

Intermitterend vasten en de effecten op overgewicht en cardiometabole gezondheid: wetenschap en praktijk

Intermittent fasting and its effects on overweight and cardiometabolic health: science and practice

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

Rubriek: Stand van zaken

e-locator: D5284R2

Dr. Kirsten A.C. Berk, diëtist/postdoc onderzoeker, Afdeling Diëtetiek, Afdeling Inwendige Geneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Dr. Bibian van der Voorn, arts/postdoc onderzoeker, Centrum Gezond Gewicht Afdeling Inwendige Geneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Prof. Dr E.F.C. (Liesbeth) van Rossum, internist-endocrinoloog, Centrum Gezond Gewicht Afdeling Inwendige Geneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Abstract:

- Intermittent Fasting (IF) is a broad concept and covers several fasting regimes.
- Studies of 'early time restricted feeding' and 'alternate day fasting' with energy restriction show a greater effect on weight and cardiometabolic health in overweight people in the short term, compared to a continuous caloric restriction (CCR). 'Late time restricted feeding' seems to have no or unfavorable effects.
- Long-term studies (up to 2 years) suggest that IF regimens are not superior to continuous caloric restriction.
- The few studies available show a similar compliance and metabolic adaptation between IF and CCR.
- There is insufficient knowledge about long-term safety in various groups of people, the influence of dietary quality and the practical feasibility of IF regimes.
- As a result, no recommendations can yet be made on the use of IF in the treatment of overweight and related diseases.

Samenvatting:

- Intermitterend vasten (IF) is een breed begrip en beslaat meerdere vastenregimes
- Studies naar 'early time-restricted feeding' en 'alternate day fasting' mét energiebeperking laten op de korte termijn een groter effect zien op gewicht en cardiometabole gezondheid bij mensen met overgewicht, in vergelijking met een continue calorische restrictie (CCR). 'Late time-restricted feeding' lijkt geen of ongunstig effect te hebben.
- Er lijkt geen verschil te zijn tussen IF en CCR wat betreft compliantie en metabole adaptatie.
- De weinige lange termijn studies (tot 2 jaar) suggereren dat IF regimes niet superieur zijn aan CCR
- Er is nog onvoldoende bekend over de veiligheid op lange termijn bij diverse groepen mensen, het belang van dieet kwaliteit en de praktische uitvoerbaarheid van IF regimes.
- Hierdoor kunnen op dit moment nog geen aanbevelingen gedaan worden over de inzet van IF bij de behandeling van overgewicht en hieraan gerelateerde ziekten.

Patiëntencasus

Een 31-jarige dame kampt sinds haar 20e jaar met obesitas. Na enkele gefaalde dieetpogingen, begon ze twee jaar geleden aan een gecombineerde leefstijlinterventie. Daarmee viel ze succesvol 8% af en haar insulineresistentie verdween. Nu komt ze terug bij haar huisarts. Ze is weliswaar mentaal en fysiek fitter geworden, maar is toch nog niet tevreden. Een vriendin heeft aan intermitterend vasten gedaan en is hiermee in korte tijd goed afgevallen. Patiënte vraagt zich af of dit ook wat voor haar is. Ze is al begonnen met haar ontbijt over te slaan. Wat zou u haar adviseren ten aanzien van intermitterend vasten?

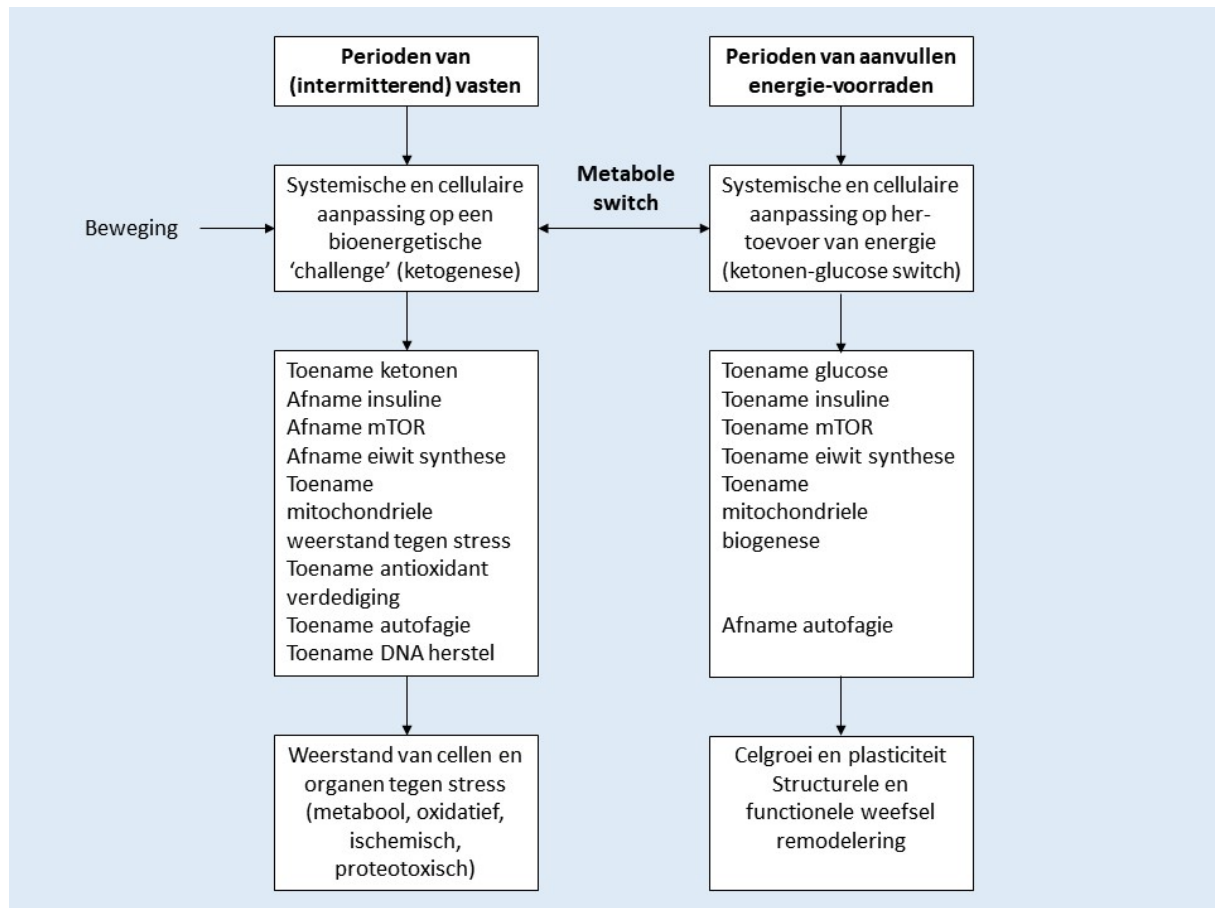
Intermitterend vasten (IF) krijgt veel aandacht in de media en daardoor in de spreekkamer. Is er reeds voldoende wetenschappelijke basis voor advies? Bij de behandeling van mensen met obesitas is het belangrijk om gewichtsverlies op lange termijn vast te houden. Helaas wordt gemiddeld slechts de helft van het bereikte gewichtsverlies gehandhaafd na 1 jaar follow-up, onder andere door metabole adaptatie en verminderde compliantie.¹ Kan de compliantie vergemakkelijkt en metabole adaptatie voorkómen worden door calorische restrictie een intermitterend karakter te geven? En, genereert IF ook andere voordelen los van gewichtsreductie? Hieronder zetten wij de huidige wetenschappelijke inzichten uiteen betreffende de invloed van diverse IF varianten op gewicht en cardiovasculair risico, in vergelijking met continue calorische restrictie (CCR). Hiervoor hebben we een systematische zoekvraag uitgezet in oktober 2020 (supplement).

Fysiologie van het vasten

Wanneer mensen vasten, zal bij gebrek aan glucose en eiwit als substraat voor de verbranding na 8-12 uur fysiologische ketose optreden door afbraak van vetzuren.^{2,3} De rol van ketonzuren tijdens vasten is veelzijdig: ze dienen als brandstof voor bepaalde organen (met name de hersenen) en als signalerende moleculen ter regulatie van verschillende eiwitten en stoffen die betrokken zijn bij gezondheid en veroudering.^{4,5} Naast hoge concentraties ketonen zijn tijdens vasten de concentraties van vetzuren, aminozuren, glucose en insuline juist laag. Deze metabole aanpassingen leiden tot het minimaliseren van anabole processen (synthese, groei en voortplanting), en het verbeteren van onderhoud, recycling en reparatie ter bescherming van de cellen (figuur 1). Van belang is dat beide processen elkaar afwisselen ('metabole switch'), opdat naast groei en reproductie ook periodes van recycling en onderhoud plaatsvinden. Evolutionair gezien lijkt dit op een

beschermende lichamelijke respons voor tijden van stressvolle voedselschaarste en veel lichamelijke activiteit⁵

Figuur 1: mechanismen tijdens de gevaste en gevoede toestand



Vrij naar: De Cabo R, Mattson MP. *N Engl J Med* 2019;381:2541-51.

mTOR: mammalian target of rapamycin. Dit eiwit – een soort ‘opperregulator’ – helpt cellen voedingsstoffen op te merken, en reguleert genen die aanzetten tot groei en celdeling.

Gezondheidseffecten van langdurige calorierestrictie

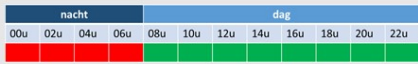
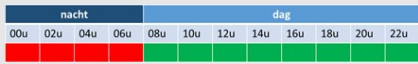
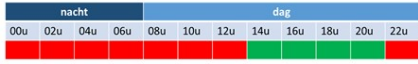
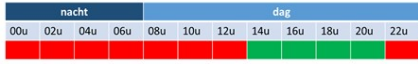
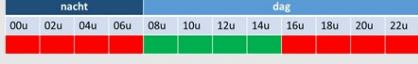
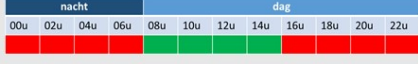
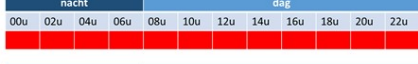
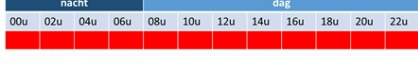
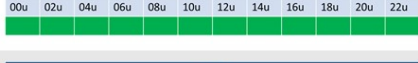
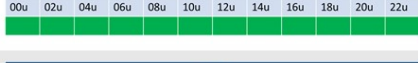
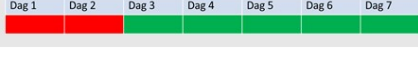
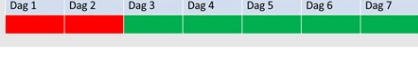
De meest onderzochte vorm van vasten is CCR, een continu 15-40% lagere energie-inname dan de dagelijkse behoefte, zonder macro- en micronutriënt deficiënties. In verschillende diermodellen is aangetoond dat een CCR leidt tot een langere levensduur.⁵ In mensen zijn weinig langdurige gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCTs) uitgevoerd. Een uitzondering is de CALERIE RCT, waarin bij 218 jongvolwassenen (BMI 22-28 kg/m²) een CCR van 25% onderzocht werd. De ‘intention-to-treat’ analyse toonde dat na 2 jaar een

gemiddelde CCR van 12% was bereikt, met als resultaat 10% gewichtsverlies en verbeterde cardio-metabole factoren, geassocieerd met veroudering.⁶ Vaak wordt bij langdurige CCR een verlaging van de verzadigingshormonen leptine⁷ en glucagon-like peptide 1 (GLP-1)⁸ gezien, die naast eetlust (en daarmee de compliantie) ook het metabolisme beïnvloeden. Deze metabole adaptatie kan ertoe leiden dat onder real life omstandigheden het effect van CCR in de loop van de tijd vermindert.¹ Mede hierdoor rees de vraag of beperken van de *tijd* waarin gegeten wordt, in plaats van de *hoeveelheid* voedsel, leidt tot een betere compliantie en minder metabole adaptatie.

Verschillende intermitterend vasten regimes

IF is een paraplueterm voor verschillende vastenregimes. In tabel 1 staan de meest toegepaste vormen, naast een beschrijving van CCR.

Tabel 1: De meest voorkomende vormen van intermitterend vasten in de literatuur

Dieetmethode	Omschrijving	Vasten	Eten	Samenstelling macronutriënten
Continue calorische restrictie (CCR)	Dagelijks 15-40% lagere calorische inname dan behoefte			Standaard RGV ¹
Late time-restricted feeding (L-TRF)	Periode van eten beperkt tot 4-12 uur per dag, gedurende middag en avond			Wisselend standaard RGV of Westers dieet
Early time-restricted feeding (E-TRF)	Periode van eten beperkt tot 4-12 uur per dag, gedurende ochtend en middag			Wisselend standaard RGV of Westers dieet
Alternate-day fasting (ADF)	Om de dag vasten (0-25% van behoefte) en een dag alles mogen eten			Wisselend standaard RGV of Westers dieet
Periodic fasting (PF) 5:2 dieet	2 dagen vasten (0-25% van behoefte) en 5 dagen alles mogen eten			Wisselend standaard RGV of Westers dieet
Fasting mimicking diet (FMD)	5 dagen ~30% verminderde calorische inname en veranderde samenstelling, eens per 1-3 maanden			Lager in koolhydraten en eiwit, hoger in vet, vaak nadruk op plantaardige voeding

Vrij naar: Andrea Di Francesco et al. Science 2018;362:770-775.

In een recente meta-analyse worden alle vormen van IF als één dieetgroep vergeleken met ofwel geen dieet, ofwel een CCR, gedurende >12 weken bij mensen met overgewicht.⁹ In vergelijking met *geen* dieet leidt IF tot méér gewichtsverlies (gewogen gemiddeld verschil,

95%CI: -4.83 kg, -5.46, -4.21) en lagere middelomvang (-1.73 cm, -3.69, 0.24), vetmassa (-2.54 kg, -3.78, -1.31), triglyceride spiegels (-0.20 mmol/L, -0.38, -0.03) en systolische bloeddruk (-6.11 mmHg, -9.59, -2.64), zonder verschil in LDL-cholesterol (-0.08 mmol/L, -0.30, 0.15). Wanneer IF vergeleken wordt met CCR is er slechts een klein verschil in gewicht (-0.55 kg, -1.01, -0.09) en vetmassa (-0.66 kg, -1.14, -0.19) en geen verschil in middelomvang (-0.57 cm, -1.56, 0.41), triglyceride spiegels (-0.04 mmol/L, -0.13, 0.06) LDL-cholesterol (-0.00 mmol/L, -0.11, 0.11) of systolische bloeddruk (0.24 mmHg, -2.08, 2.55). Er waren geen relevante verschillen tussen compliantie met het voorgeschreven dieet.⁹ De meest onderzochte IF regimes zijn 'time restricted feeding/eating' (TRF), 'alternate-day fasting' (ADF) en '5:2 periodic fasting' (5:2-PF), welke we achtereenvolgens bespreken.

Time-restricted feeding

Bij TRF wordt gedurende 12-20 uur per dag gevast, hetgeen inhoudt: niet eten en alleen energie-vrije dranken drinken. De overige uren kan vrijuit gegeten worden ('ad libitum'). Er zijn twee vormen van TRF: 'early-TRF' en 'late-TRF', waarbij het eten respectievelijk wordt beperkt tot de ochtend en vroege middag óf namiddag en avond (Tabel 1).

Een meta-analyse naar TRF in vergelijking met geen restrictie in eet-tijd, met slechts 5 RCTs met een interventieduur van 4-8 weken,¹⁰ toonde méér gewichtsverlies (-1.07 kg, -1.74, -0.40), lager nuchter glucose (-0.09 mmol/L, -0.18, -0.01) en geen verschil in andere cardio-metabole variabelen bij TRF. Daarbij moet wel de kanttekening gemaakt worden dat met name early-TRF gunstige effecten heeft, terwijl late-TRF geen effect of zelfs negatieve effecten lijkt te hebben op glucosehuishouding, bloeddruk en lipiden.⁵ Dit werd ook gezien in een recente RCT die 12 weken late-TRF onderzocht in vergelijking met normale eettijden, onder 116 mensen met overgewicht. Er werden geen verschillen gevonden tussen de groepen.¹¹ Observatieve studies suggereren associaties tussen het overslaan van ontbijt en obesitas en ongunstige cardiovasculaire parameters.¹² Mogelijk leidt late-TRF tot een desynchronisatie van de biologische klok.⁵ Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat het chronotype van de deelnemers invloed kan hebben op het effect van TRF, waardoor een zelfgekozen dagelijkse periode van vasten wellicht tot betere resultaten kan leiden.¹³

De gunstige effecten van early-TRF zijn recent in een 5-weekse proof-of-concept studie bij 12 mannen met overgewicht (gemiddelde BMI 32.2 kg/m²) en pre-diabetes bevestigd.¹⁴ Alleen

in de early-TRF groep daalde nuchter insuline (-3.4 ± 1.6 mU/l, $p=0.05$), systolische en diastolische bloeddruk (11 ± 4 mmHg en 10 ± 4 mmHg, $p=0.03$) en markers voor oxidatieve stress. Interessant was, dat deze effecten niet verklaard werden door gewichtsverlies. Glucosewaarden en lipiden waren onveranderd.¹⁴

Behoud van spiermassa is belangrijk bij gewichtsverlies, vooral in een oudere populatie. Bovengenoemde meta-analyse vond geen verschil in vetvrije massa.¹⁰ Ook in een recente RCT waarin late-TRF vergeleken werd met CCR, beide gecombineerd met krachttraining, werd geen verschil in lichaamssamenstelling gevonden.¹⁵ Dit suggereert dat de energiebeperking leidend is voor het effect op gewicht en lichaamssamenstelling.

Gewichtsreductie leidt tot een compensatoire verlaging van het basale energieverbruik door een verlaging van vetvrije massa en adaptieve thermogenese, naast toename van honger, wat het langdurig behouden van gewichtsverlies bemoeilijkt.¹⁶ Wat de invloed is van IF op (basaal) energieverbruik is nauwelijks onderzocht. Er lijkt geen verschil te zijn tussen TRF en CCR wat betreft veranderingen in leptine, een hormonale regulator van de energiebalans.¹⁷ Ook in basaal energieverbruik werd geen verschil gevonden wanneer late-TRF werd vergeleken met normaal voedingspatroon of CCR, naast krachttraining.^{15,18}

Alternate day fasting

Bij ADF wordt één dag met een inname van maximaal 25% afgewisseld met één dag van minimaal 100% van de energiebehoefte. In een recente meta-analyse werden 8 RCTs geanalyseerd waarin ADF vergeleken werd met CCR bij volwassenen met overgewicht. De RCTs duurden allen minder dan 6 maanden. ADF leidde tot grotere afname van BMI (-0.73 kg/m², -1.13 , -0.34), vetmassa (-1.27 kg, -2.09 , -0.46), en totaal cholesterol (-0.21 mmol/L, -0.38 , -0.04).¹⁹ Belangrijke bevindingen hierbij waren dat deelnemers in de ADF groepen spontaan minder energie innamen tijdens de eetdagen. Wanneer zij dit protocollair *niet* deden ontstond er méér insulineresistentie in vergelijking met de controlegroep, ondanks gewichtsverlies.²⁰

Recent werden 100 volwassenen met obesitas (gemiddelde BMI 34 kg/m²) in een RCT naar ADF²¹ gerandomiseerd in 3 groepen: ADF (25% van de energiebehoefte tijdens de vastendagen en 125% tijdens de eetdagen, gemiddeld 75%), CCR (iedere dag 75% van de energiebehoefte) of een controlegroep, gedurende 6 maanden. Zowel na 6 maanden als na 1

jaar follow-up bleek ADF niet superieur, maar wel gelijkwaardig aan CCR, wat betreft gewicht en cardiovasculaire risicofactoren.²¹

5:2 periodic fasting

5:2-PF betreft een regime waarbij 5 dagen per week 'ad libitum' wordt gegeten en 2 dagen per week gevast wordt (met variabele energiereductie).

Een Amerikaanse studie onderzocht bij 150 mensen (gemiddelde BMI 32 kg/m²) het verschil tussen een 5:2-PF en CCR regime, bij gelijke netto energie-inname.²² Na 12 weken interventie bleek echter de daadwerkelijke energie-inname 10% lager, maar ook de lichamelijke inspanning 13% lager bij 5:2-PF groep. Zowel na 12 weken als na 50 weken (fase van gewichtsbehoud) werden geen verschillen gevonden tussen de twee dieetgroepen in gewichtsverlies (5:2-PF: $-5.2\% \pm 1.2$; CCR: $-4.9\% \pm 1.1\%$, $p=0.89$).²² Ook een studie bij mensen met overgewicht en type 2 diabetes laat op lange termijn geen verschil zien in gewicht en cardio-metabole parameters tussen 5:2-PF en CCR.²³

In de spreekkamer

In de praktijk kan het lastig zijn om mensen gedurende langere tijd een dieet, welk dan ook, te laten volgen. Hoe drastischer het gedrag aangepast wordt, des te moeilijker dit te bestendigen is. IF kan moeilijk zijn in sociale situaties. Zo kan het voor werkenden lastig zijn om overdag een warme maaltijd te gebruiken en voor ouders om niet met hun gezin mee te kunnen eten. De compliantie bij IF blijkt echter niet beter of slechter te zijn dan bij CCR en wordt eveneens over de tijd minder.^{9,22} Op korte termijn blijken mensen bij IF spontaan hun energie-inname tijdens de eetperioden te verminderen. Mogelijk is dit het gevolg van de beperkte periode waarin gegeten kan worden, of van verminderde eetlust door hogere ketonenspiegels.²⁴ Het is onbekend of dit ook het geval is als mensen de IF regimes jarenlang vol moeten houden.

Een ander aandachtspunt is dat er geen voorschriften zijn voor de soort voeding die mensen gebruiken tijdens de eetperioden. Alhoewel in de meeste studies een dieet volgens de geldende voedingsrichtlijnen werd geadviseerd, wordt in de praktijk vaak een voeding van lage kwaliteit gebruikt ('westers dieet' met ultra-bewerkte voedingsmiddelen), wat deficiënties of metabole ontregeling kan veroorzaken.²⁵ Onbekend is wat de effecten zijn

van ad libitum IF op dieetkwaliteit. Een verwijzing naar een diëtist kan overwogen worden voor advies over dieetkwaliteit en praktische inpasbaarheid.

Verder is het onbekend hoe bepaalde medicijnen, waarvan de dosering samenhangt met voeding, aangepast moeten worden bij IF. Indien bijvoorbeeld iemand met diabetes mellitus insuline gebruikt, zal het schema aangepast moeten worden op het IF patroon en regelmatig geëvalueerd moeten worden. Ook het gebruik van antidiuretica en ACE-remmers tijdens IF kan problemen geven, bijvoorbeeld wanneer tijdens een vastendag weinig tot geen natrium en kalium ingenomen wordt.

Er zijn nog een aantal zaken te noemen, waarop de wetenschap in de komende jaren antwoord moet gaan geven:

- Hoe IF regimes het beste kunnen worden op- en afgebouwd, zowel voor de compliance als aanpassingen van het metabolisme.
- Effecten van IF regimes met en zonder beweginginterventies of psychologische interventies, ingekaderd in een gecombineerde leefstijlinterventie.
- De veiligheid van IF, met name op de lange termijn, de toepassing bij kwetsbare groepen (zwangerschap, oudere populaties) met en zonder overgewicht en de effecten van IF op botmassa, cognitieve processen en het ontwikkelen van eetstoornissen.

Conclusie

Uit de huidige beperkte lange termijn studies blijkt dat verschillende vormen van IF dezelfde gematigd gunstige effecten hebben als continue calorische restrictie op gewicht en het cardiovasculair risicoprofiel bij mensen met overgewicht. Er zijn aanwijzingen dat enige mate van calorische restrictie hierbij belangrijk is en compensatoir 'over-eten' voorkómen moet worden. Daarnaast lijkt het van belang dat de timing van eten samenvalt met het circadiaanse ritme, waarmee eten in de ochtend en middag de voorkeur geniet boven eten in de middag en avond (of nacht). Head-to-head vergelijkingen tussen de verschillende vormen van IF ontbreken nog, evenals inbedding in een gecombineerde leefstijlinterventie.

De compliantieproblemen lijken dezelfde als bij elk ander dieet: in de loop van de tijd wordt het moeilijker om de gedragsverandering vol te houden, mogelijk ook doordat er hormonale

en metabole adaptatie optreedt die vergelijkbaar lijkt te zijn met CCR. Ook is er weinig bekend over veiligheid, met name op de lange termijn en bij kwetsbare populaties.

Door bovenstaande limitaties kunnen op dit moment nog geen aanbevelingen gedaan worden op het gebied van IF bij de behandeling van overgewicht en daaraan gerelateerde cardiometabole aandoeningen. In de toekomst zullen langdurige, gecontroleerde onderzoeken uitsluitsel moeten geven over de langetermijneffecten én de veiligheid van verschillende IF regimes bij diverse groepen mensen.

Zoals onze casus laat zien zijn er patiënten die voor zichzelf besluiten een IF regime te volgen. In dat geval is het aan te raden om bovenstaande kanttekeningen te bespreken, passende begeleiding te organiseren, hen te begeleiden bij de eventuele medicatieaanpassingen en hun gezondheidsstatus zo goed mogelijk te monitoren. Daarnaast is hierbij van belang aandacht te besteden aan de dieetkwaliteit (o.a. onbewerkte voedingsmiddelen) en andere leefstijlfactoren.

Referenties:

1. Barte JC, ter Bogt NC, Bogers RP, Teixeira PJ, Blissmer B, Mori TA, et al. Maintenance of weight loss after lifestyle interventions for overweight and obesity, a systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2010 Dec;11(12):899-906. PubMed PMID: 20345430.
2. Cahill GF, Jr. Starvation in man. *The New England journal of medicine*. 1970 Mar 19;282(12):668-75. PubMed PMID: 4915800. Epub 1970/03/19.
3. Browning JD, Baxter J, Satapati S, Burgess SC. The effect of short-term fasting on liver and skeletal muscle lipid, glucose, and energy metabolism in healthy women and men. *Journal of lipid research*. 2012 Mar;53(3):577-86. PubMed PMID: 22140269. Pubmed Central PMCID: PMC3276482. Epub 2011/12/06.
4. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *The New England journal of medicine*. 2019 Dec 26;381(26):2541-51. PubMed PMID: 31881139.
5. Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, de Cabo R. A time to fast. *Science (New York, NY)*. 2018 Nov 16;362(6416):770-5. PubMed PMID: 30442801. Epub 2018/11/18.
6. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, Pieper CF, Krupa Das S, Redman LM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019 Sep;7(9):673-83. PubMed PMID: 31303390. Pubmed Central PMCID: PMC6707879. Epub 2019/07/16.
7. Keim NL, Stern JS, Havel PJ. Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women. *The American journal of clinical nutrition*. 1998 Oct;68(4):794-801. PubMed PMID: 9771856.
8. Adam TC, Westerterp-Plantenga MS. Glucagon-like peptide-1 release and satiety after a nutrient challenge in normal-weight and obese subjects. *The British journal of nutrition*. 2005 Jun;93(6):845-51. PubMed PMID: 16022753.

9. Schwingshackl L, Zahringer J, Nitschke K, Torbahn G, Lohner S, Kuhn T, et al. Impact of intermittent energy restriction on anthropometric outcomes and intermediate disease markers in patients with overweight and obesity: systematic review and meta-analyses. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2020 May 2;1-12. PubMed PMID: 32363896.
10. Pellegrini M, Cioffi I, Evangelista A, Ponzo V, Goitre I, Ciccone G, et al. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2020 Mar;21(1):17-33. PubMed PMID: 31808043.
11. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE, et al. Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity: The TREAT Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2020 Sep 28. PubMed PMID: 32986097. Pubmed Central PMCID: 7522780.
12. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, Chiuve SE, Johnson HM, Kris-Etherton P, et al. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(9):e96-e121.
13. Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, Lo H, Fakhouri S, Shoghi A, et al. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell metabolism*. 2020 Jan 7;31(1):92-104 e5. PubMed PMID: 31813824. Pubmed Central PMCID: 6953486.
14. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell metabolism*. 2018 Jun 5;27(6):1212-21 e3. PubMed PMID: 29754952. Pubmed Central PMCID: PMC5990470. Epub 2018/05/15.
15. Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *Journal of translational medicine*. 2016 Oct 13;14(1):290. PubMed PMID: 27737674. Pubmed Central PMCID: 5064803.
16. Muller MJ, Enderle J, Pourhassan M, Braun W, Eggeling B, Lagerpusch M, et al. Metabolic adaptation to caloric restriction and subsequent refeeding: the Minnesota Starvation Experiment revisited. *The American journal of clinical nutrition*. 2015 Oct;102(4):807-19. PubMed PMID: 26399868.
17. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *International journal of obesity (2005)*. 2011 May;35(5):714-27. PubMed PMID: 20921964. Pubmed Central PMCID: PMC3017674. Epub 2010/10/06.
18. Brady AJ, Langton HM, Mulligan M, Egan B. Effects of Eight Weeks of 16: 8 Time-restricted Eating in Male Middle- and Long-Distance Runners. *Medicine and science in sports and exercise*. 2020 Aug 11. PubMed PMID: 32796255.
19. Park J, Seo YG, Paek YJ, Song HJ, Park KH, Noh HM. Effect of alternate-day fasting on obesity and cardiometabolic risk: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism: clinical and experimental*. 2020 Oct;111:154336. PubMed PMID: 32777443.
20. Hutchison AT, Liu B, Wood RE, Vincent AD, Thompson CH, O'Callaghan NJ, et al. Effects of Intermittent Versus Continuous Energy Intakes on Insulin Sensitivity and Metabolic Risk in Women with Overweight. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2019 Jan;27(1):50-8. PubMed PMID: 30569640. Epub 2018/12/21.
21. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2017 Jul 1;177(7):930-8. PubMed PMID: 28459931. Pubmed Central PMCID: PMC5680777. Epub 2017/05/02.
22. Schubel R, Nattenmuller J, Sookthai D, Nonnenmacher T, Graf ME, Riedl L, et al. Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: a

randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2018 Nov 1;108(5):933-45. PubMed PMID: 30475957. Pubmed Central PMCID: PMC6915821. Epub 2018/11/27.

23. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA network open*. 2018 Jul 6;1(3):e180756. PubMed PMID: 30646030. Pubmed Central PMCID: PMC6324303. Epub 2019/01/16.

24. Deemer SE, Plaisance EP, Martins C. Impact of ketosis on appetite regulation-a review. *Nutrition research*. 2020 May;77:1-11. PubMed PMID: 32193016.

25. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell metabolism*. 2019 Jul 2;30(1):67-77 e3. PubMed PMID: 31105044.