

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η επίδραση της διαλείπουσας νηστείας στην πρόληψη του καρκίνου

Ο καρκίνος θεωρείται ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας σε όλο τον κόσμο, καθώς μειώνει το προσδόκιμο ζωής και επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Στο ερευνητικό προσκήνιο βρίσκεται η πρόληψη του καρκίνου μέσω της διατροφής. Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση της επίδρασης της διαλείπουσας νηστείας στην πρόληψη του καρκίνου. Η πλειοψηφία των μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η διαλείπουσα νηστεία είχε θετική επίδραση στην εμφάνιση όγκων, είτε με επιβράδυνση της επίπτωσης του καρκίνου μειώνοντας τον αριθμό των βλαβών και της φλεγμονής των ιστών είτε ελαττώνοντας τον κίνδυνο συγκεκριμένων τύπων καρκίνου. Η διαλείπουσα νηστεία με διατροφικό περιορισμό πρόσληψης θερμίδων φαίνεται να έχει αντικαρκινικό αποτέλεσμα σε πειράματα σε ζώα. Ωστόσο, λόγω των περιορισμών των μέχρι σήμερα μελετών, απαιτούνται καλά σχεδιασμένες, τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που να συγκρίνουν διατροφικά σχήματα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, σε παράλληλα είδη καρκίνου και σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος αναγνωρίζεται ευρέως ως ένα από τα κορυφαία ζητήματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, το οποίο μειώνει δραματικά την ποιότητα και το προσδόκιμο ζωής. Παρά τη φθίνουσα τάση της θνησιμότητας από καρκίνο που παρατηρήθηκε τα τελευταία έτη, ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα, με περίπου 18,1 εκατομμύρια περιστατικά και 9,6 εκατομμύρια θανάτους το 2018.¹ Μεταξύ των ετών 2005 και 2015, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου αυξήθηκε κατά 33%, με τον καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου, του πνεύμονα και του προστάτη να αποτελούν βασικά προβλήματα σε χώρες υψηλού εισοδήματος.² Με τη γήρανση του πληθυσμού, το αυξανόμενο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης και την αύξηση της συχνότητας παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, η επιβάρυνση του καρκίνου αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω.^{3,4} Συγκεκριμένα, εκτιμάται ότι μέχρι το 2040 η συχνότητα των νεοπλασμάτων θα αυξηθεί πάνω από 50%.⁵ Επομένως, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι ο καρκίνος θα αντικαταστήσει τα καρδιαγγειακά νοσήματα ως την κύρια αιτία θανάτου στα επόμενα έτη.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2021, 38(3):329-335
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2021, 38(3):329-335

Σ. Χρυσοστόμου,¹
Κ. Γιαννακού²

¹Τμήμα Επιστημών Ζωής, Σχολή Θετικών Επιστημών, Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία

²Τμήμα Επιστημών Υγείας, Σχολή Θετικών Επιστημών, Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

The effect of intermittent fasting on cancer prevention

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Διαλείπουσα νηστεία
Καρκίνος
Περιοδική νηστεία
Προκλινικές μελέτες
Πρόληψη

Υποβλήθηκε 7.10.2020

Εγκρίθηκε 17.10.2020

Ωστόσο, πολλοί τύποι καρκίνου μπορούν να προληφθούν ή να εμφανιστούν αργότερα. Ανεξάρτητα από τους συγκεκριμένους μηχανισμούς παθογένεσης που προκύπτουν για τους διάφορους τύπους καρκίνου, ποσοστό >90% των καρκίνων θεωρείται ότι οφείλονται σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, το υπερβολικό σωματικό βάρος, η σωματική αδράνεια, η κατανάλωση οινοπνεύματος, η περιβαλλοντική ρύπανση και οι κακές διατροφικές συνήθειες.^{6,7} Οι κακές διατροφικές συνήθειες έχουν από καιρό αναγνωριστεί ότι σχετίζονται με τον κίνδυνο καρκίνου και είναι υπεύθυνες για περίπου 5-10% των συνολικών περιπτώσεων.⁷⁻¹⁰ Τις τελευταίες δεκαετίες, στο ερευνητικό προσκήνιο βρίσκεται η πρόληψη του καρκίνου μέσω της διατροφής. Ισχυρές ενδείξεις από μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν τον προστατευτικό ρόλο των φυτικών ινών κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου, καθώς και τον μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης πολλών άλλων τύπων καρκίνου, περιλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού, του στομάχου και του πνεύμονα.¹¹⁻¹⁴ Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στην επίδραση της διαλείπουσας νηστείας με διατροφικό περιορισμό πρόσληψης θερμίδων στην πρόληψη του καρκίνου μετά

από εκτεταμένη αναζήτηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας.

2. ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΝΗΣΤΕΙΑ

Η διαλείπουσα νηστεία (ή διαλειμματική νηστεία) (intermittent fasting, IF) αποτελεί ένα είδος νηστείας που περιλαμβάνει δύο φάσεις, τη φάση της κατανάλωσης και τη φάση της νηστείας. Κατά την πρώτη φάση καταναλώνεται ο κανονικός ημερήσιος αριθμός θερμίδων ενώ κατά τη δεύτερη ελαχιστοποιείται ή μηδενίζεται.¹⁵ Οι δύο αυτές φάσεις εναλλάσσονται περιοδικά μεταξύ τους και ανάλογα με τη συχνότητα εναλλαγής διαμορφώνονται τα διάφορα είδη διαλείπουσας νηστείας. Στη βιβλιογραφία γίνεται αναφορά σε διάφορα σχήματα διαλείπουσας νηστείας που περιλαμβάνουν σημαντική μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής, της τάξης του 60–70%, σε σχέση με τις φυσιολογικές ημερήσιες ανάγκες, ή ακόμη και πλήρη αποχή-πλήρη νηστεία από το φαγητό σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους. Για παράδειγμα, ένα είδος διαλείπουσας νηστείας είναι η εναλλασσόμενη νηστεία (alternate-day fasting), κατά την οποία η περίοδος διαρκεί 2 ημέρες, με την κάθε φάση να διαρκεί 24 ώρες. Κατά τη φάση νηστείας γίνεται δραστηριότητα περιορισμός στην πρόσληψη θερμίδων, με πρόσληψη μέχρι και του 25% των κανονικών ημερήσιων θερμίδων. Ένα άλλο είδος διαλείπουσας νηστείας είναι η νηστεία με περιορισμένο χρόνο λήψης τροφής (time restricted feeding), κατά την οποία η περίοδος διαρκεί μία ημέρα, με την κάθε φάση να διαρκεί κάποιες ώρες. Αν για παράδειγμα, η φάση νηστείας διαρκέσει 16 ώρες, τότε η νηστεία ονομάζεται 16:8. Επίσης, ένα άλλο είδος είναι η περιοδική νηστεία (periodic fasting),^{16–18} στην οποία μια περίοδος διαρκεί μία εβδομάδα, με τη φάση νηστείας να διαρκεί >24 ώρες (αν για παράδειγμα διαρκέσει 48 ώρες, τότε η νηστεία ονομάζεται 5:2).¹⁷

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι διατροφικές συνήθειες και ο θερμιδικός περιορισμός επηρεάζουν την ανθρώπινη υγεία. Μια σημαντική ανακάλυψη των τελευταίων ετών αποτελεί το γεγονός ότι η διατροφή επηρεάζει την καρκινογένεση και τον ρυθμό εξέλιξης των συχνότερων τύπων καρκίνου.^{19–25} Από το 1914, δημοσιευμένες μελέτες αναφέρουν ότι ο θερμιδικός περιορισμός καθυστερεί την επανεμφάνιση των όγκων του μαστού σε ποντίκια.²⁶ Σημαντικό είναι να σημειωθεί ότι η IF διαφέρει από τον χρόνιο θερμιδικό περιορισμό (CCR), στον οποίο εφαρμόζεται μια μόνιμη σταθερή μείωση των ημερήσιων θερμίδων για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Οι περισσότερες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τον CCR ως μορφή θερμιδικού περιορισμού και έχουν δείξει ότι σχετίζεται με την πρόληψη του καρκίνου.^{27–30} Η IF, ενώ εφαρμόζεται εδώ και χιλιάδες χρόνια, μόνο πρόσφατα έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον

μελετών που διερευνούν την επίδρασή της στην κυτταρική λειτουργία και κατ'επέκταση στην υγεία του σώματος. Σε μια πειραματική μελέτη που διενεργήθηκε σε τρία είδη διαγονιδιακών ποντικών, παράλληλα με το χημικοθεραπευτικό φάρμακο εφαρμόστηκε και η διαλείπουσα νηστεία, η οποία διήρκεσε 48–60 ώρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διαλείπουσα νηστεία βοηθά στην ανακατανομή της ενέργειας του σώματος, με αποτέλεσμα να προστατεύει τη λειτουργία των φυσιολογικών κυττάρων από την τοξικότητα των φαρμάκων. Έτσι, έχει προταθεί ότι η εφαρμογή της διαλείπουσας νηστείας για 2–3 ημέρες πριν και 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία μειώνει τις κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες της τελευταίας.³¹

3. ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΝΗΣΤΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις της IF στην πρόληψη του καρκίνου στον άνθρωπο. Ωστόσο, μια πρόσφατη σειρά ερευνών σε ζωικά μοντέλα μελέτησε το κατά πόσο ο συγκεκριμένος τύπος διατροφής μπορεί να είναι αποτελεσματικός στην επιβράδυνση της εξέλιξης ενός ευρέος φάσματος καρκίνων, αλλά –το πλέον σημαντικό– να δρα προστατευτικά έναντι της ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων.

Από τις έξι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, δύο επικεντρώθηκαν στον καρκίνο του προστάτη, δύο στον καρκίνο του μαστού, μία στο λέμφωμα και μία στους όγκους που εμφανίζονται με το γήρας.^{32–37} Η θρεπτική σύσταση της IF σε όλες τις μελέτες ήταν σχετικά παρόμοια. Συγκεκριμένα, ο θερμιδικός περιορισμός της IF περιλάμβανε 50% μείωση των θερμίδων κατά τη φάση της νηστείας, ενώ κατά τη φάση κατανάλωσης δεν υπήρχε περιορισμός (κατανάλωση του 100% των θερμίδων, AL διατροφή). Στην ομάδα σύγκρισης CCR, ο θερμιδικός περιορισμός αφορούσε σε 25% μείωση των συνολικών ημερήσιων θερμίδων. Η ομάδα AL σε όλες τις μελέτες είχε ελεύθερη πρόσβαση στη διατροφή ελέγχου AIN-93M για περίπου 2–3 εβδομάδες. Σε δύο από τις μελέτες, η περιοδική εφαρμογή της IF αποτελείτο από δύο εβδομάδες εφαρμογής της φάσης νηστείας και δύο εβδομάδες εφαρμογής της φάσης κατανάλωσης.^{32,37} Σε δύο άλλες μελέτες, η περιοδική εφαρμογή της IF αποτελείτο από τρεις εβδομάδες εφαρμογής της φάσης νηστείας και τρεις εβδομάδες εφαρμογής της φάσης κατανάλωσης.^{33,35} Στη μια μελέτη, η «δίαιτα που μιμείται τη νηστεία» (fasting mimicking diet ή FMD) εφαρμόζοταν για 4 ημέρες, δύο φορές τον μήνα.³⁴ Πέντε από τις μελέτες χρησιμοποίησαν διαγονιδιακά ζώα επιρρεπή στην εμφάνιση όγκων,^{32,33,35–37} ενώ μία μόνο μελέτη χρησιμοποίησε μεσήλικα ποντίκια, τα οποία είναι επιρρεπή στην εμφάνιση όγκων και λεμφωμάτων.³⁴ Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών, όπως το

ζωικό μοντέλο, η ηλικία κατά την οποία έγινε η έναρξη της διατροφής, ο χρόνος διάρκειας του πειράματος, ο αριθμός των πειραματόζων, οι πειραματικές ομάδες, οι διατροφικές λεπτομέρειες, το κύριο αποτέλεσμα και τα συμπεράσματα, παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης, η IF δεν επηρεάζει τον ρυθμό εμφάνισης καρκίνου του προστάτη στα ποντίκια TRAMP, αφού η συχνότητα ανάπτυξης καρκίνου στις ομάδες AL και CCR ήταν 95%, σε σύγκριση με το 91% της ομάδας ICR (intermittent calorie restriction). Ωστόσο, αν και η ICR δεν παρεμπόδισε την εμφάνιση του καρκίνου, αύξησε τον χρόνο επιβίωσης.³⁷ Αντίθετα, σε μια άλλη προκλινική μελέτη παρατηρήθηκε μειωμένη κατά 45% εμφάνιση νεοπλασίας και κατά 27% λεμφώματος σε ποντίκια της ομάδας FMD. Επί πλέον, σε παρουσία νεοπλασίας, τα ποντίκια της ομάδας FMD επιβίωσαν 3 μήνες περισσότερο (11% επιμήκυνση ζωής). Τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης ότι, όταν εφαρμόστηκε η FMD σε μεσήλικα ποντίκια, μειώθηκε η πιθανότητα εμφάνισης όγκων και διαπιστώθηκε μικρότερος αριθμός βλαβών και φλεγμονής στους ιστούς, παράγοντες οι οποίοι αποτελούν «μοριακό διακόπτη» για τη μετάβαση ενός καλοήθους όγκου σε κακοήγη.³⁴

Σε άλλη αντίστοιχη πειραματική μελέτη βρέθηκε ότι κατά την 57η εβδομάδα η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις ομάδες AL, CCR και ICR ήταν 62,5%, 7,1% και 6,7%, αντίστοιχα. Κατά την 74η εβδομάδα, η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου ήταν 45,5% για την ομάδα AL, 11,5% για την ομάδα ICR και 20% για την ομάδα CCR. Η ICR, όπως και η CCR, μείωσαν στατιστικώς σημαντικά την εμφάνιση του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου. Παρατηρήθηκε επίσης επιβράδυνση κατά 18 εβδομάδες της εμφάνισης του όγκου στην ομάδα ICR σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες. Η ICR, όπως και η CCR, μείωσαν σημαντικά την εμφάνιση και τη σοβαρότητα των όγκων του μαστού (mammary tumor, MT).³³ Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η φάση νηστείας φαίνεται να αποτελεί σημαντική περίοδο προστασίας για την ανάπτυξη όγκων. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και σε άλλη πειραματική μελέτη, όπου η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στην ομάδα AL ήταν 71%, ενώ στην ομάδα CCR ήταν 35% και στην ομάδα ICR μόλις 9%. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι στην ομάδα ICR είχαν αναπτυχθεί κατά 62% λιγότεροι όγκοι απ' ό,τι στην ομάδα AL και τα ποντίκια της ομάδας ICR είχαν το χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης όγκων και αριθμού όγκων ανά ποντίκι, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι οι πολλαπλές περιόδους της ICR είναι πιθανόν να προστατεύουν από την ανάπτυξη όγκων συγκριτικά με την AL και με τη CCR.³⁶ Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα άλλης πειραματικής μελέτης, στην οποία η συχνότητα εμφάνισης λεμφωμάτων στην ομάδα AL ήταν 33% ενώ στην ομάδα

ICR 0%. Η εφαρμογή της ICR για 4 μήνες σε μεσήλικα OF1 ποντίκια (επιρρεπή στην ανάπτυξη λεμφώματος λόγω επιτάχυνσης του γήρατος) μηδένισε την εμφάνιση καρκίνου σπληνός.³⁵ Τέλος, σε αντίστοιχη προκλινική μελέτη διαπιστώθηκε ότι ο χρόνος εμφάνισης του καρκίνου ήταν 33 εβδομάδες για την ομάδα ελέγχου, 35 εβδομάδες για τη CCR και 38 εβδομάδες για την ICR. Φάνηκε δηλαδή ότι ο τύπος του θερμιδικού περιορισμού έχει επιπτώσεις στον χρόνο εμφάνισης των όγκων στα ποντίκια TRAMP, με την ICR να είναι περισσότερο αποτελεσματική. Επιπρόσθετα, στην ομάδα ICR παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης σε σχέση με τις άλλες πειραματικές ομάδες, με τον μέσο χρόνο επιβίωσης να ανέρχεται σε 41, 40 και 46 εβδομάδες για τις ομάδες AL, CCR και ICR, αντίστοιχα.³²

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν πειραματικά δεδομένα προκλινικών μελετών για να διευκρινιστεί κατά πόσο η ICR επιδρά στην πρόληψη του καρκίνου. Αν και οι μελέτες είναι ακόμη λίγες σε αριθμό και περιορίζονται σε πειραματόζωα, τα αποτελέσματά τους φαίνεται να ενισχύουν την άποψη ότι ο τύπος του θερμιδικού περιορισμού έχει επιπτώσεις στον χρόνο εμφάνισης των όγκων και στον χρόνο επιβίωσης των ζώων, με την ICR να είναι περισσότερο αποτελεσματική από τη CCR. Η πλειοψηφία των μελετών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ICR επιδρά θετικά στην εμφάνιση των όγκων, είτε επιβραδύνοντας την περίοδο ανάπτυξης του καρκίνου, μειώνοντας τον αριθμό βλαβών και τη φλεγμονή των ιστών, είτε περιορίζοντας την πιθανότητα εμφάνισης συγκεκριμένων τύπων καρκίνου (π.χ. καρκίνος μαστού). Επιπρόσθετα, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, η ICR αύξησε τον χρόνο επιβίωσης και μείωσε σημαντικά τη σοβαρότητα του καρκίνου στα πειραματόζωα.

Οι βιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους η ICR μειώνει τον ρυθμό καρκινογένεσης ενδεχομένως να σχετίζονται με την ελάττωση του μεταβολικού ρυθμού, ενισχύοντας την κυτταρική προστασία από τυχαίες μεταλλάξεις.^{22,38} Υπό το πρίσμα των παραπάνω ευρημάτων θα μπορούσε να υποθεθεί ότι η ICR είναι ικανή να μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις λεπτίνης στον ορό του αίματος, που είναι υπεύθυνη για τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τις συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης, η οποία αναστέλλει τη δράση της λεπτίνης. Σε τρεις μελέτες αναφέρεται ότι η εφαρμογή της ICR δρα προστατευτικά στην ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, αφού μειώνει τη λεπτίνη και αυξάνει την αδιπονεκτίνη.^{33,34,36} Συγκεκριμένα, στην πρώτη μελέτη βρέθηκε ότι οι περίοδοι αυστηρού περιορισμού πρόσληψης θερμίδων συσχετίζονται με τη μείωση της λεπτίνης και την αύξηση της αδιπονεκτίνης,³³ ενώ, αντίστοιχα, σε άλλη μελέ-

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών.

Μελέτη	Ζωικό μοντέλο, ηλικία έναρξης της διατροφής, διάρκεια μελέτης, μέγεθος δείγματος	Πειραματικές ομάδες και διατροφικές λεπτομέρειες	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Bonorden et al ³⁷	Ποντίκια TRAMP Καρκίνος προστάτη 5 εβδομάδες 48 εβδομάδες n=148 (48 AL, 49 ICR, 51 CCR)	AL έναντι ICR έναντι CCR ICR: 2 εβδομάδες 50% ER και 2 εβδομάδες ελεγχόμενη επανασίτισης (25 ER) CCR: 25% ER	<i>Συχνότητα εμφάνισης όγκου:</i> AL: 95%, ICR: 91%, CCR: 95% <i>Διάμεσος χρόνος επιβίωσης:</i> AL: 41 εβδομάδες, ICR: 46 εβδομάδες, CCR: 40 εβδομάδες <i>Στιγμή εμφάνισης του καρκίνου:</i> AL: 33 εβδομάδες, ICR: 38 εβδομάδες, CCR: 35 εβδομάδες	Η ICR δεν επηρεάζει τον ρυθμό εμφάνισης καρκίνου του προστάτη στα ποντίκια TRAMP Η ICR αύξησε τον χρόνο επιβίωσης Η ICR δεν αποτρέπει την εμφάνιση
Brandhorst et al ³⁴	Ποντίκια C57BL/6 (γηρασμένα, επιρρεπή σε όγκους και λεμφώματα) 16 μήνες 12 μήνες n=15 (5/ομάδα)	FMD έναντι AL FMD: Νηστεία με ελάχιστες θερμίδες που ομοιάζει με ICR Εφαρμογή της για 4 ημέρες, 2 φορές τον μήνα Μεταξύ των κύκλων, γινόταν η AL διαίτα	Ποντίκια της FMD ομάδας: 45% μειωμένη εμφάνιση νεοπλασίας 27% μειωμένη εμφάνιση λεμφωμάτων Παρουσία νεοπλασίας, επιβίωσαν 3 μήνες περισσότερο (11% επιμήκυνση ζωής) 3 φορές λιγότερες βλάβες ιστών Μειωμένη φλεγμονή ιστών	Η FMD, όταν εφαρμόστηκε σε μεσήλικα ποντίκια, μείωσε την πιθανότητα εμφάνισης όγκων, επιβράδυνε την περίοδο εμφάνισής τους και μείωσε τον αριθμό βλαβών και τη φλεγμονή των ιστών (που αποτελούν «μοριακό διακόπτη» για τη μετάβαση ενός καλοήθους όγκου σε κακοήγη)
Dogan et al ³³	Ποντίκια MMTV- TGFa (καρκίνος μαστού) 10 εβδομάδες 46, 64 εβδομάδες n=135 (10–20/ομάδα)	AL έναντι ICR έναντι CCR ICR: 3 εβδομάδες 50% ER, 3 εβδομάδες AL (σύνολο θερμίδων: 75% της AL) CCR: 25% ER	<i>Συχνότητα εμφάνισης όγκου:</i> Εβδομάδα 57: 62,5% AL, 7,1% CCR, 6,7% ICR Εβδομάδα 74: 45,5% AL, 11,5% ICR, 20% CCR <i>Στιγμή εμφάνισης των όγκων:</i> 18 εβδομάδες επιβράδυνση στην ομάδα ICR <i>Σοβαρότητα όγκου:</i> AL: 18,75%, βαθμός 3 (το υπόλοιπο, βαθμός 2), ICR και CCR: 100%, βαθμός 2	Η φάση νηστείας κατά την ICR αποτελεί σημαντική περίοδο προστασίας από την ανάπτυξη όγκων Η ICR, όπως και η CCR, μείωσαν στατιστικώς σημαντικά την εμφάνιση όγκων μαστού (MT) (11,5% έναντι 20%) Η ICR επιβράδυνε την ανάπτυξη MT όγκων Η ICR και η CCR μείωσαν στατιστικώς σημαντικά τη σοβαρότητα των MT όγκων
Rogozina et al ³⁶	Ποντίκια MMTV- TGFa (καρκίνος μαστού) 10 εβδομάδες, 69–72 εβδομάδες, n=225 (75/ομάδα)	AL έναντι ICR έναντι CCR ICR: 3 εβδομάδες 50% ER και 3 εβδομάδες AL CCR: 25% ER	<i>Συχνότητα εμφάνισης όγκου:</i> AL: 71%, CCR: 35%, ICR: 9% (ICR 62% λιγότερους όγκους έναντι AL) <i>Χρόνος εμφάνισης των όγκων:</i> CCR > AL <i>Σοβαρότητα όγκου:</i> AL: 1–6 όγκους/ποντικό, CCR: 1–4 όγκους/ποντικό, ICR 1 όγκος/ποντικό	Η ER προστατεύει αναφορικά με την ανάπτυξη όγκων Οι πολλαπλές περιόδους ICR προστατεύουν περισσότερο από την ανάπτυξη MT όγκων σε σύγκριση με τη CCR (παρ' όλο που υπήρχε παρόμοια κατανάλωση θρεπτικών ουσιών και αριθμός θερμίδων) Τα ICR ποντίκια είχαν το χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης όγκων και αριθμό όγκων ανά ποντικό
Descamps et al ³⁵	Ποντίκια OF1 (λέμφωμα) 8 μήνες 4 μήνες n=10–15/ομάδα	ICR έναντι AL ICR: Εναλλασσόμενη ICR νηστεία	<i>Συχνότητα εμφάνισης όγκου:</i> AL: 33%, ICR: 0% Τα ICR ποντίκια ήταν κλινικά υγιή	Η εφαρμογή της ICR για 4 μήνες σε μεσήλικα OF1 ποντίκια (επιρρεπή στην ανάπτυξη λεμφώματος λόγω επιτάχυνσης του γήρατος) κατήργησε την εμφάνιση καρκίνου σπληνός
Bonorden et al ³²	Ποντίκια TRAMP (καρκίνος προστάτη) 7 εβδομάδες 43–45 εβδομάδες n=221 (41 AL, 79 CCR, 101 ICR)	AL έναντι ICR έναντι CCR ICR: 2 εβδομάδες 50% ER, 2 εβδομάδες AL (σύνολο θερμίδων: 75% της AL) CCR: 25% ER	<i>Μέσος χρόνος επιβίωσης:</i> AL: 41 εβδομάδες, CCR: 40 εβδομάδες, ICR: 46 εβδομάδες <i>Ποσοστό επιβίωσης μέχρι το τέλος:</i> ICR: 39% (39/101), CCR: 27% (21/79), AL: 10% (4/41) <i>Στιγμή εμφάνισης των όγκων:</i> AL: 33 εβδομάδες, CCR: 35 εβδομάδες, ICR: 38 εβδομάδες <i>Σοβαρότητα όγκου:</i> Δεν βρέθηκαν διαφορές	Η ICR επιβράδυνε περισσότερο την εμφάνιση καρκίνου και τον θάνατο Η CCR ομάδα ενώ έδειξε να έχει τον ίδιο χρόνο εμφάνισης και μέσο χρόνο επιβίωσης, είχε μεγαλύτερο ποσοστό επιβίωσης μέχρι το τέλος, σε σύγκριση με την AL ομάδα Ο τύπος του θερμιδικού περιορισμού έχει επιπτώσεις στον χρόνο εμφάνισης των όγκων και στον χρόνο επιβίωσης στα ποντίκια TRAMP, με την ICR να είναι περισσότερο αποτελεσματική από τη CCR

AL (ad lib): Πειραματική ομάδα που τρέφεται με τον κανονικό ημερήσιο αριθμό θερμίδων, ICR (intermittent calorie restriction): Διαλειπούσα νηστεία, CCR (chronic calorie restriction): Χρόνιος θερμιδικός περιορισμός, FMD (fasting-mimicking diet): Δίαιτα παρόμοια με νηστεία, ER: Θερμιδικός περιορισμός

τη παρατηρήθηκε ότι η μείωση της λεπτίνης προάγει την καρκινογένεση, καθώς η αυξημένη αδιπονεκτίνη φάνηκε να αποτρέπει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.³⁶ Ομοίως, σε άλλη πρόσφατη μελέτη αναφέρθηκε ότι η μείωση της λεπτίνης αυξάνει τον κίνδυνο κυτταρικού πολλαπλασιασμού του καρκίνου, ενώ η αύξηση της αδιπονεκτίνης φαίνεται ότι δρα προστατευτικά από τα καρκινικά κύτταρα.³⁴ Ωστόσο, μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να διερευνήσουν τον ρόλο της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης αναφορικά με την προστασία από τα καρκινικά κύτταρα ανάλογα με το είδος του καρκίνου. Είναι επίσης πιθανόν ο θερμιδικός περιορισμός να μειώνει τον ρυθμό καρκινογένεσης ελαττώνοντας τον μεταβολικό ρυθμό, γεγονός το οποίο μειώνει τα επίπεδα του οξειδωτικού stress και της φλεγμονής, αυξάνοντας έτσι την κυτταρική προστασία από τυχαίες μεταλλάξεις που θα οδηγούσαν σε καρκίνο.^{22,38} Στην περίπτωση της IF, ο θερμιδικός περιορισμός μειώνει την ανάπτυξη των όγκων λόγω στέρησής τους από τη γλυκόζη για μικρό χρονικό διάστημα.^{17,39} Στη συνέχεια παρατηρείται και μείωση του γλυκογόνου από τα ηπατικά κύτταρα, με αποτέλεσμα η στέρηση της γλυκόζης να αποτρέπει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο δημιουργίας όγκων. Παράλληλα, με την παραγωγή των κετονοσωμάτων δεν μπορεί να αντικατασταθεί η γλυκόζη, που αποτελεί το κυριότερο καύσιμο των κυττάρων του σώματος για την ενεργειακή τροφοδότηση των ιστών.^{40,41}

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι πειραματικές μελέ-

τες που έχουν συμπεριληφθεί στο παρόν άρθρο εστίαζαν σε διαφορετικού τύπου καρκίνους, με τη χρήση διαφορετικού τύπου διαγονιδιακού ζώου, και κατ' επέκταση επικεντρώθηκαν στη συλλογή διαφορετικών δεδομένων (π.χ. αριθμός όγκων/ποντίκι, μέγεθος όγκου, σοβαρότητα της μορφής όγκου κ.λπ.), γεγονός που σε συνδυασμό με την ετερογένεια στις περιόδους νηστείας περιορίζει την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων. Επί πλέον, επειδή το συγκεκριμένο ερώτημα δεν έχει μελετηθεί σε ανθρώπους, η παρούσα ανασκόπηση περιορίστηκε σε δεδομένα προκλινικών μελετών, που έχουν μειωμένη επιδημιολογική αξιοπιστία. Για να ενισχυθεί η αξιοπιστία των ανωτέρω παρατηρήσεων απαιτούνται περαιτέρω μελέτες, στις οποίες ο συγκεκριμένος τύπος διατροφής θα εφαρμόζεται με ομοιογενή χαρακτηριστικά, καθώς και σε διαφορετικά πειραματικά μοντέλα, όπως θηλαστικά, πρωτεύοντα και ανθρώπους. Η μελλοντική έρευνα στο εν λόγω πεδίο απαιτεί διεξαγωγή τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, προκειμένου να συγκρίνουν τα διατροφικά σχήματα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και με μεγαλύτερο θερμιδικό περιορισμό στην ομάδα της ICR. Τέλος, είναι αναγκαίο να διερευνηθεί η επίδραση των διαφορετικών περιόδων της ICR στην πρόληψη του καρκίνου και να ελεγχθούν παράλληλα είδη καρκίνου (π.χ. παχέος εντέρου, μαστού, προστάτη) και κατά πόσο η θρεπτική σύσταση της ICR (π.χ. πρωτεΐνη, υδατάνθρακες, λίπος κ.λπ.) έχει επίδραση στον περιορισμό της καρκινικής εξάπλωσης και στην πρόληψη του καρκίνου.

ABSTRACT

The effect of intermittent fasting on cancer prevention

S. CHRYSOSTOMOU,¹ K. GIANNAKOU²

¹Department of Life Sciences, School of Sciences, European University of Cyprus, Nicosia,

²Department of Health Sciences, School of Sciences, European University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

Archives of Hellenic Medicine 2021, 38(3):329–335

Cancer is one of the major health problems worldwide, with negative effects on the life expectancy and quality of life of patients. At the forefront of research is the prevention of cancer through diet. This review presents the effects of intermittent fasting on cancer prevention. The majority of studies reviewed concluded that intermittent fasting affects the course of tumors, by either slowing down the development of cancer, or diminishing the number of lesions and inflammation of the tissues, or reducing the risk of certain types of cancer. Intermittent fasting with calorie restriction appears to have an anti-cancer effect in animal experiments, but due to the limitations of the studies conducted to date, there is a need for well-designed, randomized clinical trials comparing dietary regimens. Such trials should examine the effect of intermittent fasting over longer periods of time, focusing on parallel forms of cancer and different patient populations.

Key words: Cancer, Intermittent fasting, Periodic fasting, Preclinical studies, Prevention

Βιβλιογραφία

- BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, SIEGEL RL, TORRE LA, JEMAL A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018, 68:394–424
- GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION; FITZMAURICE C, ALLEN C, BARBER RM, BARREGARD L, BHUTTA ZA ET AL. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017, 3:524–548
- SMITH BD, SMITH GL, HURRIA A, HORTOBAGYI GN, BUCHHOLZ TA. Future of cancer incidence in the United States: Burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009, 27:2758–2765
- MARIOTTO AB, YABROFF KR, SHAO Y, FEUER EJ, BROWN ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103:117–128
- FERLAY J, ERVIK M, LAM F, COLOMBET M, MERY L, PIÑEROS M ET AL. *Global cancer observatory: Cancer today*. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2018. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>
- BROWN KF, RUMGAY H, DUNLOP C, RYAN M, QUARTLY F, COX A ET AL. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer* 2018, 118:1130–1141
- ISLAMI F, SAUER AG, MILLER KD, SIEGEL RL, FEDEWA SA, JACOBS EJ ET AL. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin* 2018, 68:31–54
- PARKIN DM, BOYD L, WALKER L. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011, 105(Suppl 2):S77–S81
- ZHANG FF, CUDHEA F, SHAN Z, MICHAUD DS, IMAMURA F, EOM H ET AL. Preventable cancer burden associated with poor diet in the United States. *JNCI Cancer Spectr* 2019, 3:pkz034
- BLOT WJ, TARONE RE. Doll and Peto's quantitative estimates of cancer risks: Holding generally true for 35 years. *J Natl Cancer Inst* 2015, 107:djv044
- TAPSELL LC, NEALE EP, SATIJA A, HU FB. Foods, nutrients, and dietary patterns: Interconnections and implications for dietary guidelines. *Adv Nutr* 2016, 7:445–454
- YANG JJ, YU D, XIANG YB, BLOT W, WHITE E, ROBIEN K ET AL. Association of dietary fiber and yogurt consumption with lung cancer risk: A pooled analysis. *JAMA Oncol* 2020, 6:e194107
- CHEN S, CHEN Y, MA S, ZHENG R, ZHAO P, ZHANG L ET AL. Dietary fibre intake and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Oncotarget* 2016, 7:80980–80989
- ZHANG Z, XU G, MA M, YANG J, LIU X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2013, 145:113–120. e3
- PATTERSON RE, SEARS DD. Metabolic effects of intermittent fasting. *Annu Rev Nutr* 2017, 37:371–393
- ΜΠΡΙΝΙΑ Μ, ΣΠΙΝΟΣ Θ, ΣΠΙΝΟΥ Μ, ΜΗΤΣΟΠΟΥΛΟΥ Δ, ΚΟΛΙΑΚΗ Χ, ΚΑΤΣΙΛΑΜΠΡΟΣ Ν. Επιδράσεις της διαλείπουσας διαίτας στη μεταβολική, στην καρδιαγγειακή και στη γενικότερη υγεία. *Αρχ Έλλ Ιατρ* 2018, 35:57–73
- TINSLEY GM, LA BOUNTY PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev* 2015, 73:661–674
- PATTERSON RE, LAUGHLIN GA, LaCROIX AZ, HARTMAN SJ, NATARAJAN L, SENGER CM ET AL. Intermittent fasting and human metabolic health. *J Acad Nutr Diet* 2015, 115:1203–1212
- MATTSON MP. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. *Cell Metab* 2012, 16:706–722
- BRANDHORST S, LONGO VD. Fasting and caloric restriction in cancer prevention and treatment. *Recent Results Cancer Res* 2016:241–266
- MATTSON MP, LONGO VD, HARVIE M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev* 2017, 39:46–58
- LONGO VD, MATTSON MP. Fasting: Molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab* 2014, 19:181–192
- LONGO VD, PANDA S. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metab* 2016, 23:1048–1059
- HARVIE MN, HOWELL T. Could intermittent energy restriction and intermittent fasting reduce rates of cancer in obese, overweight, and normal-weight subjects? A summary of evidence. *Adv Nutr* 2016, 7:690–705
- BAADE PD, YOULDEN DR, KRNIACKI LJ. International epidemiology of prostate cancer: Geographical distribution and secular trends. *Mol Nutr Food Res* 2009, 53:171–184
- ROUS P. The influence of diet on transplanted and spontaneous mouse tumors. *J Exp Med* 1914, 20:433–451
- KRITCHEVSKY D, WELCH CB, KLURFELD DM. Response of mammary tumors to caloric restriction for different time periods during the promotion phase. *Nutr Cancer* 1989, 12:259–269
- MEHTA RS, HARRIS SR, GUNNETT CA, BUNCE OR, HARTLE DK. The effects of patterned calorie-restricted diets on mammary tumor incidence and plasma endothelin levels in DMBA-treated rats. *Carcinogenesis* 1993, 14:1693–1696
- TAGLIAFERRO AR, RONAN AM, MEEKER LD, THOMPSON HJ, SCOTT AL, SINHA D. Cyclic food restriction alters substrate utilization and abolishes protection from mammary carcinogenesis in female rats. *J Nutr* 1996, 126:1398–1405
- ZHU Z, JIANG W, MCGINLEY J, WOLFE P, THOMPSON HJ. Effects of dietary energy repletion and IGF-1 infusion on the inhibition of mammary carcinogenesis by dietary energy restriction. *Mol Carcinog* 2005, 42:170–176
- SAFDIE FM, DORFF T, QUINN D, FONTANA L, WEI M, LEE C ET AL. Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Ag-ing (Albany NY)* 2009, 1:988–1007
- BONORDEN MJL, ROGOZINA OP, KLUCZNY CM, GROSSMANN ME, GRANDE JP, LOKSHIN A ET AL. Cross-sectional analysis of intermittent versus chronic caloric restriction in the TRAMP mouse. *Prostate* 2009, 69:317–326
- DOGAN S, ROGOZINA OP, LOKSHIN AE, GRANDE JP, CLEARY MP. Effects of chronic vs intermittent caloric restriction on mammary

- tumor incidence and serum adiponectin and leptin levels in MMTV-TGF- α mice at different ages. *Oncol Lett* 2010, 1:167–176
34. BRANDHORST S, CHOI IY, WEI M, CHENG CW, SEDRAKYAN S, NAVARRETE G ET AL. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metab* 2015, 22:86–99
35. DESCAMPS O, RIONDEL J, DUCROS V, ROUSSEL AM. Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: Effect of alternate-day fasting. *Mech Ageing Dev* 2005, 126:1185–1191
36. ROGOZINA OP, BONORDEN MJL, GRANDE JP, CLEARY MP. Serum insulin-like growth factor-I and mammary tumor development in ad libitum-fed, chronic calorie-restricted, and intermittent calorie-restricted MMTV-TGF- α mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009, 2:712–719
37. BONORDEN MJL, ROGOZINA OP, KLUCZNY CM, GROSSMANN ME, GRAMBSCH PL, GRANDE JP ET AL. Intermittent calorie restriction delays prostate tumor detection and increases survival time in TRAMP mice. *Nutr Cancer* 2009, 61:265–275
38. MARTÍN-MONTALVO A, VILLALBA JM, NAVAS P, DE CABO R. NRF2, cancer and calorie restriction. *Oncogene* 2011, 30:505–520
39. SIMONE BA, CHAMP CE, ROSENBERG AL, BERGER AC, MONTIDA, DICKER AP ET AL. Selectively starving cancer cells through dietary manipulation: Methods and clinical implications. *Future Oncol* 2013, 9:959–976
40. ANTON SD, MOEHL K, DONAHO W, MAROSI K, LEE SA, MAINOUS AG 3rd ET AL. Flipping the metabolic switch: Understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity (Silver Spring)* 2018, 26:254–268
41. CAHILL GF Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr* 2006, 26:1–22
- Corresponding author:*
- K. Giannakou, European University of Cyprus, 6 Diogenes street, Engomi 2404, PO Box 22006, 1516 Nicosia, Cyprus
e-mail: K.Giannakou@euc.ac.cy
-