

EFEK PUASA TERHADAP BIOMARKER HEPAR: SEBUAH TINJAUAN PUSTAKA SISTEMATIS

Wieke Anggraini¹, Irfannuddin², Budi Santoso², Sadakata Sinulingga², Eka Febri Zulissetiana², Raissa Nurwany²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang, Mahasiswa Universitas Sriwijaya

²Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

ABSTRAK

Terdapat berbagai penelitian yang melihat dampak puasa sebagai intervensi diet yang untuk menurunkan berat badan, menurunkan hemoglobin terglikosilasi, menurunkan risiko aterogenik, meningkatkan sirkulasi sitokin dan proliferasi sel imun. Tinjauan ini bertujuan untuk melihat penelitian terkait puasa dalam menurunkan inflamasi. Tinjauan ini disusun sesuai dengan algoritma PRISMA yang melibatkan 31 kepustakaan yang dikumpulkan dari Pubmed maupun EuropePMC. Tinjauan ini menemukan bahwa puasa dapat mengurangi inflamasi yang ditandai dengan berbagai biomarker. Oleh karena itu puasa dapat menjadi salah satu intervensi diet yang dapat bermanfaat bagi kesehatan jika dilakukan dalam jangka waktu yang lama dan secara konsisten.

Kata kunci: puasa intermiten, metabolisme, hepar

ABSTRACT

There are various studies that look at the impact of fasting as a dietary intervention to lose weight, reduce glycosylated hemoglobin, reduce atherogenic risk, increase cytokine circulation and immune cell proliferation. This review aims to look at research related to fasting in reducing inflammation. This review was compiled according to the PRISMA algorithm involving 31 libraries collected from Pubmed and EuropePMC. This review found that fasting can reduce inflammation as indicated by various biomarkers. Therefore, fasting can be one of the dietary interventions that can be beneficial to health if done in the long term and consistently.

Keyword: *intermittent fasting, metabolism, liver*

Korespondensi: Irfan.md@unsri.ac.id

Pendahuluan

Kelangsungan hidup dan keberhasilan reproduksi semua organisme bergantung pada kemampuan mereka untuk memperoleh makanan. Oleh karena itu, hewan dapat beradaptasi secara perilaku dan fisiologis yang memungkinkan mereka untuk bertahan hidup saat terjadi kelangkaan atau ketidakhadiran pangan. Ketika makanan tidak tersedia dalam jangka waktu yang lama, beberapa organisme menjadi tidak aktif; misalnya ragi yang masuk dalam fase diam, nematoda memasuki keadaan dauer, dan tupai tanah serta beberapa beruang hibernasi. Mamalia memiliki organ seperti hepar dan jaringan adiposa yang berfungsi sebagai sumber energi yang memungkinkan berpuasa/kelaparan dalam jangka waktu yang bervariasi tergantung pada spesiesnya. Saat puasa, sistem metabolisme, endokrin dan saraf berevolusi dengan cara yang memungkinkan aktivitas fisik dan mental tetap terjaga pada tingkat yang sama dengan sebelum puasa.^{1,2}

Beberapa artikel meninjau studi tentang efek dari puasa intermiten (*intermittent fasting*) terhadap metabolisme tubuh. Puasa intermiten adalah kondisi di mana individu tidak mendapat asupan makanan dan/atau cairan jangka waktu yang lama (misalnya, 16–48 jam) dengan sedikit atau tanpa asupan energi, dengan selang waktu asupan makanan normal, secara berulang. Puasa intermiten pada umumnya menghasilkan sedikit atau tidak ada penurunan berat badan, tapi jelas menurunkan glukosa puasa dan insulin, mengurangi tekanan darah, meningkatkan remodeling jantung, meningkatkan respons fraksi ejeksi ventrikel kiri terhadap infark miokard, mengurangi proliferasi sel, meningkatkan kelangsungan hidup kanker, meningkatkan adiponektin dan oksidasi lipid otot dan hepar serta mengurangi lemak viseral^{3,4}.

Perubahan fisiologis akibat obesitas menyebabkan disfungsi metabolisme, peradangan kronis dan gangguan sistem regulasi imun tubuh. Obesitas dan resistensi insulin merupakan faktor risiko utama terjadinya NAFLD (*non alcoholic fatty liver disease*). Dengan tingkat prevalensi global mendekati 30%, NAFLD adalah penyebab penyakit liver kronis di seluruh dunia. Manajemen gaya hidup, termasuk penurunan berat badan dan aktivitas fisik tetap menjadi hal utama modalitas pengobatan untuk NAFLD. Penurunan berat badan $\geq 10\%$ dapat menurunkan fungsi steatosis hepar dan menghasilkan regresi fibrosis. Puasa intermiten adalah intervensi diet yang telah menunjukkan manfaat kesehatan, termasuk penurunan berat badan, menurunkan hemoglobin terglikosilasi, menurunkan risiko aterosklerotik, meningkatkan sirkulasi sitokin dan proliferasi sel imun^{5,6}.

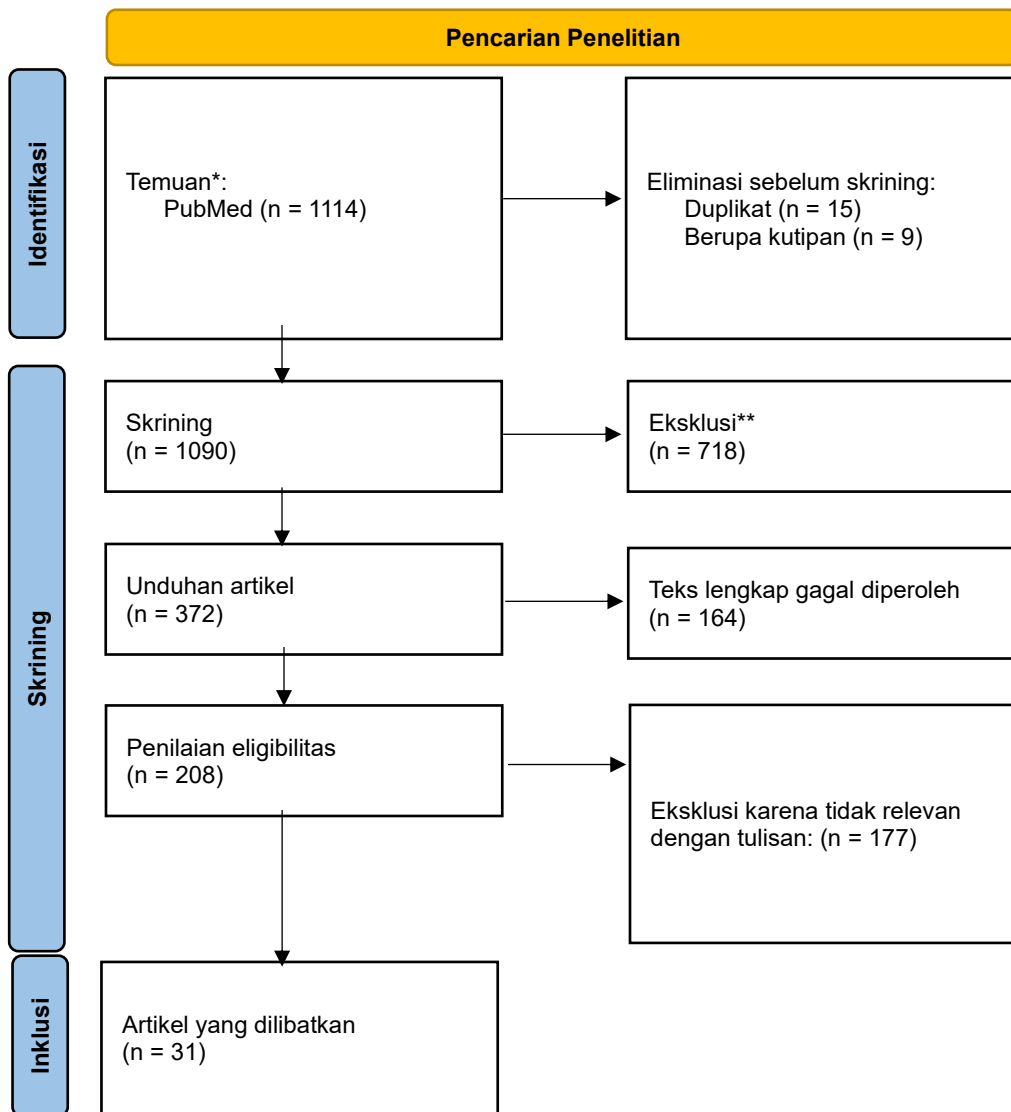
Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan adalah *systematic literature review* untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian yang relevan terkait pertanyaan penelitian tertentu, topik tertentu. Studi ini dilakukan dengan mengumpulkan artikel-artikel penelitian yang berkaitan dengan tujuan penelitian. Teknik ini dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan teori-teori yang relevan dengan permasalahan yang sedang dihadapi/diteliti sebagai bahan rujukan dalam pembahasan hasil penelitian.

Jurnal yang digunakan dalam *literature review* didapatkan melalui *database* penyedia jurnal internasional dari Pubmed. Penulis mengakses laman Pubmed maupun Google Scholar. Peneliti menuliskan kata kunci sesuai MESH (*Medical Subject Heading*) yaitu “*hepatic*”, “*metabolism*”, dan “*fasting*” dan dipilih *full text*. Pencarian tersebut memunculkan 1.114 temuan, kemudian dipersempit dengan berfokus pada

clinical trial hingga dan ditemukan 31 temuan selanjutnya diurutkan dari yang terbaru. Seleksi terhadap bahasa tidak dilakukan karena seluruh jurnal yang ditemukan telah menggunakan Bahasa Inggris. Setiap pertanyaan tersebut telah mengikuti PICOT dimana setiap pertanyaan terdapat P = problem/ pasien/ populasi, I/E = implementasi/intervensi/exposure, C =

kontrol/ intervensi pembanding, O = hasil dan T = Time. Penulis juga menelusuri referensi dari kepustakaan yang telah tersaring agar menemukan jurnal tentang biomarker hepar saat puasa. Penulis mengambil semua desain penelitian yang digunakan dalam mengidentifikasi biomarker hepar saat puasa.

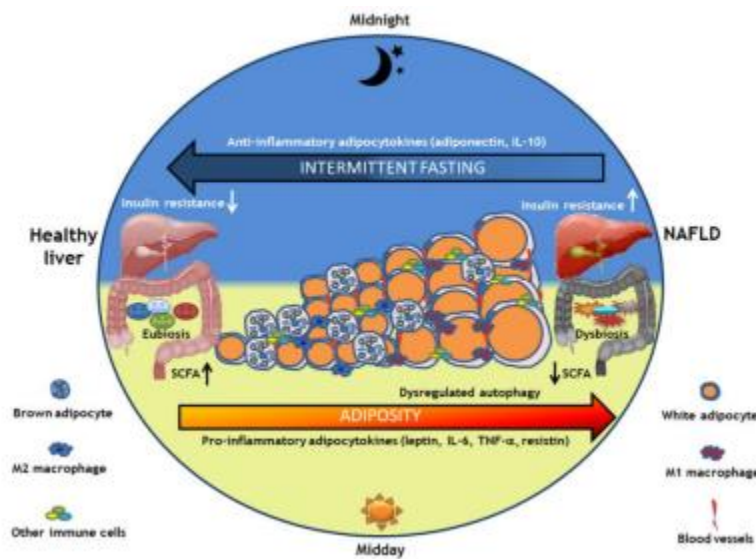


Hasil dan Pembahasan

A. Mekanisme Aksi Potensial pada Efek Puasa Intermiten.

Intervensi puasa intermiten memberikan manfaat kesehatan yang tidak bergantung pada asupan energi (Gambar 1). Misalnya, dalam dua uji coba terpisah terhadap wanita yang kelebihan berat badan, partisipan kehilangan jumlah berat badan yang sama selama periode 6 bulan, baik pada subjek

yang mengikuti program diet khusus maupun kontrol yang mengonsumsi makanan secara biasa. Intervensi puasa intermiten atau diet dilakukan dengan pembatasan energi sebesar 25%, atau subjek mengonsumsi 75% dari kebutuhan kalori harian. Namun, kelompok yang melakukan puasa intermiten mengalami peningkatan sensitivitas insulin yang lebih besar dan pengurangan lingkaran pinggang yang lebih besar^{7,8}.



Gambar 1. Mekanisme aksi potensial untuk efek puasa intermiten pada NAFLD.

Obesitas adalah salah satu faktor risiko NAFLD dan dikaitkan dengan peradangan yang ditandai dengan adanya peningkatan jaringan adiposa putih, peningkatan makrofag M1 pro-inflamasi, penurunan makrofag M2 antiinflamasi, pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis), peningkatan usus disbiosis mikroba, dan

perubahan proses fisiologis terkait autofagi. Puasa intermiten mungkin berperan dalam modulasi ritme sirkadian, plastisitas jaringan adiposa, produksi adipokin, dan mikrobioma usus melalui peningkatan produksi SCFA (asam lemak rantai pendek) dan autofagi, dengan potensi membalikkan peradangan, disfungsi metabolisme, dan gangguan

regulasi sistem kekebalan tubuh terkait dengan NAFLD^{7,9}.

B. Efek Puasa Intermiten terhadap Biomarker Hepar.

Diagnosis dan *staging* dari fibrosis hepar pada penyakit liver kronis mengacu pada histologi hepar sebagai biomarker diagnostik. Penanda serologis dapat dibagi menjadi penanda langsung dan tidak langsung. Penanda langsung bergantung pada pengukuran komponen yang dilepaskan ke dalam sirkulasi selama fibrogenesis. Sedangkan penanda tidak langsung mencerminkan cedera hepar, peradangan atau perubahan fungsi hati dan hipertensi porta (misalnya *prothrombin time* dan jumlah trombosit). Ketika fibrosis hepar meningkat, serum ALT (*alanine aminotransferase*) biasanya turun sementara AST (*aspartate aminotransferase*) tetap stabil atau meningkat, akibatnya AAR (*AST/ALT ratio*) meningkat dan dapat memberikan gambaran yang sederhana. Penelitian melaporkan bahwa $AAR > 1$ dapat digunakan untuk identifikasi sirosis pada pasien infeksi HCV kronik^{10,11}.

Pada pasien dengan NAFLD, telah dilakukan penelitian efek puasa intermiten terhadap biomarker laboratorium hepar yang meliputi AST, ALT, alkaline fosfatase (ALP) dan GGT.

Sebuah penelitian menjelaskan bahwa pada pasien NAFLD yang melakukan puasa intermiten, didapatkan penurunan tingkat ALT dan AST. Hal ini dapat disebabkan karena terjadinya perbaikan lemak visceral atau steatosis hepar sehingga menurunkan enzim hepar. Perbaikan skor steatosis dan fibrosis hepar selaras dengan penurunan level GGT. Tujuan utama pengobatan NAFLD adalah memperbaiki nilai dari biomarker hepar^{12,13}.

Pada puasa jangka panjang, terjadi pemisahan ulang asam lemak bebas yang dapat digunakan untuk beta-oksidasi di mitokondria atau esterifikasi ulang menjadi trigliserida diikuti dengan sekresi trigliserida dalam bentuk VLDL. Dalam sirkulasi, trigliserida yang diangkut oleh VLDL akan dilipolisis oleh lipoprotein lipase (LPL) sehingga menghasilkan asam lemak bebas ke jaringan lain, seperti otot rangka. Kapasitas sekresi trigliserida melalui VLDL terbatas sehingga dapat menyebabkan akumulasi trigliserida di hati dalam kondisi kumpulan asam lemak intraseluler yang membesar. Pada kondisi puasa, tidak terdapat perubahan VLDL, LDL dan HDL dari berbagai fraksi lipid seperti trigliserida. Penyebab utama steatosis hati disebabkan peningkatan influks asam lemak ke hepar oleh ketersediaan asam lemak bebas di plasma yang tinggi.

Peningkatan asam lemak eksogen, seperti makanan yang mengandung lemak tinggi meningkatkan konten trigliserida di hepar. Pemasukan asam lemak yang berlebihan ke dalam hepar merupakan predisposisi steasosis hati^{8,14,15}.

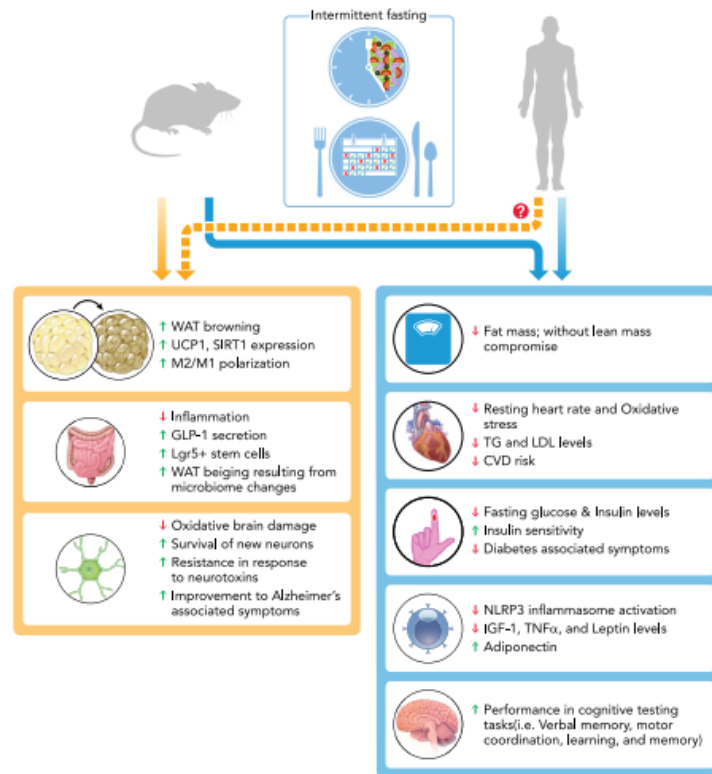
C. Efek Puasa Intermiten terhadap Siklus Sirkardian.

Manusia memiliki siklus sirkardian untuk memastikan bahwa proses fisiologis dilakukan pada waktu yang optimal. Jam biologis utama berada di nukleus suprakiasmatik hipotalamus. Ritme sirkardian terjadi dalam siklus 24 jam terang dan gelap dan mencakup perubahan dalam proses biologis dan perilaku. Ritme sirkardian berdampak pada metabolisme manusia sepanjang hari. Sensitivitas insulin menurun sepanjang hari disebabkan oleh ritme sirkardian sekresi insulin dan kerja hormon pertumbuhan yang menghambat insulin yang mana konsentrasinya meningkat pada malam hari. Respon insulin dan glukosa setelah makan terhadap makanan meningkat sepanjang hari terutama pada malam hari. Dengan demikian, makanan yang dikonsumsi

pada malam hari berhubungan dengan glukosa postprandial dan paparan insulin yang lebih besar dibandingkan makanan yang dikonsumsi pada siang hari, sehingga menyebabkan peningkatan HbA1c dan risiko diabetes mellitus tipe 2. Puasa intermiten akan mengurangi asupan energi di malam hari. Pola makan pada puasa dengan waktu yang terbatas berarti menerapkan ritme asupan makanan yang selaras dengan siklus sirkardian dan menyebabkan peningkatan metabolisme energi^{16,17}.

D. Efek Puasa Intermiten terhadap Metabolisme Energi.

Puasa intermiten telah dianggap sebagai intervensi dengan banyak manfaat selain penurunan berat badan. Banyak penelitian yang telah melaporkan efek positif puasa intermiten dalam penurunan berat badan dan massa lemak, memperbaiki homeostasis glukosa, dan penurunan morbiditas terkait obesitas dan diabetes. Berbagai organ dan jalur metabolisme utama telah dinilai untuk memahami mekanisme yang mendasari efek ini, dapat dijelaskan dengan gambar di bawah^{18,19}.



Gambar 2. Skema diagram efek puasa intermiten pada tikus dan manusia¹⁸.

Jaringan adiposa merupakan organ yang penting secara metabolik karena peningkatan fungsi pada jaringan adiposa akan memberikan manfaat secara sistemik. Puasa intermiten meningkatkan perubahan yang lebih sehat pada jaringan adiposa. Pola makan memiliki efek besar pada regenerasi dan fungsi usus. Puasa 24 jam dapat meningkatkan fungsi sel induk usus yang ditunjukkan dengan peningkatan kapasitas pembentuk organoid^{20,21}. Sebuah penelitian lain terhadap subjek yang menjalankan puasa intermiten yang dilakukan selama 6 bulan menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik. Sedangkan, puasa

intermiten yang dilakukan dalam 1 hari/minggu selama 3-8 minggu menyebabkan penurunan kolesterol total, kolesterol LDL, dan kadar trigliserida, namun tidak terjadi perubahan tekanan darah^{18,22}.

Disfungsi sistem kekebalan tubuh merupakan penyebab dari penuaan dan berbagai penyakit, termasuk tumor. Pola makan memiliki dampak besar pada metabolisme tubuh, termasuk imunometabolisme. Perubahan yang dimediasi ketika melakukan puasa intermiten dalam sistem kekebalan tubuh dapat memberikan dampak positif pada pencegahan dan pengobatan kanker. Puasa

berkepanjangan (lebih dari 48—120 jam) terbukti meningkatkan regenerasi hematopoietik yang ditunjukkan dengan peningkatan sel induk hemtopoietik dan peningkatan pemulihan dari pengurangan sel limfoid akibat kemoterapi. Puasa berkepanjangan menunjukkan penurunan sirkulasi dari IGF-1, sitokin utama yang terlibat dalam pertumbuhan awal dari tumor. Massa lemak tubuh yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara invasif pada wanita pascamenopause. Puasa yang berkepanjangan terbukti berpengaruh dengan peningkatan kontrol glikemik dan pengurangan biomarker kanker. Berbagai biomarker kanker, seperti adipokin plasma dan sitokin inflamasi juga dipengaruhi oleh puasa intermiten. Puasa intermiten secara signifikan mengurangi ekspresi leptin di jaringan adiposa dan memodulasi berbagai adipokin sehingga memberikan lingkungan mikro pada jaringan sebagai antiinflamasi sehingga dapat mencegah perkembangan kanker^{18,23}.

Obesitas sendiri telah diketahui dapat meningkatkan sitokin proinflamasi sehingga pembatasan kalori merupakan rekomendasi utama untuk mengurangi komplikasi obesitas. Puasa Ramadhan merupakan salah satu bentuk puasa intermiten yang dapat

mengurangi peradangan sistemik pada individu dengan obesitas dan penyakit kronis. Konsentrasi CRP, TNF- α dan IL-6 lebih rendah pada orang yang berpuasa. Penurunan berat badan menurunkan infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa. Puasa intermiten meningkatkan ekspresi gen antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD2)^{19,24}.

Puasa intermiten meningkatkan koordinasi motorik dan kemampuan kognitif melalui peningkatan aktivitas mitokondria dan penurunan kerusakan oksidatif otak. Setelah terpapar neurotoksin, penelitian yang dilakukan pada tikus yang dikenai puasa intermiten menunjukkan peningkatan resistensi terhadap neuron di hipokampus, menunjukkan perbaikan sel-sel saraf dengan adanya *stressor* eksogen. Puasa intermiten meningkatkan kadar sitokin neuroprotektif, seperti faktor neurotropik yang diturunkan dari otak yang terkait dengan penurunan kerusakan iskemik otak dan peningkatan kesehatan otak secara keseluruhan. Puasa intermiten mampu mencegah komplikasi diabetes, seperti retinopati diabetik dengan meningkatkan metabolisme asam empedu neuroprotektif melalui perubahan mikrobioma usus yang menargetkan lapisan sel ganglion dan melindungi dari degenerasi retina. Penurunan fungsi kognitif dikaitkan dengan obesitas. Kurangnya aktivitas fisik

dan pola makan yang buruk merupakan faktor risiko penyakit neurodegeneratif, seperti penyakit alzheimer^{18,25}.

Saluran pencernaan menunjukkan ritme sirkadian yang kuat. Pengosongan lambung dan aliran darah lebih besar pada siang hari dibandingkan malam hari, sehingga respon metabolik terhadap beban glukosa lebih lambat di malam hari. Siklus sirkadian yang terganggu secara kronis akan mempengaruhi fungsi gastrointestinal dan mengganggu metabolisme. Puasa intermiten secara langsung mempengaruhi mikrobiota usus yang merupakan komunitas mikroba kompleks, beragam dan luas yang berada di saluran usus. Obesitas yang disebabkan oleh pola makan mengurangi fluktuasi siklus mikrobiota. Pola makan pada orang yang berpuasa memiliki dampak positif pada mikrobiota usus^{16,26}.

Simpulan dan Saran

Obesitas memiliki peran dalam pengembangan NAFLD. Penurunan berat badan yang berkelanjutan masih merupakan tantangan bagi sebagian besar pasien dan puasa intermiten memiliki potensi manfaat untuk memperbaiki gangguan metabolisme, pengaruh mikrobioma usus dan translokasi bakteri, serta berkontribusi terhadap penurunan berat badan secara sederhana.

Sementara itu, data uji epidemiologi dan klinis menunjukkan manfaat klinis puasa intermiten yang positif dalam berbagai penanda metabolik dan inflamasi pada manusia, namun data mengenai efeknya terbatas pada subjek manusia dengan NAFLD. Studi klinis berkualitas tinggi pada pasien dengan NAFLD diperlukan untuk mengidentifikasi mekanisme tindakan serta efektivitas, keamanan, dan kemanjuran puasa intermiten. Prioritas untuk penelitian masa depan mencakup dampak puasa intermiten jangka panjang, riwayat penyakit, regresi fibrosis, modifikasi efek potensial antara diet dan terapi farmakologis, dan kemanjuran komparatif dari protokol puasa intermiten yang berbeda. Selanjutnya studi-studi tersebut juga harus mengevaluasi asupan makanan selama periode pemberian makan, diukur melalui validasi kuesioner frekuensi makanan dan/atau penarikan 24 jam, untuk menginformasikan pola diet yang optimal pengaturan intervensi puasa intermiten.

Daftar Pustaka

1. Mattson MP, Longo VD, Harvie M, States U, States U, Angeles L, et al. Impact of Intermittent Fasting. *Ageing Res Rev.* 2017;39:46–58.
2. Mindikoglu AL, Abdulsada MM, Jain A, Jalal PK, Devaraj S, Wilhelm ZR, et

- al. Intermittent fasting from dawn to sunset for four consecutive weeks induces anticancer serum proteome response and improves metabolic syndrome. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–14.
3. Harney DJ, Hutchison AT, Hatchwell L, Humphrey SJ, James DE, Hocking S, et al. Proteomic Analysis of Human Plasma during Intermittent Fasting. *J Proteome Res.* 2019;18(5):2228–40.
4. Teker HT, Ceylani T, Keskin S, Samgane G, Baba B, Acikgoz E, et al. Reduced liver damage and fibrosis with combined SCD Probiotics and intermittent fasting in aged rat. *J Cell Mol Med.* 2024;28(1):1–11.
5. Lavallee CM, Bruno A, Ma C, Raman M. The Role of Intermittent Fasting in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Narrative Review. *Nutrients.* 2022;14(21):1–13.
6. Saleh SAK, Santos HO, Găman MA, Cerqueira HS, Zaher EA, Alromaih WR, et al. Effects of intermittent fasting regimens on glycemic, hepatic, anthropometric, and clinical markers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* 2024;59:70–80.
7. Stratton MT, Albracht-Schulte K, Harty PS, Siedler MR, Rodriguez C, Tinsley GM. Physiological responses to acute fasting: Implications for intermittent fasting programs. *Nutr Rev.* 2022;80(3):439–52.
8. Anstee QM, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future. *J Hepatol.* 2022;76(6):1362–78.
9. Rohner M, Heiz R, Feldhaus S, Bornstein SR. Hepatic-Metabolite-Based Intermittent Fasting Enables a Sustained Reduction in Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res.* 2021;53(8):529–40.
10. Kord Varkaneh H, Salehi sahlabadi A, Găman MA, Rajabnia M, Sedanur Macit-Çelebi M, Santos HO, et al. Effects of the 5:2 intermittent fasting diet on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Front Nutr.* 2022;9.
11. Sesti G, Fiorentino T V., Hribal ML, Sciacqua A, Perticone F. Association of hepatic insulin resistance indexes to nonalcoholic fatty liver disease and related biomarkers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(12):1182–7.
12. Faris MAI, Jahrami H, Abdelrahim D,

- Bragazzi N, BaHammam A. The effects of Ramadan intermittent fasting on liver function in healthy adults: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;178:108951.
13. van Ginneken V, Verhey E, Poelmann R, Ramakers R, van Dijk KW, Ham L, et al. Metabolomics (liver and blood profiling) in a mouse model in response to fasting: A study of hepatic steatosis. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2007;1771(10):1263–70.
14. Kalangi JA, Umboh A, Pateda V. Hubungan Faktor Genetik Dengan Tekanan Darah Pada Remaja. *e-CliniC.* 2015;3(1):3–7.
15. Van Herpen NA, Sell H, Eckel J, Schrauwen P, Mensink RP. Prolonged fasting and the effects on biomarkers of inflammation and on adipokines in healthy lean men. *Horm Metab Res.* 2013;45(5):378–82.
16. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:371–93.
17. Allahverdi H. Exploring the therapeutic potential of plasma from intermittent fasting and untreated rats on aging-induced liver damage. *J Cell Mol Med.* 2024;28(12):1–11.
18. Lee JH, Verma N, Thakkar N, Yeung C, Sung HK. Intermittent fasting: Physiological implications on outcomes in mice and men. *Physiology.* 2020;35(3):185–95.
19. Zouhal H, Bagheri R, Ashtary-Larky D, Wong A, Triki R, Hackney AC, et al. Effects of Ramadan intermittent fasting on inflammatory and biochemical biomarkers in males with obesity. *Physiol Behav.* 2020;225:113090
20. Brocchi A, Rebelos E, Dardano A, Mantuano M, Daniele G. Effects of Intermittent Fasting on Brain Metabolism. *Nutrients.* 2022;14(6):1–23.
21. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep.* 2018;7(2):172–85.
22. BaHammam AS, Almeneessier AS. Recent Evidence on the Impact of Ramadan Diurnal Intermittent Fasting, Mealtime, and Circadian Rhythm on Cardiometabolic Risk: A Review. *Front Nutr.* 2020;7:28.
23. Clifton KK, Ma CX, Fontana L, Peterson LL. Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(6):527–46.

24. Mohr AE, Jasbi P, Bowes DA, Dirks B, Whisner CM, Arciero KM, et al. Exploratory analysis of one versus two-day intermittent fasting protocols on the gut microbiome and plasma metabolome in adults with overweight/obesity. *Front Nutr.* 2022;9(October):1–19.
25. Ahmed A, Saeed F, Arshad MU, Afzaal M, Imran A, Ali SW, et al. Impact of intermittent fasting on human health: An extended review of metabolic cascades. *Int J Food Prop.* 2018;21(1):2700–13.
26. Turbitt WJ, Demark-Wahnefried W, Peterson CM, Norian LA. Targeting glucose metabolism to enhance immunotherapy: Emerging evidence on intermittent fasting and calorie restriction mimetics. *Front Immunol.* 2019;10:1–8.