

Fasting in mood disorders and its potential therapeutic aspects - narrative review

Post w zaburzeniach nastroju: potencjalne aspekty terapeutyczne - przegląd narracyjny

Izabela Halczuk¹ BDEF, <https://orcid.org/0000-0003-3003-8790>,

Katarzyna Nowak¹ BDEF, <https://orcid.org/0000-0002-8289-1681>,

Sylvia Chiriboga¹ BDEF, <https://orcid.org/0000-0002-2882-0604>,

Joanna Rog² ADF, <https://orcid.org/0000-0003-4057-9507>

¹Student Research Group at the I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin

²I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin

Abstract

Introduction: Fasting is defined as a period of voluntary abstinence from eating food for religious, therapeutic or political reasons, which is associated with a reduction in the supply of sources (kilocalories) to the body. There are different types of fasting, including short, long or intermittent fasting. It has been shown that the use of different types of fasting can influence the occurrence of mood disorders. The aim of this review was to search for the relationship between the use of fasting and mood disorders and its potential use as a therapeutic method.

Material and method: The available literature was reviewed by searching the PubMed and Google Scholar databases using the following keywords: fasting, intermittent fasting, mood disorders, depression, Ramadan, for studies listed from database inception to November 2021.

Results: A review of the collected scientific articles indicates that the dietary restrictions, including both daily restriction of caloric consumption and the use of intermittent fasting (IF), has potentially numerous health benefits in the co-treatment of mental diseases. However, due to conflicting results, further clinical trials in mentally ill people should be conducted. It is worth remembering that among patients with mental illnesses there are somatically ill. IF in these people may require additional nutritional modifications or discontinuation of therapy.

Conclusions: Dietary restriction and fasting are promising methods in co-therapy of mood disorders treatment. However, implementing therapy needs earlier individual evaluation of their benefits and risk, the same as patient's feasibility of implementing this type of intervention.

Keywords: fasting, mood disorders, depression, Ramadan, nutritional psychiatry

Streszczenie

Wstęp: Post definiowany jest jako okres dobrowolnej abstynencji od spożywania pokarmów, ze względów religijnych, terapeutycznych, czy politycznych, co wiąże się z ograniczeniem dostarczania organizmowi źródła energii (kilokalorii). Wyróżniamy różne rodzaje postu, w tym: post krótkotrwały, długotrwały lub przerywany. Wykazano, iż stosowanie różnych rodzajów postu może mieć wpływ na występowanie zaburzeń nastroju. Celem niniejszego przeglądu była ocena zależności pomiędzy stosowaniem postu a zaburzeniami nastroju i potencjalnym zastosowaniem go jako metody wspomagającej terapię.

Materiał i metoda: Dokonano przeglądu dostępnej literatury przeszukując bazy PubMed oraz Google Scholar przy użyciu następujących słów-kluczy: post, post przerywany, zaburzenia nastroju, depresja, Ramadan dla prac opublikowanych od założenia bazy do listopada 2021 roku.

Wyniki: Przegląd zgromadzonych artykułów naukowych wskazuje, że zastosowanie restrykcji żywieniowych, w tym zarówno codzienne ograniczanie spożycia kalorii jak i stosowanie postu przerywanego, niesie za sobą potencjalnie liczne korzyści zdrowotne w terapii chorób psychicznych. Jednakże, z powodu pojawiających się sprzecznych wyników należałoby

przeprowadzić dalsze badania kliniczne z udziałem osób chorych psychicznie. Warto pamiętać, że pośród pacjentów z chorobami psychicznymi są osoby chore somatycznie. Post przerywany u tych osób może wymagać dodatkowych modyfikacji żywieniowych, bądź zaniechania terapii.

Wnioski: Restrykcje dietetyczne i post są obiecującymi metodami współterapii zaburzeń nastroju. Wdrożenie terapii wymaga wcześniejszej indywidualnej oceny korzyści i ryzyka, podobnie jak możliwości realizacji tego typu interwencji przez pacjenta.

Słowa kluczowe: post, zaburzenia nastroju, depresja, Ramadan, nutripyschiatria

Introduction

Voluntary fasting has been used since ancient times. Already in ancient Greece, food was refused as a remedy against the entry of demonic forces, the possible source of which was food. Fasting has also been used to experience God in visions and dreams, and to this day as a form of penance [1]. Since the times of Hippocrates, patients have been advised to abstain from eating and drinking therapeutically after observing that a lack of appetite often accompanies infections [2]. Such treatment in the 5th century BC was the first documented and effective form of epilepsy treatment [3]. Scientific research suggests that fasting may be of therapeutic importance in diseases such as rheumatoid arthritis, hypertension, metabolic syndrome, epilepsy, multiple sclerosis and cancer [4–7]. Some studies indicate that controlled energy deficits may be an important factor in supporting the treatment of mental disorders, including mood disorders [2,8]. The restriction of food supply affects the biochemical processes of the organism, the abnormalities of which are observed in patients with depression [9, 10]. More and more researchers emphasize that diet is an important factor for mental well-being and can support basic therapy and strengthen its effect [11]. Fasting is defined as a period of voluntary abstinence from food (sometimes drinking) or when a person refuses to eat certain types of food and drink for religious, therapeutic or political reasons. It may last a short, long or intermittent period [12]. There are many variants of intermittent fasting (IF), the basic assumption of which is regular, alternating fasting and unlimited food consumption (an example is the diet during Ramadan) [13]. Fasting leads to reducing the amount of energy supplied (kilocalories) [14, 15]. Fasting leads to reducing the amount of energy supplied (kilocalories) [14, 15]. If abstinence from food is chronic and large energy deficit and quality limitations have been occurring, it causes a slowdown in metabolism, numerous somatic changes, loss of reproductive health and death [16, 17]. Although more and more research has concluded about the potential effect of fasting on health and disease, most of them concern somatic conditions. The aim of this review is to analyze the literature on the potential importance of fasting in mood disorders.

Material and method

The available literature was reviewed by searching the PubMed and Google Scholar databases using the following keywords: fasting, intermittent fasting, mood disorders, depression, Ramadan, from database inception to November 2021.

The influence of dietary restrictions on the brain and neurobiological factors

Dietary restrictions have been used for decades as a method of delaying aging and as a remedy for diseases related to aging cell degeneration [1, 2]. The health benefits are related to, among others: IF, reduced protein consumption or reduced daily food consumption. These interventions also have other health benefits, such as reducing the risk of obesity and increasing cell sensitivity to insulin. Model studies confirm the beneficial effects of nutritional modifications in delaying age-related processes, lower frequency of the development of aging-related diseases, and reduction of neurodegeneration. However, there are still no studies performed with humans [18,19]. In a study by Lee et al. [20,21], IF increased adult neurogenesis in the brains of rats and mice. One of the first studies documenting the neuroprotective effect of fasting showed that it alleviates the age-related degeneration of the ganglion neurons [22]. The ability of dietary restrictions to exert such effects on the nervous system suggests that they counteract the basic processes of aging at the molecular and cellular level [23]. The consequences of cell aging include increased oxidative damage to proteins, lipids and nucleic acids, and the dysregulation of numerous biochemical pathways [19]. Research has identified a cascade of biochemical changes that ultimately degrade neurons leading to neurodegenerative disorders. The major changes include increased oxidative stress, disturbance of cellular calcium homeostasis and energy metabolism. The effect of dietary restrictions on increasing the resistance of neurons to apoptosis (cell death) suggests that they modify certain stages of the neurons degenerative processes. Guo et al., provided that rodent neurons maintained under food restriction showed an improvement in mitochondrial function and a reduced level of oxidative stress [24]. Fasting may exert

neuroprotective effects by inducing the expression of proteins related to promote cell survival [23]. Several studies have shown that experimentally induced obesity or diabetes in rodents fed an excessively high fat diet (HFD) for a long time [25-27] is associated with the occurrence of depressive or anxiety disorders. After dietary changes in obese mice, key components of the intestinal microbiota are restored [28], and the use of IF stimulates the beneficial browning process of white adipose tissue and improves metabolic homeostasis [29]. IF initiates adaptive processes of the central nervous system (CNS), including increased expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a neuroprotective factor associated with an increase in synaptic plasticity and cognitive functions [30,31]. Both IF and a reduction in the supply energy value of the diet alleviate cognitive deficits in an animal model of Alzheimer's disease (AD), but without changes in the accumulation of amyloid- β peptide [32]. AD is more common in patients with type 2 diabetes [33], which opens up an interesting area of research. Modulation of BDNF expression may also play a role in AD as this neurotrophin has been shown to prevent dysfunction of neurons in the entorhinal cortex. This effect is related to the stimulation of the TrkB receptor (BDNF), which mediates the inhibition of the phosphorylation of the p38 mitogen-activated protein kinases (MAP) - factor responsible for synaptic dysfunction [34]. The PI3-Akt kinase pathway, MAP kinases and the NF- κ B transcription factor seem to be important mediators of the beneficial effects of energy restriction on the nervous system [23]. Other potential mechanisms explaining the protective effects of fasting relate to the modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Moderate stress that occurs during food restriction activates the HPA axis and leads to an increase in the expression of heat shock proteins and a decrease in the expression of glucocorticoid receptors in the hippocampus and cortex, which enhances neuroprotective effects [35]. Mattson et al. concluded that a large part of the beneficial effects of fasting on the brain is associated with the cellular stress response, as a result of which the level of chaperone proteins and neurotrophic factors increases. It can be triggered by mild metabolic stress caused by a caloric deficit or psychological stress resulting from the feeling of hunger [23]. By stimulating the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) signaling pathway, restriction of food supply induces the expression of genes encoding proteins related to cell survival and adaptive plasticity [36]. IF can reduce the number of cells damaged by oxygen free radicals, improve cellular bioenergy and reduce systemic inflammation by lowering the level of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL) -1 β , and IL-6 [37]. Inflammatory process and low-grade inflammation are

a confirmed independent factor in the development of depression [38]. Another important health-enhancing factor that appears during fasting is the reduction in mammalian target of rapamycin kinase (mTOR) activity, which promotes protein synthesis and cell growth, and modulates the autophagy process - a degenerative process involving autophagosomes, which eliminates damaged organelle fragments and protein aggregates [39,40]. Autophagy, on the other hand, is regulated by the action of antidepressants, as shown in the 2018 study by Gulbins et al. [41]. The factors increasing the process of autophagy have an effect similar to that of antidepressants [42], while a 2020 study showed that substitution of the mTOR inhibitor - rapamycin in depressed patients may increase the effect of ketamine in their therapy [43]. Reducing the energy value of the diet significantly increases the level of brain neurotransmitters in specific areas of the brain: noradrenaline (NA) in the striatum, thalamus, cerebellum and hypothalamus, dopamine (DA) in the striatum, and modifies the level of 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) in the striatum, hypothalamus, pons and hippocampus [44] and GABA synthesis [45]. Deregulation of the number of each of these transmitters has been described in the literature as one of the causes of depressive disorders [46-49].

The importance of fasting in mood disorders - results from clinical trials

Up to date, few randomized clinical trials have been conducted to examine the effects of a caloric restriction (CR) diet on mental health. In 2016, the CALERIE 2 clinical trial (comprehensive assessment of the long-term effects of reducing energy consumption in phase 2) was carried out at 3 academic research institutions on healthy adults without obesity. The participants received a diet with 25% calorie restriction or a diet ad libitum (control group) for 2 years [50]. People in the group with the CR diet had more significant weight loss and improvement in the quality of life - an increased mood and sex drive, decreased tension and better quality of sleep compared to the control group. No negative impact on health was observed. A randomized study was also conducted to assess the effect of different types of CR diets on weight, mood and sleep quality in 36 individuals with multiple sclerosis (MS) [51]. It is a neurological disease which, in its clinical picture, may also be characterized by symptoms related to mood disorders. Patients were randomly assigned to receive 1 of 3 diets for 8 weeks: 22% daily reduction in energy requirements for 7 days a week, 75% reduction in energy requirements 2 days a week or a stable diet - without reduction in energy requirements for 7 days of the week (control group). The daily CR diet was associated with slightly more weight loss than the 2 days a week CR diet. The study showed

that the use of any of the CR diets turned out to be a safe way to lose weight in people with MS and was associated with a significant improvement in emotional well-being compared to the control group. Moreover, the case of a 36-year-old female patient with gestational diabetes (GDM) suggests the role of the CR diet in alleviating mood symptoms [52]. Mood disorders (e.g., depression, stress, and anxiety) are common among women with gestational diabetes mellitus (GDM), which worsens the prognosis and complicates treatment. In the case mentioned above the use of an intervention such as IF resulted in a significant decrease of stress levels as well as a reduction in body weight, plasma glucose levels and an increase in insulin sensitivity. Positive changes induced by diet may help correct the abnormalities in the development of the fetus that is associated with hyperglycemia. The favorable effect on maternal mood can be attributed to reduction of inflammatory markers following these interventions. However, more research is required to evaluate the cost-effectiveness of IF as a treatment for GDM and mood disorders in pregnancy. The results of the above study are consistent with the outcomes of a clinical trial conducted in 2018 with the participation of healthy people using IF for 6 months, which improved their mood measured by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and quality of life [53]. It was also decided to compare the 8-week use of IF and CR diet and their effects on eating behaviour, mood, quality of sleep and life, and cognition in overweight and obese women. The IF group fasted 24 hours on 3 consecutive days a week, and the CR diet group received 70% of the energy requirements. After the intervention, there were no differences between the groups in changes of eating behavior, mood, sleep quality and quality of life. However, more significant weight loss in the IF group was noted. IF can therefore be a viable alternative to the CR diet for weight reduction, in the short term, without adversely affecting nutritional behavior, mood, quality of sleep and life, and cognition in overweight or obese individuals [54]. In the study involving aging men, participants were divided into a control group who was to maintain their current eating style and a group of people who followed a calorie-restricted diet using intermittent fasting for a period of 3 months. In the DR group a significant reduction in tension, anger and total mood disturbance was observed, as well as increased vigour compared to the control group [55]. On the other hand, different results are presented in a prospective study involving 20 patients with chronic kidney disease (CKD) who followed Ramadan fasting throughout the lunar month from sunrise to sunset [56]. After the nutritional intervention, fatigue and the severity of depression symptoms increased significantly, which was related to the deterioration of cognitive functions.

Similarly, the negative effect of energy restrictions is emphasized by observational studies in patients with bipolar disorder [57] and in patients with schizophrenia [58], where the risk of relapse or worsening of the disease symptoms increased during the use of Ramadan fasting. Earlier studies showed no effects of Ramadan on mood and fatigue in healthy young people [59], which is inconsistent with the results of the 2020 study, where both fatigue and sleepiness improved after its use [60]. The IF diet in the group of nurses increased the symptoms of fatigue in one study [61], while in another observation covering the same professional group, the levels of stress and depression were significantly reduced [62]. Short IF implementation can be a safe dietary modification for patients suffering from Major Depressive Disorder (MDD), which is confirmed by a study conducted on a group of men diagnosed with MDD. The use of fasting Ramadan did not exacerbate depressive symptoms and was associated with a significant loss of body weight and fat tissue [63].

Potential risk resulting from dietary restrictions

A significant problem with the application of energy restrictions in psychiatric disorders, including affective disorders, are the health effects caused by long-term reduction of nutrients intake. In the scientific community, some types of fasting are believed to be less harmful than others [64]. Examples of nutritional modifications considered to be potentially useful in supporting the treatment of affective disorders are the ketogenic [65,66], Mediterranean [67] and fasting Ramadan [68] diets. All of them require further clinical trials due to conflicting results [69–71]. IF in the treatment of affective disorders is measured as safe, as long as it is not practiced excessively often or for too many days in a row. However, the acceptable duration of following the diet has not been determined. It should be taken into account that this type of fasting is associated with a reduction in the amount of energy (kilocalories) supplied in the diet. The consequence of this is usually minimal side effects such as: fainting, headache, weakness, dehydration or a feeling of strong hunger. Incorrectly conducted IF may lead to excessive weight loss, malnutrition, weakened immune system and organ damage [72]. It was proved in a study on rats that the chronic use of IF leads to a decrease in the functional reserve of the heart, myocardial fibrosis, an increase in the diameter of the left atrium and an abnormal relaxation of the heart muscle. The observed changes force to use this form of therapy (in humans) with caution [73]. In addition, any type of dietary restriction can contribute to the development of anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa, and binge eating disorder [74,75]. There is a risk of developing bulimia or binge eating because of the demands of fasting. It has been shown

that energy deficits and pre-defined restrictive hours of eating food carry the risk of triggering uncontrolled seizures and possible compensation (impulsive people are particularly vulnerable) [76]. Fasting is associated with a feeling of hunger and cleansing, which may initially lower the fear of increasing weight gain in people with AN. Anorexia nervosa is a chronic and severe disease that causes serious somatic changes in most body systems. However, there are no studies to determine if the Body Mass Index (BMI) value is associated with a specific body dysfunction [77]. Malnutrition is the cause of numerous endocrine disorders resulting from altered regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA). As a result of the first abnormality, there is a reduction in the pulsatile secretion of gonadoliberein by the hypothalamus, which results in a decreased level of tropic hormones - follicle stimulating hormone and luteinizing hormone. As a consequence, it leads to amenorrhea, infertility, and a decrease in bone mineral density. Resumption of menstruation usually occurs when you regain weight when your periods have stopped. The second dysfunction consists in changes of thyroid homeostasis: lowering the level of the triiodothyronine (T3) hormone with the normal concentration of thyroxine (T4) and thyroid-stimulating hormone (TSH). It is probably an adaptive mechanism aimed at saving the daily energy expenditure. HPA axis disturbance leads to an increased amount of cortisol in the blood serum which causes muscle atrophy [16]. One of the causes of sudden death in patients with AN are cardiovascular complications. Severe underweight leads to bradycardia, decreased heart muscle mass, mitral valve prolapse, pericardial effusion, QT prolongation, and even polymorphic tachycardia or ventricular fibrillation, which can be fatal [78]. Possible effects of chronic malnutrition are also anemia, leukopenia and

thrombocytopenia [79]. Moreover, AN is associated with deteriorated concentration, memory and reversible (after achieving the correct bodyweight) atrophy of the brain [77,80]. An extremely restrictive and prolonged fast becomes a fasting and is recognized as having the most severe consequences [81]. Among the mentally ill there are those who have comorbidities (for example diabetes). The influence of dietary restrictions among this group of patients require special supervision and further studies [82]. An extremely restrictive and prolonged fast becomes a fasting and is recognized as having the most severe consequences. The initial adverse symptoms of fasting are induced by a drop in blood glucose levels. One of the problems that can arise with intermittent fasting is the culturally rooted tradition of a three-meal diet. Changing this nutritional pattern creates many problems due to the presence of large amounts of food in rich countries, the feeling of community during the celebration of shared meals [83– 85]. Fasting is rarely considered a form of therapy by patients and physicians, so there has been insufficient knowledge of such therapeutic intervention among physicians and other medical staff. For this reason, nutritional treatment should be administered by a specialized team consisting of a doctor, nutritionist and nurse. Staff should be required to provide adequate care over patients and counseling in case of questions [85].

Conclusion

The clinical trials have shown that applying dietary restrictions, including both daily restriction of caloric consumption and the IF, can potentially bring numerous health benefits. In conducted studies, these modifications resulted in weight loss, improved mood and vigour, increased sex drive, decrease in tension and an improvement in the quality of sleep (Fig. 1.) [50, 51,

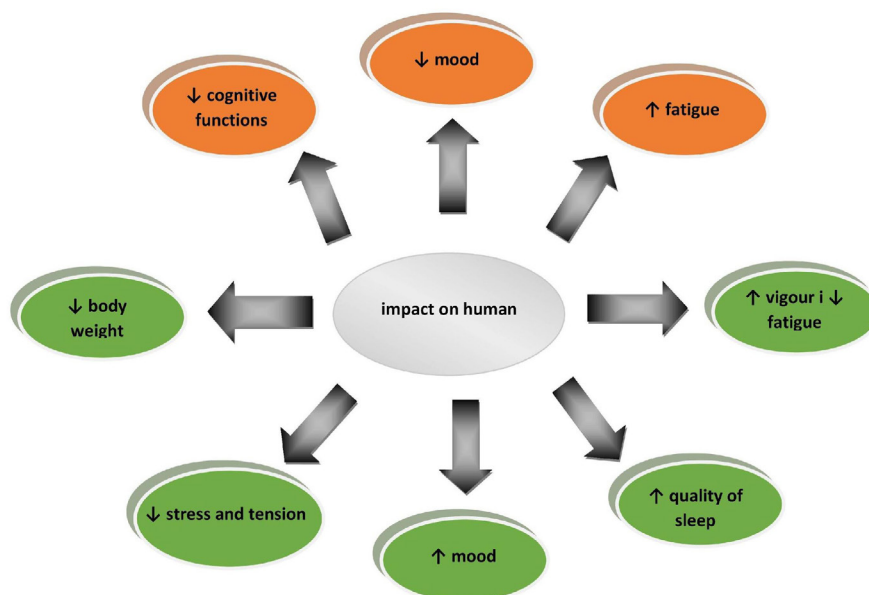


Fig. 1. The impact of DR and IF on mental health and well-being based on the results of clinical trials.

55, 59]. Also, in women with GDM, positive effects of DR were observed, such as improved mood, lowering plasma glucose levels and increased insulin sensitivity, which may help to correct abnormalities in the development of the fetus that are associated with hyperglycemia [52].

of symptoms in patients with bipolar disorder [57] or schizophrenia symptoms [58]. Based on the performed review, it can be concluded that the followed nutritional interventions seem to be a potentially beneficial and safe additional therapy in supporting the treatment of

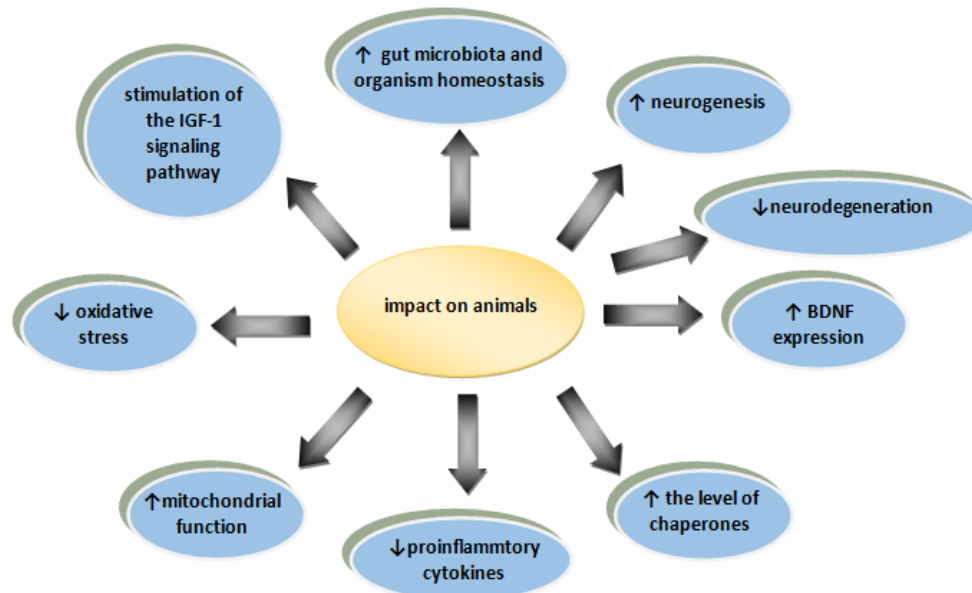


Fig. 2. The impact of DR and IF on cells and tissues based on an animal model.

Moreover, modeling studies confirm the beneficial effect of nutritional interventions on delaying age-related processes, lowering frequency of the development of diseases related to the aging of the organism and reduction of neurodegeneration (Fig. 2.) [18, 19]. IF can reduce the number of cells damaged by oxygen free radicals, improve cellular bioenergy, and reduce systemic inflammation [38]. It should be mentioned that there are studies that emphasize the harmful effects of DR, including an increase in fatigue, the lowering mood with a simultaneous deterioration of cognitive functions [56], as well as an increased risk of recurrence or worsening

mood disorders [2,8]. Inconsistent results and a small number of conducted clinical trials confirm that more studies are needed to fully recognize the validity of the implementation of fasting into clinical practice as a therapeutic form [69–71]. The small amount of work on the side effects of fasting suggests that more research is needed to reach the point where the benefits of fasting will optimally outweigh any potential harm to health. It should be emphasized that among the patients with mental illnesses, somatic diseases often coexist [86]. IF in these group of patients may require additional nutritional modifications or discontinuation of therapy.

Wstęp

Dobrowolny post jest stosowany od zamierzchłych czasów. Już w starożytnej Grecji redukowano spożycie pokarmów i traktowano je jako ochronę przed wkroczeniem sił demonicznych, których możliwym źródłem było jedzenie. Post był również używany w celu doświadczenia Boga w wizjach i snach, a także do dnia dzisiejszego jako forma pokuty [1]. Od czasów Hipokratesa zalecano pacjentom terapeutyczną abstynencję od jedzenia i picia, po uprzedniej obserwacji, że infekcjom często towarzyszy brak apetytu [2]. Taka kuracja w V wieku przed naszą erą była pierwszą udokumentowaną i

skuteczną formą leczenia padaczki [3]. Badania naukowe sugerują, że post może mieć znaczenie terapeutyczne w schorzeniach takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, nadciśnienie tętnicze krwi, zespół metaboliczny, epilepsja, stwardnienie rozsiane i nowotwory [4–7]. Niektóre badania, wskazują, że kontrolowane deficyty energetyczne mogą być czynnikiem istotnym we wspomaganie leczenia zaburzeń psychicznych, tym zaburzeń nastroju [2,8]. Ograniczenie podaży pokarmu wpływa na procesy biochemiczne organizmu, których nieprawidłowości obserwuje się u pacjentów z depresją [9,10]. Coraz więcej badaczy podkreśla, że dieta jest

czynnikiem istotnym dla dobrostanu psychicznego i może być elementem wspomagającym terapię podstawową i wzmacniającą jej działanie [11]. Post definiuje się jako okres dobrowolnej abstinencji od pokarmu (niekiedy także płynów) lub jako modyfikację żywienia, podczas której człowiek odmawia sobie spożywania pewnych rodzajów pożywienia i napojów ze względów religijnych, zdrowotnych czy też politycznych. Redukcja spożywanego pokarmu może trwać krótko, długo lub może mieć charakter przerywany [12]. W literaturze wyróżnia się wiele wariantów postu przerywanego (ang. Intermittent Fasting, IF), którego podstawowym założeniem jest regularne, naprzemienne poszczenie oraz konsumowanie pokarmów bez ograniczeń (przykładem jest post religijny w okresie Ramadanu) [13]. Poszczenie związane jest z ograniczeniem ilości dostarczanej energii (kilookalorii) [14,15]. Jeżeli abstinencja od pokarmu jest przewlekła i prowadzi do dużego deficytu energetycznego oraz ograniczeń jakościowych, to jest przyczyną spowolnienia metabolizmu, licznych zmian somatycznych, utraty zdrowia reprodukcyjnego oraz śmierci [16,17]. Pomimo iż coraz więcej badań wskazuje na potencjalny korzystny wpływ postu na stan zdrowia, większość z nich dotyczy chorób somatycznych. Celem niniejszego przeglądu jest analiza literatury dotyczącej potencjalnego znaczenia postu w zaburzeniach nastroju.

Wpływ restrykcji żywieniowych na mózg i czynniki neurobiologiczne

Restrykcje dietetyczne są stosowane od dziesięcioleci jako metoda opóźniania procesu starzenia oraz remedium na choroby związane ze starzeniową degeneracją komórek [1, 2]. Z korzyściami zdrowotnymi związany jest m.in.: post przerywany, zmniejszenie spożycia białka lub zmniejszenie dziennego spożycia pokarmu. Te interwencje mają też inne korzyści zdrowotne, takie jak zmniejszenie ryzyka otyłości oraz zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę. Badania modelowe potwierdzają korzystny wpływ interwencji żywieniowych na opóźnienie procesów związanych z wiekiem, mniejszą częstotliwość rozwoju chorób związanych ze starzeniem się organizmu oraz ograniczenie procesu neurodegeneracji. Nadal brakuje jednak badań przeprowadzonych z udziałem ludzi [18,19].

W badaniach Lee i wsp. [20,21] post przerywany zwiększał neurogenezę wieku dorosłego w mózgach szczurów i myszy. Jedno z pierwszych badań dokumentujących działanie neuroprotektoryjne postu wykazało, że łągodzi on związaną z wiekiem degenerację neuronów zwojowych [22]. Zdolność restrykcji żywieniowych do wywierania takich efektów na układ nerwowy sugeruje, że przeciwdziałają one podstawowym procesom starzenia się na poziomie molekularnym i

komórkowym [23]. Konsekwencje starzenia się komórek obejmują zwiększone uszkodzenia oksydacyjne białek, lipidów i kwasów nukleinowych oraz rozregulowanie licznych szlaków biochemicznych [19]. Badania zaburzeń neurodegeneracyjnych zidentyfikowały wspólną kaskadę zmian biochemicznych, które ostatecznie degradują neurony. Główne zmiany obejmują nasilenie stresu oksydacyjnego, zaburzenia komórkowej homeostazy wapnia i metabolizmu energetycznego. Wpływ restrykcji żywieniowych na zwiększenie odporności neuronów na apoptozę (śmierć komórki) sugeruje, że modyfikują one pewne etapy procesu zwyrodnieniowego neuronów. W badaniu Guo i wsp. neurony gryzoni utrzymywanych w restrykcji żywieniowej wykazywały poprawę funkcji mitochondriów i mniejsze nasilenie stresu oksydacyjnego [24]. Post może wywierać działanie neuroprotektoryjne poprzez indukcję ekspresji białek promujących przeżycie komórek [23]. Na podstawie badań wykazano, że eksperymentalnie indukowana otyłość lub cukrzyca u gryzoni karmionych przez dłuższy czas nadmiernie wysokotłuszczową dietą (ang. High fat diet; HFD) [25–27] jest związana z występowaniem zaburzeń depresyjnych i lękowych. Po zastosowaniu diety u otyłych myszy, przywracane są kluczowe składniki mikrobioty jelitowej [28], a zastosowanie postu przerywanego stymuluje korzystny proces brązowienia białej tkanki tłuszczowej i poprawia homeostazę organizmu [29].

Post przerywany inicjuje adaptacyjne procesy centralnego układu nerwowego (CUN), w tym zwiększenie ekspresji neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. Brain-derived neurotrophic factor, BDNF), czynnika neuroprotektoryjnego, powiązanego ze wzrostem plastyczności synaptycznej i funkcji poznawczych [30,31]. Zarówno post przerywany, jak i zmniejszenie wartości energetycznej diety łągodzą deficyty poznawcze w modelu zwierzęcym choroby Alzheimera (ang. Alzheimer Disease, AD), jednak bez zmian w akumulacji peptydu amyloidu- β [32]. AD częściej występuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 [33], co może w przyszłości być interesującym kierunkiem badań. Zmiany w ekspresji BDNF mogą również mieć znaczenie w AD, ponieważ wykazano, że neurotrofina ta może zmniejszać ryzyko zaburzeń funkcjonowania neuronów w korze śródwęchowej. Efekt ten jest związany z pobudzeniem receptora kinazy tropomiozyny B (dla BDNF), który pośredniczy w hamowaniu fosforylacji kinaz aktywowanych mitogenami p38 (ang. mitogen-activated protein kinases, MAP), powodującej dysfunkcję synaptyczną [34]. Szlak kinazy PI3-Akt, i czynnik transkrypcyjny NF- κ B wydają się być ważnymi mediatorami korzystnych skutków restrykcji energetycznych na układ nerwowy [23].

Inne potencjalne mechanizmy, tłumaczące

protekcjne efekty postu dotyczą modulacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA). Umiarkowany stres, który występuje podczas ograniczenia dostępu do żywności aktywuje oś HPA i prowadzi do zwiększenia ekspresji białek szoku cieplnego oraz zmniejszenia ekspresji receptorów glikokortykosteroidowych w hipokampie i korze mózgowej, co wzmacnia działanie neuroprotekcjne [35]. Mattson i wsp. stwierdzili, że duża część korzystnego wpływu postu na mózg związana jest z komórkową odpowiedzią na stres, w wyniku której poziom białek opiekuńczych oraz czynników neurotroficznych zwiększa się. Efekt ten może być wywołany przez łagodny stres metaboliczny spowodowany deficytem kalorycznym lub psychologiczny stres wynikający z uczucia głodu [23]. Poprzez pobudzenie szlaku sygnałowego insulinopodobnego czynnika wzrostu-1, ograniczenie podaży żywności indukuje ekspresję genów kodujących białka związane z przeżywalnością komórek oraz plastycznością adaptacyjną [36].

Post przerywany może redukować liczbę komórek uszkodzonych przez wolne rodniki tlenowe, poprawiać bioenergetykę komórkową oraz zmniejszać ogólnoustrojowy stan zapalny poprzez obniżenie poziomu cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworu- α , interleukina (ang. Interleukin, IL) -1 β i IL-6 [37]. Stan zapalny o niskim nasileniu i procesy zapalne są potwierdzonym niezależnymi czynnikami rozwoju depresji [38].

Innym ważnym mechanizmem mogącym wyjaśnić korzystny wpływ restrykcji na zdrowie, jest redukcja aktywności kinazy mTOR (tzw. ssaczego celu rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin kinase, mTOR), promująca syntezę białek oraz wzrost komórek. Powoduje to także modulację procesu autofagii - degeneracyjnego procesu zachodzącego z udziałem autofagosomów, który prowadzi do eliminacji uszkodzonych fragmentów organelli oraz agregatów białkowych [39,40]. Gulbinsa i wsp. dowiedli, że leki przeciwdepresyjne wykazują zdolność regulacji procesu autofagii [41], a badania na modelu zwierzęcym wykazały, że czynniki zwiększające proces autofagii mają działanie podobne do leków przeciwdepresyjnych [42]. W 2020 r. wykazało, że substytucja inhibitora mTOR - rapamycyny u pacjentów z depresją, może zwiększyć terapeutyczne działanie ketaminy w stosowanej u nich terapii [43].

Zmniejszenie wartości energetycznej diety moduluje stężenia neuroprzekaźników mózgowych w specyficznych obszarach mózgu: noradrenaliny (NA) w prążkowie, wzgórzu, mózdzku i podwzgórzu, dopaminy (DA) w prążkowie, a także serotoniny (5-HT) w prążkowie, podwzgórzu, moście i hipokampie [44] oraz syntezę GABA [45]. Zaburzenie homeostazy każdego z tych

neurotransmitterów wpisuje się w patogenezę depresji [46-49].

Znaczenie ograniczenia podaży kalorii w zaburzeniach nastroju - wyniki badań klinicznych

Do tej pory przeprowadzono niewiele randomizowanych badań klinicznych dotyczących wpływu diety o ograniczonej wartości energetycznej (ang. caloric restriction, CR) na stan psychiczny. W 2016 roku opublikowano wyniki badania CALERIE 2 przeprowadzonego w 3 akademickich instytucjach badawczych. W interwencji wzięli udział zdrowi dorośli ochotnicy bez otyłości, otrzymujący dietę o ograniczonej wartości energetycznej (o 25%) lub dietę ad libitum (grupa kontrolna) przez 2 lata [50]. Osoby z grupy z dietą CR miały większą utratę masy ciała, której towarzyszyła znamienna poprawa jakości życia - nastroju i popędu seksualnego, zmniejszenie napięcia wewnętrznego i lepsza jakość snu w porównaniu z grupą kontrolną. Zastosowana interwencja nie wiązała się z negatywnymi skutkami zdrowotnymi.

Inne randomizowane badanie oceniło wpływ różnych rodzajów diet CR na masę ciała, nastrój i jakość snu u 36 osób ze stwardnieniem rozsianym (ang. Multiple Sclerosis, SM) [51]. Jest to schorzenie neurologiczne, które w swoim obrazie klinicznym może charakteryzować się również objawami związanymi z zaburzeniami nastroju. Pacjentom losowo zalecono stosowanie 1 z 3 protokołów dietetycznych przez okres 8 tygodni: 22% dzienna redukcja zapotrzebowania na energię przez 7 dni w tygodniu, 75% redukcja zapotrzebowania na energię przez 2 dni w tygodniu lub dieta stabilna - bez redukcji zapotrzebowania na energię przez 7 dni w tygodniu (grupa kontrolna). Zastosowanie codziennej diety CR wiązało się z nieznacznie większą utratą masy ciała niż w przypadku diety CR przez 2 dni w tygodniu. Z przeprowadzonego badania wynika, że zastosowanie którejkolwiek z diet CR okazało się być bezpiecznym sposobem na zmniejszenie masy ciała u osób z SM i wiązało się ze znaczną poprawą samopoczucia emocjonalnego w porównaniu z grupą kontrolną.

Ponadto, interesujący okazał się również przypadek 36-letniej pacjentki z cukrzycą ciążową (ang. Gestational Diabetes Mellitus, GDM) [52]. Zaburzenia nastroju (np. depresja, stres i lęk) są powszechne wśród kobiet z GDM, co pogarsza rokowanie pacjentek i utrudnia leczenie. We wspomnianym powyżej przypadku zastosowanie IF spowodowało znaczny spadek poziomu stresu, a także zmniejszenie masy ciała, stężenia glukozy w osoczu oraz wzrost wrażliwości komórek na insulinę. Korzystne zmiany mogą pomóc skorygować nieprawidłowości rozwoju płodu, które są związane z hiperglikemią. Pozytywny wpływ interwencji żywieniowej na nastrój

matki może być spowodowany redukcją markerów stanu zapalnego. Jednakże, potrzebne są dalsze badania, aby ocenić korzyści IF jako leczenia dietetycznego GDM i zaburzeń nastroju w ciąży. W przeprowadzonym w 2018 r. badaniu klinicznym z udziałem osób zdrowych, 6-miesięczne stosowanie IF wpływało na poprawę nastroju mierzonego oraz jakości życia [53]. Postanowiono także porównać stosowanie IF oraz diety CR przez okres 8 tygodni i ocenić ich wpływ na zachowania żywieniowe, nastrój, jakość snu i życia oraz funkcje poznawcze u kobiet z nadwagą i otyłością. Grupa stosująca IF pościła przez 24 godziny przez 3 kolejne dni w tygodniu, a grupa stosująca dietę CR otrzymywała 70% obliczonego zapotrzebowania energetycznego. Po interwencji, badane grupy nie różniły się zachowaniami żywieniowymi, nastrojem, jakością snu i życia. Większą redukcję masy ciała odnotowano w grupie stosującej IF. Post przerywany może być zatem obiecującą alternatywą dla diety CR, w krótkim okresie, bez negatywnego wpływu na stan somatyczny i psychiczny [54]. W badaniu z udziałem starszych się mężczyzn uczestnicy mieli przestrzegać diety o ograniczonej wartości energetycznej z zastosowaniem postu przerywanego przez okres 3 miesięcy. W grupie osób poddanych restrykcjom żywieniowym zaobserwowano znaczące zmniejszenie napięcia, złości i zmniejszenie nasilenia zaburzeń nastroju oraz wzrost wigoru w porównaniu z grupą kontrolną [55].

Odmienne wyniki otrzymano w prospektywnym badaniu przeprowadzonym z udziałem 20 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), którzy zachowywali post Ramadan przez cały miesiąc księżycowy od świtu do zachodu słońca [56]. Po zastosowaniu interwencji żywieniowej zmęczenie oraz nasilenie objawów depresji znacznie wzrosły, co związane było z pogorszeniem funkcji poznawczych. Podobnie, niekorzystny efekt restrykcji energetycznych podkreślają badania, w których stosowanie postu zwiększało ryzyko nawrotu lub nasilenia objawów choroby afektywnej dwubiegunowej [57] oraz schizofrenii [58]. W przeprowadzonych badaniach we wcześniejszych latach nie wykazano wpływu Ramadanu na nastrój i zmęczenie u zdrowych młodych osób [59], co sprzeczne jest z wynikami badania z 2020 roku, w którym obserwowano redukcję zmęczenia i senności [60]. W jednym z badań stosowanie postu przerywanego przez grupę pielęgniarek spowodowało nasilenie objawów zmęczenia [61], natomiast w innej obserwacji, obejmującej tę samą grupę zawodową, poziom stresu i depresji uległy znacznej redukcji [62]. Krótka realizacja IF może być bezpieczną modyfikacją dietetyczną dla pacjentów cierpiących na ciężkie zaburzenia depresyjne (ang. Major Depressive Disorder, MDD), co potwierdzają badania przeprowadzonego na grupie mężczyzn z rozpoznaniem MDD. Stosowanie Ramadanu nie zaostrzało objawów

depresyjnych i wiązało się ze znaczną utratą masy ciała i tkanki tłuszczowej [63].

Potencjalne ryzyko wynikające z restrykcji żywieniowych

Istotnym problemem stosowania restrykcji energetycznych w zaburzeniach psychicznych, w tym chorobach afektywnych są skutki zdrowotne spowodowane długotrwałym ograniczeniem składników odżywczych. W środowisku naukowym uważa się, że niektóre rodzaje postów są mniej szkodliwe niż inne [64]. Przykładami modyfikacji żywienia uważanymi za potencjalnie korzystne we wspomaganie leczenia chorób afektywnych są dieta ketogenna [65,66], śródziemnomorska [67] czy post Ramadan [68]. Z powodu heterogennych rezultatów interwencji, wszystkie z nich wymagają dalszych badań [69–71]. IF jako element wspomagający w terapii chorób afektywnych jest bezpieczny, o ile nie jest praktykowany nadmiernie często lub przez zbyt wiele dni z rzędu. Niemniej nie ustalono dopuszczalnego czasu, w którym stosowanie diety można uznać za bezpieczne. Należy wziąć pod uwagę, że taki rodzaj modyfikacji żywieniowych jest związany z ograniczeniem ilości dostarczanej energii w diecie. Konsekwencją tego są najczęściej: omdlenie, ból głowy, osłabienie, odwodnienie czy uczucie silnego głodu. Nieprawidłowo przeprowadzony post przerywany może doprowadzić do nadmiernej utraty masy ciała, niedożywienia, osłabionej odporności organizmu i uszkodzenia narządów wewnętrznych [72]. W badaniu modelowym przewlekłe stosowanie postu przerywanego doprowadzało do zmniejszenia rezerwy czynnościowej serca, zwłóknienia mięśnia sercowego, zwiększenia średnicy lewego przedsionka oraz do nieprawidłowego rozkurczu mięśnia sercowego. Zaobserwowane zmiany wskazują na konieczność stosowania tej formy terapii (u ludzi) z ostrożnością [73].

Ponadto każdy rodzaj restrykcji żywieniowych może przyczyniać się do rozwoju anoreksji (ang. Anorexia Nervosa, AN), zwanej również jadłowstrętem psychicznym, bulimii i zaburzeń związanych z kompulsywnym objadaniem się [74,75]. Ryzyko zachorowania na bulimię lub kompulsywne objadanie się istnieje ze względu na wymogi postu. Wykazano, że deficyty energetyczne oraz sprecyzowane z góry restrykcyjne godziny spożywania pokarmów, niosą za sobą niebezpieczeństwo wyzwolenia niekontrolowanych napadów oraz ewentualnej kompensacji (szczególnie narażone są osoby impulsywne) [76]. Poszczenie wiąże się z wywołaniem uczucia głodu i oczyszczenia, co może początkowo obniżyć poziom narastającego lęku przed zwiększaniem masy ciała u osób z AN. Jadłowstręt psychiczny jest przewlekłym i ciężkim schorzeniem,

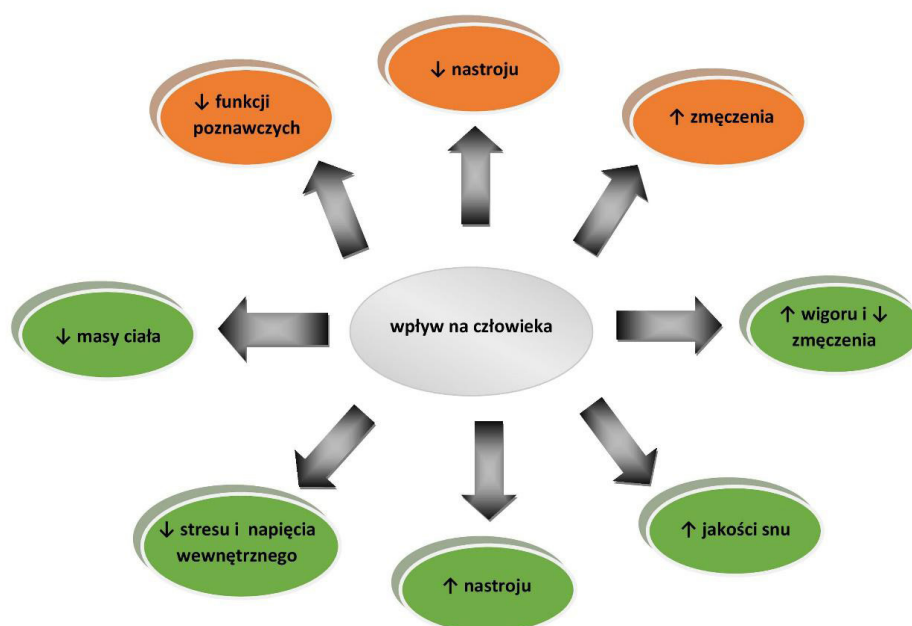
doprowadzającym do poważnych zmian somatycznych w większości układów ciała. Jednakże, nie ma badań, które określałyby, jaka wartość wskaźnika masy ciała (an. Body Mass Index, BMI) jest powiązana z konkretną dysfunkcją organizmu [77]. Niedożywienie jest przyczyną licznych zaburzeń endokrynologicznych, wynikających ze zmienionej regulacji osi podwzgórze-przysadka-gonady, podwzgórze-przysadka-tarczyca oraz osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA). W następstwie pierwszej nieprawidłowości dochodzi do zmniejszenia pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny przez podwzgórze, co skutkuje obniżonym poziomem hormonów tropowych - hormonu folikulotropowego i hormonu luteinizującego. W konsekwencji prowadzi to do zaniku miesiączki, niepłodności, a także do zmniejszenia mineralnej gęstości kości. Wznowienie miesiączkowania zwykle następuje przy powrocie do masy ciała, w której miesiączki ustały. Dysfunkcja pracy tarczycy prowadzi do obniżenia stężenia hormonu trójdytyroniny (T3) przy braku zmian w stężeniu tetrajodotyronina (T4) i tyreotropiny (TSH). Prawdopodobnie jest to mechanizm adaptacyjny, który ma na celu oszczędzanie dobowego wydatku energetycznego. Zaburzenie regulacji osi HPA prowadzi do podwyższonej ilości kortyzolu w surowicy krwi, co jest przyczyną zaniku mięśni [16]. Jeden z powodów nagłej śmierci u pacjentów z AN są powikłania sercowo-naczyniowe. Znaczna niedowaga prowadzi do bradykardii, zmniejszenia masy mięśniowej serca, wypadania zastawki mitralnej, wysięku osierdziowego, wydłużenia odstępu QT, a nawet do częstoskurczu wielokształtnego czy migotania komór [78]. Możliwym skutkiem przewlekłego niedożywienia jest także anemia, leukopenia i trombocytopenia [79].

Ponadto, jadłowstręt psychiczny wiąże się między innymi z pogorszeniem koncentracji uwagi, pamięci i z odwracalną (po uzyskaniu prawidłowej masy ciała) atrofią mózgu [77,80]. Skrajnie restrykcyjny i długotrwały post staje się głodówką i jest uznawana jako ta, która niesie za sobą najpoważniejsze konsekwencje [81]. Pośród osób chorych psychicznie są ci, którzy mają choroby współistniejące (przykładowo cukrzyca). Wpływ przewlekłego postu terapeutycznego u takich pacjentów wymaga dalszych badań oraz szczególnego nadzoru [82].

Jednym z problemów, które mogą wynikać z zastosowania postu przerywanego jest zakorzeniona w kulturze tradycja diety składającej się z co najmniej trzech posiłków. Zmiana tego wzorca żywieniowego stwarza wiele problemów ze względu na obecność dużej ilości żywności w bogatych krajach, uczucie wspólnoty społeczeństwa podczas celebrowania wspólnych posiłków [83–85]. Restrykcje żywieniowe rzadko są traktowane przez pacjentów i lekarzy jako forma terapii, dlatego też wśród klinicystów i personelu medycznego brakuje wiedzy dotyczącej takiej interwencji terapeutycznej. Z tego powodu leczenie żywieniowe powinno być ordynowane przez wyspecjalizowany zespół, który składa się z lekarza, dietetyka i pielęgniarki. Personel powinien być zobowiązany do zapewnienia odpowiedniej opieki nad pacjentami i doradztwa w przypadku pytań [85].

Wnioski

Przeprowadzone do tej pory badania kliniczne wykazały, że zastosowanie restrykcji żywieniowych, w tym zarówno codzienne ograniczanie spożycia kalorii jak i stosowanie postu przerywanego, niesie za sobą liczne korzyści zdrowotne - restrykcje prowadzą do utraty



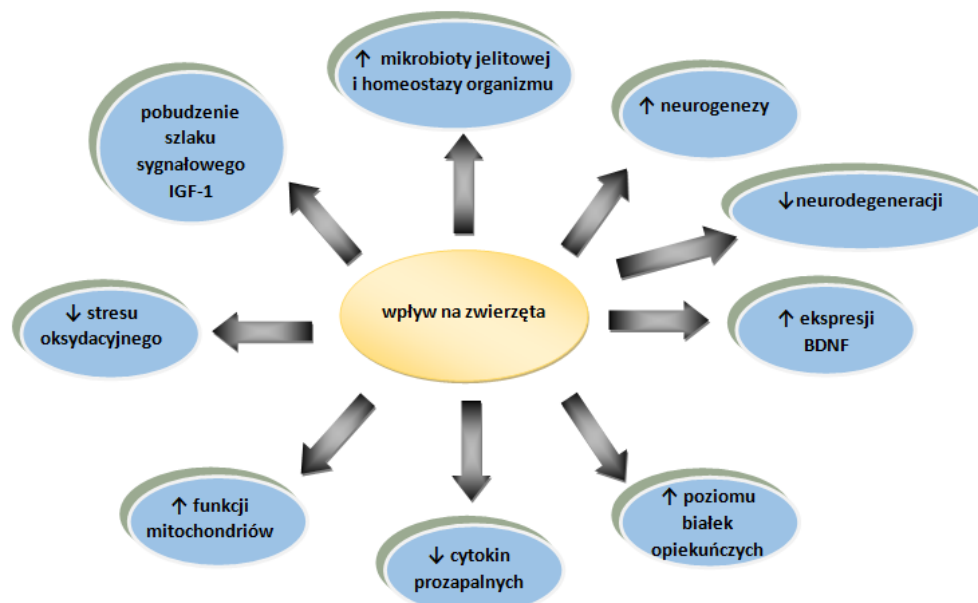
Ryc.1. Wpływ DR i IF na zdrowie psychiczne oraz samopoczucie na podstawie wyników badań klinicznych

masy ciała, poprawiają nastrój i zwiększają wigor oraz popęd seksualny, a także redukują napięcie wewnętrzne i poprawiają jakość snu (Ryc. 1.) [50,51,55,59]. U kobiet z GDM zaobserwowano pozytywne efekty metaboliczne stosowania restrykcji żywieniowych, co może pomóc skorygować nieprawidłowości rozwoju płodu, które są związane z hiperglikemią [52]. Ponadto badania modelowe potwierdzają korzystny wpływ interwencji żywieniowych na opóźnienie procesów związanych z wiekiem, mniejszą częstotliwość rozwoju chorób związanych ze starzeniem się organizmu oraz ograniczenie neurodegeneracji (Ryc. 2.) [18,19]. Post przerywany może redukować liczbę komórek uszkodzonych przez wolne rodniki tlenowe, poprawiać bioenergetykę komórkową oraz zmniejszać ogólnoustrojowy stan zapalny [38].

Z drugiej jednak strony, niektóre z badań, podkreślają negatywny wpływ stosowania restrykcji energetycznych, do których należą wzrost zmęczenia, zwiększenie nasilenia objawów depresji, przy jednoczesnym pogorszeniu funkcji poznawczych [56], jak również wzrost ryzyka nawrotu lub pogorszenia objawów choroby

afektywnej dwubiegunowej [57] schizofrenii [58].

Na podstawie analizy wszystkich zgromadzonych wyników badań, można uznać, iż zastosowanie restrykcji żywieniowych wydaje się być potencjalnie korzystnym i bezpiecznym elementem we wspomaganie leczenia chorób psychicznych [2,8]. Jednakże, ze względu na pojawiające się sprzeczne doniesienia i niewielką liczbę przeprowadzonych badań klinicznych, potrzeba ich większej ilości. Pozwoli to w pełni ocenić zasadność stosowania i wprowadzenia do praktyki klinicznej postu jako formy terapeutycznej [69–71]. Niewielka ilość prac na temat ubocznych efektów stosowania postu sugeruje konieczność prowadzenia dalszych badań, aby dojść do punktu, w którym korzyści płynące z takiej kuracji optymalnie będą przeważały nad ewentualnymi szkodami zdrowotnymi. Pacjenci cierpiący na zaburzenia psychiczne bardzo często chorują także na schorzenia somatyczne [86]. Post przerywany u tych osób być może wymagać dodatkowych modyfikacji żywieniowych, bądź zaniechania terapii.



Ryc.2. Wpływ DR i IF na komórki i tkanki na podstawie modelu zwierzęcego.

Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

References

1. Kerndt PR, Naughton JL, Driscoll CE, Loxterkamp DA. Fasting: The History, Pathophysiology and Complications. *West. J. Med.* 1982;137:379–99.
2. Fond G, Macgregor A, Leboyer M, Michalsen A. Fasting in mood disorders: neurobiology and effectiveness. A review of the literature. *Psychiatry Res.* 2013;209:253–8.
3. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 8:3–5.
4. Michalsen A, Li C. Fasting therapy for treating and preventing disease - current state of evidence. *Forsch. Komplementarmedizin* 2006 2013;20:444–53.
5. Phillips MCL. Fasting as a Therapy in Neurological Disease. *Nutrients* 2019;11:E2501.
6. Clifton KK, Ma CX, Fontana L, Peterson LL. Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. *CA. Cancer J. Clin.* 2021;71:527–46.
7. Hartman AL, Rubenstein JE, Kossoff EH. Intermittent fasting: a 'new' historical strategy for controlling seizures? *Epilepsy Res.* 2013;104:275–9.
8. Berthelot E, Etchecopar-Etchart D, Thellier D, Lancon C, Boyer L, Fond G. Fasting Interventions for Stress, Anxiety and Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2021;13:3947.
9. Yu H, Chen Z. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol. Sin.* 2011;32:3–

- 11.
12. Mattson MP. Energy intake, meal frequency, and health: a neurobiological perspective. *Annu. Rev. Nutr.* 2005;25:237–60.
13. Shabbir F, Patel A, Mattison C, Bose S, Krishnamohan R, Sweeney E, et al. Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. *Neurochem. Int.* 2013;62:324–9.
14. Attinà A, Leggeri C, Paroni R, Pivari F, Dei Cas M, Mingione A, et al. Fasting: How to Guide. *Nutrients* 2021;13:1570.
15. Stockman M-C, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr. Obes. Rep.* 2018;7:172–85.
16. Golbidi S, Daiber A, Korac B, Li H, Essop MF, Laher I. Health Benefits of Fasting and Caloric Restriction. *Curr. Diab. Rep.* 2017;17:123.
17. Finnell JS, Saul BC, Goldhamer AC, Myers TR. Is fasting safe? A chart review of adverse events during medically supervised, water-only fasting. *BMC Complement. Altern. Med.* 2018;18:67.
18. Gossemaume C, Dicembre M, Bemer P, Melchior J-C, Hanachi M. Somatic complications and nutritional management of anorexia nervosa. *Clin. Nutr. Exp.* 2019;28:2–10.
19. Neumärker KJ. Mortality and sudden death in anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* 1997;21:205–12.
20. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Dietary Restriction, Growth Factors and Aging: from yeast to humans. *Science* 2010;328:321–6.
21. Piper MDW, Partridge L, Raubenheimer D, Simpson SJ. Dietary restriction and aging: a unifying perspective. *Cell Metab.* 2011;14:154–60.
22. Lee J, Duan W, Long JM, Ingram DK, Mattson MP. Dietary restriction increases the number of newly generated neural cells, and induces BDNF expression, in the dentate gyrus of rats. *J. Mol. Neurosci.* 2000;15:99–108.
23. Lee J, Seroogy KB, Mattson MP. Dietary restriction enhances neurotrophin expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *J. Neurochem.* 2002;80:539–47.
24. Park JC, Cook KC, Verde EA. Dietary restriction slows the abnormally rapid loss of spiral ganglion neurons in C57BL/6 mice. *Hear. Res.* 1990;48:275–9.
25. Mattson MP, Duan W, Guo Z. Meal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: cellular and molecular mechanisms: Meal size and frequency affects neuronal plasticity. *J. Neurochem.* 2003;84:417–31.
26. Guo Z, Ersoz A, Butterfield DA, Mattson MP. Beneficial effects of dietary restriction on cerebral cortical synaptic terminals: preservation of glucose and glutamate transport and mitochondrial function after exposure to amyloid beta-peptide, iron, and 3-nitropropionic acid. *J. Neurochem.* 2000;75:314–20.
27. Dutheil S, Ota KT, Wohleb ES, Rasmussen K, Duman RS. High-Fat Diet Induced Anxiety and Anhedonia: Impact on Brain Homeostasis and Inflammation. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2016;41:1874–87.
28. Zemdegs J, Quesseveur G, Jarriault D, Pénicaud L, Fioramonti X, Guiard BP. High-fat diet-induced metabolic disorders impairs 5-HT function and anxiety-like behavior in mice. *Br. J. Pharmacol.* 2016;173:2095–110.
29. Farzi A, Hassan AM, Zenz G, Holzer P. Diabetes and mood disorders: Multiple links through the microbiota-gut-brain axis. *Mol. Aspects Med.* 2019;66:80–93.
30. Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab.* 2014;20:1006–17.
31. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab.* 2017;26:672–685.e4.
32. Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J. Neurochem.* 2002;82:1367–75.
33. Rothman SM, Griffioen KJ, Wan R, Mattson MP. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012;1264:49–63.
34. Halagappa VKM, Guo Z, Pearson M, Matsuoka Y, Cutler RG, Laferla FM, et al. Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.* 2007;26:212–20.
35. Jayaraman A, Pike CJ. Alzheimer's disease and type 2 diabetes: multiple mechanisms contribute to interactions. *Curr. Diab. Rep.* 2014;14:476.
36. Criscuolo C, Fabiani C, Bonadonna C, Origlia N, Domenici L. BDNF prevents amyloid-dependent impairment of LTP in the entorhinal cortex by attenuating p38 MAPK phosphorylation. *Neurobiol. Aging* 2015;36:1303–9.
37. Lee J, Herman JP, Mattson MP. Dietary restriction selectively decreases glucocorticoid receptor expression in the hippocampus and cerebral cortex of rats. *Exp. Neurol.* 2000;166:435–41.
38. Mattson MP. Brain evolution and lifespan regulation: conservation of signal transduction pathways that regulate energy metabolism. *Mech. Ageing Dev.* 2002;123:947–53.
39. Faris MA-IE, Jahrami HA, Obaideen AA, Madkour MI. Impact of diurnal intermittent fasting during Ramadan on inflammatory and oxidative stress markers in healthy people: Systematic review and meta-analysis. *J. Nutr. Intermed. Metab.* 2019;15:18–26.
40. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain. Behav. Immun.* 2015;49:206–15.
41. Alirezaei M, Kembal CC, Flynn CT, Wood MR, Whitton JL, Kiosses WB. Short-term fasting induces profound neuronal autophagy. *Autophagy* 2010;6:702–10.
42. Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev.* 2007;21:2861–73.
43. Gulbins A, Schumacher F, Becker KA, Wilker B, Soddemann M, Boldrin F, et al. Antidepressants regulate autophagy by targeting acid sphingomyelinase. *Mol. Psychiatry* 2018;23:2251–2251.
44. Bar-Yosef T, Damri O, Agam G. Dual Role of Autophagy in Diseases of the Central Nervous System. *Front. Cell. Neurosci.* 2019;13:196.
45. Abdallah CG, Averill LA, Gueorguieva R, Goktas S, Purohit P, Ranganathan M, et al. Modulation of the antidepressant effects of ketamine by the mTORC1 inhibitor rapamycin. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2020;45:990–7.
46. Portero-Tresserra M, Rojic-Becker D, Vega-Carbajal C, Guillazo-Blanch G, Vale-Martínez A, Martí-Nicolovius M. Caloric restriction modulates the monoaminergic system and metabolic hormones in aged rats. *Sci. Rep.* 2020;10:19299.
47. Yang J, Wang Q, He F, Ding Y, Sun Q, Hua T, et al. Dietary Restriction Affects Neuronal Response Property and GABA Synthesis in the Primary Visual Cortex. *PLOS ONE* 2016;11:e0149004.
48. Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* 2011;16:383–406.

47. Albert PR, Benkelfat C, Descarries L. The neurobiology of depression—revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2012;367:2378–81.
48. Gilbert JR, Yarrington JS, Wills KE, Nugent AC, Zarate CA. Glutamatergic Signaling Drives Ketamine-Mediated Response in Depression: Evidence from Dynamic Causal Modeling. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018;21:740–7.
49. Belujon P, Grace AA. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017;20:1036–46.
50. Martin CK, Bhapkar M, Pittas AG, Pieper CF, Das SK, Williamson DA, et al. Effect of Calorie Restriction on Mood, Quality of Life, Sleep, and Sexual Function in Healthy Nonobese Adults: The CALERIE 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 2016;176:743–52.
51. Fitzgerald KC, Vizthum D, Henry-Barron B, Schweitzer A, Cassard SD, Kossoff E, et al. Effect of intermittent vs. daily calorie restriction on changes in weight and patient-reported outcomes in people with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018;23:33–9.
52. Ali AM, Kunugi H. Intermittent Fasting, Dietary Modifications, and Exercise for the Control of Gestational Diabetes and Maternal Mood Dysregulation: A Review and a Case Report. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020;17:9379.
53. Kessler CS, Stange R, Schlenkermann M, Jeitler M, Michalsen A, Selle A, et al. A nonrandomized controlled clinical pilot trial on 8 wk of intermittent fasting (24 h/wk). *Nutrition* 2018;46:143–152.e2.
54. Teong XT, Hutchison AT, Liu B, Wittert GA, Lange K, Banks S, et al. Eight weeks of intermittent fasting versus calorie restriction does not alter eating behaviors, mood, sleep quality, quality of life and cognitive performance in women with overweight. *Nutr. Res.* 2021;92:32–9.
55. Hussin NM, Shahar S, Teng NIMF, Ngah WZW, Das SK. Efficacy of Fasting and Calorie Restriction (FCR) on mood and depression among ageing men. *J. Nutr. Health Aging* 2013;17:674–80.
56. Mahmoud. Effect of Ramadan fasting on fatigue, mood, and cognition in old chronic kidney disease Egyptian patients: a pilot study [Internet]. [cited 2021 Dec 28]; Available from: <https://www.jesnt.eg.net/article.asp?issn=1110-9165;year=2019;volume=19;issue=3;spage=63;epage=67;aulast=Mahmoud>
57. Eddahby S, Kadri N, Moussaoui D. Fasting during Ramadan is associated with a higher recurrence rate in patients with bipolar disorder. *World Psychiatry* 2014;13:97.
58. Fawzi MH, Fawzi MM, Said NS, Fawzi MM, Fouad AA, Abdel-Moety H. Effect of Ramadan fasting on anthropometric, metabolic, inflammatory and psychopathology status of Egyptian male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2015;225:501–8.
59. Nugraha B, Ghashang SK, Hamdan I, Gutenbrunner C. Effect of Ramadan fasting on fatigue, mood, sleepiness, and health-related quality of life of healthy young men in summer time in Germany: A prospective controlled study. *Appetite* 2017;111:38–45.
60. Nugraha B, Riat A, Ghashang SK, Eljurnazi L, Gutenbrunner C. A Prospective Clinical Trial of Prolonged Fasting in Healthy Young Males and Females—Effect on Fatigue, Sleepiness, Mood and Body Composition. *Nutrients* 2020;12:2281.
61. Owayolu Ö, Owayolu N, Taşan E. Does Ramadan Fasting Affect Fatigue in Nurses? *Holist. Nurs. Pract.* 2016;30:222–6.
62. Koushali AN, Hajiamini Z, Ebadi A, Bayat N, Khamseh F. Effect of Ramadan fasting on emotional reactions in nurses. *Iran. J. Nurs. Midwifery Res.* 2013;18:232–6.
63. Jahrami H, BaHammam AS, Haji EA, Bragazzi NL, Rakha I, Alsabbagh A, et al. Ramadan Fasting Improves Body Composition without Exacerbating Depression in Males with Diagnosed Major Depressive Disorders. *Nutrients* 2021;13:2718.
64. Biedrzycka K. Porównanie zaleceń żywieniowych z popularnymi dietami oraz skutki ich stosowania. 2015;10.
65. Chmiel I. Ketogenic diet in therapy of bipolar affective disorder - case report and literature review. *Psychiatr. Pol.* 2021;1–19.
66. Włodarczyk A, Cubała WJ, Stawicki M. Ketogenic diet for depression: A potential dietary regimen to maintain euthymia? *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2021;109:110257.
67. Yin W, Löf M, Chen R, Hultman CM, Fang F, Sandin S. Mediterranean diet and depression: a population-based cohort study. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2021;18:153.
68. Koushali AN, Hajiamini Z, Ebadi A, Bayat N, Khamseh F. Effect of Ramadan fasting on emotional reactions in nurses. *Iran. J. Nurs. Midwifery Res.* 2013;18:232–6.
69. Heun R. A systematic review on the effect of Ramadan on mental health: minor effects and no harm in general, but increased risk of relapse in schizophrenia and bipolar disorder. *Glob. PSYCHIATRY Arch.* 2018;1:7–16.
70. Lai JS, Oldmeadow C, Hure AJ, McEvoy M, Byles J, Attia J. Longitudinal diet quality is not associated with depressive symptoms in a cohort of middle-aged Australian women. *Br. J. Nutr.* 2016;115:842–50.
71. Bostock ECS, Kirkby KC, Taylor BVM. The Current Status of the Ketogenic Diet in Psychiatry. *Front. Psychiatry* 2017;8:43.
72. Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;102:464–70.
73. Ahmet I, Wan R, Mattson MP, Lakatta EG, Talan MI. Chronic alternate-day fasting results in reduced diastolic compliance and diminished systolic reserve in rats. *J. Card. Fail.* 2010;16:843–53.
74. Howard CE, Porzelius LK. The role of dieting in binge eating disorder: etiology and treatment implications. *Clin. Psychol. Rev.* 1999;19:25–44.
75. Sundgot-Borgen J. Risk and trigger factors for the development of eating disorders in female elite athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1994;26:414–9.
76. Schaumberg K, Anderson DA, Reilly EE, Anderson LM. Does short-term fasting promote pathological eating patterns? *Eat. Behav.* 2015;19:168–72.
77. Westmoreland P, Krantz MJ, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. *Am. J. Med.* 2016;129:30–7.
78. Giovanazzo S, Sukkar SG, Rosa GM, Zappi A, Bezante GP, Balbi M, et al. Anorexia nervosa and heart disease: a systematic review. *Eat. Weight Disord. EWD* 2019;24:199–207.
79. De Filippo E, Marra M, Alfinito F, Di Guglielmo ML, Majorano P, Cerciello G, et al. Hematological complications in anorexia nervosa. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016;70:1305–8.
80. Rylander M, Taylor G, Bennett S, Pierce C, Keniston A, Mehler PS. Evaluation of cognitive function in patients with severe anorexia nervosa before and after medical stabilization. *J. Eat. Disord.* 2020;8:35.
81. Cybulska K, Marcinkowska E, Grzymisławski M. Głodowanie z wyboru – konsekwencje zdrowotne. *Forum Zaburzeń Metab.* 2018;9:1–8.
82. Zang B-Y, He L-X, Xue L. Intermittent Fasting: Potential Bridge of Obesity and Diabetes to Health? *Nutrients* 2022;14:981.
83. *Psychologia-wspólnych-posiłków.pdf* [Internet]. [cited 2022 Feb 21]; Available from: <http://psp.klonowek.pl/wp-content/uploads/2018/04/Psychologia-wsp%C3%B3lnych>

posi%C5%82k%C3%B3w.pdf

84. Michalsen A, Frey UH, Merse S, Siffert W, Dobos GJ. Hunger and mood during extended fasting are dependent on the GNB3 C825T polymorphism. *Ann. Nutr. Metab.* 2009;54:184–8.
85. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:2541–51.
86. Haussleiter I, Emons B, Hoffmann K, Juckel G. The somatic care situation of people with mental illness. *Health Sci. Rep.* 2021;4:e226.

Corresponding author

Izabela Halczuk
Student Research Group at the I Department of
Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention,
Medical University of Lublin
halczuk.izabela@gmail.com

Otrzymano: 14.03.2022

Zrecenzowano: 20.03.2022, 10.04.2022, 16.05.2022

Przyjęto do druku: 21.06.2022