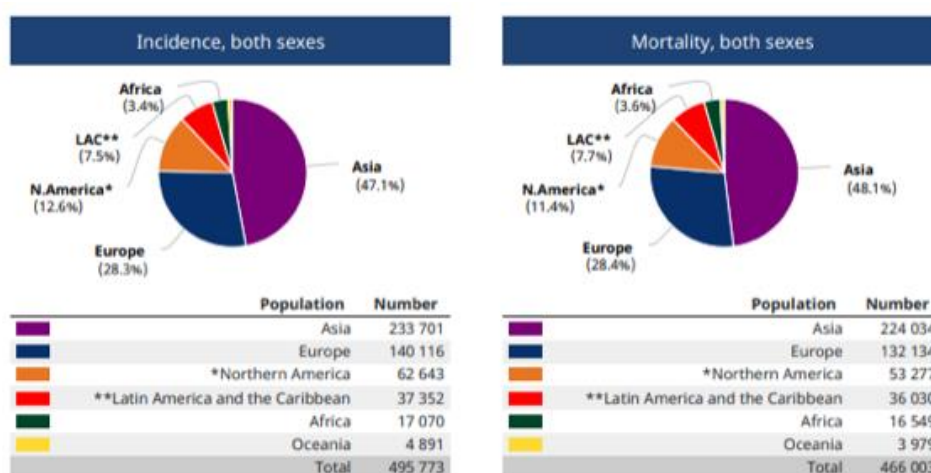
Η λευχαιμία είναι ένας ευρύς όρος για τους καρκίνους των αιμοσφαιρίων. Ο τύπος της λευχαιμίας εξαρτάται από τον τύπο του κυττάρου του αίματος που μετατρέπεται σε καρκίνο και από το αν αναπτύσσεται αργά ή γρήγορα. Εμφανίζεται συνήθως σε ηλικίες άνω των 55 ετών αλλά ταυτόχρονα είναι και ο πιο συχνός καρκίνος στα παιδιά κάτω των 15 ετών^[27].



Εικόνα 1.15: Επίπτωση της λευχαιμίας (αριστερά) και η θνησιμότητα της (δεξιά) και για τα δύο φύλλα, ανά τον κόσμο^[28].

1.3.11 Καρκίνος του παγκρέατος

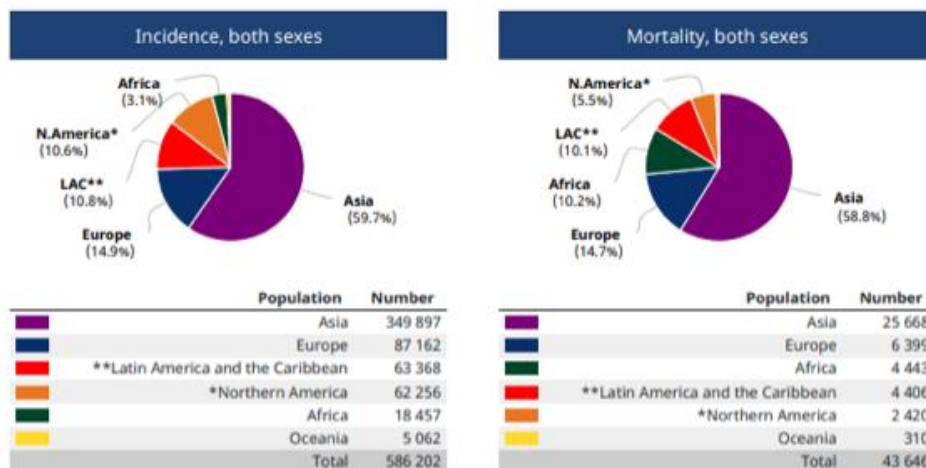
Ο καρκίνος του παγκρέατος μπορεί να αναπτυχθεί από δύο είδη κυττάρων του οργάνου, τα εξωκρινή κύτταρα και τα νευροενδοκρινικά, όπως είναι τα κύτταρα των νησίδων^[29]. Οι εξωκρινείς τύποι είναι οι συνηθέστεροι και συνήθως εντοπίζονται σε προχωρημένο στάδιο, με τα 2/3 αυτών να εντοπίζονται στην κεφαλή του παγκρέατος^[5], ενώ οι νευροενδοκρινείς όγκοι είναι λιγότερο συχνοί, αλλά έχουν καλύτερη πρόγνωση^[29].



Εικόνα 1.16: Επίπτωση του καρκίνου του παγκρέατος (αριστερά) και η θνησιμότητα του (δεξιά) και για τα δύο φύλλα, ανά τον κόσμο^[30].

1.3.12 Καρκίνος του θυρεοειδούς

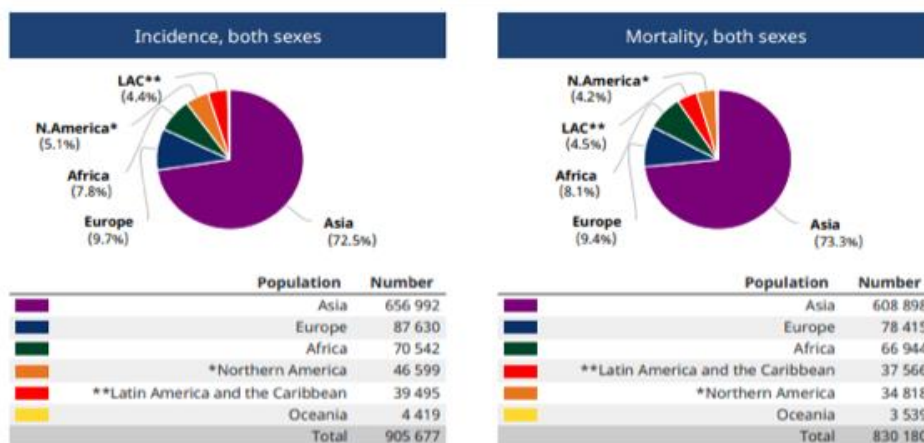
Οι τέσσερις πιο κοινοί τύποι του καρκίνου του θυρεοειδή είναι ο θηλώδης, ο θυλακιώδης, ο μυελοειδής, ο αναπλαστικός και το λέμφωμα θυρεοειδούς και διαφέρουν στην επιθετικότητα τους. Ο θηλώδης τύπος είναι ο πιο συχνός και μπορεί να αντιμετωπιστεί σε πρώιμο στάδιο με επιτυχία^[31].



Εικόνα 1.17: Επίπτωση του καρκίνου του θυρεοειδούς (αριστερά) και η θνησιμότητά του (δεξιά) και για τα δύο φύλλα, ανά τον κόσμο^[32].

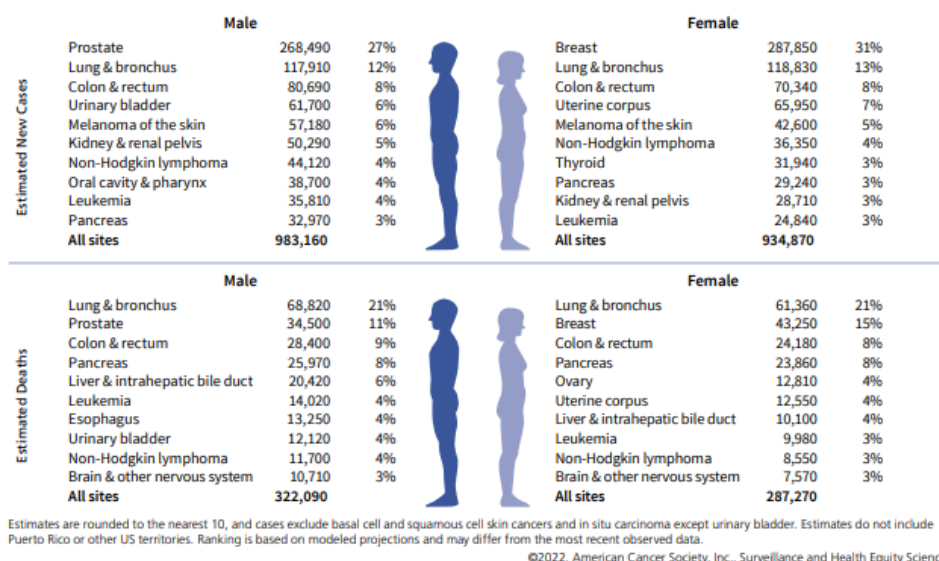
1.3.13 Καρκίνος του ήπατος

Το ήπαρ είναι ένα από τα μεγαλύτερα όργανα του ανθρωπίνου σώματος και ο σχηματισμός καρκινικών κυττάρων στους ιστούς του ονομάζεται πρωτοπαθής. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και ο καρκίνος του χοληδόχου πόρου είναι οι δυο βασικοί τύποι πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος. Αξιοσημείωτο είναι πως η θεραπεία που πραγματοποιείται για τα παιδιά διαφέρει από την θεραπεία των ενηλίκων^[33].



Εικόνα 1.18: Επίπτωση του καρκίνου του ήπατος (αριστερά) και η θνησιμότητά του (δεξιά) και για τα δύο φύλλα, ανά τον κόσμο^[34].

Το 2022 η Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία εκτιμά παραπάνω από 1,918,030 νέα περιστατικά καρκίνου και 609,360 νέους θανάτους στις Ηνωμένες Πολιτείες.



Εικόνα 1.19: Στατιστική ανάλυση εκτίμησης νέων περιστατικών και θανάτων στις Ηνωμένες Πολιτείες, διαφόρων τύπων καρκίνου για άνδρες και γυναίκες, για το έτος 2022^[4].

1.4 Παράγοντες κινδύνου

Η καρκινική διαδικασία, όπως προαναφέρθηκε, είναι αποτέλεσμα διαταραγμένης κυτταρικής λειτουργίας η οποία οφείλεται στη συσσώρευση πολλών γενετικών και επιγενετικών αλλαγών μέσα στο κύτταρο, που οδηγούν σε γενετική αστάθεια^[35-38]. Δεν είναι εύκολο να εκτιμηθεί ο βαθμός στον οποίο καθένας από τους παράγοντες κινδύνου συνεισφέρει στην εμφάνιση της νόσου, αλλά μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ των διαφόρων παραγόντων κινδύνου έχει τη μεγαλύτερη συμβολή στην ανάπτυξη του καρκίνου. Περιβαλλοντικοί, εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων και της γενετικής προδιάθεσης, συμβάλλουν στην ανάπτυξη του^[39-41].

Σύμφωνα με έρευνα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), το 35% των θανάτων που προκλήθηκαν από καρκίνο παγκοσμίως, οφείλονται σε δυνητικά τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου οι οποίοι σχετίζονται με τον τρόπο ζωής.

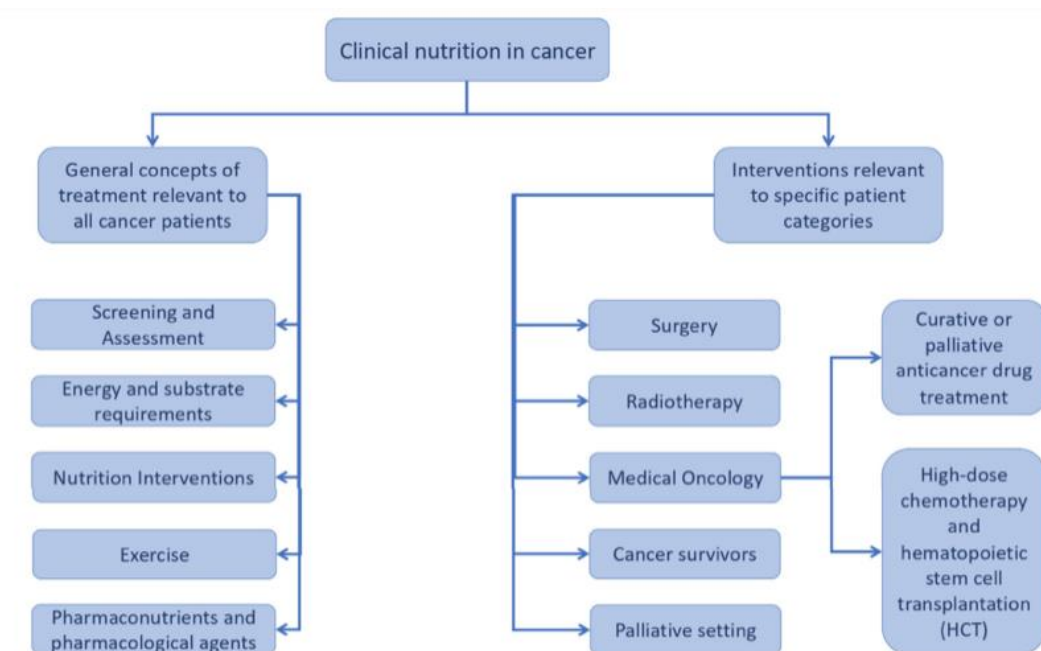
Σε αυτούς μπορούν να συμπεριληφθούν το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ, σε χώρες με χαμηλά, μεσαία και υψηλά εισοδήματα, μπορούν να είναι λοιμώξεις, παράσιτα, έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία ή χρήση συσκευών που εκπέμπουν υπεριώδη ακτινοβολία, παθητικό κάπνισμα, διατροφικοί παράγοντες, θεραπείες υποκατάστασης ορμονών, όπως και η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι κύριοι παράγοντες που ευθύνονται για την ανάπτυξη κακοήθους νεοπλασίας μεταξύ των ανθρώπων, είναι περιβαλλοντικοί παράγοντες που προκύπτουν από ανθρώπινη συμπεριφορά^[36,40,42].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ESPEN - ΠΡΟΤΥΠΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

2.1 Γενικές αρχές

Οι νεοπλασματικές ασθένειες αντιπροσωπεύουν, όπως προαναφέρθηκε, την δεύτερη κύρια αιτία θανάτου ανά τον κόσμο και ο αριθμός των νέων κρουσμάτων αναμένεται να παρουσιάσει σημαντική αύξηση τις επόμενες δεκαετίες. Η υποθρεψία είναι ένα από τα κοινά χαρακτηριστικά σε καρκινοπαθείς ασθενείς και είναι συνέπεια τόσο της παρουσίας νεοπλασματικού όγκου όσο και των ιατρικών και χειρουργικών αντικαρκινικών θεραπειών. Επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και επιβαρύνει τις παρενέργειες της θεραπείας, ενώ έχει υπολογιστεί ότι πάνω από το 10-20% των ασθενών καταλήγουν λόγω του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας, παρά, λόγω του καρκίνου. Έτσι, η διατροφή διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη φροντίδα του καρκίνου^[43].



Εικόνα 2.1: Δομή της πρακτικής κατευθυντήριας γραμμής της ESPEN: «Κλινική διατροφή και καρκίνος»^[43].

Στοιχεία δείχνουν πως η διατροφική υποστήριξη είναι χρήσιμη από την πρώτη στιγμή διάγνωσης και θεραπείας του καρκίνου, καθώς είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη παράλληλα με τις αντικαρκινικές θεραπείες.

Παρόλα αυτά, ο υποσιτισμός που σχετίζεται με τον καρκίνο εξακολουθεί να μην αναγνωρίζεται και να υποτιμάται σε μεγάλο βαθμό στην κλινική πράξη.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δημιουργήθηκαν από την ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) με σκοπό να αποτυπώσουν υπάρχοντα στοιχεία και γνώμες επιστημόνων σε συστάσεις, που θα βοηθήσουν τις διεπιστημονικές ομάδες οι οποίες είναι υπεύθυνες για τον εντοπισμό, την πρόληψη και τη θεραπεία του υποσιτισμού σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο^[43].

2.1.1 Ανίχνευση διατροφικού κινδύνου και εκτίμηση

Για τον εντοπισμό του διατροφικού κινδύνου και των διατροφικών διαταραχών σε αρχικό στάδιο του καρκίνου, συνίσταται η τακτική αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης, των μεταβολών του σωματικού βάρους και του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και η αξιολόγηση αυτή να επαναλαμβάνεται συχνά ανάλογα με την σταθερότητα της κλινικής κατάστασης. Για τους ασθενείς που ανιχνεύονται σε διατροφικό κίνδυνο, προτείνεται η αντικειμενική και ποσοτική αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης, της μυϊκής μάζας, της λειτουργικής ικανότητας και του βαθμού συστηματικής φλεγμονής. Τέλος, συστήνεται οι ενεργειακές ανάγκες των ασθενών των ασθενών – σε περίπτωση που δεν υπολογισθούν μεμονωμένα – να θεωρούνται παρόμοιες με αυτές των υγιών ατόμων, δηλαδή μεταξύ 25-30 kcal/kg/ημέρα.

2.1.2 Εκτίμηση ενεργειακών, μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών αναγκών

Για να διατηρηθεί μια σταθερή διατροφική κατάσταση, η διατροφή πρέπει να ικανοποιεί τις ενεργειακές απαιτήσεις του ασθενούς, που είναι το άθροισμα της ενεργειακής δαπάνης σε ηρεμία (REE), πολλαπλασιασμένες με τον συντελεστή σωματικής δραστηριότητας και προσθέτοντας το ποσοστό θερμογένεσης που προκαλείται από την διατροφή. Σε καρκινοπαθείς ασθενείς το REE προσδιορίζεται με έμμεση θερμιδομετρία, όπου αυτό είναι εφικτό^[44].

Ενώ το REE αυξάνεται σε πολλούς καρκινοπαθείς, όταν και η συνολική ενεργειακή δαπάνη (TEE) λαμβάνεται υπόψη, αυτή η τιμή φαίνεται να είναι χαμηλότερη σε ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου σχετικά με τις προβλεπόμενες τιμές για υγιή άτομα, και η κύρια αιτία φαίνεται να είναι η μείωση της καθημερινής φυσικής δραστηριότητας^[45,46]. Συμπερασματικά, είναι αναμενόμενο να ξεκινήσει η διατροφική υποστήριξη, αν υποθέσουμε ότι το TEE είναι παρόμοιο με υγιή άτομα.

Συστήνεται η πρόσληψη πρωτεΐνης να είναι πάνω από 1g/kg σωματικού βάρους την ημέρα, και εάν είναι δυνατόν έως 1,5g/kg/την ημέρα, καθώς η σύνθεση μυϊκών πρωτεϊνών δεν αμβλύνεται σε ασθενείς με καρκίνο. Αρκετές έρευνες προτείνουν ότι αυτή η διαδικασία δεν χειροτερεύει και συνεχίζει να ανταποκρίνεται στη διαιτητική παροχή αμινοξέων, μολονότι χρειάζεται λίγο μεγαλύτερη ποσότητα αμινοξέων σε σχέση με τα νεότερα και υγιή άτομα^[47]. Ωστόσο, δεδομένα σχετικά με την βιολογική αξία των πρωτεϊνών σε ογκολογικούς ασθενείς είναι περιορισμένα^[48-50].

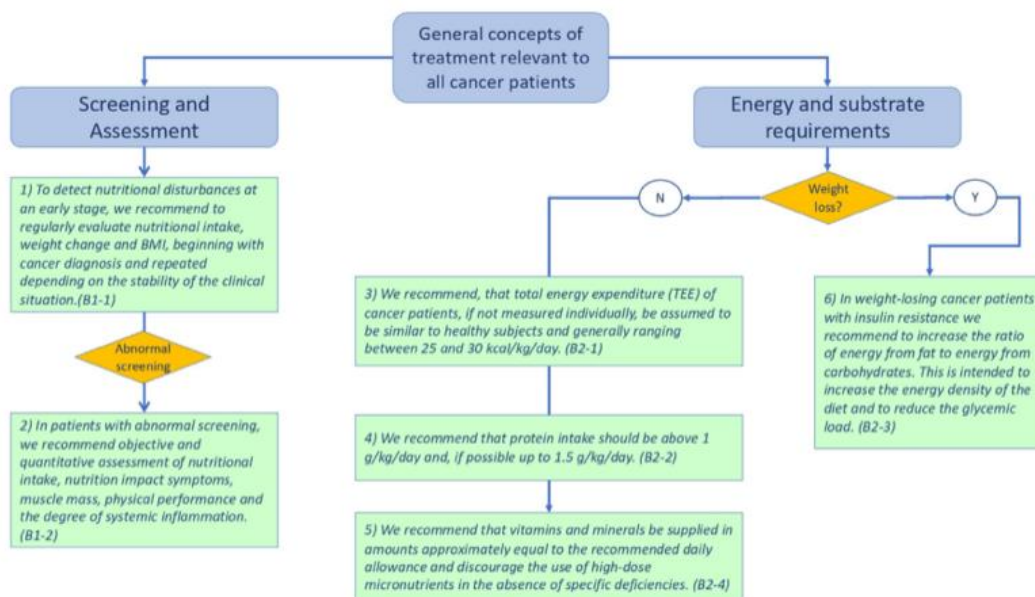
Οι βιταμίνες και τα μέταλλα, συστήνεται να παρέχονται, σε ποσότητες περίπου ίσες με τις ημερήσιες συνιστώμενες προσλήψεις για ενήλικες και να αποφεύγεται η πρόσληψη υψηλών δόσεων μικροθρεπτικών συστατικών, ενώ δεν παρατηρείται κάποια συγκεκριμένη έλλειψη.

Υπολογίζεται πως περίπου το 50% όλων των ογκολογικών ασθενών καταναλώνουν εναλλακτικά ή μη συμβατικά ιατρικά προϊόντα, με ένα μεγάλο μέρος αυτών να αντιστοιχεί σε πολύ-βιταμινούχα-σκευάσματα^[51]. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με την συχνότητα εμφάνισης χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας^[52], αλλά μια μετά ανάλυση 40 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (Randomized Controlled Trials), ανέφεραν ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D με ή χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση ασβεστίου δεν μειώσανε τα σκελετικά ή μη, συμπτώματα του καρκίνου, παραπάνω από 15%^[53].

Άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα^[54]. Σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, με δείγμα 14.641 άνδρες γιατροί των ΗΠΑ, έλαβαν συνδυαστικά συμπληρώματα βιταμίνης E (400 IU/κάθε δεύτερη ημέρα) και βιταμίνης C (500mg/ημέρα) σε διάστημα 10 ετών κατά μέσο όρο, δεν φάνηκε να έχει καμία επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης οποιασδήποτε μορφής καρκίνου, καρκίνου του προστάτη ή άλλων ειδών καρκίνου σχετιζόμενων με αυτή την θέση^[55]. Επίσης, ούτε η μακροχρόνια χορήγηση βιταμίνης E (400 IU/ημέρα) και σεληνίου (200μg σε μορφή σεληνομεθειονίνης) παρουσίασε ευεργετική επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη^[56].

2.1.3 Διατροφική υποστήριξη σε ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση

Σε ασθενείς με καρκίνο και αντίσταση στην ινσουλίνη, που παρατηρείται απώλεια βάρους προτείνεται να αυξηθεί η αναλογία ενέργειας προερχόμενη από λίπος σε σχέση με την ενέργεια που προέρχεται από τους υδατάνθρακες. Αυτό στοχεύει στην αύξηση της ενεργειακής πυκνότητας της δίαιτας και στη μείωση του γλυκαιμικού φορτίου, καθώς και το λίπος επιστρατεύεται αποτελεσματικά και αξιοποιείται ως καύσιμη πηγή σε καρκινοπαθείς^[57]. Υπάρχουν επίσης, πρόσθετα πλεονεκτήματα στην αντικατάσταση της γλυκόζης με λιπίδια σε σχήματα παρεντερικής διατροφής. Φαίνεται συνετό να προσπαθήσουμε να περιορίσουμε τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την υπεργλυκαιμία, η οποία παρόλο που αναφέρεται κυρίως σε μη ογκολογικές καταστάσεις μπορεί να εμφανιστεί παρόμοιος ο μηχανισμός της και σε ογκολογικούς ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση.



Εικόνα 2.2: Γενικές έννοιες θεραπείας που σχετίζονται με όλους τους καρκινοπαθείς: ανίχνευση διατροφικού κινδύνου, εκτίμηση κατάστασης θρέψης: εκτίμηση ενεργειακών αναγκών, απαιτήσεων σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά^[43].

2.1.4 Διατροφική υποστήριξη, πρόληψη και αντιμετώπιση υποθρεψίας

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ESPEN^[43] συστήνεται διατροφική παρέμβαση σε καρκινοπαθείς, για την αύξηση της πρόσληψης τροφής από το στόματος, που έχουν τη δυνατότητα να τρώνε αλλά είτε υποσιτίζονται, είτε βρίσκονται σε κίνδυνο υποσιτισμού.

Αυτή περιλαμβάνει διατροφικές συμβουλές, τη θεραπεία των συμπτωμάτων και των διαταραχών που μειώνουν την πρόσληψη τροφής, και την προσφορά πόσιμων συμπληρωμάτων διατροφής.

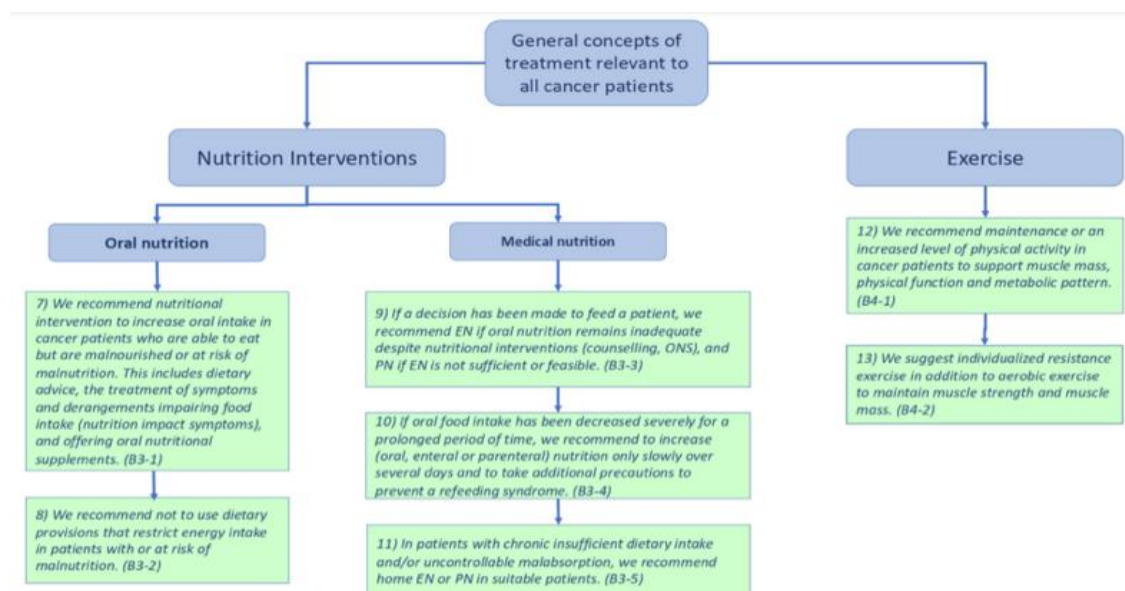
Η διατροφική παρέμβαση πρέπει να λαμβάνει χώρα πριν την εμφάνιση του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας. Η διατροφική υποστήριξη περιλαμβάνει τη διατροφική συμβουλευτική με σκοπό να βελτιωθούν οι εκβάσεις της ασθένειας και να παροτρύνει τους ασθενείς να προσλάβουν τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνες, ενέργεια και υγρά, τα οποία όμως είναι σημαντικό να είναι καλά ανεκτά. Μία διατροφική παρέμβαση που μπορεί να καλύψει πλήρως τις ανάγκες σε ενέργεια και πρωτεΐνες είναι ο προτιμώμενος τρόπος διατήρησης ή βελτίωσης της κατάστασης θρέψης των ασθενών. Σε περίπτωση που η από το στόματος λήψη τροφής παραμένει ανεπαρκής παρά τις διατροφικές παρεμβάσεις συστήνεται η εντερική σίτιση και όπου αυτή δεν είναι επαρκής ή υπάρχει αντένδειξη για την εφαρμογή της, η παρεντερική. Η διατροφική υποστήριξη σε ασθενείς που υποσιτίζονται ή διατρέχουν κίνδυνο υποσιτισμού έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει το σωματικό βάρος και την ενεργειακή πρόσληψη, αλλά δεν επηρεάζει την επιβίωση^[58,59].

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, υπάρχουν θετικές ενδείξεις ότι η διατροφολογική συμβουλευτική συμβάλει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής^[60].

Δεν υπάρχουν αντικαρκινικές δίαιτες που να είναι γνωστό ότι θεραπεύουν τον καρκίνο ή προλαμβάνουν την επανεμφάνιση του. Υπάρχουν δίαιτες των οποίων τα οφέλη δεν έχουν αποδειχθεί ή δεν βασίζονται σε επιστημονικά δεδομένα και δίαιτες όπως για παράδειγμα η κετογονική, οι οποίες χρειάζονται ακόμα μεγάλη έρευνα στην κλινική πράξη. Η εφαρμογή των διαίτων αυτών δύναται να οδηγήσει σε ανεπαρκή πρόσληψη ενέργειας, πρωτεϊνών και λίπους ή και σε ανεπάρκεια μικροθρεπτικών συστατικών, γι' αυτό και δεν προτείνεται η εφαρμογή τους^[61,62].

Εάν η από του στόματος πρόσληψη τροφής είναι μειωμένη για μεγάλο χρονικό διάστημα, συστήνεται η σταδιακή αύξηση της σίτισης (από του στόματος, εντερική, παρεντερική) προκειμένου να αποφευχθεί το σύνδρομο επανασίτισης. Το κλασικό βιοχημικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου επανασίτισης είναι η υποφωσφαταιμία, αλλά μπορεί επίσης να παρουσιαστεί διαταραχή στις τιμές του νατρίου και στο ισοζύγιο υγρών, αλλαγές στον μεταβολισμό της γλυκόζης, των πρωτεϊνών και των λιπών, ανεπάρκεια θειαμίνης, υποκαλαιμία και υπομαγνησισαιμία^[43].

Πριν και κατά τη διάρκεια της διατροφικής υποστήριξης είναι συνετό να παρέχεται βιταμίνη Β1 σε ημερήσιες δόσεις 200-300 mg, καθώς και ένα ισορροπημένο μείγμα μικροθρεπτικών συστατικών: κάλιο (24 mmol/kg/ημέρα), φωσφορικό (0.3-0.6 mmol/kg/ημέρα) και μαγνήσιο (0.2 mmol/kg/ημέρα για ενδοφλέβια χορήγηση και 0.4 mmol/kg/ημέρα εάν χορηγείται από το στόμα)^[43].



Εικόνα 2.3: Γενικές έννοιες θεραπείας που σχετίζονται με όλους τους καρκινοπαθείς: τύποι διατροφικής παρέμβασης και άσκηση^[43].

Όσον αφορά την κατ'οίκον εντερική ή παρεντερική σίτιση, αυτή προτείνεται για ασθενείς με χρόνια ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη ή/και ανεξέλεγκτη δυσανοχή τροφής. Για λόγους ηθικής δεοντολογίας έχει προταθεί η διακοπή ή η αποφυγή έναρξης οποιασδήποτε διατροφικής υποστήριξης σε ογκολογικούς ασθενείς με πολύ μικρό προσδόκιμο επιβίωσης.

2.1.5 Σημασία φυσικής δραστηριότητας

Η διατήρηση ή η αύξηση του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας σε ογκολογικούς ασθενείς προτείνεται και επιβάλλεται δεδομένου ότι μπορεί να διατηρήσει τη μυϊκή μάζα, τη λειτουργική κατάσταση και το μεταβολικό προφίλ των ασθενών αυτών^[43].

Προτείνεται η εφαρμογή εξατομικευμένων προγραμμάτων άσκησης, τα οποία θα περιλαμβάνουν ασκήσεις αντίστασης δύο με τρεις φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με αερόβια άσκηση για τη διατήρηση της μυϊκής δύναμης και μάζας. Η φυσική δραστηριότητα είναι ασφαλής στα διάφορα στάδια του καρκίνου και θα πρέπει να εξατομικεύεται. Η διατήρηση της φυσικής δραστηριότητας σχετίζεται με τη διατήρηση ή με σημαντικές βελτιώσεις της αερόβιας ικανότητας, την αποφυγή της μυϊκής ατροφίας, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και της αυτοεκτίμησης, όπως επίσης και τη μείωση της κόπωσης και του άγχους^[63-65].

Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τόσο η αερόβια όσο και η άσκηση με αντιστάσεις, βελτιώνουν τη μυϊκή δύναμη του άνω και κάτω μέρους του σώματος περισσότερο από τη συνήθη φροντίδα, και υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η άσκηση με αντιστάσεις ίσως να είναι πιο αποτελεσματική για τη βελτίωση της μυϊκής δύναμης σε σχέση με την αερόβια άσκηση^[65].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ASCO (American Society of Clinical Oncology) οι παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι οποίες σχετίζονται με την άσκηση, συμβάλουν στη μείωση της κόπωσης, στη διατήρηση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας, της δύναμης και της λειτουργίας του σώματος^[66]. Επιπλέον, σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί η άσκηση να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών και να μειωθεί το άγχος και η κατάθλιψη.

2.2 Μέθοδοι χορήγησης θρεπτικής υποστήριξης

Είναι σημαντικό να γίνεται συχνά, καθ' όλη την διάρκεια της θεραπείας, εκτίμηση και καταγραφή της κατάστασης θρέψης του ασθενούς. Οι μέθοδοι χορήγησης της διατροφικής υποστήριξης μπορούν να ποικίλουν ανάλογα με την κατάσταση θρέψης των ογκολογικών ασθενών^[67].

2.2.1 Σίτιση per os (από του στόματος) με τροφή από το νοσοκομείο

Αυτή η μέθοδος σίτισης χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι μπορούν να εκτελούν οδηγίες και το γαστρεντερικό τους σύστημα είναι λειτουργικό, χωρίς εμέτους ή ναυτίες, διάρροιες και εντερίτιδα. Είναι σημαντικό, να παρακολουθείται η πορεία του βάρους του ασθενούς, το ποσοστό της ημερήσιας κατανάλωσης φαγητού, αλλά και το ποσοστό που δεν καταναλώνεται, η λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος, καθώς και άλλες εξετάσεις από το πρωτόκολλο που καθορίζει το νοσοκομείο και η ασθένεια^[67].

2.2.2 Σίτιση per os (από του στόματος) με πόσιμα συμπληρώματα διατροφής

Αυτή η μέθοδος σίτισης χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι έχουν πλήρη ή μερική αντίληψη, μπορούν να εκτελούν οδηγίες και το γαστρεντερικό τους σύστημα είναι λειτουργικό, αλλά παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα πρόσληψης τροφής και έντονο πόνο. Έτσι, παράλληλα με την ελεύθερη σίτιση per os χορηγούνται και πόσιμα συμπληρώματα διατροφής.

Είναι σημαντικό, να παρακολουθείται η πορεία του βάρους του ασθενούς, το ποσοστό της ημερήσιας κατανάλωσης φαγητού, αλλά και το ποσοστό που δεν καταναλώνεται, η λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος, το ισοζύγιο ηλεκτρολυτών και αζώτου, τα επίπεδα ιχνοστοιχείων και βιταμινών, καθώς και άλλες εξετάσεις από το πρωτόκολλο που καθορίζει το νοσοκομείο και η ασθένεια^[67].

2.2.3 Πλήρης εντερική σίτιση μέσω καθετήρα

Αυτή η μέθοδος σίτισης ενδείκνυται συμπληρωματικά σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν πρόσληψη τροφής χαμηλότερη από το 60% των ενεργειακών τους αναγκών για διάστημα μεγαλύτερο των 7-10 ημερών, απώλεια σωματικού βάρους ή μη επαναπρόσληψη του επιθυμητού, πόνο, ναυτία ή έμετο, δυσκοιλιότητα ή διάρροια, εντερίτιδα, δυσκολία στην κατάποση, διαταραχές ύπνου και κατάθλιψη, έτσι ώστε να καλυφθούν οι ενεργειακές τους ανάγκες. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς διασωληνωμένους και μη, σε ασθενείς που βρίσκονται σε καταστολή και σε ασθενείς που έχουν πλήρη αντίληψη και είτε το γαστρεντερικό τους σύστημα είναι λειτουργικό είτε έχουν περιορισμένη ικανότητα κατάποσης. Προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία καθώς είναι πολύ πιθανόν οι ρινογαστρικοί καθετήρες να δημιουργήσουν έλκη στον βλεννογόνο^[67].

Είναι σημαντικό, να παρακολουθείται η πορεία του βάρους του ασθενούς, η ημερήσια ποσότητα των χορηγούμενων διαλυμάτων εντερικής διατροφής, η λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος για το αν υπάρχουν διάρροια, ναυτίες, δυσκοιλιότητα, καθώς επίσης και το γαστρικό υπόλειμμα.

Επιπλέον, πρέπει να παρακολουθείται η καταλληλότητα της οδού χορήγησης της τροφής, το ισοζύγιο ηλεκτρολυτών και αζώτου, τα επίπεδα ιχνοστοιχείων και βιταμινών, καθώς και άλλες εξετάσεις από το πρωτόκολλο που καθορίζει το νοσοκομείο και η ασθένεια^[67].

Η σίτιση πραγματοποιείται μέσω καθετήρα συνεχούς έγχυσης, αργά και σε πολύ μικρές ποσότητες, με 15-30ml/ώρα την πρώτη μέρα και σταδιακή αύξηση ανά 20 ml/ώρα κάθε ημέρα μέχρι να φτάσει στον επιθυμητό ρυθμό.

2.2.4 Παρεντερική σίτιση

Αυτή η μέθοδος σίτισης είναι απαραίτητη είτε συμπληρωματικά είτε εξολοκλήρου σε ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσιάζουν καλή ανοχή της εντερικής σίτισης ή δεν μπορούν να καλυφθούν οι θρεπτικές ανάγκες με εντερική σίτιση μέσω καθετήρα για περισσότερο από 7 ημέρες ή σε ασθενείς που ήδη υπάρχει δυσθρεψία. Είναι επίσης απαραίτητη σε ασθενείς που έχουν σοβαρή βλεννογονίτιδα ή σοβαρή ακτινική εντερίτιδα και σε ασθενείς διασωληνωμένους ή μη, που βρίσκονται σε καταστολή ή που έχουν πλήρη αντίληψη αλλά με κακή ή καθόλου λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος^[67]. Η παρεντερική σίτιση χωρίζεται σε δύο κατηγορίες, την περιφερική και την κεντρική παρεντερική σίτιση.

Η περιφερική καλύπτει περίπου το 75% των ενεργειακών αναγκών και χρησιμοποιείται σε ασθενείς που η κεντρική είναι μη εφικτή ή αντενδίδνεται και εμφανίζουν επίπεδα τριγλυκεριδίων χαμηλότερα από 200 mg/dl, καλή περιφερική πρόσβαση και υπάρχει η δυνατότητα χορήγησης μεγάλων όγκων υγρών. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ωσμωτικότητα του περιφερικού σκευάσματος να είναι χαμηλότερη από 850 mosm/l και η τήρηση των βασικών κανόνων για την αποφυγή θρομβοφλεβίτιδας^[67].

Η κεντρική χρησιμοποιείται όταν υπάρχει κεντρική φλεβική πρόσβαση και είναι απαραίτητη η μεγάλη διάρκεια σίτισης με αυξημένες ενεργειακές ανάγκες και περιορισμό στη λήψη υγρών.

Είναι σημαντικό, να παρακολουθείται η πορεία του βάρους του ασθενούς, η λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος και να επανεκτιμάται η οδός χορήγησης της τροφής, να παρακολουθείται το ισοζύγιο ηλεκτρολυτών και αζώτου, βιοχημικά, ηπατικά, μαγνήσιο, ασβέστιο, φωσφόρο και τριγλυκερίδια ορού, καθώς και άλλες εξετάσεις από το πρωτόκολλο που καθορίζει το νοσοκομείο και η ασθένεια^[67].

Τέλος, η εντερική σίτιση είτε από του στόματος είτε μέσω καθετήρα, πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν με σκοπό την διατήρηση της λειτουργικότητας του εντέρου και της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗ ΝΗΣΤΕΙΑ

3.1 Γενικά

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, η υιοθέτηση μιας ανθυγιεινής ρουτίνας, συμπεριλαμβανομένης της υπερβολικής κατανάλωσης τροφής και της μειωμένης σωματικής δραστηριότητας μπορεί να επιφέρει αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία, καθώς και εκφυλιστικές ασθένειες^[68]. Οι επιπτώσεις του σύγχρονου τρόπου ζωής αποτελούν απειλή για όλο και περισσότερο κόσμο, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο μεταβολικών διαταραχών όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και οι δυσλειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος, νοσήματα που έχουν θορυβήσει όλους όσους σχετίζονται με την παχυσαρκία^[69,70].

Οποιοδήποτε πλεόνασμα της προσλαμβανόμενης ενέργειας αποθηκεύεται κυρίως με την μορφή τριγλυκερολών (TAG) εντός των λιποκυττάρων, καταλήγοντας έτσι σε αύξηση του λιπώδους ιστού^[71,72] κυρίως ως αποτέλεσμα της υπερτροφίας των λιποκυττάρων^[73]. Καθώς τα ποσοστά παχυσαρκίας ανεβαίνουν, είναι και μεγαλύτερη η ανάγκη να εστιάσουμε στις διατροφικές παρεμβάσεις, με τις πιο γνωστές να είναι οι δίαιτες μειωμένων θερμίδων (calorie restricted), οι οποίες επιτυγχάνουν την αρχική απώλεια βάρους, η οποία όμως συχνά δε μπορεί να διατηρηθεί^[74]. Για την μείωση του σωματικού βάρους και την βελτίωση της σύστασης σώματος (περιεκτικότητα λίπους, μύες και νερό) είναι απαραίτητο να ενταχθεί η σωματική δραστηριότητα στην καθημερινότητα των ανθρώπων και μια διατροφή από την οποία θα προκύπτει αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας^[75]. Μία από τις εναλλακτικές μεθόδους περιορισμού πρόσληψης θερμίδων είναι η διαλειμματική νηστεία^[76].

Η διαλειμματική νηστεία είναι ένας όρος «ομπρέλα» που περιγράφει διατροφικά σχήματα που αποτελούνται από καθορισμένες χρονικές περιόδους νηστείας (π.χ αποχή ή περιορισμός φαγητού και ποτού) και περιόδους ελεύθερης κατανάλωσης τροφίμων^[77] σε επαναλαμβανόμενη βάση^[78,79]. Μέχρι στιγμής οι θεραπευτικές δυνατότητες της διαλειμματικής νηστείας προσανατολίζονται κυρίως στην εξίσωση του ενεργειακού ισοζυγίου^[80].

Ωστόσο, η πρόοδος και η εξέλιξη στην κατανόηση των κινκάρδιων ρυθμών υποδηλώνει ότι θα μπορούσε η διαλειμματική νηστεία να είναι αποτελεσματική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και των προβλημάτων^[81,82] που απορρέουν από αυτή, οπότε είναι και πιο αποδεκτή στην πράξη από ότι οι συμβατικές εναλλακτικές^[83-87].

3.2 Διαλειμματική Νηστεία και Πρωτόκολλα

Η διαλειμματική νηστεία είναι ένας ευρύς όρος που περιλαμβάνει διαφορετικά πρωτόκολλα διατροφής, τα οποία κυρίως έχουν διαφορετικό σχήμα ωρών για την κατανάλωση γευμάτων, πραγματοποιώντας μικρής διάρκειας νηστεία με σκοπό την βελτίωση της σύστασης σώματος και της συνολικής υγείας^[88]. Πιο συγκεκριμένα, η διαλειμματική νηστεία ορίζεται ως ο περιορισμός της ενεργειακής πρόσληψης παραπάνω από 60% για 2-3 ημέρες την εβδομάδα ή σε εναλλασσόμενες ημέρες^[89,90].

Προηγούμενες μελέτες που συγκρίνουν την διαλειμματική νηστεία με μια υποθερμιδική δίαιτα προτείνουν πως οι δύο μέθοδοι μπορούν να επιτύχουν τα ίδια αποτελέσματα απώλειας βάρους^[91-93], ωστόσο αρκετούς ανθρώπους φάνηκε να τους βολέει περισσότερο η διαλειμματική νηστεία σε σχέση με τη συνεχή μειωμένη πρόσληψη ενέργειας^[94]. Μπορεί να προτιμηθεί ευκολότερα σαν μέθοδος απώλειας βάρους, αρχικά γιατί τα άτομα δεν χρειάζεται να υπολογίζουν ή να περιορίζουν τις προσλαμβανόμενες θερμίδες, και δεύτερον, διότι η περιοδική φύση της διαλειμματικής νηστείας μπορεί να μετριάσει τη συχνή πείνα η οποία σχετίζεται με την μείωση της καθημερινής ενεργειακής πρόσληψης^[95].

Τα πιο κοινά σχήματα νηστείας περιλαμβάνουν μεθόδους όπως η βραχυπρόθεσμη νηστεία (short-term fasting), ο θερμιδικός περιορισμός (caloric restriction) και δίαιτες που μιμούνται την νηστεία (fasting mimic diets)^[77]. Τα τελευταία χρόνια και άλλες παραλλαγές διαλειμματικής νηστείας συμπεριλαμβανομένου του διακοπτόμενου ενεργειακού περιορισμού (intermittent energy restriction) και της πρόσληψης τροφής σε περιορισμένο χρόνο (time restricted feeding) έχουν λάβει σημαντικά ποσοστά ενδιαφέροντος ως εναλλακτικές διατροφικές στρατηγικές για τη διαχείριση του βάρους και τη βελτίωση της μεταβολικής υγείας^[96]. Η μία μέθοδος συνιστά αποχή από το φαγητό για συγκεκριμένη χρονική περίοδο, π.χ 16 ώρες νηστεία και μετά κατανάλωση τροφής για τις επόμενες 8 ώρες^[75].

Regimen	Description
Time-restricted feeding	An eating pattern in which no or few calories are consumed for periods that can range from 12 h to several days (usually 12–24 h) on a recurring basis
16/8 method	Is a form of time-restricted feeding (see above) where participants abstain from food/drink for 16 h of the day, eating ad lib for 8 h per day
Short-term fasting	Temporarily fasting (water only), typically for a period between 24 and 48 h
Long-term fasting	With durations between 5 and 21 days can be successfully repeated over a year
Caloric restriction	Reducing calorie intake by 20–40% while maintaining normal meal frequency
Fasting mimicking diet (FMD)	A plant-based, calorie-restricted, low-sugar, low-protein, and high-fat dietary composition administered cyclically and alternated with refeeding periods sufficient to prevent or minimize lean body mass loss
5:2 fasting method	Normal (regular) intake for 5 days of the week, caloric restriction of 600kcal per day for 2 days of the week

Εικόνα 3.1: Τύποι και σύντομη περιγραφή των σχημάτων της νηστείας^[77].

Type of fast	Description
Complete alternate-day fasting	Involves alternating fasting days (no energy-containing foods or beverages consumed) with eating days (foods and beverages consumed ad libitum)
Modified fasting regimens	Allows consumption of 20–25% of energy needs on scheduled fasting days; the basis for the popular 5:2 diet, which involves severe energy restriction for 2 nonconsecutive days per week and ad libitum eating for the other 5 days
Time-restricted feeding	Allows ad libitum energy intake within specific time frames, inducing regular, extended fasting intervals; studies of <3 meals per day are indirect examinations of a prolonged daily or nightly fasting period
Religious fasting	Variety of fasting regimens undertaken for religious or spiritual purposes
Ramadan fasting	A fast from sunrise to sunset during the holy month of Ramadan; the most common dietary practice is to consume one large meal after sunset and one lighter meal before dawn. Thus, the feast and fast periods of Ramadan are approximately 12 hours in length
Other religious fasts	Members of the Church of Jesus Christ of Latter-Day Saints routinely abstain from food and drink for extended periods of time. Some Seventh-day Adventists consume their last of two daily meals in the afternoon, resulting in an extended nighttime fasting interval that may be biologically important

Εικόνα 3.2: Σχήματα Διαλειμματικής Νηστείας^[97].

Στην διαλειμματική νηστεία υπάρχει η δυνατότητα να τροποποιηθούν οι περίοδοι νηστείας ή οι ώρες κατανάλωσης τροφής επιμηκύνοντας ή συντομεύοντας το χρονικό περιθώριο^[76]. Ένα παράδειγμα τέτοιας τροποποίησης είναι η κατανάλωση φαγητού σε εναλλάξ ημέρες, δηλαδή την μία ημέρα καταναλώνεται φαγητό ενώ την επόμενη πραγματοποιείται νηστεία κ.ο.κ. Την ημέρα της νηστείας καταναλώνεται ένα γεύμα, συνήθως αυτό του μεσημεριανού, το οποίο δεν ξεπερνάει το 25% των ημερήσιων θερμιδικών αναγκών^[98]. Άλλο ένα παράδειγμα τροποποίησης του προγράμματος είναι η εισαγωγή μίας ή δύο ημερών νηστείας την εβδομάδα. Κατά τις ημέρες νηστείας υπάρχει η δυνατότητα να μην καταναλωθεί κανένα τρόφιμο ή να μειωθεί η ενεργειακή πρόσληψη στο ελάχιστο^[99].

Modification of IF	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
Alternate day fasting (ADF)	Ad libitum	25% kcal	Ad libitum	25% kcal	Ad libitum	25% kcal	Ad libitum
Time-restricted feeding (TRF)	16–20 h of fasting, 4–8 h of feeding	16–20 h of fasting, 4–8 h of feeding	16–20 h of fasting, 4–8 h of feeding	16–20 h of fasting, 4–8 h of feeding	16–20 h of fasting, 4–8 h of feeding	16–20 h of fasting, 4–8 h of feeding	16–20 h of fasting, 4–8 h of feeding
Complete alternate day fasting (CADF)	Ad libitum	Ad libitum	Ad libitum	Ad libitum/24-h fast	Ad libitum	Ad libitum	24-h fast

Εικόνα 3.3: Δείγμα χρονοδιαγράμματος πρόσληψης τροφής κατά τη διάρκεια διάφορων σχημάτων της Διαλειμματικής Νηστείας^[75].

3.2.1 Θερμιδικός Περιορισμός (Calorie Restriction)

Ο θερμιδικός περιορισμός αναφέρεται στη μείωση της μέσης ενεργειακής πρόσληψης κατά 20-40% χωρίς υποσιτισμό ή την στέρηση των βασικών θρεπτικών συστατικών^[100]. Σύμφωνα με τις διατροφικές συστάσεις 2020-2025 του USDA (United States Department of Agriculture) ο μέσος όρος της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης για άνδρες και γυναίκες από ηλικία 31 έως 59 ετών, είναι 2.200-3.000 και 1.600-2.200 θερμίδες αντίστοιχα^[101]. Ωστόσο αυτές οι τιμές διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία, τον όγκο σώματος, το ύψος, τον τρόπο ζωής, την συνολική υγεία και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας.

Ο θερμιδικός περιορισμός μπορεί να διαφοροποιείται από τον διαλείπον ενεργειακό περιορισμό, ο οποίος εντάσσει διάφορα σχήματα νηστείας, όπως είναι η διαλειμματική νηστεία, η περιοδική νηστεία και η χρονικά περιορισμένη σίτιση.

3.2.2 Νηστεία σε εναλλασσόμενες ημέρες (Alternate-Day Fasting)

Αυτός ο τύπος Διαλειμματικής Νηστείας περιλαμβάνει εναλλασσόμενες ημέρες νηστείας, κατά τις οποίες δεν καταναλώνεται τροφή, και ημέρες σίτισης κατά τις οποίες καταναλώνονται τρόφιμα και ποτά κατά βούληση. Όταν μελετήθηκε σε παχύσαρκα τρωκτικά μοντέλα αποδείχθηκε ότι μειώνει τις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης στο πλάσμα και των τριγλυκεριδίων, ότι μειώνει τη στεάτωση του ήπατος και την έκφραση των φλεγμονωδών γονιδίων, και έχει ευεργετικές επιδράσεις στους παράγοντες κινδύνου του καρκίνου, όπως είναι ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων^[102-105].

Οι Appleton και Baker^[106] ανέφεραν πρόσφατα ότι σε δείγμα 16 υγιών, μη παχύσαρκων γυναικών, μια νηστεία δύο ημερών είχε ως αποτέλεσμα την απόσπαση προσοχής, αλλά όχι την πείνα ενώ συσχετίστηκε με χαμηλότερη διάθεση και εργασιακή απόδοση σε σύγκριση με δύο ημέρες πριν και μετά την περίοδο νηστείας. Ωστόσο σε μία άλλη μελέτη^[107] του Heilbronn και των συνεργατών του οι συμμετέχοντες (υγιείς και μη παχύσαρκοι) ανέφεραν σημαντική πείνα τις ημέρες της νηστείας, η οποία δεν μειωνόταν με την πάροδο του χρόνου.

First author and year (reference number)	Sample size (N)	Participants	Intervention duration and type of fasting	Comparison group or condition	Weight change	Changes in fasting concentrations of biomarkers		
						Glucose-regulatory markers	Lipids	Inflammatory markers
Alternate-day fasting								
Halberg 2005	8 M	Healthy nonobese adults	15 days: alternate-day fasting (20-hour fasting intervals)	None	NS	↓ glucose NS insulin	ND	↑ adiponectin ↓ leptin NS IL-6 NS TNF- α
Heilbronn 2005	8 F 8 M	Nonobese adults	22 days: no caloric intake every other day (36-hour fasting intervals)	None	↓	NS glucose ↓ insulin	ND	ND
Horne 2013	20 F 10 M	Healthy adults	1 day: water only (28-hour fasting interval)	None	↓	↓ glucose ↓ insulin	↑ LDL ↑ HDL ↓ TGs	NS CRP NS adiponectin

Εικόνα 3.4: (1) Μελέτες παρεμβάσεων διαλειμματικής νηστείας σε ανθρώπους, όπου αξιολογήθηκαν οι μεταβολικοί βιοδείκτες του διαβήτη, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο κίνδυνος καρκίνου^[97].

Τα λιγοστά δεδομένα για την νηστεία σε εναλλασσόμενες ημέρες υποδηλώνουν ότι αυτό το σχήμα μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια απώλεια βάρους και βελτιώσεις σε ορισμένες μεταβολικές παραμέτρους. Έτσι, η τόσο έντονη πείνα κατά τη διάρκεια της νηστείας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι αυτή η μέθοδος μπορεί να μην είναι εφικτή παρέμβαση για την δημόσια υγεία.

3.2.3 Τροποποιημένα σχήματα νηστείας (Modified Fasting Regimens)

Το τροποποιημένο σχήμα νηστείας, γενικά προσδιορίζει ότι η κατανάλωση ενέργειας περιορίζεται στο 20-25% των ενεργειακών αναγκών στις προγραμματισμένες ημέρες νηστείας. Ο όρος νηστεία χρησιμοποιείται κυρίως για να περιγράψει την περιορισμένη ενεργειακή πρόσληψη, παρά την ανεπαρκή^[97]. Η περιοδική νηστεία που χρησιμοποιείται εναλλακτικά με την διαλειμματική νηστεία, είναι ένα σχήμα αρρυθμικής διαλειμματικής νηστείας, η πιο κοινή τροποποίηση της οποίας αναφέρεται ως το σχήμα 5:2, κατά την οποία παρουσιάζεται ενεργειακός περιορισμός για δύο μη συνεχόμενες ημέρες την εβδομάδα και απεριόριστη κατανάλωση φαγητού κατά τη διάρκεια των άλλων πέντε ημερών της εβδομάδας.

Αυτές τις δύο ημέρες της εβδομάδας παρέχονται 500-700 θερμίδες^[107-110]. Σε μία μελέτη ο Varady και οι συνεργάτες^[111] ερεύνησαν σε ποντίκια, τις επιπτώσεις της τροποποιημένης νηστείας σε εναλλάξ ημέρες.

Σε μια δοκιμή που συνέκριναν την μείωση της ενεργειακής πρόσληψης κατά 85% σε εναλλακτικές ημέρες νηστείας σε σχέση με την κατανάλωση τροφής κατά βούληση, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ο περιορισμός της ενέργειας είχε ως αποτέλεσμα την μείωση του σπλαχνικού λίπους, της λεπτίνης και της ρεζιστίνης και την αύξηση της αδιπνονεκτίνης. Παρόμοιες μελέτες που διεξήχθησαν σε ποντίκια από την ίδια ερευνητική ομάδα διαπίστωσαν επίσης ότι αυτά τα σχήματα νηστείας φάνηκε να μειώσαν το μέγεθος των λιποκυττάρων, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τα επίπεδα ινσουλίνης^[112-114].

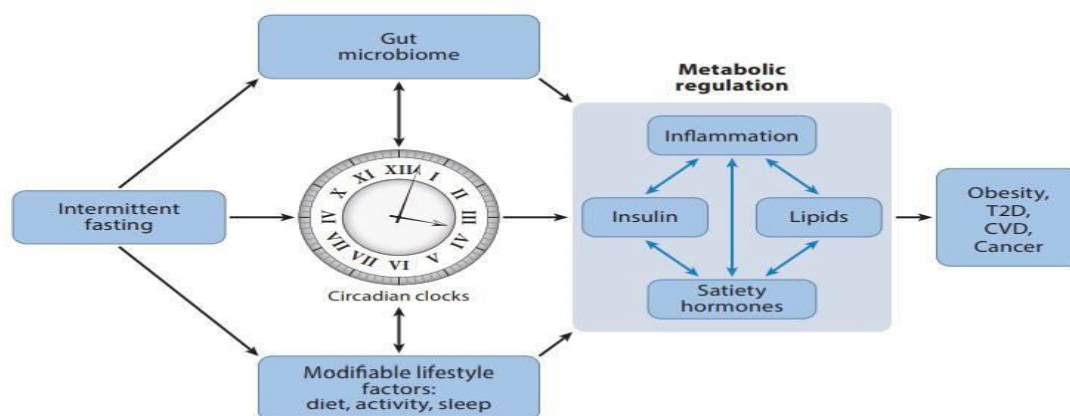
First author and year (reference number)	Sample size (N)	Participants	Intervention duration and type of fasting	Comparison group or condition	Weight change	Changes in fasting concentrations of biomarkers		
						Glucose-regulatory markers	Lipids	Inflammatory markers
Modified fasting regimens								
Williams 1998	31 F 23 M	Overweight or obese diabetic adults	20 weeks: 1 day per week fast OR 5-day consecutive fasts every 5 weeks (400–600 kcal on fasting days) ^a	1,200–1,500 kcal weight-loss diet	↓	NS glucose NS insulin	NS LDL NS HDL NS TGs	ND
Johnson 2007	8 F 2 M	Overweight adults with asthma	8 weeks: <20% of usual intake on alternate days; ad libitum diet on nonfasting days	None	↓	NS glucose NS insulin	NS LDL NS HDL ↓ TGs	NS CRP NS leptin ↓ TNF- α ↓ BDNF
Varady 2009	12 F 8 M	Obese adults	8 weeks: weight-loss diet with alternate-day modified fasting (~25% of total energy needs)	None	↓	ND	↓LDL NS HDL ↓ TGs	ND
Harvie 2011	107 F	Young, over-weight adults	6 months: 25% energy restriction 2 days per week	25% energy restriction 7 days per week	NS	NS glucose ↓ insulin	NS LDL NS HDL NS TGs	NS CRP NS adiponectin NS leptin NS BDNF
Bhutani 2013	39 F 2 M	Obese adults	12 weeks: 25% of energy needs alternating with ad libitum intake	Usual eating habits control group	↓	NS glucose NS insulin	NS LDL NS HDL NS TGs	NS CRP
Eshghinia 2013	15 F	Overweight or obese adults	6 weeks: 25–30% energy needs on Saturday, Monday, Wednesday; ad libitum other days	None	↓	ND	NS LDL NS HDL NS TGs	ND
Harvie 2013	77 F	Overweight or obese women	3 months: 25% energy restriction 2 consecutive days per week	25% energy restriction all days of week	NS	NS glucose NS HbA1c ↓ insulin	NS LDL NS HDL NS TGs	NS adiponectin NS leptin NS IL-6 NS TNF- α
Varady 2013	22 F 8 M	Obese adults	12 weeks: weight-loss diet with alternate-day modified fasting (~25% of energy needs)	Usual eating habits control group	↓	ND	NS LDL NS HDL ↓ TGs	↓ CRP ↑ adiponectin
Hoddy 2016	50 F 9 M	Obese adults	8 weeks: weight-loss diet with alternate-day modified fasting (25% of energy needs)	None	↓	↓ glucose ↓ insulin	ND	↓ leptin

Εικόνα 3.5: (2) Μελέτες παρεμβάσεων διαλειμματικής νηστείας σε ανθρώπους, όπου αξιολογήθηκαν οι μεταβολικοί βιοδείκτες του διαβήτη, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο κίνδυνος καρκίνου^[97].

3.2.4 Χρονικά Περιορισμένη Σίτιση (Time Restricted Feeding)

Η χρονικά περιορισμένη σίτιση συνεπάγεται με μείωση της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα^[115,116]. Μία μορφή σίτισης σε περιορισμένο χρόνο, είναι η μέθοδος 16/8, κατά την οποία πραγματοποιείται νηστεία για 16 ώρες την ημέρα και καταναλώνεται φαγητό κατά βούληση τις υπόλοιπες 8 ώρες^[117]. Δύο σχετικά πρόσφατες δημοσιεύσεις^[118,119] εξέτασαν την χρονικά περιορισμένη σίτιση σε μοντέλα τρωκτικών. Παρά την ετερογένεια των δημοσιευμένων μελετών για τρωκτικά, η χρονικά περιορισμένη σίτιση σχετίζεται με μείωση του σωματικού βάρους, της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της γλυκόζης αίματος, της ινσουλίνης, της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και του TNF-α, καθώς επίσης σχετίστηκε και με βελτιώσεις στην ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι εμφανίστηκαν θετικά αποτελέσματα για την υγεία, παρά τις μεταβλητές επιπτώσεις της διαλειμματικής νηστείας στην απώλεια βάρους. Έρευνα σχετικά με την σίτιση περιορισμένου χρόνου σε ζώα^[97], υπογραμμίζει την δυνητική σημασία του συγχρονισμού των σχημάτων της νηστείας με τον ημερήσιο κιρκάδιο ρυθμό. Η ώρα του γεύματος, ο κιρκάδιος ρυθμός και ο μεταβολισμός είναι παράγοντες στενά συνδεδεμένοι^[77]. Η σίτιση είναι το κύριο έναυσμα για τον συγχρονισμό του κιρκάδιου ρυθμού με τους περιφερικούς ιστούς συμπεριλαμβανομένου του ήπατος, του παγκρέατος, του λίπους και των σκελετικών μυών που ελέγχουν τις μεταβολικές οδούς^[120]. Πρόσφατα στοιχεία^[77] δείχνουν ότι η νηστεία κατά τις ώρες ύπνου συνδέεται με μια νυχτερινή αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων του πλάσματος, της γκρελίνης, της αυξητικής ορμόνης και της ηπατικής γλυκονεογένεσης. Ως εκ τούτου ο συγχρονισμός της νηστείας με τον κιρκάδιο ρυθμό μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση^[121-123].



Εικόνα 3.6: Πιθανοί μηχανισμοί που συνδέουν την Διαλειμματική Νηστεία με την παχυσαρκία, τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον καρκίνο^[97].

Τρωκτικά που σιτίστηκαν *ad-libitum* (κατά βούληση) με δίαιτα υψηλή σε λιπαρά κατά τη διάρκεια της νύχτας και της ημέρας, διαταράσσοντας έτσι τον κανονικό νυχτερινό κύκλο σίτισης, έγιναν παχύσαρκα, ανέπτυξαν μεταβολικές δυσλειτουργίες και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Παρέμεινε άγνωστο, ωστόσο, αν οι μεταβολικές διαταραχές που εμφανίστηκαν προκλήθηκαν από τη δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, από την αυξημένη θερμιδική πρόσληψη, τη διαταραχή του κερκάδιου ρυθμού ή από τον συνδυασμό αυτών.

Εξίσου ενδιαφέρον είναι και το γεγονός ότι τα ποντίκια των οποίων η σίτιση με δίαιτα υψηλή σε λίπος περιορίστηκε για 8 ώρες κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής βραδινής ώρα φαγητού, κατανάλωσαν ίση ενέργεια αλλά προστατεύτηκαν από την παχυσαρκία, την υπερινσουλιναίμία, την ηπατική στεάτωση και την φλεγμονή σε σχέση με τα ποντίκια που τρέφονται *ad-libitum* με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος^[124]. Η χρονικά περιορισμένη σίτιση είναι επίσης αποτελεσματική ως παρέμβαση για την παχυσαρκία η οποία σχετίζεται με μεταβολική δυσλειτουργία^[125,126].

Τέσσερις κλινικές δοκιμές που φαίνονται στην εικόνα 3.7 και πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους, διερεύνησαν τις επιπτώσεις από τις παρεμβάσεις της χρονικά περιορισμένης σίτισης, παρεμβάσεις οι οποίες παρατείνουν την διάρκεια της νυχτερινής νηστείας. Μία από αυτές τις μελέτες της οποίας το δείγμα ήταν 29 άντρες κανονικού βάρους και διήρκεσε 2 εβδομάδες, όρισε νυχτερινή νηστεία για διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο από 11 ώρες το οποίο είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική αλλαγή του βάρους μεταξύ των παρεμβάσεων που ισοδυναμεί με 2.1% απώλεια.

First author and year (reference number)	Sample size (N)	Participants	Intervention duration and type of fasting	Comparison group or condition	Weight change	Changes in fasting concentrations of biomarkers		
						Glucose-regulatory markers	Lipids	Inflammatory markers
Time-restricted feeding								
Carlson 2007 Stote 2007	10 F 5 M	Normal weight, middle-aged adults	8 weeks: 1 meal per day	8 weeks: 3 meals per day (crossover design)	↓	↓ glucose NS insulin	↓ LDL ↑ HDL ↑ TGs	NS leptin NS resistin NS BDNF
LeChemi-nant 2013	29 M	Normal weight young men	2 weeks: nightly fasting from 7:00 PM to 6:00 AM (≥11 hours)	2 weeks: usual nightly fasting interval (crossover design)	↓	ND	ND	ND
Chowd-hury 2016	16 F 8 M	Obese adults	1 day: prolonged nighttime fasting until lunch meal (≥13 hours)	1 day: breakfast and lunch meals (crossover design)	ND	↑ glucose and ↑ insulin post-lunch	↓ FFA post-lunch	↓ leptin post-lunch
Chowd-hury 2016	15 F 8 M	Obese adults	6 weeks: prolonged nighttime fasting until lunch meal at noon	Control group: inclusion of breakfast each morning	↑ in both groups; NS between groups	NS glucose NS insulin	↑ total cholesterol in both groups; NS between groups; NS LDL NS HDL NS TG NS FFA	NS CRP NS IL-6 NS leptin NS adiponectin

Εικόνα 3.7: (3) Μελέτες παρεμβάσεων διαλειμματικής νηστείας σε ανθρώπους, όπου αξιολογήθηκαν οι μεταβολικοί βιοδείκτες του διαβήτη, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο κίνδυνος καρκίνου^[97].

Άλλη μια συγχρονική μελέτη ανέφερε ως αποτέλεσμα απώλεια βάρους 4.1% από την κατανάλωση ενός μόνο γεύματος το απόγευμα κάθε μέρα για 8 εβδομάδες χωρίς περιορισμό θερμίδων, σε σύγκριση με μια ισοθερμιδική δίαιτα κατά την οποία καταναλώνονται έως τρία γεύματα την ημέρα^[127,128]. Το ένα γεύμα την ημέρα φάνηκε να επιφέρει μείωση της γλυκόζης νηστείας και βελτίωση στις τιμές της HDL και LDL χοληστερόλης.

Τα μακροπρόθεσμα μεταβολικά οφέλη που σχετίζονται με την κατανάλωση ή την μη κατανάλωση πρωινού, δηλαδή την παράταση της νυχτερινής νηστείας μέχρι το μεσημεριανό γεύμα είναι μεγάλου ερευνητικού και δημόσιου ενδιαφέροντος.

Ο Chowdhury και οι συνεργάτες^[129,130], εστιάζοντας κυρίως στην παράλειψη πρωινού, η οποία ισοδυναμεί με περισσότερες ή ίσες από 13 ώρες νυχτερινής νηστείας, διεξήγαγαν μια συγχρονική μελέτη 1 ημέρας και παρέμβαση 6 εβδομάδων σε παχύσαρκα άτομα.

Την ημέρα που οι συμμετέχοντες δεν κατανάλωσαν πρωινό, ανέφεραν ότι πεινούσαν περισσότερο το μεσημέρι και είχαν υψηλότερα επίπεδα ακετυλιωμένης γκρελίνης στο πλάσμα, σε σύγκριση με τα επίπεδα τους την ημέρα που κατανάλωνα πρωινό. Τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης μετά το γεύμα, παρατηρήθηκε ότι ήταν υψηλότερα την ημέρα χωρίς πρωινό, αλλά δεν έτρωγαν περισσότερες θερμίδες στο μεσημεριανό τους γεύμα^[97].

Επίσης, φάνηκε πως οι συμμετέχοντες είχαν χαμηλότερα μεταγευματικά επίπεδα PYY (peptide tyrosine tyrosine), λεπτίνης και ακετυλιωμένης γκρελίνης χωρίς αλλαγή στην όρεξη αργότερα την απογευματινή ώρα, συγκριτικά με την ημέρα που οι συμμετέχοντες κατανάλωσαν πρωινό^[97]. Οι ορμόνες και τα πεπτίδια που ρυθμίζουν τον κορεσμό και την όρεξη επηρεάστηκαν από την παρατεταμένη νηστεία, αλλά αυτές οι αλλαγές δεν επηρέασαν σημαντικά την πρόσληψη θερμίδων. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η κλινική δοκιμή 6 εβδομάδων^[97] κατά την οποία δεν παρουσιάστηκε κανένα όφελος στο σωματικό βάρος, στον γλυκαιμικό έλεγχο, στα λιπίδια ή στους φλεγμονώδεις δείκτες για την ομάδα που παρέλειπε το πρωινό σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

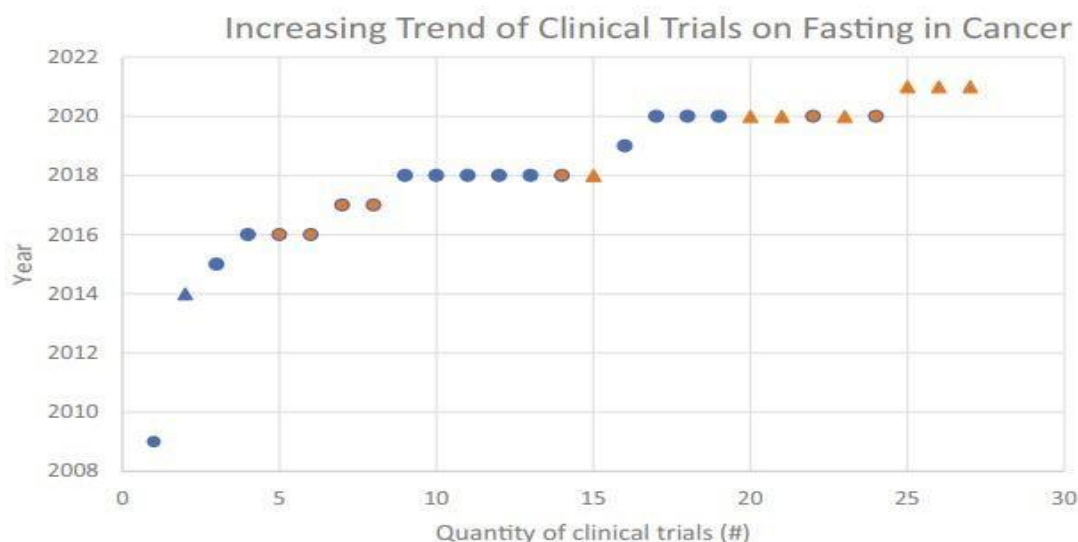
Τέλος, μελέτες σε τρωκτικά έδειξαν ότι ο περιορισμός της διαθεσιμότητας τροφής κατά τον φυσιολογικό νυχτερινό κύκλο σίτισης, βελτιώνει τα μεταβολικά προφίλ και μειώνει τον κίνδυνο παχυσαρκίας, καθώς και επιπτώσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος και χρόνιες ασθένειες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και ο καρκίνος^[97].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗ ΝΗΣΤΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

4.1 Πλεονεκτήματα Διαλειμματικής Νηστείας

Οι διατροφικές παρεμβάσεις μπορούν να έχουν σημαντικά οφέλη για την υγεία που σχετίζονται με την προαγωγή υγείας και την πρόληψη των ασθενειών^[77]. Για παράδειγμα, η τροποποίηση και η παρακολούθηση της πρόσληψης τροφής είναι μία σημαντική στρατηγική στην πρόληψη και διαχείριση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, της υπέρτασης και άλλων μεταβολικών και χρόνιων ασθενειών. Διατροφικά σχήματα νηστείας, όπως η Διαλειμματική Νηστεία, βρίσκονται στο επίκεντρο των ερευνών λόγω των ολοένα και αυξανόμενων δεδομένων που καταδεικνύουν τις δυνατότητες τους να βελτιώσουν ή ακόμα και να αναστρέψουν, σε κάποιες περιπτώσεις, τα στατιστικά των ασθενειών^[77].



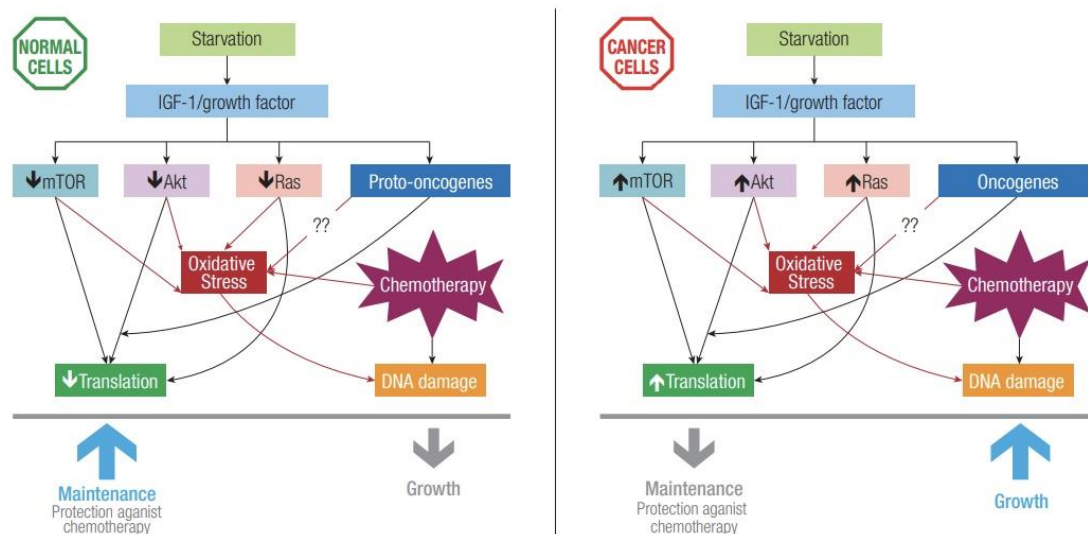
Εικόνα 4.1: Διάγραμμα απεικόνισης της αυξητικής τάσης των κλινικών δοκιμών για την νηστεία και τον καρκίνο. Τα τρίγωνα υποδεικνύουν δοκιμές σχετικά με την χρονικά περιορισμένη σίτιση. Οι κύκλοι υποδεικνύουν σχήματα νηστείας διαφορετικά από την χρονικά περιορισμένη σίτιση (μπλε: ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές, πορτοκαλί: ενεργές κλινικές δοκιμές)^[77].

Προκλινικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα δείχνουν σταθερά την ισχυρή αποτελεσματικότητα της διαλειμματικής νηστείας σε ένα ευρύ φάσμα χρόνιων διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων της παχυσαρκίας, του διαβήτη, των καρδιαγγειακών παθήσεων, του καρκίνου και των νευροεκφυλιστικών παθήσεων του εγκεφάλου^[131,132].

Σε μία μελέτη του Descamps και των συνεργατών του^[133], φάνηκε ότι η Διαλειμματική Νηστεία μειώνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης λεμφώματος σε ηλικιωμένα ποντίκια καθώς και σε όγκους που μπορεί να εμφανιστούν απρόοπτα, ενώ επίσης αυξάνει και την ευαισθησία στην χημειοθεραπεία και στην ακτινοθεραπεία^[134,135].

Μέσω πειραμάτων, φάνηκε πως η βραχυπρόθεσμη νηστεία (short-term fasting) προστατεύει τα υγιή κύτταρα από τις δυσμενείς επιπτώσεις των χημειοθεραπειών ενώ καθιστά τα καρκινικά κύτταρα πιο ευάλωτα^[136]. Η νηστεία προάγει έντονες αλλαγές στις μεταβολικές οδούς και στις κυτταρικές διεργασίες όπως η ανταπόκριση στο στρες και η αυτοφαγία και μειώνεται ο IGF-1 που επηρεάζει άλλους παράγοντες όπως ο Akt, ο Ras και ο mTOR για τη μείωση της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων^[137]. Στα πρωτεύοντα θηλαστικά και στα τρωκτικά, ο θερμιδικός περιορισμός και η νηστεία συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου^[138,139].

Η χημειοθεραπεία είναι ο βασικός πυλώνας στην θεραπεία κακοήθων όγκων. Πρόσφατα φάνηκε ότι οι επιπτώσεις της νηστείας σχετικά με την ευαισθησία στην χημειοθεραπεία, διαφέρουν μεταξύ των φυσιολογικών κυττάρων από των καρκινικών, με έναν μηχανισμό που περιγράφεται ως διαφορική αντίσταση στρες (DSR), ο οποίος ενεργοποιείται στην νηστεία και στον αφθώδη πυρετό με σκοπό την προστασία των φυσιολογικών κυττάρων από την χημειοθεραπεία και άλλους στρεσογόνους παράγοντες^[140,141]. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η κατάσταση νηστείας μπορεί να προάγει την προστασία των φυσιολογικών κυττάρων και όχι των καρκινικών, κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, όπως τα ογκογόνα μονοπάτια που αναστέλλουν την αντίσταση στο stress. Σε υγιή κύτταρα, έντονες μεταβολικές αλλαγές και αλλαγές στις γονιδιακές εκφράσεις οι οποίες προκαλούνται από την νηστεία, συμπεριλαμβανομένου της ανοδικής ρύθμισης των μονοπατιών επιδιόρθωσης του DNA και των αντιοξειδωτικών, εν μέρει με την διακοπή λειτουργίας μονοπατιών όπως το IGF-1/Akt και το mTOR^[142].



Εικόνα 4.2: Διαφορική αντίσταση στρες (DSR) που προκαλείται από την πείνα^[143].

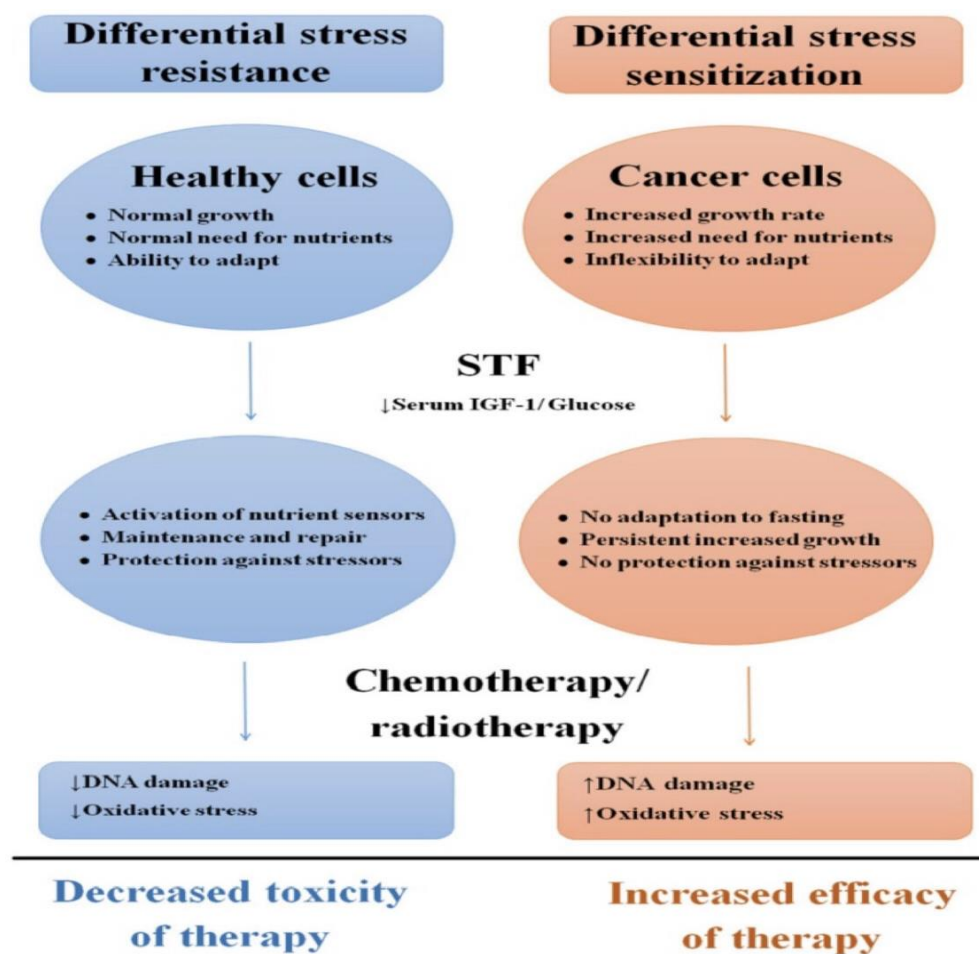
Ουσιαστικά, η νηστεία προκαλεί μια αλλαγή στα υγιή κύτταρα από μια κατάσταση πολλαπλασιασμού σε μια κατάσταση συντήρησης και αποκατάστασης^[144]. Η βασική λογική είναι ότι κατά τη διάρκεια της στέρησης θρεπτικών ουσιών, ένας οργανισμός επενδύει σε μηχανισμούς συντήρησης και προστασίας. Αντιθέτως, τα κακοήγη κύτταρα φαίνεται να μην έχουν την προστατευτική αυτή ικανότητα λόγω της ογκοπροωθητικής κινητικότητας, και ως εκ τούτου αποτυγχάνουν να προσαρμοστούν σε συνθήκες έλλειψης θρεπτικών συστατικών. Η νηστεία δηλαδή, στερεί θρεπτικά συστατικά για τον πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων με αποτέλεσμα τα κύτταρα να γίνονται πιο ευαίσθητα στην θεραπεία του καρκίνου και να αυξάνεται ο κυτταρικός θάνατος^[145,146].

Επιπλέον, έχει σημειωθεί βελτίωση της ποιότητας ζωής και της κόπωσης σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία που έκαναν νηστεία, ειδικά τις 8 ημέρες μετά από τη χημειοθεραπεία και όλες οι συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η νηστεία οδηγεί σε μείωση των παράπλευρων επιδράσεων της θεραπείας (λόγω μείωσης της τοξικότητας των φαρμάκων) και σε καλύτερη ποιότητα ζωής από ό,τι σε ασθενείς που δεν ακολουθούν δίαιτα^[147]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως η νηστεία δεν προστατεύει τα καρκινικά κύτταρα, αλλά οι συνθήκες νηστείας ευαισθητοποιούν διάφορους καρκίνους σε μια σειρά χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και μετριάζουν την ανάπτυξη ορισμένων καρκίνων *in vitro*^[146,148].

4.2 Συσχέτιση νηστείας με την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα της χημειοθεραπείας

Μέχρι στιγμής, τα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι ο συνδυασμός βραχυπρόθεσμων κύκλων νηστείας με χημειοθεραπεία είναι αποτελεσματικός στην ενίσχυση της χημειοθεραπευτικής ανεκτικότητας και αποτελεσματικότητας. Σε μία πρώτη σειρά περιστατικών σε 10 ασθενείς με διαφορετικούς τύπους καρκίνου, η βραχυπρόθεσμη νηστεία φάνηκε να μειώνει την σοβαρότητα των παρενεργειών που προκαλούνται από την χημειοθεραπεία^[137].

Πρόσφατες μελέτες^[149,150] έδειξαν πως η νηστεία μπορεί να ρυθμίσει το επίπεδο των μεταβολιτών που μπορούν να τροποποιήσουν την γλυκόλυση και τον κύκλο του Krebs καθώς και την απόπτωση και την αυτοφαγία. Ο συνδυασμός νηστείας και χημειοθεραπείας μπορεί λοιπόν να υποδηλώσει μια συνεργιστική επίδραση στον θάνατο των καρκινικών κυττάρων, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει την αντοχή των φυσιολογικών κυττάρων^[151,152]. Επιπλέον, οι μειώσεις των επιπέδων του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντας (IGF-1), της ινσουλίνης και της γλυκόζης είναι μεταξύ των μεσολαβητών των επιπτώσεων της νηστείας στα καρκινικά κύτταρα, καθώς αυτοί οι παράγοντες μπορούν να προάγουν την ανάπτυξη και την πρόληψη της απόπτωσης^[146,153,154,155]. Απαιτείται νηστεία για τουλάχιστον 48 ώρες έτσι ώστε να προκληθεί ισχυρή μείωση της γλυκόζης, του IGF-1 και της ινσουλίνης^[153,156]. Μικρές κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η νηστεία, όταν εφαρμόζεται συμπληρωματικά της χημειοθεραπείας είναι ασφαλής και καλά ανεκτή, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να μειώσει την τοξικότητα της^[148,157,158,159].



Εικόνα 4.3: Σχηματική απεικόνιση των διαφορετικών επιδράσεων της βραχυπρόθεσμης νηστείας σε υγιή και καρκινικά κύτταρα^[160].

Ασθενείς οι οποίοι ακολούθησαν μία δίαιτα νηστείας σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία δεν εμφάνισαν επιπλέον παρενέργειες προερχόμενες από την τοξικότητα του βαθμού 3/4, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν την ακολούθησαν, παρά το γεγονός ότι δεν είχε χορηγηθεί δεξαμεθαζόνη σε συνδυασμό με το σχήμα χημειοθεραπείας FEC/AC^[144]. Αυτό υποδηλώνει πως μια δίαιτα νηστείας μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη των παρενεργειών της χημειοθεραπείας, χωρίς την χορήγηση δεξαμεθαζόνης. Είναι σημαντικό επίσης να σημειωθεί πως η καταστροφή του DNA στα T-λεμφοκύτταρα φάνηκε να είναι μικρότερη στους ασθενείς που ακολούθησαν μια δίαιτα νηστείας, συγκριτικά με τους ασθενείς που ακολούθησαν μια κοινή δίαιτα^[144], γεγονός που υποδηλώνει ότι η νηστεία προστατεύει την καταστροφή του DNA, λόγω της χημειοθεραπείας, στα κύτταρα αυτά.

Μία άλλη μελέτη^[158] ανέφερε μια τάση για ουδετεροπενία σε χαμηλότερο βαθμό του 3/4 και μείωση της βλάβης του DNA στα λευκοκύτταρα σε ασθενείς που νήστευαν 48-72 ώρες πριν από την χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (platinum-based chemotherapy), για διάφορες μορφές κακοηθειών, συγκριτικά με αυτούς που νήστεψαν 24 ώρες.

Καταληκτικά, η νηστεία για μεταβλητές χρονικές περιόδους μπορεί να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας^[157], και μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής και αποτελεσματική συμπληρωματικά με την χημειοθεραπεία, τουλάχιστον σε ασθενείς με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος^[144].

4.3 Νηστεία και ακτινοθεραπεία

Κατά την ακτινοθεραπεία, χρησιμοποιείται ιονίζουσα ακτινοβολία ή σωματίδια υψηλής ενέργειας όπως για παράδειγμα δέσμες ηλεκτρονίων, πρωτονίων ή γάμα, οι οποίες μεταφέρονται μέσω ενός γραμμικού επιταχυντή με σκοπό την καταστροφή των κακοηθών ιστών^[161]. Η θεραπευτική αυτή τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επικουρική θεραπεία μετά την χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση πρωτοπαθών όγκων ή σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία. Ο περιορισμός των αρνητικών επιπτώσεων της ακτινοβολίας είναι η πιο σημαντική πρόκληση κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου. Έμμεσες επιπτώσεις, μπορεί να προκύψουν από την αλληλεπίδραση της ιονίζουσας ακτινοβολίας με μόρια όπως το νερό και να δημιουργήσουν ROS (δραστικές μορφές οξυγόνου), το οποίο οδηγεί σε οξειδωτικό στρες και γενετική αστάθεια.

Σε αυτή την περίπτωση, ο θερμιδικός περιορισμός μπορεί να προσδώσει ραδιοπροστατευτικές ιδιότητες ρυθμίζοντας το κυτταρικό οξειδωτικό στρες, καθώς τα υγιή κύτταρα μπορούν να προσαρμοστούν καλύτερα σε καταστάσεις απουσίας γλυκόζης από ότι τα καρκινικά^[161]. Σε μία μελέτη η οποία διεξήχθη από τον Yoshida και τους συνεργάτες του^[162], με σκοπό την παρατήρηση της επίδρασης του θερμιδικού περιορισμού στη μυελογενή λευχαιμία - η οποία προκαλείται από ακτινοβολία - τα αποτελέσματα έδειξαν πως η επίπτωση της λευχαιμίας αυξήθηκε σε 23.3% όταν ολόκληρο το σώμα του ποντικού εκτέθηκε σε ακτινοβολία 3 Gy ακτινών X. Ωστόσο, ο θερμιδικός περιορισμός μείωσε σημαντικά την συχνότητα εμφάνισης της μυελογενούς λευχαιμίας κατά 7.9% και 10% όταν οι θερμίδες είχαν ήδη περιοριστεί πριν (6 ημέρες) και μετά (10 ημέρες) από την έκθεση στην ακτινοβολία, αντίστοιχα^[161]. Επιπλέον, ο θερμιδικός περιορισμός φάνηκε πως αύξησε την διάρκεια ζωής στην ομάδα των ποντικών που ακολούθησαν μία δίαιτα περιορισμένη σε θερμίδες, συγκριτικά με την ομάδα που εκτέθηκε στην ακτινοβολία και ακολουθούσε μια κοινότυπη δίαιτα.

4.4 Νηστεία και ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία χρησιμοποιεί τον φυσικό αμυντικό μηχανισμό του οργανισμού για να καταστρέψει τον καρκινικό όγκο. Χρησιμοποιεί, δηλαδή, μοριακές ουσίες που παράγονται από το σώμα για να βελτιώσει ή και να αποκαταστήσει την καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος^[161]. Το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί είτε να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα αναστέλλοντας την έκφρασή τους είτε να προάγει την εξέλιξη του όγκου επιλέγοντας καρκινικά κύτταρα τα οποία μπορούν να επιβιώσουν σε έναν ανοσοεπαρκή ξενιστή, και δημιουργεί κατάλληλες συνθήκες εντός του μικροπεριβάλλοντος του όγκου για την διατήρηση της ανάπτυξης του. Είναι όμως και υπεύθυνο για την αδρανοποίηση των δυνητικών επικίνδυνων μεταλλαγμένων κυττάρων που μπορούν να οδηγήσουν σε κακοήθεια^[163].

Μία *in vivo* μελέτη κατά την οποία μελετήθηκε μια ομάδα ποντικών που ήταν επιρρεπή στα αυτοάνοσα, παρουσίαζαν ατελή παραγωγή ιντερλευκίνης-2 (IL-2) και προσλάμβαναν κανονικά τις θερμίδες, φάνηκε πως ο περιορισμός των θερμίδων οδηγεί σε διατήρηση της IL-2 στην σπλήνα αυτής της ομάδας. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, τα ποντίκια στα οποία περιορίστηκε η θερμιδική πρόσληψη ανταποκρίθηκαν πιο έντονα στην εξωγενή IL-2^[164]. Ο θερμιδικός περιορισμός μπορεί να προσφέρει οφέλη για την θεραπεία του καρκίνου σε συνδυασμό με θεραπείες που προκαλούν ανοσολογικό κυτταρικό θάνατο (ICD) και μπορεί επίσης να διεγείρει την αυτοφαγία κατά την θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που προκαλούν ICD.

Μία *in vitro* μελέτη έδειξε ότι η νηστεία με αναστολείς τυροσινικής κινάσης όπως το crizotinib, το οποίο είναι ένας επαγωγέας ICD, συνεργεί σε αναστολή ανάπτυξης του όγκου^[165]. Ένας συνδυασμός τριών θεραπειών που αποτελείται από δίαιτα που μιμείται τον θερμιδικό περιορισμό με την χρήση υδροξυκυτρικού και σπερμιδίνης ως υποκατάστατα της νηστείας, από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που προκαλούν ICD (μιτοξαντρόνη και οξαλιπλατίνη) και αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού που στοχεύουν στην αλληλεπίδραση PD-1/PD-L 1, οδήγησε σε πλήρη θεραπεία των περισσότερων ειδών μαστικού όγκου στα ποντίκια^[166].

4.5 Καρκίνος του Μαστού και Διαλειμματική Νηστεία

Όπως αναφέρθηκε και στο πρώτο κεφάλαιο, ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο μεταξύ των γυναικών στις αναπτυσσόμενες χώρες^[167]. Μεγάλο μέρος των ερευνών έχει επικεντρωθεί στο τι πρέπει να καταναλώνεται για την πρόληψη του καρκίνου, όπως για παράδειγμα συγκεκριμένα τρόφιμα, ομάδες τροφίμων ή η υιοθέτηση συγκεκριμένων διατροφικών προτύπων.

Υπάρχουν κάποια δεδομένα από μικρές μελέτες σε ανθρώπους που υποδηλώνουν ότι αρκετά σχήματα διαλειμματικής νηστείας, επηρεάζουν θετικά τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση συμπτωμάτων καρκίνου του μαστού, όπως για παράδειγμα η ρύθμιση του σακχάρου, η φλεγμονή, η παχυσαρκία και ο ύπνος^[168].

Δύο αναλύσεις που έχουν δημοσιευτεί για την διάρκεια της νηστείας το βράδυ και τους βιοδείκτες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού, χρησιμοποιούν δεδομένα από την Εθνική Έρευνα για την Υγεία και την Διατροφή των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (US National Health and Nutrition Examination Survey)^[169]. Στην πρώτη ανάλυση, σε δείγμα 2.122 γυναικών χωρίς Σακχαρώδη Διαβήτη, η μεγαλύτερη σε διάρκεια νυχτερινή νηστεία συσχετίστηκε με σημαντικές βελτιώσεις στους βιοδείκτες του γλυκαιμικού ελέγχου^[170]. Στην δεύτερη ανάλυση η μεγαλύτερη σε διάρκεια νυχτερινή νηστεία συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), σε γυναίκες που τρώνε λιγότερο από το 30% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης μετά τις 5 το απόγευμα^[171]. Καταληκτικά, τα δεδομένα που έχουν συλλεχθεί από μελέτες σε τρωκτικά και ανθρώπους υποστηρίζουν την υπόθεση ότι ένα συνεχόμενο διάστημα νυχτερινής νηστείας μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο του καρκίνου ή να βελτιώσει τα συμπτώματα αυτού^[169].

Σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη^[144] που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 131 γυναικών με HER-2 αρνητικό καρκίνο του μαστού, χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο από 18, φάνηκε ότι ακολουθώντας ένα σχήμα διατροφής που μιμείται την διαλειμματική νηστεία, ενισχύονται σημαντικά οι επιδράσεις της νέο-επικουρικής (προεγχειρητικής) χημειοθεραπείας όσο αναφορά την ακτινολογική και παθολογική ανταπόκριση του όγκου. Στην ίδια πάλι μελέτη διαπιστώθηκε ότι η εμφάνιση του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού μειώθηκε στους ασθενείς που ακολούθησαν μία δίαιτα η οποία μιμείται την νηστεία, συγκριτικά με αυτούς που δεν την ακολούθησαν, όπως επίσης φάνηκε στους ασθενείς που την ακολούθησαν ότι ο όγκος καρκίνου ανταποκρίθηκε πιο θετικά στην χημειοθεραπεία.

Συμπληρωματικά, σε μία άλλη τυχαιοποιημένη πιλοτική μελέτη, 13 γυναίκες με HER2-αρνητικό καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν συμπληρωματική χημειοθεραπεία τυχαιοποιήθηκαν σε σύντομου χρόνου νηστεία ή σε μια κοινή υγιεινή διατροφή^[140]. Από την μελέτη αυτή φάνηκε πως η νηστεία μείωσε την τοξικότητα της χημειοθεραπείας στο αίμα των ασθενών και επήλθε ταχύτερη αποκατάσταση της βλάβης του DNA.

Έχει αναφερθεί επίσης μειωμένη αιματολογική τοξικότητα και μειωμένη βλάβη του DNA σε κυκλοφορούντα μονοπύρρηνα κύτταρα, σε μία ομάδα 13 γυναικών που νήστευαν για 24 ώρες πριν από τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού^[148].

4.6 Ηθικά Διλλήματα

Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που νοσεί από καρκίνο θα κληθεί στην πορεία της θεραπείας του να αποφασίσει για την συμμετοχή του σε κλινικές δοκιμές σχετικές με νέα δεδομένα ή νέα θεραπευτικά πρωτόκολλα, τα οποία σε συνεργασία με την εκάστοτε θεραπεία μπορεί να καταστούν σημαντικά για την πορεία και την έκβαση είτε της υγείας είτε της θεραπείας του. Ωστόσο, χρειάζεται να μελετηθούν πρώτα κάποια σημαντικά ερωτήματα όπως για παράδειγμα ποια είναι η πρόγνωση των νέων θεραπειών; Μπορούν να αντιστρέψουν την κατάσταση ή να αυξήσουν το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς; Θα βελτιωθεί η ποιότητα ζωής του στην καθημερινότητα του; Η θεραπεία που ήδη λαμβάνει ο ασθενής θα έχει καλύτερα αποτελέσματα; Ο ίδιος ο ασθενής είναι πρόθυμος να δεχτεί την νέα υποστήριξη;

Το νέο θεραπευτικό πρωτόκολλο πρέπει να χορηγείται μόνο εάν αυτό μπορεί να αποφέρει άμεσα οφέλη και εφόσον ο ασθενής συμφωνεί. Για τον ασθενή για τον οποίο υπάρχει πολύ μικρή πιθανότητα ανάκαμψης, μπορεί να μην αξίζει το κόστος και η ταλαιπωρία, εφόσον δεν θα έχουν αποδειχθεί ακόμα πιθανά οφέλη. Για τη λήψη της κάθε απόφασης είναι απαραίτητη η ορθή κλινική κρίση από την ομάδα θεραπείας, όπως επίσης και η εκτίμηση των αισθημάτων του ασθενούς για τους στόχους της θεραπείας.

Ο κώδικας της Νυρεμβέργης^[172] έχει προσδιορίσει τη σχέση μεταξύ ασθενούς και γιατρού, δίνοντας έμφαση στα δικαιώματα του ασθενούς τα οποία είναι:

- A) το δικαίωμα της ελεύθερης επιλογής,
- B) το δικαίωμα να γνωρίζει τι συμβαίνει ή τι πρόκειται να συμβεί και
- Γ) το δικαίωμα να μην υποστεί βλάβη.

Σήμερα, συγκριτικά με μερικές δεκαετίες πριν, ο νόμος και η ηθική δίνουν προτεραιότητα στην αυτονομία του ασθενούς, γεγονός που δίνει το δικαίωμα στον ασθενή να είναι πλήρως ενημερωμένος και να αποδέχεται ή να αρνείται ιατρικές πράξεις με τις οποίες δε συμφωνεί. Επιπλέον, πριν από την λήψη οποιασδήποτε απόφασης σχετικά με την χορήγηση νέου θεραπευτικού ή διατροφικού σχήματος, είναι απαραίτητο να μελετηθούν με προσοχή τα κλινικά, τα νομικά, τα ηθικά και τα συναισθηματικά συμφέροντα αυτού^[173].

Συνεχίζοντας, οι ασθενείς ή οι οικείοι αυτών θα πρέπει να συμμετέχουν στις συζητήσεις και στις λήψεις αποφάσεων για κάθε θεραπεία, κυρίως εάν αφορούν την διατροφή τους. Είναι απαραίτητο, ο θεράπων ιατρός να τεκμηριώνει τις προφορικές δηλώσεις του ασθενούς στον φάκελο του^[174,175]. Οι μη συνηθισμένες θεραπείες δεν προσφέρουν μια λογική ελπίδα από κάποιο πιθανό όφελος στον ασθενή, αλλά μόνο μπορούν να παρατείνουν την επιθανάτιο πορεία.

Όσον αφορά τα διατροφικά σχήματα, πρέπει να μελετηθεί εάν αυτά επηρεάζουν μόνο την θρεπτική κατάσταση του ασθενούς χωρίς κάποια ωφέλιμη επίδραση στην ποιότητα της ζωής. Αυτού του είδους οι εκτιμήσεις επιτρέπουν μία ολιστική θεώρηση της ανθρώπινης ύπαρξης και ως εκ τούτου μια ηθική εκτίμηση της θρεπτικής αυτής παρέμβασης.

Συμπερασματικά, οι ηθικές, θρησκευτικές, κοινωνικές, μορφωτικές και νομικές αρχές είναι σημαντικό να αλληλοεπιδρούν θετικά με τους κανόνες ιατρικής, έτσι ώστε να επιτευχθούν τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα.

4.7 Συμπεράσματα

Τα αντικαρκινικά φάρμακα στην πλειονότητα τους δημιουργούνται για συγκεκριμένους τύπους καρκίνων και σε αρκετές περιπτώσεις είναι αποτελεσματικά μόνο για μια υποομάδα ασθενών με συγκεκριμένο τύπο καρκίνου. Επιπλέον, η δημιουργία για κάθε ένα από αυτά τα φάρμακα είναι εξαιρετικά κοστοβόρα, όπως και η έγκριση τους από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) απαιτεί χρόνια κλινικών δοκιμών. Αν και υπάρχουν, αναμφίβολα, φάρμακα που είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία συγκεκριμένων τύπων καρκίνου, δε μπορούμε να παραβλέψουμε και τα πλεονεκτήματα θεραπειών οι οποίες θα μπορούσαν να είναι πιο σύντομα διαθέσιμες στους ασθενείς και με λιγότερο κόστος, γεγονός που θα μπορούσε να είναι αποτελεσματικό για μια μεγάλη ομάδα καρκίνων.

Η διαλειμματική νηστεία πλέον ως ένας νέος τρόπος απώλειας βάρους, αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, καθώς και τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Δείχνει λοιπόν να αποτελεί ένα υποσχόμενο διατροφικό σχήμα με απώτερο σκοπό την βελτίωση της μεταβολικής υγείας.

Τα μέχρι τώρα δεδομένα έρχονται, λοιπόν, να επιβεβαιώσουν πως η διαλειμματική νηστεία μπορεί να μειώσει τη φλεγμονή, την παραγωγή ROS άρα και το οξειδωτικό στρες και κατ' επέκταση τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Είναι αξιοσημείωτη η βελτίωση των παρενεργειών και της τοξικότητας που προέρχονται από τις χημειοθεραπείες, καθώς και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών οι οποίοι ακολούθησαν μια δίαιτα νηστείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους, χωρίς να επηρεάζει το σωματικό βάρος ή να οδηγεί σε απώλεια. Πιο συγκεκριμένα μια δίαιτα με θερμιδικό περιορισμό σε συνδυασμό με ακτινοβολία, χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία βελτίωσε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και την εξέλιξη του όγκου. Δεν μπορούμε εξάλλου και να παραβλέψουμε τις συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν μεταξύ της νυχτερινής νηστείας, του γλυκαιμικού ελέγχου και του ύπνου, γεγονός που πιθανώς να υποδηλώνει δυνητικά την μείωση του κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καρδιαγγειακών παθήσεων και κάποιων μορφών καρκίνου.

Φαίνεται από προκλινικές και κλινικές μελέτες ότι η διαλειμματική νηστεία μπορεί να αποφέρει πολλά πλεονεκτήματα για πολλές ασθένειες/παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, της αντίστασης στην ινσουλίνη και του καρκίνου. Επίσης, τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι αρκετά για να αποτελέσουν κινητήριο δύναμη έτσι ώστε να διενεργηθούν περαιτέρω κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με χρόνιες διαταραχές, οι οποίες σχετίζονται με την ηλικία και την παχυσαρκία.

Είναι σημαντικό να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα κλινικά αποτελέσματα, στις αλλαγές του σωματικού βάρους και της σύστασης του σώματος, καθώς και στην επίδραση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Τέλος, επιπλέον έρευνα χρειάζεται για την κατανόηση της βιοχημικής βάσης της διαλειμματικής νηστείας, όπως και για το ρόλο και τη συμβολή της στην πορεία του καρκίνου, έτσι ώστε να αποσαφηνιστούν και οι διαφορές ανάμεσα στα σχήματα αυτής ως προς την αποτελεσματικότητά τους.

Βιβλιογραφία

1. Darf R, Κοΐδου Ε., Εγχειρίδιο Τροφίμων και Διατροφής, Σοφία, Θεσσαλονίκη 2014, σ. 609-610
2. Bunkusi Isam, Πρακτική Προσέγγιση στην κλινική ογκολογία, επιμέλεια μετάφραση Ζωγράφος Γεώργιος, επίτομος, 2η έκδοση, επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2012, σ. 16-20, 54-72.
3. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/300-greece-fact-sheets.pdf>
4. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf>
5. Ζαμπέλας Α., Κλινική διαιτολογία & διατροφή με στοιχεία παθολογίας, Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, Κύπρος (2011), σ. 466-467 .
6. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
7. American Cancer Society: Global Cancer Facts and Figures 4th Edition. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-4th-edition.pdf>
8. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
9. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/prostate>
10. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>
11. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/lung>
12. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
13. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/colorectal>
14. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/8-Colon-fact-sheet.pdf>
15. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/uterine>

16. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf>
17. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
18. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/bladder>
19. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf>
20. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/skin>
21. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>
22. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/kidney>
23. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf>
24. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma>
25. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/33-Hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf>
26. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/34-Non-hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf>
27. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/leukemia>
28. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/36-Leukaemia-fact-sheet.pdf>
29. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/pancreatic>
30. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-fact-sheet.pdf>
31. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/thyroid>
32. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>
33. National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/liver/what-is-liver-cancer>

34. International Agency for Research on Cancer,WHO, Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
35. Weiderpass E. Lifestyle and cancer risk. *J Prev Med Public Health*. 2010 Nov; 43(6): 459–71. doi: 10.3961/jpmph.2010.43.6.459.
36. Huang T, Yang B, Zheng J, Wahlqvist ML, Li D. Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: a meta-analysis and systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2012; 60(4): 233–240, <https://doi.org/10.1159/000337301>.
37. Andersson TM, Engholm G, Brink AL, Pukkala E, Stenbeck M, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Storm H. Tackling the tobacco epidemic in the Nordic countries and lower cancer incidence by 1/5 in a 30-year period-The effect of envisaged scenarios changing smoking prevalence. *Eur J Cancer*. 2018; 29(18): 30239–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.031>.
38. Lewandowska AM, Rudzki M, Rudzki S, Lewandowski T, Laskowska B. Environmental risk factors for cancer – review paper. *Ann Agric Environ Med*. 2019; 26(1): 1–7. doi: 10.26444/aaem/94299.
39. Schulz M, Hoffmann K, Weikert C, Nöthlings U, Schulze MB, Boeing H. Identification of a dietary pattern characterized by high-fat food choices associated with increased risk of breast cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Br J Nutr*. 2008; 100(5): 942–946, <https://doi.org/10.1017/S0007114508966149>.
40. Arico M, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol*. 2010; 28(31): 4755–61, <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.1325>.
41. Crowe FL, Appleby PN, Travis RC, Key TJ. Risk of hospitalization or death from ischemic heart disease among British vegetarians and nonvegetarians: results from the EPIC-Oxford cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97(3): 597–603, <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.044073>.
42. Monsalve J, Kapur J, Malkin D, Babyn PS. Imaging of Cancer Predisposition Syndromes in Children. *RadioGraphics*. 2011; (31): 263–280, <https://doi.org/10.1148/rg.311105099>.
43. Maurizio Muscaritoli, Jann Arends, Patrick Bachmann et. al ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer, *Clinical Nutrition* 40 (2021) 2898-2913, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>.
44. Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg* 1983;197:152e62.

45. Gibney E, Elia M, Jebb SA, Murgatroyd P, Jennings G. Total energy expenditure in patients with small-cell lung cancer: results of a validated study using the bicarbonate-urea method. *Metab, Clin Exp* 1997;46:1412e7.
46. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Canc* 2004;90:996e1002.
47. MacDonald AJ, Johns N, Stephens N, Greig C, Ross JA, Small AC, et al. Habitual myofibrillar protein synthesis is normal in patients with upper GI cancer cachexia. *Clin Canc Res : An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 2015;21:1734e40.
48. Tayek JA, Bistrian BR, Hehir DJ, Martin R, Moldawer LL, Blackburn GL. Improved protein kinetics and albumin synthesis by branched chain amino acid-enriched total parenteral nutrition in cancer cachexia. A prospective randomized crossover trial. *Cancer* 1986;58:147e57.
49. Hunter DC, Weintraub M, Blackburn GL, Bistrian BR. Branched chain amino acids as the protein component of parenteral nutrition in cancer cachexia. *Br J Surg* 1989;76:149e53.
50. Deutz NE, Safar A, Schutzler S, Memelink R, Ferrando A, Spencer H, et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin Nutr (Edinb)* 2011;30:759e68.
51. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Canc Ther* 2012;11:187e203.
52. Luczynska A, Kaaks R, Rohrmann S, Becker S, Linseisen J, Buijsse B, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2013;98:827e38.
53. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential metaanalysis. *Lancet Diabetes & Endocrino* 2014;2:307e20.
54. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes & Endocrino* 2014;2:76e89.
55. Wang L, Sesso HD, Glynn RJ, Christen WG, Bubes V, Manson JE, et al. Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2014;100: 915e23.

56. Klein EA, Thompson Jr IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549e56.
57. Waterhouse C, Kemperman JH. Carbohydrate metabolism in subjects with cancer. *Canc Res* 1971;31:1273e8.
58. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:371e85.
59. Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, Germain C, Blanc JF, Dauba J, et al. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial. *PloS One* 2014;9:e108687.
60. Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE, van Tulder MW, Leemans CR, Kramer MH, et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr (Edinb)* 2013;32: 671e8.
61. Schmidt M, Pfetzner N, Schwab M, Strauss I, Kammerer U. Effects of a keto-genic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: a pilot trial. *Nutr Metabol* 2011;8:54.
62. Rieger J, Bahr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, et al. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol* 2014;44: 1843e52.
63. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Canc Survivorship: Res Pract* 2010;4:87e100.
64. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J Int Ed* 2012;344:e70.
65. Stene GB, Helbostad JL, Balstad TR, Riphagen II, Kaasa S, Oldervoll LM. Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment—a systematic review. *Crit Rev Oncol-Hematol* 2013;88:573e93.
66. Ligibel, J. A., Bohlke, K., May, A. M., Clinton, S. K., Demark-Wahnefried, W., Gilchrist, S. C., Irwin, M. L., Late, M., Mansfield, S., Marshall, T. F., Meyerhardt, J. A., Thomson, C. A., Wood, W. A., & Alfano, C. M. (2022). Exercise, Diet, and Weight Management during Cancer Treatment: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 348. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00687>.

67. GrESPEN practical Guidelines of National Organization for Medicines. Available at: <https://www.grespen.org/Portals/0/assets/docs/eof/Karkinos.pdf>
68. Sharsher, S. I., Ahmed, A. I., Metwally, M., Arisha, A. H., & Ahmed, K. E. D. (2022). Intermittent fasting decreases oxidative stress parameters and increases total antioxidant capacity. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(5), 6763–6775. <https://doi.org/10.33263/BRIAC125.67636775>.
69. Margină, D.; Ungurianu, A.; Purdel, C.; Nițulescu, G.M.; Tsoukalas, D.; Sarandi, E.; Thanasoula, M.; Burykina, T.I.; Tekos, F.; Buha, A.; et al. Analysis of the intricate effects of polyunsaturated fatty acids and polyphenols on inflammatory pathways in health and disease. *Food Chem Toxicol* 2020, 143, 111558– 111558, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111558>.
70. Margină, D.; Ungurianu, A.; Purdel, C.; Tsoukalas, D.; Sarandi, E.; Thanasoula, M.; Tekos, F.; Mesnage, R.; Kouretas, D.; Tsatsakis, A. Chronic Inflammation in the Context of Everyday Life: Dietary Changes as Mitigating Factors. *Int J Environ Res Public Health* 2020, 17, 4135, <https://doi.org/10.3390/ijerph17114135>.
71. Abbott WG, Howard BV, Christin L et al. (1988) Short-term energy balance: relationship with protein, carbohydrate, and fat balances. *Am J Physiol* 255, 332– 337.
72. Galgani J & Ravussin E (2008) Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. *Int J Obes* 32 (Suppl. 7), S109–S119.
73. Sun K, Kusminski CM & Scherer PE (2011) Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 121, 2094–2101.
74. Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, Beresford SA, Frank G, Jones B, et al. Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: the Women’s Health Initiative Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295(1):39-49.
75. Nowosad, K., & Sujka, M. (n.d.). Effect of Various Types of Intermittent Fasting (IF) on Weight Loss and Improvement of Diabetic Parameters in Human. *DIABETES AND OBESITY*. <https://doi.org/10.1007/s13668-021-00353-5/Published>.
76. Brown JE, Mosley M, Aldred S. Intermittent fasting: a dietary intervention for pre-vention of diabetes and cardiovascular disease? *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2013;13:68–72. <https://doi.org/10.1177/1474651413486496>.
77. Stringer, E., Lum, J. J., & Macpherson, N. (2022). Intermittent Fasting in Cancer: a Role in Survivorship? In *Current Nutrition Reports* (Vol. 11, Issue 3, pp. 500–507). Springer. <https://doi.org/10.1007/s13668-022-00425-0>.

- 78.** Patterson RE & Sears DD (2017) Metabolic effects of intermittent fasting. *Annu Rev Nutr* 37, 371–393.
- 79.** Anton SD, Moehl K, Donahoo WT et al. (2018) Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity* 26, 254–268.
- 80.** Arble DM, Bass J, Laposky AD et al. (2009) Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity* 17, 2100–2102.
- 81.** Ekmekcioglu C & Touitou Y (2011) Chronobiological aspects of food intake and metabolism and their relevance on energy balance and weight regulation. *Obes Rev* 12, 14– 25.
- 82.** Dibner C & Schibler U (2018) Body clocks: time for the Nobel Prize. *Acta Physiol* 222, e13024.
- 83.** Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK et al. (2005) Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr* 81, 69–73.
- 84.** Varady KA, Bhutani S, Church EC et al. (2009) Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr* 90, 1138–1143.
- 85.** Klempel MC, Bhutani S, Fitzgibbon M et al. (2010) Dietary and physical activity adaptations to alternate day modified fasting: implications for optimal weight loss. *Nutr J* 9, 35.
- 86.** Scheer FAJL, Morris CJ & Shea SA (2013) The internal circadian clock increases hunger and appetite in the evening independent of food intake and other behaviors. *Obesity* 21, 421–423.
- 87.** Johnstone A (2015) Fasting for weight loss: an effective strategy or latest dieting trend? *Int J Obes* 39, 727–733.
- 88.** Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev.* 2015;73(10):661–74. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv041>.
- 89.** Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017;39:46–58.
- 90.** 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;11(10).
- 91.** Varady KA. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss? *Obes Rev* 2011;12:e593–601

92. 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;418(Pt 2):153–72.
93. Headland M, Clifton PM, Carter S, Keogh JB. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of intermittent energy restriction trials lasting a minimum of 6 months. *Nutrients* 2016;8:354.
94. Middleton KR, Anton SD, Perri MG. Long-term adherence to health behavior change. *Am J Lifestyle Med* 2013;7:395–404.
95. Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):464-70. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.109553>.
96. Antoni, R., Johnston, K. L., Collins, A. L., & Robertson, M. D. (2017). Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(3), 361–368. <https://doi.org/10.1017/S0029665116002986>.
97. Patterson, R. E., & Sears, D. D. (2017). Metabolic Effects of Intermittent Fasting. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816>.
98. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2013;12:146. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-146>.
99. Hussin NM, Shahar S, Teng NIMF. Efficacy of fasting and calorie restriction (FCR) on mood and depression among ageing men. *J Nutr Health Aging*. 2013;17:674–80. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.07.007>.
100. Ibrahim EM, Al-Foheidi MH, Al-Mansour MM (2021) Energy and caloric restriction, and fasting and cancer: a narrative review. *Supp Care Cancer* 29:2299–2304. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05879-y>.
101. https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2021-03/Dietary_Guidelines_for_Americans-2020-2025.pdf. Last Accessed 1 June 2022.
102. Varady KA, Hellerstein MK. 2007. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *Am. J. Clin. Nutr*. 86:7–13.

- 103.** Gotthardt JD, Verpeut JL, Yeomans BL, Yang JA, Yasrebi A, et al. 2016. Intermittent fasting promotes fat loss with lean mass retention, increased hypothalamic norepinephrine content, and increased neuropeptide Y gene expression in diet-induced obese male mice. *Endocrinology* 157:679–91.
- 104.** Yang W, Cao M, Mao X, Wei X, Li X, et al. 2016. Alternate-day fasting protects the livers of mice against high-fat diet-induced inflammation associated with the suppression of Toll-like receptor 4/nuclear factor κ B signaling. *Nutr. Res.* 36:586–93.
- 105.** Joslin PM, Bell RK, Swoap SJ. 2017. Obese mice on a high-fat alternate-day fasting regimen lose weight and improve glucose tolerance. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* <https://doi.org/10.1111/jpn.12546>.
- 106.** Appleton KM, Baker S. 2015. Distraction, not hunger, is associated with lower mood and lower perceived work performance on fast compared to non-fast days during intermittent fasting. *J. Health Psychol.* 20:702– 11.
- 107.** Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. 2005. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 81:69–73.
- 108.** Mosley M, Spencer M. 2013. *The FastDiet: Lose Weight, Stay Healthy, and Live Longer with the Simple Secret of Intermittent Fasting*. New York: Atria.
- 109.** Scholtens EL, Krebs JD, Corley BT, Hall RM (2020) Intermittent fasting 5:2 diet: what is the macronutrient and micronutrient intake and composition? *Clin Nutr* 39(11):3354–3360. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.02.022>.
- 110.** Mattson MP, Longo VD, Harvie M (2017) Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev* 39:46–58. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>.
- 111.** Varady KA, Hudak CS, Hellerstein MK. 2009. Modified alternate-day fasting and cardioprotection: relation to adipose tissue dynamics and dietary fat intake. *Metabolism* 58:803–11.
- 112.** Varady KA, Roohk DJ, Hellerstein MK. 2007. Dose effects of modified alternate-day fasting regimens on in vivo cell proliferation and plasma insulin-like growth factor-1 in mice. *J. Appl. Physiol.* 103:547–51.
- 113.** Varady KA, Roohk DJ, Loe YC, McEvoy-Hein BK, Hellerstein MK. 2007. Effects of modified alternateday fasting regimens on adipocyte size, triglyceride metabolism, and plasma adiponectin levels in mice. *J. Lipid Res.* 48:2212–19.

114. Varady KA, Roohk DJ, McEvoy-Hein BK, Gaylinn BD, Thorner MO, Hellerstein MK. 2008. Modified alternate-day fasting regimens reduce cell proliferation rates to a similar extent as daily calorie restriction in mice. *FASEB J.* 22:2090–96.
115. Regmi P, Heilbronn LK (2020) Time-restricted eating: benefits, mechanisms, and challenges in translation. *iScience* 23(6):101161. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101161>.
116. Balasubramanian P, DeFavero J, Ungvari A, Papp M, Tarantini A, Price N, de Cabo R, Tarantini S (2020) Time-restricted feeding (TRF) for prevention of age-related vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Res Rev* 64:101189. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101189>.
117. de Toledo FW, 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;52(5):147–61.
118. Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P, Varady KA. 2014. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. *Nutr. Rev.* 72:308–18.
119. Longo VD, Panda S. 2016. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metab.* 23:1048–59.
120. Patterson RE, Sears DD. Metabolic effects of intermittent fasting. *Annu Rev Nutr.* 2017;37(1):371–93.
121. Stockman M-C, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent fasting: is the wait worth the weight? *Curr Obes Rep.* 2018;7(2):172–85.
122. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, Aging, and autophagy in humans. *Nutrients.* 2019;11(6):1234.
123. Mindikoglu AL, Abdulsada MM, Jain A, Choi JM, Jalal PK, Devaraj S, et al. Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anticancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system and cognitive function in healthy subjects. *J Proteomics.* 2020;15(217): 103645.
124. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, et al. 2012. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab.* 15:848–60.

- 125.** Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S. 2014. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metab.* 20:991–1005.
- 126.** Chung H, Chou W, Sears DD, Patterson RE, Webster NJG, Ellies LG. 2016. Time-restricted feeding improves insulin resistance and hepatic steatosis in a mouse model of postmenopausal obesity. *Metabolism* 65:1743–54.
- 127.** Carlson O, Martin B, Stote KS, Golden E, Maudsley S, et al. 2007. Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. *Metabolism* 56:1729–34.
- 128.** Stote KS, Baer DJ, Spears K, Paul DR, Harris GK, et al. 2007. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 85:981–88.
- 129.** Chowdhury EA, Richardson JD, Holman GD, Tsintzas K, Thompson D, Betts JA. 2016. The causal role of breakfast in energy balance and health: a randomized controlled trial in obese adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 103:747–56.
- 130.** Chowdhury EA, Richardson JD, Tsintzas K, Thompson D, Betts JA. 2016. Effect of extended morning fasting upon ad libitum lunch intake and associated metabolic and hormonal responses in obese adults. *Int. J. Obes.* 40:305–11.
- 131.** Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017;39:46–58.
- 132.** de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2541– 51.
- 133.** Descamps O, Riondel J, Ducros V, Roussel A-M. Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting. *Mech Ageing Dev.* 2005;126(11):1185–91.
- 134.** O’Flanagan CH, Smith LA, McDonnell SB, Hursting SD. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Med.* 2017;15(1):106–106.
- 135.** Nencioni A, Cafa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(11):707–19.
- 136.** Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, Pistoia V, Wei M, Hwang S, Merlino A, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med.* 2012;4(124):124ra127.

- 137.** Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, Cohen P, Longo VD. Fasting and cancer treatment in humans: a case series report. *Aging*. 2009; 1(12):988 –1007.
- 138.** Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009;325(5937):201 –4.
- 139.** Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span –from yeast to humans. *Science*. 2010;328(5976):321 –6.
- 140.** Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, Longo VD. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(24):8215 –20.
- 141.** Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. *Oncogene*. 2011; 30(30):3305 –16.
- 142.** Lee C, Safdie FM, Raffaghello L, Wei M, Madia F, Parrella E, Hwang D, Cohen P, Bianchi G, Longo VD. Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. *Cancer Res*. 2010;70(4):1564 –72.
- 143.** Naveed, S., Aslam, M., & Ahmad, A. (2014). Starvation based differential chemotherapy: A novel approach for cancer treatment. *Oman Medical Journal*, 29(6), 391–398. <https://doi.org/10.5001/omj.2014.107>.
- 144.** de Groot, S., Lugtenberg, R. T., Cohen, D., Welters, M. J. P., Ehsan, I., Vreeswijk, M. P. G., Smit, V. T. H. B. M., de Graaf, H., Heijns, J. B., Portielje, J. E. A., van de Wouw, A. J., Imholz, A. L. T., Kessels, L. W., Vrijaldenhoven, S., Baars, A., Kranenbarg, E. M. K., Carpentier, M. D. de, Putter, H., van der Hoeven, J. J. M., ... Kroep, J. R. (2020). Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16138-3>.
- 145.** Raffaghello, L. et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 8215–8220 (2008).
- 146.** Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med* (2012) 4:124ra27. doi:10.1126/ scitranslmed.3003293.
- 147.** Francesco Plotti , Corrado Terranova , Daniela Luvero, et al. Diet and chemotherapy: the effects of fasting and ketogenic diet on cancer treatment (2020) 65(3-4):77-84. doi: 10.1159/000510839.

- 148.** de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, Gravesteijn G, Boei JJ, Jochems A, et al. The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer* (2015) 15:652. doi:10.1186/s12885-015-1663-5.
- 149.** 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. *Prostate* 2008;68(16):1743e52.
- 150.** 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;49(11):2240e9.
- 151.** 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;6(21): 18545e57.
- 152.** Kopeina GS, Senichkin VV, Zhivotovsky B. Caloric restriction - a promising anti-cancer approach: from molecular mechanisms to clinical trials. *Biochim Biophys Acta* 2017;1867(1):29e41.
- 153.** Thissen, J. P., Ketelslegers, J. M. & Underwood, L. E. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr. Rev.* 15, 80–101 (1994).
- 154.** Pollak, M. Insulin, insulin-like growth factors and neoplasia. *Best. Pr. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 22, 625–638 (2008).
- 155.** Huisman, S. A. et al. Fasting protects against the side-effects of irinotecan treatment but does not abrogate anti-tumor activity in mice. *Br. J. Pharm.* 173, 804–814 (2015).
- 156.** Cahill, G. Jr., Felig, P., Owen, O. & Wahren, J. Metabolic adaptation to prolonged starvation in man. *Nord. Med.* 83, 89 (1970).
- 157.** Safdie, F. M. et al. Fasting and cancer treatment in humans: a case series report. *Aging* 1, 988–1007 (2009).
- 158.** Dorff, T. B. et al. Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer* 16, 360 (2016).
- 159.** Bauersfeld, S. P. et al. The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer* 18, 476 (2018).

- 160.** de Groot, S., Pijl, H., van der Hoeven, J. J. M., & Kroep, J. R. (2019). Effects of short-term fasting on cancer treatment. In *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* (Vol. 38, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1189-9>.
- 161.** Isaac-Lam, M. F., & DeMichael, K. M. (2022). Calorie restriction and breast cancer treatment: a mini-review. In *Journal of Molecular Medicine* (Vol. 100, Issue 8, pp. 1095–1109). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00109-022-02226-y>.
- 162.** Yoshida K, Inoue T, Nojima K, Hirabayashi Y, Sado T (1997) Calorie restriction reduces the incidence of myeloid leukemia induced by a single whole-body radiation in C3H/He mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:2615–2619. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.6.2615>.
- 163.** Berger ER, Park T, Saridakis A, Golshan M, Greenup RA, Ahuja N (2021) Immunotherapy treatment for triple negative breast cancer. *Pharmaceuticals* 14(8):763. <https://doi.org/10.3390/ph14080763>.
- 164.** Jung LKL, Palladino MA, Calvano S, Mark DA, Good RA, Fernandes G (1982) Effect of calorie restriction on the production and responsiveness to interleukin 2 in (NZB × NZW)F1 mice. *Clin Immun Immunopath* 25(2):295–301. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(82\)90192-1](https://doi.org/10.1016/0090-1229(82)90192-1).
- 165.** Liu P, Zhao L, Kepp O, Kroemer G (2019) Crizotinib—a tyrosine kinase inhibitor that stimulates immunogenic cell death. *OncoImmunol* 8:1596652–1596653. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1596652>.
- 166.** Lévesque S, Le Naour J, Pietrocola F, Paillet J, Kremer M, Castoldi F, Baracco EE, Wang Y, Vacchelli E, Stoll G et al (2019) A synergistic triad of chemotherapy, immune checkpoint inhibitors, and caloric restriction mimetics eradicates tumors in mice. *Oncoimmunol* 8(11):e1657375. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1657375>.
- 167.** Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(2):87–108.doi:10.3322/caac.21262.
- 168.** Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, et al. Intermittent fasting and human metabolic health. *J Acad Nutr Diet*. 2015; 115(8):1203–1212.doi:10.1016/j.jand.2015.02.018.
- 169.** Marinac, C. R., Nelson, S. H., Breen, C. I., Hartman, S. J., Natarajan, L., Pierce, J. P., Flatt, S. W., Sears, D. D., & Patterson, R. E. (2016). Prolonged nightly fasting and breast cancer prognosis. *JAMA Oncology*, 2(8), 1049–1055. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0164>.

170. Marinac CR, Natarajan L, Sears DD, et al. Prolonged nightly fasting and breast cancer risk: findings from NHANES (2009-2010). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24(5):783–789.doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-1292.
171. Marinac CR, Sears DD, Natarajan L, Gallo LC, Breen CI, Patterson RE. Frequency and circadian timing of eating may influence biomarkers of inflammation and insulin resistance associated with breast cancer risk. *PLoS One.* 2015; 10(8):e0136240. doi:10.1371/journal.pone.0136240.doi:10.1371/journal.pone.0136240.
172. Katz J. *United States-v-Karl Brandt: Experiments with Human Beings.* Russel Sage Foundation, 1972:292.
173. Mac Fie J. Ethical and legal considerations in the provision of nutritional support to the perioperative patient. *Curr Opin Clin Nutr Met Care* 2000;3:23-9.
174. British Medical Association. *Advance Statements about Medical Treatment, Code of Practice with Explanatory Notes.* London: B-MJ Publishing Group, 1995.
175. Dyer C. Adults will be able to appoint proxies to make health decisions. *BMJ* 1999;319:1218.