

# Utjecaj cirkadijanog ritma i povremenog posta na zdravlje ljudi

---

Zidar, Sara Robin

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:660290>

*Rights / Prava:* [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-11**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

**Sara Robin Zidar**  
0058215579

**UTJECAJ CIRKADIJANOG RITMA I POVREMENOG  
POSTA NA ZDRAVLJE LJUDI**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet: Osnove dijetoterapije**

**Mentor: izv. prof. dr. sc. Ivana Rumora Samarin**

**Zagreb, 2023.**

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

**Završni rad**

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Prijediplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda  
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Nutricionizam

## Utjecaj cirkadijanog ritma i povremenog posta na zdravlje ljudi

**Sara Robin Zidar, 0058215579**

**Sažetak:** Cirkadijani ritam predstavlja dobro uhodani sustav središnjeg biološkog i perifernih satova koji upravljaju brojnim fiziološkim funkcijama u organizmu, pri čemu njihova neusklađenost dovodi do povećanog rizika za razvoj brojnih kroničnih oboljenja, a mehanizmi su danas u fokusu znanstvenih istraživanja. Povremeni post, u novije vrijeme jedan od popularnih načina za gubitak kilograma, također je veliki interes pobudio i među znanstvenicima koji mu pripisuju razne metaboličke benefite. Cilj ovog rada je odrediti kako promjene cirkadijanog ritma utječu na organizam, te kako vanjski čimbenici, poput prehrane i prehrambenih navika, mogu utjecati na modulaciju cirkadijanih satova.

**Ključne riječi:** cirkadijani ritam, povremeni post, metabolizam

**Rad sadrži:** 21 stranica, 3 slika, 1 tablica, 31 literaturnih navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Ivana Rumora Samarin

**Datum obrane:** 14. srpnja 2023.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb  
Faculty of Food Technology and Biotechnology  
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality Control  
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences  
Scientific field: Nutrition

**The effect of circadian rhythm and intermittent fasting on overall health in people**

**Sara Robin Zidar, 0058215579**

**Abstract:** The circadian rhythm represents a well-coordinated system of central biological and peripheral clocks that govern numerous physiological functions in the body, and therefore their mismatch leads to an increased risk of developing numerous chronic diseases, with mechanisms of action in the focus of researchers. Intermittent fasting, recently one of the popular ways to lose weight, has also aroused great interest among scientists who attribute various metabolic benefits to it. The aim of this thesis is to determine how changes in the circadian rhythm affect the organism, and how external factors such as diet can affect the modulation of circadian clocks.

**Keywords:** circadian rhythm, intermittent fasting, metabolism

**Thesis contains:** 21 pages, 3 figures, 1 table, 31 reference

**Original in:** Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** Ivana Rumora Samarin, PhD, Associate Professor

**Thesis defended:** July 14, 2023

# SADRŽAJ

1.UVOD .....	1
2.TEORIJSKI DIO.....	2
2.1.. CIRKADIJANI RITAM .....	2
2.1.1. MOLEKULARNI MEHANIZMI KOJI KONTROLIRAJU CIRKADIJANI RITAM	3
2.1.2. METODE MJERENJA .....	4
2.2.. CIRKADIJANA REGULACIJA GLUKOZE, LIPIDA I METABOLIZMA ENERGIJE KOD LJUDI.....	4
2.2.1. METABOLIZAM GLUKOZE	4
2.2.2. METABOLIZAM LIPIDA	5
2.2.3. METABOLIZAM ENERGIJE	6
2.3.. NUTRIJENTI KOJI MODULIRAJU CIRKADIJANI RITAM .....	7
2.4.. BOLESTI KAO POSLJEDICA POREMEĆAJA CIRKADIJANOG RITMA.....	8
2.5.. POVREMENI POST .....	10
2.6.. POVIJESNI PREGLED .....	11
2.7.. TIPOVI POVREMENOG POSTA .....	12
2.7.1. VREMENSKI OGRANIČENA PREHRANA	13
2.7.2. 5/2 DIJETA I MODIFICIRANA 5/2 DIJETA	13
2.7.3. PROLONGIRANI POST	14
2.8.. UTJECAJ POVREMENOG POSTA NA ZADRVLJE LJUDI.....	15
2.9.. UTJECAJ POVREMENOG POSTA NA CIRKADIJANI RITAM.....	17
3.ZAKLJUČCI.....	18
4.POPIS LITERATURE .....	19

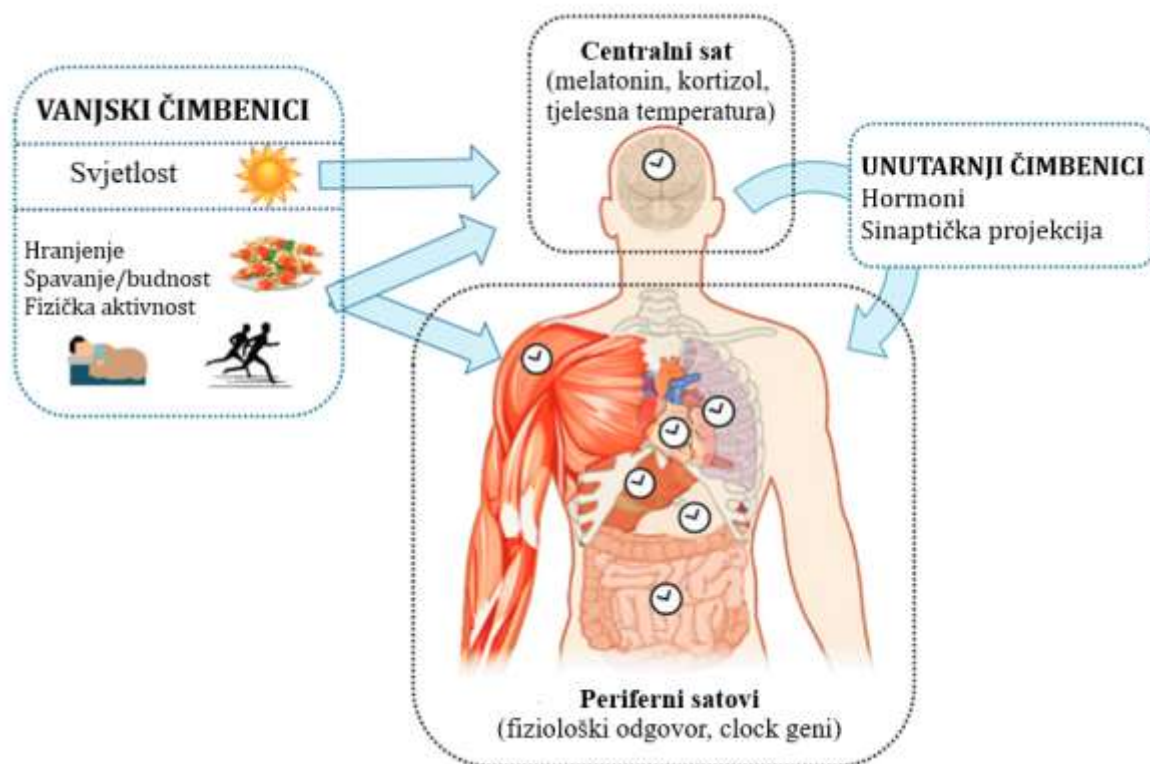
## 1. UVOD

Dnevni cirkadijani ritam predstavlja cikličko kolebanje neke biološke funkcije s trajanjem jednoga ciklusa oko 24 sata. Veliki broj fizioloških funkcija je pod utjecajem središnjeg cirkadijanog sata koji se nalazi u suprahijazmatskoj jezgri anteriornog dijela hipotalamusa i predstavlja glavni „biološki sat“ u organizmu svakog čovjeka. Glavni okolišni čimbenik (tzv. *zeitgeber*) koji upravlja ljudskim središnjim cirkadijanim satom je izmjena svjetlosti i tame tijekom 24 sata. Također, u ljudskom organizmu se nalazi i veliki broj perifernih sekundarnih bioloških satova smještenih u jetri, mišićima, adipoznom tkivu i drugim tkivima čija je glavna uloga sinkronizacija fizioloških procesa s glavnim biološkim satom. Kako na periferne satove najveći utjecaj imaju prehrana, odnosno razdoblja posta koja se izmjenjuju s razdobljima hranjenja, potrebno je u okviru ove teme razmotriti i utjecaj povremenog posta na cjelokupni metabolizam kojim upravljaju središnji i periferni biološki satovi. Cilj ovog rada je utvrditi kako vanjski čimbenici utječu na promjene cirkadijanog ritma, kako povremeni post utječe na metabolizam pojedinca i njegov cirkadijani ritam te u konačnici kakav to utjecaj ima na cjelokupni organizam i povećanje rizika za pojavu i razvoj različitih kroničnih bolesti.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. CIRKADIJANI RITAM

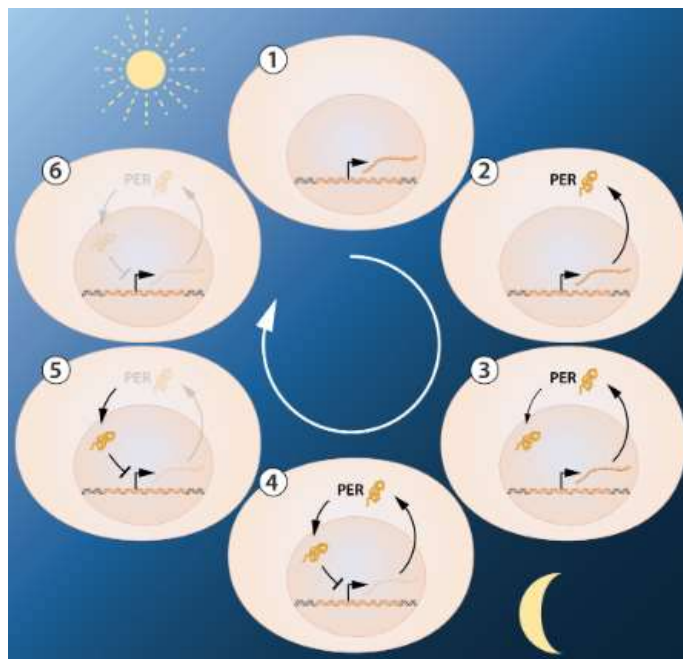
Riječ cirkadijani potječe od lat. *circa* što znači oko, približno i lat. *dies* što znači dan. Gotovo svi organizmi razvili su endogeni cirkadijani ritam kako bi se prilagodili cikličkim promjenama u svom okolišu. Cirkadijani sustav kod sisavaca sastoji se od središnjeg „glavnog biološkog sata“ koji se nalazi u suprahijazmatskoj jezgri anteriornog dijela hipotalamusa i integrirane mreže perifernih satova smještenih u raznim organima, tkivima i stanicama. Na takav način kontroliraju se fiziološke funkcije u našem organizmu poput tjelesne temperature i krvnog tlaka, metabolizam i ponašanje. Središnji (centralni) cirkadijani sustav pod utjecajem je ciklusa izmjene svjetlosti i tame tijekom 24 sata što omogućuje optičkom živcu koji odlazi direktno u suprahijazmatsku jezgru hipotalamusa prijenos informacija. Tamo se svjetlosni signali pomoću neurotransmitera poput glutamata i hipofiznog adenilat ciklazno aktivirajućeg peptida prevode u suprahijazmatsku jezgru hipotalamusa (Reppert i Weaver, 2002). Periferni cirkadijani sustavi u najvećoj mjeri su pod regulacijom dinamike hranjenja.



**Slika 1.** Prikaz građe cirkadijanog sustava (prema Poggiogalle i sur, 2017)

### 2.1.1. Molekularni mehanizmi koji kontroliraju cirkadijani ritam

Prilikom istraživanja molekularnih mehanizama koji stoje iza cirkadijanih ritmova korištene su vinske mušice kao modelni organizmi, te je izoliran gen koji kontrolira normalni dnevni biološki ritam. Taj gen kodira za protein koji se akumulira u stanicama tijekom noći, a zatim se razgrađuje tijekom dana. Gen je nazvan *period* a protein za kojeg kodira taj gen PER. Koncentracija PER proteina oscilira u ciklusu od 24 sata, a sinkronizirana je s cirkadijanim ritmom. Istraživači su pretpostavili kako PER protein, putem inhibitorne povratne petlje, inhibira vlastitu sintezu, no nije bilo sasvim jasno na koji način s obzirom da se sinteza PER proteina odvija u citoplazmi, te bi se on trebao transportirati u jezgru kako bi inhibirao *period* gen. Michael Young je 1994. godine otkrio drugi gen nazvan *timless* koji kodira za TIM protein. TIM protein veže se za PER protein omogućujući ulazak u jezgru gdje nastali kompleks (PER protein na koji je vezan TIM protein) blokira aktivnost *period* gena i na taj način zatvara inhibitornu povratnu petlju. Identificiran je još jedan gen nazvan *doubletime* koji kodira za DBT protein koji odgađa akumulaciju PER proteina i samim tim i inhibiciju njegove sinteze. Na ovaj način je objašnjeno kako je oscilacija cirkadijanog ritma prilagođena ciklusu od 24 sata. Kasnija istraživanja identificirala su dodatne gene koji su uključeni u regulaciju ovog mehanizma i koji omogućavaju regulaciju fizioloških funkcija kao odgovor na različite periode dana i različite egzogene podražaje (Hall i sur., 2017).



**Slika 2.** Pojednostavljena ilustracija povratne regulacije *period* gena (Hall i sur., 2017)



### 2.1.2. Metode mjerenja cirkadijanog ritma

Mjerenje cirkadijanog ritma nije jednostavno i zahtijeva eliminaciju svih vremenski ovisnih vanjskih čimbenika kako bi se izolirao cirkadijani – endogeni ritam. Do danas su osmišljena četiri protokola za njegovo mjerenje kod ljudi, a svaki od protokola ima svoje prednosti i nedostatke.

**Protokol konstantne rutine** uključuje produženi period budnosti duži od 24 sata tijekom kojeg se svi vanjski čimbenici (uključujući svjetlost, temperaturu i hranjenje) održavaju konstantnima. S obzirom da se svi vanjski čimbenici održavaju konstantnima, smatra se da su svi mjereni ritmi čisti endogeni cirkadijani ritmi.

Ostala tri protokola dozvoljavaju promjene u egzogenim čimbenicima te dozvoljavaju ispitanicima da spavaju, ali uključuju promjene vremena spavanja kako bi se prošlo kroz različite dijelove 24-satnog dana. Matematičke tehnike se zatim koriste kako bi se ekstrahirala cirkadijana komponenta ritma. Kao rezultat toga, ovi protokoli omogućuju istovremeno praćenje i cirkadijanog ritma i vanjskih komponenti ritma (Poggiogalle i sur., 2017).

## 2.2. CIRKADIJANA REGULACIJA GLUKOZE, LIPIDA I METABOLIZMA ENERGIJE KOD LJUDI

### 2.2.1. Metabolizam glukoze

U proteklih nekoliko desetljeća, mnoga istraživanja su pokazala značajan utjecaj cirkadijanog ritma na metabolizam glukoze. Istraživanje provedeno na 8 zdravih odraslih osoba pri kojem je korištena 24-satna konstantna infuzija glukozom pokazalo je najvišu koncentraciju glukoze rano ujutro (prosječno oko 02:28 h; raspon: 00:45 - 3:50 h) koja je bila 32 % iznad najniže dnevne koncentracije glukoze. Kod polovice ispitanika razina sekrecije inzulina je također porasla otprilike u isto vrijeme kada i koncentracija glukoze, dok kod druge polovice nije primijećen ritam sekrecije inzulina (Shapiro i sur., 1988). Novije istraživanje koje je koristilo protokol konstantne rutine sa izokaloričnim međuobrocima svaka 2 sata u 6 zdravih muškaraca pokazalo je endogeni cirkadijani ritam glukoze i inzulina s najvišim vrijednostima koje su se pojavljivale vrlo brzo nakon uobičajenog vremena buđenja (Shea i sur., 2005). Još jedno istraživanje koje je također koristilo 24-satnu infuziju glukozom kod ljudi oboljelih od

dijabetesa tipa 2, kao i kod pretilih ljudi, pokazalo je da je koncentracija glukoze bila najviša ujutro, a najniža oko 19:00 sati za zdrave pretila osobe, odnosno oko 20:30 sati za osobe oboljele od dijabetesa tipa 2. Također, noćni porast koncentracije glukoze korelirao je s porastom koncentracije kortizola, a noćni porast sekrecije inzulina bio je proporcionalan porastu koncentracije glukoze kod zdravih pojedinaca. Razlike u ritmu glukoze i inzulina djelomično mogu biti uzrokovane različitim vremenom i amplitudama ritma izlučivanja kortizola kod pojedinaca oboljelih od dijabetesa tipa 2 u usporedbi sa zdravim pojedincima (Shapiro i sur., 1991). Osim protokola konstantne rutine korišteni su i drugi protokoli u istraživanjima koja su pokazala da san utječe na dnevni ritam metabolizma glukoze. Kada se sva istraživanja uzmu u obzir, pokazalo se da cirkadijani ritam ima značajnu ulogu u metabolizmu glukoze, te je slabija kontrola glikemije zamijećena kasnije poslijepodne i tijekom noći (Poggiogalle i sur., 2017).

### 2.2.2. Metabolizam lipida

Lipidi su skupina makronutrijenata koja podliježe cirkadijanom ritmu više nego bilo koji drugi metaboliti plazme. U metabolomičkom istraživanju provedenom na 10 muškaraca, provodeći protokol konstantne rutine, utvrđeno je da 15 % metabolita plazme podliježe cirkadijanom ritmu, od čega čak 80 % otpada na lipide (Dallmann i sur., 2012). Koncentracije većine lipida najviše su između sredine jutra i podneva. Još jedno istraživanje koje je koristilo protokol konstantne rutine i lipidomički pristup istražilo je 263 vrste lipida (glicerolipide, glicerofosfolipide, sfingolipide, slobodni kolesterol, kolesterol estere, LDL kolesterol) u plazmi 20 zdravih muškaraca (Chua i sur., 2013). Pri tome je 13 % lipidnih vrsta pokazalo cirkadijane oscilacije, od kojih su većina bili trigliceridi i digliceridi s najvišim vrijednostima u jutarnjim satima. Nasuprot tome, fosfatidilkolini su imali najviše vrijednosti u večernjim satima, dok LDL kolesterol nije pokazao cirkadijani ritam. Pojedince je također bilo moguće podijeliti u skupine s obzirom na jačinu ritmičnosti izmjene koncentracija triglicerida i fosfatidilkolina što nam sugerira postojanje različitih cirkadijanih fenotipova.

### 2.2.3. Metabolizam energije

Istraživanja provedena na životinjama pokazala su dnevne ritmove u metabolizmu energije, kako na molekularnoj, tako i na razini cijelog organizma, dok kod ljudi za sada postoje dokazi samo na razini cijelog organizma. Provedena su dva istraživanja kod kojih se koristio protokol konstantne rutine. U jednom istraživanju korištena je indirektna kalorimetrija na 7 zdravih muškaraca i utvrđeno je da je potrošnja energije najveća između 09:00 sati i 12:00 sati, a najniža između 24:00 sati i 06:00 sati (Krauchi i Wirz-Justice, 1994). U drugom istraživanju provedenom na 10 zdravih muškaraca mjerena je količina udahnutog kisika i količina izdahnutog ugljikovog dioksida, te su dobiveni slični rezultati samo sa manjim amplitudama između najviših i najnižih vrijednosti (Spengler i sur., 2000). Također, utvrđeno je da je termički efekt hrane (TEF) 44 % viši ujutro nego kasno poslijepodne (Zwiauer i sur., 1992). Pod regulacijom cirkadijanog ritma su dakle 24-satna i postprandijalna potrošnja energije kao i subjektivni osjećaj gladi, odnosno sitosti, no nije uočen utjecaj na potrošnju energije u mirovanju, uzimanje hrane, te koncentracije grelina i leptina. Podaci o utjecaju cirkadijanog ritma na oksidaciju konzumirane hrane još su kontraindikativni i potrebna su daljnja istraživanja (Poggiogalle i sur., 2017).

### 2.3.NUTRIJENTI KOJI MODULIRAJU CIRKADIJANI RITAM

Moduliranjem središnjeg cirkadijanog sustava utječemo na sve sustave u tijelu jer suprahijzamska jezgra hipotalamusa (SCN) odašilje informacije o fazi ciklusa ostalim, perifernim satovima, kombinacijom neuroloških, humoralnih i bihevioralnih signala. Vazopresin je odgovoran za interneuralnu komunikaciju unutar SCN-a. Što se tiče perifernih satova, konzumacija hrane potiče lučenje inzulina, koji predstavlja jedan od glavnih modulatora perifernih satova. Različita osjetljivost tkiva na inzulin može dovesti do različitog vremena potrebnog za sinkronizaciju satova. Istraživanje provedeno na miševima kojima je apliciran streptozotocin, koji inducira smrt  $\beta$ -stanica gušterače pri čemu ne dolazi do lučenja inzulina, pokazuje regulaciju ovisnu o hranjenju što nam govori da postoje i drugi čimbenici koji utječu na modulaciju perifernih satova (Oishi i sur., 2004; Davidson i sur., 2002). Promjene tjelesne temperature, koje uglavnom koreliraju sa hranjenjem, mogle bi sinkronizirati satove u brojnim tkivima.

Nutritivni signali moduliraju stanične cirkadijane satove po čitavom tijelu. Prehrana s visokim udjelom masti kod miševa, koji su držani u uvjetima konstantnog mraka, produžila je cirkadijane lokomotorne ritmove. Mehanizam ovog učinka i dalje je nerazjašnjen, ali utvrđeno je da dijeta s visokim udjelom masti utječe na prehrambeno ponašanje, oscilaciju u transkriptima jetre i cirkulirajućih lipida u serumu.

Prehrana s visokim udjelom soli (4 % ili 8 % NaCl) konzumirana duže od dva tjedna pomiče fazu ciklusa satova u jetri, bubrezima i plućima miša. Povećanje koncentracije glukoze u krvi nakon konzumacije ovakve prehrane je značajno više nego nakon konzumacije adekvatne, dobro izbalansirane prehrane, što sugerira da su ovakvi prehrambeni signali izrazito moćni u resetiranju perifernih satova. Apsorpcija nutrijenata u tankom crijevu ovisi o koncentraciji natrija jer su mnogi transporteri nutrijenata zapravo kotransporteri s natrijem, poput glukoza-natrij kotransportera. Nadalje, prehrana s visokim udjelom soli povećava ekspresiju gena za transportere glukoze, Glut2 i SglT 1, u jejunumu, čime je zapravo povećana apsorpcija glukoze.

Riblje ulje koje sadrži dokozaheksaensku (DHA) i eikozapentaensku (EPA) kiselinu ubrzava usklađivanje satova u jetri kod miševa povećanjem sekrecija inzulina. Također, uvođenjem L-ornitina u ranom neaktivnom periodu dolazi do povećanja koncentracije inzulina i glukagonu sličnog peptida 1 u plazmi i do pomaka faze ciklusa perifernih satova kod miševa. Povećanje koncentracije glukoze u krvi i posljedično povećanje sekrecije inzulina, ključni su čimbenici

za usklađivanje perifernih satova ovisno o prehrani, posebice onih u jetri.

Rezveratrol, polifenol koji se nalazi u grožđu, uzrokuje pomak faze ciklusa molekularnih satova kod stanica fibroblasta, slično kao što kofein usporava fazu ciklusa cirkadijane aktivnosti putem rjanoidnih receptora u stanicama mozga miša. Kofein također produžuje cirkadijani ritam NIH3T3 stanica miša, U2OS stanica osteosarkoma kod ljudi i tkiva jetre miša, uzrokuje pomak faze ciklusa u kultiviranim stanicama miša, te usporava cirkadijani ritam melatonina kod ljudi.

Spojevi koji potiču sekreciju hormona zaduženih za sinkronizaciju satova, uključujući inzulin, oksintomodulin i glukokortikoide, mogu utjecati slično kao što utječu hrana ili stres na periferne satove. Nasuprot tome, supersori inzulina mogu maskirati utjecaj ovisan o prehrani na tkiva osjetljiva na inzulin.

Prehrambeni čimbenici koji utječu na podizanje tjelesne temperature poput ljutih začina, također mogu biti modulatori faza ciklusa cirkadijanog ritma u različitim tkivima.

Nutritivni signali jedni su od glavnih čimbenika za usklađivanje perifernih satova koji određuju fazu odmora i fazu aktivnosti stanica. Stoga je važno znanje o modulatorima cirkadijanih ritmova jer mogu pridonijeti u sprječavanju homeostatske neravnoteže i posljedično u sprječavanju nastanka kroničnih bolesti povezanih s neravnotežom cirkadijanih ritmova (Oike, 2017).

#### **2.4. BOLESTI KAO POSLJEDICA POREMEĆAJA CIRKADIJANOG RITMA**

Epidemiološke studije koje su pokazale povećanu stopu pojavnosti raka kod radnika koji su dugi period radili smjenski rad uputile su na značajan utjecaj cirkadijanog sata kao čimbenika u razvoju raznih bolesti. Također, studija iz 1996. godine utvrdila je povećanu razinu pojavnosti raka dojke kod radio i tele operatera (Tynes i sur., 1996). Usljedila su brojna istraživanja koja su ukazivala na povezanost poremećaja cirkadijanog ritma i različitih bolesti.

Hipoteza „svjetlost po noći“ (engl. *light-at-night* (LAN)) stavila je u središte procesa nastanka raka hormon melatonin, koji se uglavnom sintetizira u stanicama po noći, a njegova sinteza suprimirana je svjetlošću. Melatonin nije samo hormon već i sakupljač reaktivnih molekula kisika koje mogu biti uzročnici nastanka raka. Stoga, se ovom hipotezom tvrdi da ljudi koji su navečer izloženi svjetlosti, zbog smanjene sinteze melatonina, imaju veći rizik od onkogeneze

odnosno veći rizik za pojavu raka (Hansen, 2001). Epidemiološke studije daju čvrste dokaze za povezanost izlaganja svjetlosti po noći i raka dojke, što ukazuje na činjenicu da je manja vjerojatnost za pojavu raka dojke kod potpuno slijepih ljudi (Flynn-Evans i sur., 2009). Nažalost, izlaganje svjetlosti po noći postalo je dio modernog načina života što za posljedicu ima neusklađenost cirkadijanih ritmova i takozvani socijalni *jetlag* (engl. *social jetlag* (SJL)). Socijalni *jetlag* definira se kao razlika u vremenu spavanja na radne dane i slobodne dane, odnosno dane vikenda, a posljedica je alarma (budilica) čije redovito korištenje dovodi do nedostatka sna i izvođenja dnevnih aktivnosti u vrijeme kada bi čovjek normalno trebao spavati. Sve navedeno dovodi do neusklađenosti cirkadijanog ritma, a epidemiološke studije su utvrdile povezanost socijalnog *jetlaga* i brojnih zdravstvenih problema pa se tako vjerojatnost za pojavu pretilosti povećava 33 % za svaki sat socijalnog *jetlaga*, jednako kao i vjerojatnost za ponašanja koja povećavaju rizik od raznih bolesti kao što su ovisnost o nikotinu ili alkoholu.

Odnos između neravnoteže cirkadijanog ritma i cjelokupnog zdravlja ljudi uključuje mrežu brojnih čimbenika koji utječu na razvoj bolesti. Pa je tako na primjer teško odrediti dolazi li, kod smjenskih radnika, do pojave zdravstvenih problema zbog neravnoteže cirkadijanog ritma ili zbog nedostatka sna (Roennberg i Merrow, 2016).

## 2.5.POVREMENI POST

U posljednjih nekoliko godina pažnju istraživača, kao i opće populacije, je zaokupio povremeni post ili „*intermittent fasting*“ kao jedan od načina za borbu s prekomjernom tjelesnom masom. Povremeni post može se definirati kao dijeta u kojoj se razdoblja posta izmjenjuju s razdobljima hranjenja. Najčešće se koristi kao strategija za gubitak kilograma, no istraživanja pokazuju da povremeni post može imati značajan utjecaj na cjelokupni metabolizam, kao i na promjenu faze ciklusa cirkadijanog ritma. Istraživanja provedena na životinjskim modelima i ljudima naglašavaju potencijalan pozitivan fiziološki odgovor na povremeni post koji utječe na ketogenezu, modulaciju hormona, smanjenje oksidativnog stresa i upale, kao i povećanje izdržljivosti na stres, lipolizu i autofagiju (Jamshed i sur., 2019; Phillips., 2019). Postoje različiti oblici ove dijeta, no ovdje će biti pobliže objašnjeni samo neki, koji su pokazali najbolji klinički rezultat, te će biti istaknut njihov utjecaj na cjelokupno zdravlje pojedinca kao i vezu između povremenog posta i cirkadijanog ritma.

Bez obzira na jednostavnu primjenjivost i nezahtjevnost ove dijeta, ipak se ne preporuča za određene populacijske skupine poput djece i adolescenata, trudnica i dojilja te starijih od 75 godina, zbog njihovih preciznih energijskih i nutritivnih potreba. Kod takvih pojedinaca nije prikladno eliminirati esencijalne nutrijente čak ni na kratak vremenski period. Također, povremeni post se ne preporuča za pothranjene osobe, a iako neka istraživanja ukazuju na moguć pozitivan utjecaj povremenog posta na kontrolu koncentracije glukoze u krvi i osjetljivosti na inzulin kod osoba s dijabetesom, Američka udruga za dijabetes ne preporuča ovakav oblik prehrane za kontrolu ove bolesti. Jednako tako, niti pacijenti s dijagnosticiranim poremećajem u prehrani nisu prikladni kandidati za prakticiranje ovakve vrste dijeta (Attina i sur., 2021).

## 2.6. POVIJESNI PREGLED

Povremeni post svoje korijene vuče iz doba ranog kršćanstva kada su pojedinci apstinirali od hrane i pića kao težnja za postizanjem savršenstva i čistoće. Takav oblik posta bio je poznat pod nazivom „*holly anorexia*“ ili „*anorexia mirabilis*“. Tijekom razdoblja Renesanse, činilo se kako je nestao ovaj oblik posta, da bi se ponovo pojavio, ali u obliku heretičkih protesta, katkada čak smatranih inspiriranih Sotonom. Stoga je očito da se post, u vjerskom kontekstu, koristi već stoljećima, kao put ka pročišćenju. Hipokrat, kojeg smatramo ocem moderne medicine, jednom je napisao „*Jesti kada si bolestan je hraniti svoju bolest.*“ što nam sugerira da se u prošlosti post koristio i kao metoda liječenja raznih bolesti. Stari Grci su također vjerovali da post poboljšava kognitivne sposobnosti (Vasim i sur., 2022).

Povijesno gledano, ljudi diljem svijeta prošli su kroz nekoliko perioda gladi ili prisilnog posta. Primjer tome je vrijeme rata, zatočeništva, koncentracijski logori, kao i razdoblja siromaštva i oskudice. Za razliku od dobrovoljnog religijskog posta, ovaj oblik prisilnog posta smatra se izgladnjivanjem koje za posljedicu ima gubitak kilograma, pad obrane koji nam osigurava imunološki sustav, kao i pojavnost različitih infekcija (Creamer, 2018). Vrlo važno istraživanje provedeno na sveučilištu u Minnesoti u razdoblju između studenog 1994. godine i prosinca 1945. godine za cilj je imalo utvrditi posljedice izgladnjivanja kod adekvatno uhranjenih ljudi. Ovo istraživanje značajno je za razumijevanje poremećaja u prehrani zbog toga što su određeni fizički simptomi, te fiziološka i socijalna ponašanja slična kod izgladnjelih ljudi i ljudi s poremećajem u prehrani (Fuhrman i sur., 1951).



## 2.7.TIPOVI POVREMENOG POSTA

Zajedno s brojnim istraživanjima pojavljivali su se i novi tipovi povremenog posta. Danas ih možemo klasificirati s obzirom na obrazac hranjenja / posta, potencijalne fiziološke procese i zdravstvene benefite.

**Tablica 1.** Tipovi povremenog posta (Attina i sur., 2021)

	<i>Vremenski ograničena prehrana</i>	<i>5/2 dijeta</i>	<i>Modificirana 5/2 dijeta</i>	<i>Prolongirani post</i>
<i>Definicija</i>	Vrijeme uzimanja hrane ograničeno na 8 do 12 sati dnevno ili manje	Post svaki drugi dan ili na određene dane u tjednu (tzv. ADF). Proizvoljan unos kalorija na dane hranjenja.	Oblik posta sličan kao ADF, sa strogom i specifičnom kalorijskom restrikcijom na dane posta. Tijekom dana posta, kalorijski unos sastoji se od 15 do 25 % prehrambenih potreba. Proizvoljna prehrana na dane hranjenja.	Period posta od 4 do 7 dana.
<i>Karakteristike</i>	Ograničavanje vremena uzimanja hrane može biti dobra strategija za smanjenje kalorijskog unosa. Ne mora nužno uključivati kalorijsku restrikciju.	Jedan dan posta, drugi dan normalnog hranjenja. Samo na dane posta očekuje se kalorijska restrikcija.	Restriktivni dani nisu uzastopni i konzumira se samo mala količina hrane.	Tijekom dana posta, obično je dozvoljena samo voda.
<i>Metoda</i>	16/8: 8 sati u danu kada je dozvoljena konzumacija hrane, 16 sati posta 12/12: Vrijeme hranjenja i posta traju podjednako	5/2: najčešći oblik. Kalorijska restrikcija 2 dana (preferirano ne uzastopna), ostalih 5 dana normalno hranjenje.	5/2: 15-25 % unos dnevne energetske potrebe se preporuča na dane posta. Proizvoljna prehrana ostalih 5 dana.	Nema uobičajene metode, proizvoljan post s restrikcijom unosa hrane.

### 2.7.1. Vremenski ograničena prehrana

Osnovna definicija ovog oblika posta je ograničavanje vremena hranjenja na specifičan broj sati u danu. Razlikujemo model 16/8 i model 12/12. Pri čemu se model 16/8 temelji na tome da je 8 sati u danu dozvoljena konzumacija hrane, dok se 16 sati u danu posti. Model 12/12 ima dozvoljeno podjednako vrijeme hranjenja i vrijeme posta u trajanju od 12 sati. Postoji još varijacija ove dijeta gdje se unutar 24 sata mijenja vrijeme hranjenja i posta, no navedeni su najčešće primjenjivani oblici (Attina i sur., 2021).

Vremenski ograničeno hranjenje potiče mobilizaciju slobodnih masnih kiselina, povećava oksidaciju masti i proizvodnju ketonskih tijela (Rynders i sur., 2019). Ovakva dijeta bez ciljane energijske restrikcije može potaknuti i održati sinkronizaciju metaboličkih i bihevioralnih cirkadijanih satova. Uz energetske restrikciju od otprilike 20 % primijećen je gubitak kilograma (koji se održao kroz godinu dana), poboljšanje sna, manji osjećaj gladi u vrijeme prije spavanja, povećana razina energije, zajedno sa značajnim gubitkom tjelesne masnoće mjerene bioimpedancijom (Antoni i sur., 2018).

Uz navedene blagotvorne učinke na metabolizam, ovaj oblik povremenog posta u novije vrijeme se počinje koristiti kao inovativna strategija za prevenciju i liječenje mentalnih poremećaja, poremećaja spavanja i kognitivnih poremećaja (Currenti i sur., 2020).

### 2.7.2. 5/2 dijeta i modificirana 5/2 dijeta

Dijeta 5/2 predstavlja oblik prehrane kod kojeg se post odvija tijekom dva neuzastopna dana u tjednu, dok se ostalih 5 dana jede uobičajeno. Kod modificirane 5/2 dijeta također se posti 2 dana, ali na te dane dozvoljena je konzumacija 15 do 25 % dnevne energijske potrebe, dok se ostalih 5 dana jede proizvoljno (Attina i sur., 2021).

Istraživanja provedena na pretilim miševima pokazala su da dijeta 5/2 u kombinaciji s visokomasnom prehranom rezultira smanjenjem tjelesne mase, poboljšanom kontrolom koncentracije glukoze u krvi i dnevne fluktuacije određenih fizioloških i biokemijskih parametara. Kontrola koncentracije glukoze u krvi je poboljšana na dane posta. Također ovakva dijeta mogla bi smanjiti rizik od pojave dijabetesa tipa 2, poboljšati osjetljivost na inzulin, smanjiti upalu i potaknuti sintezu glikogena i metabolizam lipida (Zhang i sur., 2020).

Kod ljudi, primjena ovakve prehrane u trajanju od 22 dana dovodi do gubitka tjelesne mase,

poboljšanja metaboličkog profila, krvnog tlaka i upale. Pokazuje generalne blagotvorne učinke na zdravlje, a prosječna energijska restrikcija koja proizlazi iz ovog oblika dijete je otprilike 37 % (Attina i sur., 2021).

Modificirana dijeta 5/2 dijeta (tablica 1) ima sličan utjecaj na metabolizam i ukupno zdravlje kao i dijeta 5/2.

### 2.7.3. Prolongirani post

Prolongirani post je dijeta prilikom koje se posti između 4 i 7 dana, a tijekom dana posta uglavnom je dozvoljena samo voda.

Kako bi se nosili s produljenim periodom posta, kod životinja dolazi do značajnih akutnih fizioloških promjena poput epigenetičkih promjena u hipotalamusu, dugotrajnih promjena u metabolizmu. Post također potiče promjene u hormonskom balansu, tjelesnoj masi, koncentracijama jetrenih enzima, kardiovaskularnim parametrima, tjelesnoj temperaturi i toksikološkom odgovoru (Pedroso i sur., 2020; Jensen i sur., 2013).

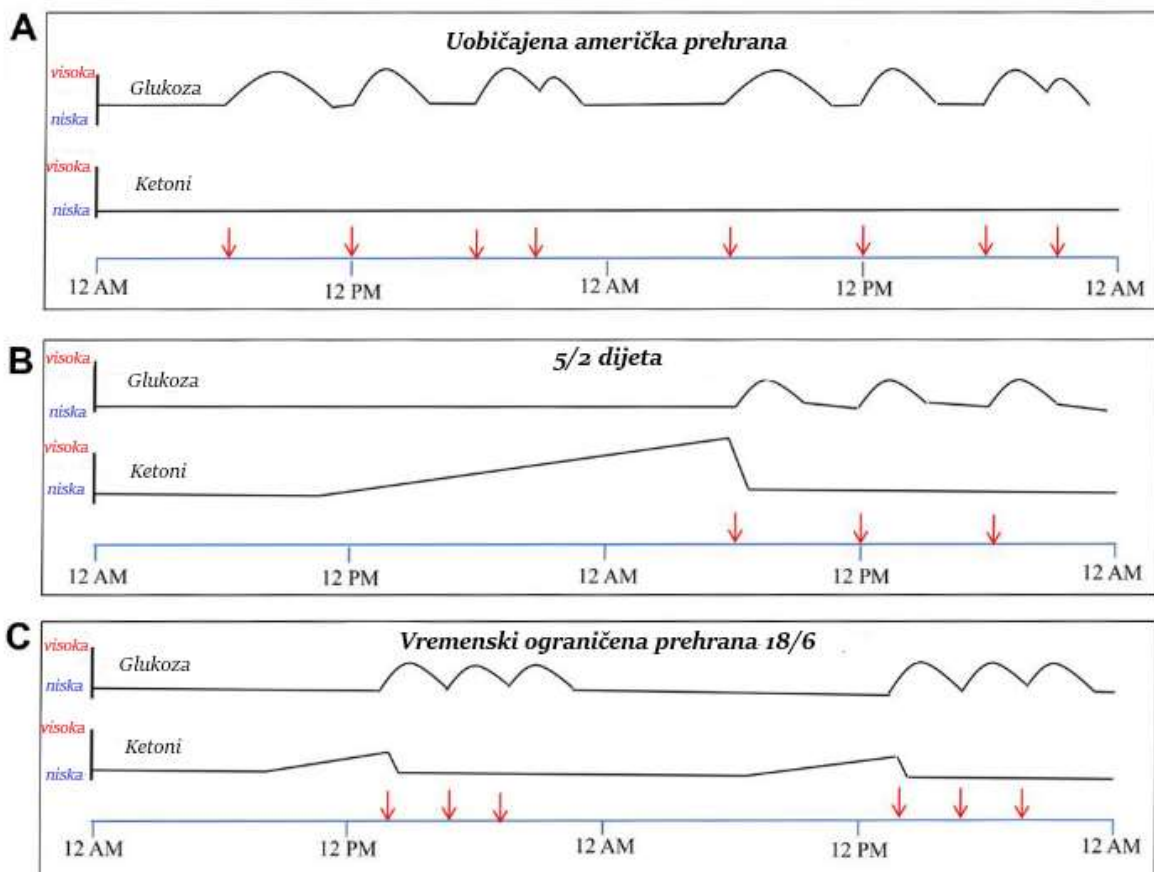
Kod ljudi, prilikom ovakvog posta dolazi do promjena u anabolizmu i katabolizmu. Vrlo je važno smanjenje inflamatornog statusa odnosno dolazi do smanjenja koncentracije cirkulirajućih pro-inflamatornih citokina za čak 40 do 50 %. Kalorijska restrikcija također doprinosi povećanom ukupnom broju bijelih krvnih stanica, limfocita i monocita (Meydani i sur., 2016; Ravussin i sur., 2015). Post od 3 ili više dana dovodi do sniženja koncentracije glukoze i inzulina za 30 % (Attina i sur., 2021).

## 2.8. UTJECAJ POVREMENOG POSTA NA ZDRAVLJE LJUDI

Da bi smo bolje razumjeli utjecaj povremenog posta na zdravlje potrebno je poznavati osnove metabolizma glukoze i lipida. Randle i suradnici 1963. godine predložili su teoriju metabolizma energije tijekom hranjenja i posta poznatu kao „ciklus glukoze i masnih kiselina“ pri kojem se glukoza i masne kiseline natječu za ulazak u proces oksidacije (Randle i sur., 1963). Glukoza je primarni izvor energije za većinu tkiva te se nakon obroka glukoza koristi kao izvor energije, a masti se skladište kao trigliceridi u adipoznom tkivu. Tijekom dužeg posta, trigliceridi uskladišteni u adipoznom tkivu, prevode se u slobodne masne kiseline i glicerol koji se zatim koriste kao izvor energije. Jetra pretvara masne kiseline u ketonska tijela, koje tijekom posta postaju glavni izvor energije za mnoga tkiva, posebice mozak. U fazi ciklusa hranjenja, inzulin je glavni hormon koji potiče iskorištavanje glukoze kao izvora energije, dok je u fazi ciklusa posta glavni hormon glukagon, koji potiče iskorištavanje u jetri uskladištenog glikogena kao izvora energije. U trenutku kada dođe do negativne energetske bilance, rezerve glikogena u jetri se potroše, započinje metabolizam masnih kiselina, što se uglavnom događa oko 12 sati nakon početka posta. Ovakva metabolička promjena, prelazak s korištenja glukoze kao izvora energije na ketonska tijela koja potječu iz masnih kiselina, odnosno prelazak sa sinteze lipida i kolesterola i skladištenja masti na mobilizaciju istih, osigurava očuvanje mišićne mase i mišićne funkcije. Stoga se smatra da povremeni post koji inducira ovakve metaboličke promjene, može imati važnu ulogu u poboljšanju kompozicije tijela kod pretilih pojedinaca.

Na slici 3. prikazane su promjene koncentracija glukoze i ketonskih tijela tijekom 48 sati, kod pojedinaca koji su provodili uobičajenu Američku (zapadnjačku) prehranu, te onih koji su provodili dvije različite vrste povremenog posta. Graf A prikazuje koncentraciju glukoze i ketonskih tijela kod uobičajene Američke prehrane. Iz ovog grafa vidljivo je da prilikom konzumacije 3 glavna obroka uz međuobroke ne dolazi do ranije spomenutih metaboličkih promjena, glukoza se koristi kao primarni izvor energije, a koncentracije ketonskih tijela su relativno niske. Graf B prikazuje koncentraciju glukoze i ketonskih tijela prilikom provođenja 5/2 tipa povremenog posta te je vidljivo da na dane posta koncentracija ketonskih tijela raste, pri čemu je koncentracija glukoze niska, dok na dane hranjenja koncentracija glukoze raste u vremenu konzumacije obroka, a istovremeno je koncentracija ketonskih tijela niska. Graf C odnosi se na vremenski ograničenu prehranu i to 18 sati posta i 6 sati hranjenja. Kod ovog tipa posta možemo uočiti da nakon otprilike 12 sati posta koncentracija ketonskih tijela počinje rasti

i zadržava se na relativno visokoj razini narednih 6 sati posta, odnosno do sljedeće konzumacije obroka (Anton i sur., 2018).



**Slika 3.** Koncentracija glukoze i ketonskih tijela prilikom primjene tri različite dijete (prema Vasim i sur., 2022)

Prilikom posta dolazi do porasta koncentracije AMP-a (i ADP-a) i pada koncentracije ATP-a što dovodi do aktivacije AMP-aktivirane protein kinaze (AMPK) koja posljedično inhibira anaboličke metaboličke puteve, a stimulira kataboličke metaboličke reakcije poput autofagije čime se eliminiraju oštećeni proteini i organele i poboljšava mitohondrijska funkcija.

Također dolazi do aktivacije NAD<sup>+</sup> deacetilaze sirtuina (skupina proteina koja regulira procese poput starenja i smrti stanica) što rezultira autofagijom i redukcijom oksidativnog stresa (Anton i sur., 2018).

Svi navedeni procesi zajedno pridonose poboljšanju metaboličke funkcije organizma i sveukupnog zdravlja.

## 2.9. UTJECAJ POVREMENOG POSTA NA CIRKADIJANI RITAM

Kada govorimo o cirkadijanom ritmu i povremenom postu potrebno je spomenuti činjenicu da postoje različiti kronotipovi kod ljudi. Temeljni princip krono prehrane je prilagođavanje vremena hranjenja sa unutarnjim cirkadijanim ritmom organizma. Kronotip je bihevioralna manifestacija unutarnjeg sata pojedinca. Razlikujemo kasne kronotipove (tzv. „sove“) i rane kronotipove (tzv. „ptice ševe“). Ovo su dva ekstremna kronotipa koja se jako razlikuju u vremenu najveće stope metabolizma, tjelesne temperature, kognitivnih funkcija i spavanja, kao i navika vezanih za hranjenje. Tako razlikujemo i ranu i kasnu vremenski ograničenu prehranu. Kod rane vremenski ograničene prehrane vremenski period u kojem je dozvoljeno hranjenje smješta se u jutarnje sate, dok kod kasne vremenski ograničene prehrane u popodnevnne sate (Schuppelius i sur., 2021).

Stoga je potrebno razmotriti može li osoba osjetiti pozitivan učinak ranog povremenog posta ako je njen kronotip kasni i obrnuto ili ovakav post može dovesti do neravnoteže i pomaka faza ciklusa cirkadijanog ritma. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdio točan utjecaj različitih tipova vremenski ograničene prehrane na pojedince s različitim kronotipovima (Schuppelius i sur., 2021).

Mnogi pozitivni učinci povremenog posta pripisuju se zapravo ponovnom usklađivanju cirkadijanih ritmova. Jedno istraživanje pokazalo je da rana vremenski ograničena prehrana utječe na ekspresiju šest gena uključenih u regulaciju cirkadijanog ritma (Potter i sur., 2016; Wright i sur., 2015).

### 3. ZAKLJUČCI

1. Cirkadijani sustav, kojeg čine središnji biološki sat u hipotalamusu i periferni satovi po čitavom organizmu, imaju važnu ulogu u regulaciji različitih fizioloških funkcija u organizmu.
2. Razumijevanje mehanizama koji sudjeluju u usklađivanju cirkadijanih satova nužno je za prevenciju brojnih kroničnih bolesti.
3. Povremeni post, osim kao popularna dijeta za gubitak viška kilograma, ima značajan utjecaj na metabolizam i usklađivanje cirkadijanih ritmova.
4. Potrebna su dodatna dugotrajnija istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se utvrdila točna blagotvorna djelovanja, kao i potencijalni rizici primjene povremenog posta, bilo kao metode za gubitak kilograma ili metode za usklađivanje cirkadijanih satova, na zdravlje ljudi.

#### 4. POPIS LITERATURE

Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG, i sur. (2018) Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity* **26**, 254-268. <https://doi.org/10.1002/oby.22065>

Antoni R, Robertson TM, Robertson MD, Johnston JD (2018) A pilot feasibility study exploring the effects of a moderate time-restricted feeding intervention on energy intake, adiposity and metabolic physiology in free-living human subjects. *J. Nutr. Sci.* **7**. <https://doi.org/10.1017/jns.2018.13>

Attina A, Leggeri C, Paroni R, Pivari F, Dei Cas M, Mingione A, i sur. (2021) Fasting: How to Guide. *Nutrients* **13**, 1570. <https://doi.org/10.3390/nu13051570>

Currenti W, Godos J, Castellano S, Mogavero MP, Ferri R, Caraci F, i sur. (2020) Time restricted feeding and mental health: A review of possible mechanisms on affective and cognitive disorders. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **72**, 723-733. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1866504>

Davidson AJ, Stokkan KA, Yamazaki S i sur. (2002) Food-anticipatory activity and liver per1-luc activity in diabetic transgenic rats. *Physiol. Behav.* **76**, 21-26. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00680-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00680-7)

Flynn-Evans EE, Stevens RG, Tabandeh H, Schernhammer ES, Lockley SW (2009) Total visual blindness is protective against breast cancer. *Cancer Causes Control* **20**, 1753-1756. <https://doi.org/10.1007/s10552-009-9405-0>

Fuhrman FA, B M, Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, i sur. (1951) The Biology of Human Starvation. *Am. J. Psychol.* **64**, 292-296. <https://doi.org/10.2307/1418684>

Hansen J (2001) Light at night, shiftwork, and breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* **93**, 1513-1515. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.20.1513>

Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM (2019) Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients* **11**, 1234. <https://doi.org/10.3390/nu11061234>

Jensen TL, Kiersgaard MK, Sorensen DB, Mikkelsen LF, (2013) Fasting of mice: A review. *Lab. Anim.* **47**, 225-240. <https://doi.org/10.1177/0023677213501659>



Meydani SN, Das SK, Pieper CF, Lewis MR, Klein S, Dixit VD, i sur. (2016) Long-term moderate calorie restriction inhibits inflammation without impairing cell-mediated immunity: A randomized controlled trial in non-obese humans. *Aging* **8**, 1416-1431. <https://doi.org/10.18632/aging.100994>

Nobel Prize Outreach AB 2023 (2023) The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/press-release>. Pristupljeno 29. lipnja 2023.

Oike H (2017) Modulation of circadian clocks by nutrients and food factors. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* **81**, 863-870. <https://doi.org/10.1080/09168451.2017.1281722>

Oishi K, Kasamatsu M, Ishida N (2004) Gene- and tissue-specific alterations of circadian clock gene expression in streptozotocin-induced diabetic mice under restricted feeding. *Biochem. Biophys Res. Commun.* **8**, 393-401. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.03.055>

Pedroso JA, Wasinski F, Donato J (2020) Prolonged fasting induces long-lasting metabolic consequences in mice. *J. Nutr. Biochem.* **84**, 108457. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108457>

Phillips MC (2019) Fasting as a Therapy in Neurological Disease. *Nutrients* **11**, 2501. <https://doi.org/10.3390/nu11102501>

Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM (2017) Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism* **84**, 11-27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>

Potter GDM, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ (2016) Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocr. Rev.* **37**, 584-608. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1083>

Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA (1963) The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* **1**, 785-789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(63\)91500-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(63)91500-9)

Ravussin E, Redman LM, Rochon J, Das SK, Fontana L, Kraus WE, i sur. (2015) A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Restriction: Feasibility and Effects on Predictors of Health Span and Longevity. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **70**, 1097-1104. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv057>

- Reppert S i Weaver D (2002) Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* **418**, 935-941. <https://doi.org/10.1038/nature00965>
- Roenneberg T, Merrow M (2016) The Circadian Clock and Human Health. *Current Biology* **26**, 432-443. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.011>
- Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL (2019) Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients* **11**, 2442. <https://doi.org/10.3390/nu11102442>
- Schuppelius B, Peters B, Ottawa A, Pivovarovva-Ramich O (2021) Time Restricted Eating: A Dietary Strategy to Prevent and Treat Metabolic Disturbances. *Frontiers in Endocrinology* **12**, <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.683140>
- Shapiro ET, Polonsky KS, Copinschi G, Bosson D, Tillil H, Blackman J, i sur. (1991) Nocturnal elevation of glucose levels during fasting in noninsulin-dependents diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **72**, 444-454. <https://doi.org/10.1210/jcem-72-2-444>
- Shapiro ET, Tillil H, Polonsky Ks, Fang VS, Rubenstein AH, Vam Caüter E (1988) Oscillations in insulin secretion during constant glucose infusion in normal man; relationship to changes in plasma glucose. *J Clin Endocrinol Metab* **67**, 307-314. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-307>
- Shea SA, Hilton MF, Orlova C, Ayers RT, Mantzoros CS (2005) Independent circadian and sleep/wake regulation of adipokines and glucose in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **90**, 2537-2544. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2232>
- Tynes T, Hannevik M, Anderson A, Vistnes AI, Haldorsen T (1996) Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Cancer Causes Control* **7**, 197-204. <https://doi.org/10.1007/BF00051295>
- Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD (2022) Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients* **14**, 631. <https://doi.org/10.3390/nu14030631>
- Wright KP, Drake AL, Frey DJ, Fleshner M, DeSouza CA, Gronfier C, i sur. (2015) Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain Behav. Immun.* **47**, 24-34. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.01.004>
- Zhang H, Zhang W, Yun D, Li L, Zhaon W, Li Y, i sur. (2020) Alternate-day fasting alleviates

diabetes-induced glycolipid metabolism disorders: Roles of FGF21 and bile acids. *J. Nutr. Biochem.* **83**, 108403. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108403>

## Izjava o izvornosti

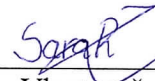
Ja Sara Robin Zidar izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

---

Vlastoručni potpis

## Izjava o izvornosti

Ja Sara Robin Zidar izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.



\_\_\_\_\_  
Vlastoručni potpis