

Skuteczność niskowęglowodanowych planów żywieniowych opartych na trzech posiłkach dziennie w dietoterapii insulinooporności – badania własne

Efficacy of low-carbohydrate diet plans based on three meals a day in dietotherapy of insulin resistance – own research

TEKST: dr inż. Olga Paluchowska, mgr Klaudia Krej
Gabinet Dietetyki Klinicznej dr Olgi Paluchowskiej

STRESZCZENIE

Insulinooporność to stan zmniejszonego działania insuliny na tkanki docelowe mimo prawidłowego lub podwyższonego stężenia insuliny w surowicy krwi. Coraz więcej pacjentów zgłasza się do gabinetów dietetycznych ze zdiagnozowaną przez lekarza insulinoopornością bądź wynikami, które na nią wskazują. W prezentowanym artykule autorki przedstawiają wpływ niskowęglowodanowych planów żywieniowych, opartych na trzech posiłkach dziennie, na redukcję masy ciała, obniżenie poziomu glukozy i insuliny u pacjentów gabinetu dietetycznego.

ABSTRACT

Insulin resistance is a condition of reduced insulin action on target tissues, despite normal or elevated serum insulin levels. An increasing number of patients are presenting to dietetic practices with physician-diagnosed insulin resistance or results that indicate it. In the present article, the authors present the effects of low-carbohydrate eating plans based on three meals a day on weight reduction, glucose and insulin levels in dietetic office patients.

SŁOWA KLUCZOWE:

- insulinooporność
- trzyposiłkowy plan żywieniowy
- odżywianie
- dieta

KEYWORDS:

- insulin resistance
- three meals nutritional plan
- nutrition
- diet

Kiedy zapytamy większość pacjentów, dietetyków, a nawet lekarzy o to, jakie są główne zasady zdrowego odżywiania, jako jedne z pierwszych wymieniają: pięć posiłków dziennie, to, żeby jeść „mało, a często”, zjadać każdego dnia pięć porcji owoców i warzyw. Taki obraz promowany jest również we wszelkich mediach. Niestety takie podejście ma udział w wielu obecnych schorzeniach cywilizacyjnych, jak otyłość, cukrzyca, insulinooporność, część chorób zapalnych czy autoimmunologicznych [1–4].

Człowiek pierwotny, koczownik, myśliwy, zbieracz, później rolnik, nie miał możliwości długiego przechowywania produktów. Oznaczało to dużo wysiłku fizycznego (wędrówki, polowanie, zbieranie żywności, praca fizyczna), a dostęp do żywności nie był stały – po czasie obfitości następowały okresy postu. Sytuacja ta trwała kilka milionów lat, a co za tym idzie – ewolucyjnie uwarunkowała nasz organizm [5].

Na polskiej XVII–XIX-wiecznej wsi w dalszym ciągu jadano skromnie, najczęściej dwa do trzech posiłków, których podstawą były produkty naturalne, upolowane i wyhodowane przez naszych przodków, przy wysokim nakładzie siły fizycznej [5]. Z czasem pojawiania się coraz to większej ilości produktów spożywczych oraz wynaleźienia lodówki żywność zaczęła być powszechnie dostępna, a występowanie otyłości, cukrzycy i insulinooporności zaczęło przybierać na sile [6, 7]. Mierząc się z narastaniem tego problemu, zaczęto podejmować próby usystematyzowania sposobu odżywiania, po 2000 roku zostały podjęte działania ze strony organizacji europejskich i WHO, które stworzyły wiele norm, jak i zaleceń żywieniowych, m.in. o zalecanym spożyciu pięciu porcji warzyw i owoców dziennie. Duże kampanie promowały zalecenia w placówkach oświatowych i mediach, co miało wysokie przełożenie na ich szeroki odbiór [8, 9].

W czasie niespełna 50 lat organizm człowieka nie był w stanie ewolucyjnie zmienić tego, co zachodziło w jego organizmie przez kilka milionów lat – zamiana rzadkich posiłków na częste, bogate w węglowodany proste, cukier, produkty wysokoprzetworzone, a to wszystko przy zamianie pracy fizycznej na umysłową [5, 6]. W czasie kilku milionów lat nasz cały metabolizm pracował prawidłowo przy mniejszej obfitości i ilości posiłków, do czego został fizjologicznie przystosowany. Pewne badania dowodziły, że większa ilość posiłków dziennie obniża ryzyko otyłości [10], natomiast inne, że zwiększa [11], jednocześnie podnosząc ryzyko występowania cukrzycy typu 2 [12, 13]. Niemniej jednak badania długoterminowe

z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 nie wykazały, by zwiększenie ilości posiłków przyniosło jakiegokolwiek korzyści zdrowotne [14]. Zostało również wykazane, że korzystniejsze dla kontroli glikemii jest spożywanie mniejszej ilości większych posiłków, bogatych w błonnik, a długość przerwy między posiłkami, w czasie której spożywana jest jedynie woda, jest parametrem ważniejszym niż skład posiłku [15, 16].

Cel i metodyka badań

Cel badań: celem badania była ocena realnego wpływu niskowęglowodanowych planów żywieniowych opartych na trzech posiłkach dziennie na redukcję masy ciała, obniżenie poziomu glukozy i insuliny.

Badane parametry: w latach 2017–2022 u pacjentów pozostających na takich planach żywieniowych zebrano wyniki sześciu parametrów:

- zmiany masy ciała,
- poziomu glukozy we krwi na czczo,
- poziomu insuliny we krwi na czczo,
- poziomu insuliny po obciążeniu 75 g glukozy po 1 h,
- poziomu insuliny po obciążeniu 75 g glukozy po 2 h,
- współczynnik HOMA-IR stosowany w diagnostyce insulinooporności.

Czas trwania badania: powyższe testy zostały wykonane u pacjentów przed startem planu żywieniowego oraz po 10 tygodniach jego stosowania.

Opis zastosowanego planu żywieniowego: stosowane plany żywieniowe zawierały trzy posiłki dziennie, bogate w białko, tłuszcze i warzywa, z ograniczoną ilością węglowodanów. Gramatura produktów została dobrana indywidualnie dla każdego badanego. Między posiłkami obowiązywała przerwa bezwzględna dla uzyskania ciszy insulinowej, gdzie dozwolone było jedynie picie czystej wody.

Liczba badanych: 56 osób nieprzyjmujących pochodnych metforminy oraz innych leków mających wpływ na glikemię i poziom insuliny.

Metody statystyczne: przyjęto założenia, że do przeprowadzenia analizy porównawczej wyników badań przed i po zastosowaniu diety można wykorzystać testy dla zmiennych powiązanych. W przypadku normalności rozkładu można zastosować test parametryczny t-Studenta, który porównuje wartości średnie dla grupy przed i po diecie. Jeśli rozkład ma odstępstwa od normalności, należy wtedy wykonać test nieparametryczny, np. Wilcoxon porównujący mediany. Z racji niewielkiej liczebności badanych osób zastosowano test Shapiro-Wilka, który cechuje się dużą mocą.

Do testów na normalność rozkładu przyjęto następującą hipotezę:

- hipoteza zerowa – rozkład jest normalny,
- hipoteza alternatywna – rozkład nie jest normalny.

W przypadku potwierdzenia hipotezy zerowej testu normalności rozkładu wykonywano test parametryczny t-Studenta dla zmiennych powiązanych z następującymi hipotezami:

- hipoteza zerowa – średnia zmiana badanej zmiennej po diecie jest zerowa,
- hipoteza alternatywna – średnia zmiana badanej zmiennej po diecie jest niezerowa.

W przypadku potwierdzenia hipotezy alternatywnej testu normalności rozkładu wykonywano test nieparametryczny Wilcoxon dla zmiennych powiązanych z następującymi hipotezami:

- hipoteza zerowa – mediana różnicy badanej zmiennej po diecie jest zerowa,
- hipoteza alternatywna – mediana różnicy badanej zmiennej po diecie jest niezerowa.

Wyniki i omówienie wyników

Analiza spadku masy ciała

Statystyka: wartość P poniżej 0,05 daje podstawy do odrzucenia hipotezy zerowej na poziomie ufności 95%. Można przyjąć hipotezę alternatywną, co oznacza, że dieta istotnie wpłynęła na obniżenie masy ciała.

Rezultaty: uzyskano spadek masy ciała u 100% badanych. Maksymalny spadek masy ciała wynosił aż -34 kg, minimalny spadek masy ciała -0,7 kg, średni spadek masy ciała -12,6 kg w ciągu pierwszych 10 tygodni na omawianym planie żywieniowym.

Tabela 1.1. Tabela zbiorcza dotycząca zmiany masy ciała w kg u pacjentów po 10 tygodniach stosowania niskowęglowodanowych planów żywieniowych opartych na trzech posiłkach dziennie

Liczba badanych	56
Średnia	-12,6
Odchylenie standardowe	7,6
Mediana	-10,9
Minimum	-34,2
Maksimum	-0,7
Rozstęp	33,5
Dolna granica przedziału ufności dla średniej	-14,6
Górna granica przedziału ufności dla średniej	-10,5

Tabela 1.2. Percentyle zmiany masy ciała u pacjentów po 10 tygodniach stosowania niskowęglowodanowych planów żywieniowych opartych na trzech posiłkach dziennie

Percentyle zmiany masy ciała	
1,00%	-34,2
5,00%	-29,1
10,00%	-24,9
25,00%	-15,35
50,00%	-10,85
75,00%	-7
90,00%	-5,7
95,00%	-3,2
99,00%	-0,7

Analiza poziomu glukozy we krwi badanej na czczo

Statystyka: wartość P powyżej 0,05 nie daje podstaw do odrzucenia hipotezy zerowej na poziomie ufności 95%. Można przyjąć hipotezę zerową mówiącą o braku istotnej zmiany wartości średniej poziomu glukozy na czczo po zastosowaniu diety.

Rezultaty: uzyskano spadek poziomu glukozy we krwi na czczo przynajmniej u 75% badanych. Maksymalny spadek glukozy na czczo wynosił minus 43 mg/dl, maksymalny wzrost poziomu glukozy na czczo wynosił plus 13 mg/dl (wciąż jednak nie przekraczał normy dla glukozy na czczo), średni spadek glukozy na czczo wynosił minus 5,3 mg/dl w ciągu pierwszych 10 tygodni na omawianym planie żywieniowym.

Tabela 2.1. Tabela zbiorcza dotycząca zmiany poziomu glukozy na czczo u pacjentów po 10 tygodniach stosowania niskowęglowodanowych planów żywieniowych opartych na trzech posiłkach dziennie

Liczba badanych	56
Średnia	-6,3
Odchylenie standardowe	8,8
Mediana	-7
Minimum	-43
Maksimum	13
Rozstęp	56
Dolna granica przedziału ufności dla średniej	-8,6
Górna granica przedziału ufności dla średniej	-3,9

Tabela 2.2. Percentyle zmiany poziomu glukozy na czczo po 10 tygodniach stosowania niskowęglowodanowych planów żywieniowych opartych na trzech posiłkach dziennie

Percentyle zmiany poziomu glukozy na czczo	
1,00%	-43
5,00%	-17
10,00%	-15
25,00%	-11
50,00%	-7
75,00%	-0,5
90,00%	5
95,00%	8
99,00%	13

Analiza poziomu insuliny we krwi badanej na czczo

Statystyka: wartość P poniżej 0,05 daje podstawy do odrzucenia hipotezy zerowej na poziomie ufności 95% w obu przypadkach. Można przyjąć hipotezę alternatywną, że dieta istotnie wpłynęła na obniżenie poziomu insuliny na czczo.

Rezultaty: u 100% badanych uzyskano spadek poziomu insuliny na czczo. Maksymalny spadek insuliny na czczo wynosił - 27 mIU/L, nie zanotowano wzrostu poziomu insuliny na czczo, średni spadek poziomu insuliny na czczo wynosił -9,4 mIU/L w ciągu pierwszych 10 tygodni na omawianym planie żywieniowym.

Tabela 3.1. Tabela zbiorcza dotycząca zmiany poziomu insuliny na czczo u pacjentów po 10 tygodniach stosowania niskowęglowodanowych planów żywieniowych opartych na trzech posiłkach dziennie

Liczba badanych	56
Średnia	-9,4
Odchylenie standardowe	17,2
Mediana	-5
Minimum	- 27
Maksimum	0
Rozstęp	27
Dolna granica przedziału ufności dla średniej	-14,0
Górna granica przedziału ufności dla średniej	-4,8

Tabela 3.2. Percentyle zmiany poziomu insuliny na czczo, po 10 tygodniach stosowania niskowęglowodanowych planów żywieniowych opartych na trzech posiłkach dziennie

Percentyle zmiany poziomu insuliny na czczo	
1,00%	- 27
5,00%	-26
10,00%	-19,86
25,00%	-10
50,00%	-5
75,00%	-3
90,00%	-1,47
95,00%	-1
99,00%	0

Analiza poziomu współczynnika HOMA-IR

Statystyka: wartość P poniżej 0,05 dla obu grup daje podstawy do odrzucenia hipotezy zerowej na poziomie ufności 95%. Można przyjąć hipotezę alternatywną, że dieta istotnie wpłynęła na obniżenie wartości współczynnika HOMA-IR.

Rezultaty: uzyskano spadek wartości współczynnika HOMA-IR u przynajmniej 95% badanych. Maksymalny spadek poziomu współczynnika HOMA-IR wynosił aż -6,4, maksymalny wzrost poziomu współczynnika HOMA-IR +0,16, a średni spadek poziomu współczynnika HOMA-IR wynosił -1,82 w ciągu pierwszych 10 tygodni na omawianym planie żywieniowym.

Tabela 4.1. Tabela zbiorcza dotycząca zmiany poziomu insuliny na czczo u pacjentów po 10 tygodniach stosowania niskowęglowodanowych planów żywieniowych opartych na trzech posiłkach dziennie

Tabela zbiorcza dotycząca zmiany wartości HOMA-IR		
Czy przyjmowano leki	Nie	Tak
Liczba badanych	56	9
Średnia	-1,82	-1,25
Odchylenie standardowe	1,61	0,59
Mediana	-1,33	-1,20
Minimum	-6,4	-2,01
Maksimum	0,16	-0,2
Rozstęp	6,56	1,81
Dolna granica przedziału ufności dla średniej	-2,25	-1,71
Górna granica przedziału ufności dla średniej	-1,39	-0,80

Tabela 4.2. Percentyle zmiany poziomu współczynnika HOMA-IR po 10 tygodniach stosowania niskowęglowodanowych planów żywieniowych opartych na trzech posiłkach dziennie

Percentyle zmiany wartości HOMA-IR	
1,00%	-6,4
5,00%	-5,47
10,00%	-4,6
25,00%	-2,18
50,00%	-1,325
75,00%	-0,78
90,00%	-0,29
95,00%	-0,07
99,00%	0,16

Analiza poziomu insuliny po 1 h po obciążeniu 75 g glukozy

Statystyka: wartość P poniżej 0,05 daje podstawy do odrzucenia hipotezy zerowej na poziomie ufności 95%. Można przyjąć hipotezę alternatywną za prawdziwą, co oznacza istotną zmianę poziomu insuliny po 1 h.

Rezultaty: uzyskano spadek wartości insuliny po godzinie u przynajmniej 75% badanych. Maksymalny spadek insuliny po 1 h wynosił aż -380 mIU/L, średni spadek poziomu insuliny po 1 h wynosił 55,67 mIU/L w ciągu pierwszych 10 tygodni na omawianym planie żywieniowym.

U 10% badanych zanotowano wzrost poziomu insuliny po 1 h (maksymalnie o 57 mIU/L), były to osoby, u których zanotowano większy spadek poziomu insuliny na czczo lub po 2 h, a krzywa insuliny po obciążeniu odzyskiwała swój prawidłowy kształt ze wzrostem wartości po godzinie.

Tabela 5.1. Tabela zbiorcza dotycząca zmiany poziomu insuliny po 1 godzinie po obciążeniu 75 g glukozy u pacjentów po 10 tygodniach stosowania niskowęglowodanowych planów żywieniowych opartych na trzech posiłkach dziennie

Liczba badanych	47
Średnia	-55,6702
Odchylenie standardowe	99,1278
Mediana	-36
Minimum	-380
Maksimum	57
Rozstęp	499
Dolna granica przedziału ufności dla średniej	-84,8
Górna granica przedziału ufności dla średniej	-26,6

Tabela 5.2. Percentyle zmiany poziomu insuliny po 1 godzinie po obciążeniu 75 g glukozy po 10 tygodniach stosowania niskowęglowodanowych planów żywieniowych opartych na trzech posiłkach dziennie

Percentyle zmiany poziomu insuliny na po 1 h	
1,00%	-380
5,00%	-325
10,00%	-187
25,00%	-73
50,00%	-36
75,00%	-7
90,00%	22
95,00%	57
99,00%	57

Analiza poziomu insuliny po 2 h po obciążeniu 75 g glukozy

Statystyka: wartość P powyżej 0,05 nie daje podstaw do odrzucenia hipotezy zerowej na poziomie ufności 95% w obu przypadkach. Można przyjąć hipotezę zerową za prawdziwą, co oznacza, że dieta nie wpłynęła istotnie na obniżenie poziomu insuliny po 2 h.

Rezultaty: uzyskano spadek wartości insuliny po 2 h u przynajmniej 50% badanych. Maksymalny spadek insuliny po 2 h wyniósł -82 mIU/L, średni spadek poziomu insuliny po 2 h wyniósł 9,4 mIU/L w ciągu pierwszych 10 tygodni na omawianym planie żywieniowym. U 25% badanych zanotowano wzrost poziomu insuliny po 2 h, były to osoby, u których zanotowano znaczny spadek poziomu insuliny na czczo lub po 1 h.

Tabela 6.1. Tabela zbiorcza dotycząca zmiany poziomu insuliny po 2 h po obciążeniu 75 g glukozy u pacjentów po 10 tygodniach stosowania niskowęglowodanowych planów żywieniowych opartych na trzech posiłkach dziennie

Liczba badanych	47
Średnia	-9,4
Odchylenie standardowe	32,2
Mediana	-9
Minimum	-82
Maksimum	80
Rozstęp	162
Dolna granica przedziału ufności dla średniej	-18,9
Górna granica przedziału ufności dla średniej	0,0

Tabela 6.2. Percentyle zmiany poziomu insuliny po 1 godzinie po obciążeniu 75 g glukozy, po 10 tygodniach stosowania niskowęglowodanowych planów żywieniowych opartych na trzech posiłkach dziennie

Percentyle zmiany poziomu insuliny na po 2 h	
1,00%	-82
5,00%	-68
10,00%	-52
25,00%	-29
50,00%	-9
75,00%	10
90,00%	31
95,00%	36
99,00%	80

Wnioski

U 100% pacjentów zanotowano istotną zmianę przynajmniej jednego z badanych parametrów.

Zastosowane plany żywieniowe wykazały zarówno statystycznie, jak i praktycznie wysoką skuteczność w przypadku uzyskania spadku masy ciała, poprawy wyników insuliny na czczo, insuliny po godzinie oraz wskaźnika HOMA-IR. Wielu pacjentów mówiło również o dużej poprawie samopoczucia i o zmniejszeniu objawów takich jak ociężałość, senność, brak energii, wilczy głód węglowodanowy, obrzęki, problemy ze snem nocnym, które mogą wiązać się z wysokim poziomem insuliny.

Zastosowane plany żywieniowe nie wykazały statystycznie istotnej skuteczności w wypadku uzyskania spadku poziomu glukozy na czczo oraz spadku poziomu insuliny po dwóch godzinach.

Niewielkie zmiany w poziomie glukozy na czczo wynikają z faktu, że większość badanych miała na początku badania ten parametr w normie. Jedynie kilku

badanych miało glukozę powyżej 100 mg/dl. W grupie nie było żadnego badanego z poziomem glukozy powyżej 120 mg/dl na czczo, ponieważ wykluczano to badanego z możliwości obciążenia go 75 g glukozy w roztworze wodnym. Wzrost poziomu glukozy na czczo u kilku badanych był niewielki i każdorazowo jej poziom nadal mieścił się w granicach normy.

Wzrost poziomu insuliny po 2 h dotyczył osób, u których zanotowano znaczny spadek poziomu insuliny na czczo lub po 1 h.

Zauważono średnią skuteczność poprawy wszystkich badanych parametrów (spadku masy ciała, poziomu glukozy na czczo, poziomu insuliny na czczo, wskaźnika HOMA-IR, poziomu insuliny po 1 h i 2 h) na poziomie 81%, co czyni opisywane rozwiązanie skutecznym w dietoterapii insulinooporności.

Dodatkowym aspektem przemawiającym za planami żywieniowymi opartymi na trzech posiłkach dziennie jest wygoda: pacjentowi jest dużo łatwiej zjeść śniadanie i kolację w domu i zabrać ze sobą do pracy tylko jeden posiłek – obiad, niż trzy posiłki – obiad i dwie przekąski. Pacjenci mówili też, że dzięki trzem bogatszym w substancje odżywcze posiłkom dziennie czują się bardziej najedzeni oraz uwolnieni od ciągłego myślenia o jedzeniu oraz ciągłego przygotowywania czy organizowania jedzenia.

W momencie gdy pacjenci przyzwyczajeni są do spożywania pięciu i więcej posiłków dziennie (zważywszy na fakt, że dla organizmu posiłek stanowi również herbata, kawa, przekąska, guma do żucia, słodki sok, pót ciasteczka czy owoc – wszystko za wyjątkiem czystej wody powoduje wyrzut insuliny), jak również u pacjentów z wysokim poziomem insuliny, początkowe dni planu opartego na trzech posiłkach dziennie mogą być trudne, mogą wystąpić objawy hipoglikemii oraz głód węglowodanowy. To naturalne zjawiska, które są przejściowe i wynikają ze zbyt wysokiego poziomu insuliny, a nie wprowadzenia pięciogodzinnej przerwy między posiłkami i zbyt małej podaży pożywienia. Kluczowym aspektem jest przygotowanie pacjenta i możliwość stałego kontaktu z nim oraz jego lekarzem prowadzącym.

Badana zależność skuteczności omawianych planów żywieniowych ze względu na:

- skomplikowaną dynamikę krzywej insulinowej (niekiedy w procesie regulacji poziomu insuliny duże obniżenie poziomu insuliny po godzinie rzutuje na jej mniejsze podniesienie po 2 h),
- indywidualne tempo regulacji poziomu glukozy i insuliny u badanych,

- różne stopnie zaawansowania insulinooporności u badanych,
 - brak możliwości monitorowania stopnia przestrzegania zaleceń przez pacjentów,
- wymaga dalszych obserwacji na większej grupie uczestników oraz przez czas dłuższy niż 10 tygodni. Warto przeprowadzić również badanie porównawcze skuteczności planów żywieniowych opartych na 3 oraz 5 posiłkach dziennie.

PIŚMIENNICTWO

1. Verbanac D, Željanić M, Barišić K. Nutrition – facts and myths. *Acta Pharm* 2019;69:497–510.
2. Gawrych N, Lutyńska K, Marchewka K i wsp. Fakty i mity na temat zdrowego stylu życia w opinii kobiet i mężczyzn. *Akademia Zarządzania* 2022;6(2).
3. Nowosad K. Rola diety i stylu życia w leczeniu insulinooporności. *Kosmos* 2021;70:731–739.
4. Ojo O. Dietary Intake and Type 2 Diabetes. *Nutrients* 2019;11(9):2177.
5. Płonka-Syroka B, Syroka A. Zalecenia i regulacje dotyczące odżywiania w historii Europy (XIII–XXI w.) i w wybranych kulturach pozaeuropejskich. Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu 2020.
6. Zgliczyński W, Zgliczyńska S. Nadwaga i otyłość w Polsce. *Infos. Zagadnienia Społeczno-Gospodarcze* 2017;4(4):1–4.
7. Gołąbek KD, Regulska-Iłow B. Dietary support in insulin resistance: An overview of current scientific reports. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2019;28(11):1577–1585.
8. Kwasek M. Międzynarodowe zalecenia żywieniowe. *Przemysł Spożywczy* 2017;71(1):26–29.
9. WHO Technical Report Series 916. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation 2003.
10. Keast DR, Nicklas TA, O’Neil CE. Snacking is associated with reduced risk of overweight and reduced abdominal obesity in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2010;92(2):428–435.
11. van der Heijden AAWA, Hu FB, Rimm EB, et al. A prospective study of breakfast consumption and weight gain among U.S. men. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(10):2463–2469.
12. Mekary RA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Eating patterns and type 2 diabetes risk in men: breakfast omission, eating frequency, and snacking. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2012;95(5):1182–1189.
13. Mekary RA, Giovannucci E, Cahill L, et al. Eating patterns and type 2 diabetes risk in older women: breakfast consumption and eating frequency. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2013;98(2):436–443.
14. Arnold L, Mann JI, Ball MJ. Metabolic effects of alterations in meal frequency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1651–1654.
15. Fernemark H, Jaredsson C, Bunjaku B, et al. A randomized cross-over trial of the postprandial effects of three different diets in patients with type 2 diabetes. *PloS One* 2013;8(11):e79324.
16. Sherman H, Genzer Y, Cohen R, et al. Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *The FASEB Journal* 2012;26(8):3493–3502.