

## Kısıtlı Enerji Alımının Metabolik Etkileri

*Rabia Melda KARAAĞAÇ<sup>\*1</sup>, Çağla PINARLI<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> İstanbul Gedik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0000-0003-2022-2404

<sup>2</sup> İstanbul Gedik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-8733-8148

\*Sorumlu Yazar: dytmeldaerdogan@gmail.com

Gönderilme Tarihi: 15.11.2023– Kabul Tarihi: 28.12.2023

### Öz

Obezite, prevalansı günden güne artmakta olan önemli bir halk sağlığı problemidir. Yıllar boyunca çeşitli fonksiyonel besinler, diyet türleri ve cerrahi müdahaleler obezite tedavisinde yer almıştır. Bu yöntemlerden biri de kısıtlı enerji alımıdır. Obezitenin tedavisi noktasında sıklıkla enerji alımının kısıtlanmasına odaklanılmaktadır. Enerji alımının kısıtlanması, 500 yılı aşkın bir süredir hem yaşam süresini hem de kalitesini artırmak amacıyla uygulanmaktadır. Enerji alımının kısıtlanması, yetersiz beslenme olmaksızın kalori alımını azaltan bir beslenme yaklaşımıdır. Bu kısıtlama ile birlikte vücutta gerek hormonal gerekse sağlık üzerine olumlu etkiler görüldüğü saptanmıştır. Kısıtlı enerji alımı sonucu vücutta oksidatif stres hasarı, insülin ve leptin seviyeleri azalmakta, grelin ve adiponektin düzeyleri artmaktadır. Ayrıca kanser, metabolik sendrom gibi hastalıklar üzerinde iyileştirici etkisi bulunmaktadır. Bu derlemenin amacı, kısıtlı enerji alımının metabolik etkilerini güncel literatür bilgileri ışığında değerlendirmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Kısıtlı enerji alımı, Obezite, Metabolizma, Hormon

## Metabolic Effects of Restricted Energy Intake

### Abstract

Obesity is an important public health problem whose prevalence is increasing day by day. Over the years, various functional foods, diet types, and surgical interventions have been involved in the treatment of obesity. One of these methods is limited energy intake. In the treatment of obesity, the focus is often on the restriction of energy intake. Restriction of energy intake has been implemented for over 500 years to increase both life expectancy and quality. Restricting energy intake is a nutritional approach that reduces calorie intake without malnutrition. Along with this restriction, it has been determined that positive effects on both hormonal and health are seen in the body. As a result of limited energy intake, oxidative stress damage in the body, insulin and leptin levels decrease, and ghrelin and adiponectin levels increase. It has a healing effect on diseases such as cancer and metabolic syndrome. This review aims to evaluate the metabolic effects of limited energy intake in the light of current literature.

**Keywords:** Restricted energy intake, Obesity, Metabolism, Hormone

## Giriş

Obezite, sağlığı etkileyen vücut yağının aşırı birikmesi veya anormal dağılımı olarak tanımlanmaktadır (Bray, 2003: 19-38). Obezitenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri "Beden Kütle İndeksi" (BKİ) hesabıdır. BKİ, bireyin vücut ağırlığına ve boy uzunluğuna göre obeziteyi değerlendirmek için kullanılan bir ölçüm aracıdır. BKİ vücut yağ yüzdesini ölçmemekte, ancak standart bir obezite ölçüsü ve yaşam tarzı değişikliklerinin, obeziteye karşı tıbbi veya cerrahi müdahalelerin gerekliliğini gösteren basit ve pratik kriter olarak kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), BKİ'ye dayalı obezite tanımı için değerleri belirlemiştir. Bu değerler Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** WHO'ya göre BKİ Sınıflandırması

Sınıf	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )
Zayıf	≤ 18,5
Normal ağırlık	18,5 – 24,9
Fazla kilolu	25.0 – 29.9
Obez veya Sınıf I obezite	30.0 – 34.9
Şiddetli obez veya Sınıf II obezite	35.0 – 39.9
Morbid obez veya Sınıf III obezite	≥ 40.0

Obezite vücudun hemen hemen tüm fizyolojik fonksiyonlarını olumsuz etkilemekte ve önemli bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır (Cabrera-Fuentes ve ark., 2016: 69). Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), hepatik steatoz, kardiyovasküler hastalıklar, felç, dislipidemi, hipertansiyon, safra kesesi sorunları, osteoartrit, uyku apnesi, diğer solunum sorunları ve belirli kanser türleri (endometriyal, meme, yumurtalık prostat, karaciğer, safra kesesi, böbrek ve kolon) gibi diğer hastalıklarla komplike hale gelmekte ve mortalite riskinde artışa neden olabilmektedir (Purmamasari ve ark., 2011: 117-121).

Obezite her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Obezite eğilimlerini değerlendiren çalışmalar, coğrafi bölge, etnik köken veya sosyoekonomik durum gözetmeksizin hem yetişkinlerde hem de çocuklarda yaygınlığının arttığını saptamıştır (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2017). Düşük gelirli ülkelerde, obezite genellikle zengin ve kentsel ortamlardan gelen orta yaşlı yetişkinler (özellikle kadınlar) arasında daha yaygındır; yüksek gelirli ülkelerde ise her iki cinsiyeti ve her yaşta insanı etkilemektedir (Swinburn ve ark., 2011: 804-814).

Artan obez birey sayısı ve obezitenin çoklu olumsuz sonuçları, hastalıktan korunma yolları, güvenli ve etkili

tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik tıbbi ilgiyi artırmıştır. Obezitenin çok boyutlu patogenezi, dikkatli ve hedefe yönelik çok boyutlu bir tedavi olduğunu iddia etmektedir. Obezite ve buna bağlı komorbiditeler büyük ölçüde önlenebilir niteliktedir. Bu bağlamda vücut ağırlığı kaybı önem arz etmektedir (Simona ve ark., 2015: 361-366).

Obezite tedavisinde sıklıkla enerji alımının kısıtlanmasına odaklanılmaktadır. (Ramsey ve Hagopian, 2006: 1958-1966). Enerji alımını kısıtlamak, 500 yılı aşkın bir süredir hem yaşam süresini hem de kalitesini artırmak için bir yöntem olarak uygulanmaktadır (Speakman ve Mitchell, 2011: 159-221). Enerji alımının kısıtlanması, yetersiz beslenme olmaksızın kalori alımını azaltan bir beslenme yaklaşımıdır (Montano, 2014: 75-101). Bir başka deyişle, enerji alımı kısıtlanması, vücut ağırlığı stabilitesini sağlamak için yeterli besin kaynağını korurken, müdahale öncesi enerji gereksinimlerinden enerji alımında sürekli bir azalma olarak tanımlanmaktadır. Başlangıçta enerji alımının kısıtlanması vücut ağırlığı kaybını indükler ve zamanla enerji harcaması, sonunda enerji alımı ve yeni düşük vücut ağırlığı platoları ile eşleşene kadar azalır. Bu derlemenin amacı, kısıtlı enerji alımının metabolik etkilerini güncel literatür bilgileri ışığında değerlendirmektir.

## Kısıtlı Enerji Alımı ve Vücuttaki Etkileri

Yapılan çalışmaların çoğu, enerji alımı kısıtlanması ile indüklenen vücut ağırlığı kaybından sonra, esas olarak dinlenme metabolik hızındaki (DMH) azalma ile tespit edilen bir metabolik adaptasyonu göstermektedir. Örneğin Johannsen ve ark., morbid obez deneklerde enerji kısıtlanması ve kuvvetli egzersiz planı uygulamıştır ve müdahalenin ilk 6 haftasında DMH'de %6'lık bir düşüş ve çalışma bittiğinde 30. haftada %22'lik bir düşüş gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, Camps ve ark., çok düşük kalorili bir diyet uygulayan obez bireylerde hem kısıtlama hem de ağırlığın korunması aşamalarında DMH'de %4'lük bir azalma bulmuşlardır (Jiménez Jaime ve ark., 2015: 2428-2436; Johannsen ve ark., 2012: 2489-2496; Camps ve ark., 2013: 990-994).

Enerji alımı kısıtlanmasının en önemli hücrel etkilerinden biri oksidatif stresi azaltmaktır (Merry, 2004: 7-12; Ash ve Merry, 2011: 43-54). Mitokondri tarafından tüketilen oksijenin büyük çoğunluğu ATP üretimi için kullanılır, ancak %1-3'ü reaktif oksijen türleri üretilir (Murphy, 2009: 1-13). Reaktif oksijen türlerinin birikmesi moleküler ve hücrel yapıları bozar ve bu nedenle metabolik homeostazda ve fonksiyondaki yaşa bağlı bozukluklardaki etkisini açıklayabilir. Bu nedenle, enerji alımı kısıtlanmasının neden olduğu metabolik hızın yavaşlamasının, hücrelere ve dokulara oksidatif hasarda azalma yoluyla metabolik sağlığı iyileştirdiği ve ömrünü uzattığı varsayılmaktadır (Lopez-Otin ve ark., 2013: 1194-1217). Örneğin, uzun süreli kısıtlı enerji alan ratların, beyin, akciğer, karaciğer, böbrek ve kalp dahil olmak üzere birçok dokuda yuzme egzersizinin neden olduğu oksidatif

strese karşı korunduğu saptanmıştır (Aydın ve ark., 2009: 24-31; Aydın ve ark., 2007: 129-137).

Enerji kısıtlaması için en önemli hususlardan biri, yeterli miktarda makro besin ve mikro besin alımı da dahil olmak üzere yeterli beslenme gerekliliğidir. Bu gereklilik, Keys ve arkadaşlarının şiddetli enerji alımı kısıtlaması ile karakterize olan "Minnesota Açlık Çalışması" ile gösterilmiştir (Keys ve ark.,1950). İlgili çalışmada katılımcılar, ~%40 enerji kısıtlaması ve artan egzersize tabi tutulmuştur. Genç erkekler %70'i yağ kütlesi (FM) ve %30'u yağsız kütledir (FFM) olmak üzere vücut ağırlığının ~%25'ini kaybetmiştir. Diyet, savaş koşullarını taklit edecek şekilde tasarlanmıştır ve bu nedenle birçok besin ögesi eksik verilmiştir. Katılımcıların yetersiz beslendiği enerji kısıtlı diyet, kronik zayıflığa, aerobik kapasitenin azalmasına ve şiddetli ağırlı alt ekstremiter ödeme yol açmıştır. Ayrıca katılımcılarda, şiddetli emosyonel rahatsızlık, konfüzyon, ilgisizlik, depresyon, histeri, hipokondriyazis, intihar düşünceleri ve cinsel dürtü kaybı gibi çeşitli anormal psikolojik davranışlar gözlenmiştir (Keys ve ark, 1950). Buna karşın obez olmayan bireylerde enerji kısıtlamasının yapıldığı bir kontrollü klinik çalışmada ise, katılımcıların enerji alımı %25 oranında kısıtlanmıştır ve katılımcılara vitamin, mineral ve kalsiyum takviyesi sağlanarak yeterli mikro besin almaları sağlanmıştır. Bu orta düzeyde enerji kısıtlaması ve beslenme yeterliliği ile, normal diyetlerini sürdüren bireylere kıyasla yan etki sıklığında artış gözlemlenmemiştir (Rickman ve ark., 2011: 874-881). Stanek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kısıtlı enerji alımının vücut ağırlığını azaltmada potansiyel olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada, kısıtlı enerji alımının kan basıncı, kan lipid profili ve glukoz homeostazını olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Stanek ve ark., 2022: 1509). Başka bir çalışmada ise, enerji kısıtlı diyetin iştah üzerinde olumlu etkileri olduğu gözlemlenmiştir (Gao ve ark., 2022: 65-73)

## Kısıtlı Enerji Alımının Hormonal Etkileri

### Leptin

Kısıtlı enerji alımı sırasında vücut yağının kaybı, leptin dahil olmak üzere çeşitli adipokinlerin dolaşımdaki seviyelerinde büyük azalmalara neden olmaktadır (Frederich ve ark., 1995a: 1311-1314; Frederich ve ark., 1995b: 1658-1663). Arvidsson ve ark. çalışmasında, obez kadınlarda 10 hafta boyunca enerji kısıtlamasına (600 kkal/gün) maruz kalma, vücut ağırlığında %7,5'lik bir azalmaya, ancak dolaşımdaki TNF-a'daki benzer azalmalara paralel olarak leptin sekresyonunda %40'lık bir azalmaya neden olduğu ve IL-6 ve IL-8 seviyelerinin %25-30 oranında azaldığı gözlemlenmiştir (Arvidsson ve ark., 2004: 1966-1971). Leptin seviyelerindeki düşüşün, kısmen diyetin bileşimine bağlı gibi görünmektedir. Obez Zucker ratları, düşük yağlı veya yüksek derecede lezzetli (yüksek yağlı/şekerli) diyet kullanılarak aldıkları enerji kısıtlandığında, her iki grup da benzer miktarlarda vücut yağı (vücut ağırlığının yaklaşık %10'u) kaybetmiştir. Ancak leptindeki azalma sadece düşük yağlı diyet verilen grupta anlamlı derecede gözlemlenmiştir (Beck ve Richy, 2009: 29-34).

Leptinin birincil rolü, beslenmenin hipotalamik kontrolü yoluyla vücut yağının uzun vadeli düzenleyicisi olmasına rağmen, leptin ayrıca gonadal, somatotropik ve tiroid eksenlerini de baskılar, bu nedenle azaltılmış leptin, enerji kısıtlaması ve uzun ömürlülüğün kritik bir modülatörü olabilir (Shimokawa ve Higami, 2001: 1511-1519).

### Grelin

Grelin, esas olarak mide tarafından üretilen 28 amino asitli bir peptittir (Poher ve ark., 2018: 236-242). Grelin salınımı, son besin alımından bu yana geçen süreye göre artmakta ve hipotalamusta beslenme davranışını uyarıcı reseptörlerle etkileşime girmektedir (Wren ve ark., 2000: 4325-4328). Kısıtlı enerji alımı sırasında grelin seviyeleri artmaktadır (Barazzoni ve ark., 2003: 1188-1192). Grelin'in dolaşımdaki seviyeleri, obez insanlarda diyete bağlı vücut ağırlığı kaybı sırasında plazmada artmaktadır, bu da grelinin enerji alımı kısıtlaması ile ilişkili sürekli iştaha katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Hansen ve ark., 2002: 203-206). Benzer şekilde dişi sıçanlarda dolaşımdaki ghrelin seviyeleri enerji kısıtlamasını takiben yükseldiği yürütülen bir çalışmada gösterilmiştir (Gualillo ve ark., 2002: 682-687) ve bu yükselme vücut ağırlığı kaybı seviyesiyle yakından eşleşmektedir (Barazzoni ve ark., 2003: 1188-1192).

### İnsülin/ İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF-1)

İnsülin, bir öğüne yanıt olarak, enerji harcamasında artışa (diyet kaynaklı termojenez) eşlik eden glikoz ve lipid depolanmasını arttırmakta ve uyarmaktadır. Vücut ağırlığı kaybına bağlı metabolik adaptasyon, aşırı kilolu ve obez erkeklerde 24 saatlik C-peptid atılımı (Müller ve ark., 2015: 413-423) olarak değerlendirilen insülin sekresyonu ve kadınlarda azalmış açlık insülin konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir (Bosy- Westphal ve ark., 2009: 993-1001).

### Adiponektin

Yağ içeriği ve dolaşımdaki adiponektin seviyeleri arasındaki negatif ilişki ile uyumlu olarak (Rosen ve Spiegelman, 2006: 847-853), adiponektin seviyeleri enerji alımı kısıtlaması ve aralıklı oruç protokolleri ile artmaktadır (Combs ve ark., 2003: 268-276; Zhu ve ark., 2004: 1049-1059). Adiponektin ilk olarak obezite tarafından bozulan bir yağ dokusu peptidi olarak tanımlanmıştır (Ouchi ve ark., 1999: 2473-2476). Sadece yağ dokusunda üretilen ve kan dolaşımına salgılanan adiponektin, anti-inflamatuar, anti-diyabetik ve anti-aterojenik özelliklere sahip gibi görünen bir dizi metabolik süreci modüle etmektedir. Adiponektinin yalnızca yağ dokusu tarafından salgılandığı göz önüne alındığında, adiponektinin plazma seviyelerinin toplam yağ kütlesi ile negatif ilişkili olduğu neredeyse çelişkili görünmektedir. Adiponektin ayrıca diyabetiklerde diyabetik olmayanlara kıyasla ve insülin direnci olan hastalarda insüline duyarlı hastalara kıyasla daha düşük saptanmıştır. Ayrıca plazma adiponektin düzeyi ile hipertansiyon, kan basıncı düzeyi ve albuminüri arasında ters ilişki olduğu bildirilmiştir (Cui ve ark., 2011: 26-33).

Kısıtlı enerji alımı, kemirgenlerde adiponektinin gen ekspresyonunu ve dolaşımdaki seviyelerini artırmak için etkili fiziksel müdahale gibi görünmektedir, bu nedenle, bu yükselme enerji kısıtlaması ile gözlemlenen bazı sağlık yararlarına aracılık edebilmektedir. Qiao ve arkadaşları adiponektinin gen ekspresyonunun ve dolaşımdaki seviyelerinin düzenlenmesinde diyet yağı veya adipozitenin değil enerji alımının önemli bir rol oynadığını bildirmiştir. Enerji alımı kısıtlamasının (24 hafta boyunca %40), hem düşük yağlı hem de yüksek yağlı diyetle beslenen C57BL/6 farelerinde epididimal yağda adiponektin gen ekspresyonunu ve kan adiponektin düzeylerini arttırdığı bulunmuştur (Qiao ve ark., 2011: 809-816).

### Kısıtlı Enerji Alımının Sağlık Üzerine Etkileri

#### Kanser Türleri

Enerji alımı kısıtlamasının tümör ilerlemesi üzerinde bir etkisi olabileceğine dair ilk ipucu, 1909'da Moreschi tarafından gerçekleştirilen deneylerden ortaya konmuştur. Yetersiz beslenen ratlara nakledilen tümörlerin, ad libitum ile beslenen ratlara nakledilenlerin yanı sıra büyümediği saptanmıştır (Kritchewsky, 2001: 13-19).

Vücut ağırlığı kontrolü için enerji kısıtlaması, meme kanserini önlemede potansiyel bir stratejidir. Bazı çalışmalar hem intermittant enerji kısıtlamasını hem de aralıklı orucun sürekli enerji kısıtlaması ile karşılaştırıldığında mekanik olarak farklılık gösterebileceğini ve hepatik ve viseral yağ depolarında, IGF-1 seviyelerinde ve hücre proliferasyonunda azalmaya ve insülin duyarlılığı ve adiponektin seviyelerinde artışa neden olabileceğini düşündürmektedir (Harvie ve Howell, 2012: 263-275). Günlük enerji kısıtlamasının akciğerde tümör büyümesi ve metastazını önlemede güçlü bir koruyucu etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Pomatto-Watson ve ark., 2021: 6201).

#### İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom

Yaşlanmaya, insülinin etkisine karşı hepatik dirençte belirgin bir artış eşlik eder. Ratlarda, 18 aylık enerji alımı kısıtlaması, hepatik insülin duyarlılığını genç ratlarda (4 ay gözlenen) aynı seviyelere geri getirdiği görülmüştür (Barzilai ve ark., 1998: 1353-1361). Benzer şekilde, düşük aerobik çalışma kapasitesi için seçici olarak yetiştirilen ratlarda, hiperinsülinemi, insülin direnci, viseral obezite ve dislipidemi dahil olmak üzere metabolik sendromun yaşa bağlı gelişimi vardır. Bu durum ratlardaki hiperinsülinemi, bozulmuş hepatik insülin klirensi ile ilişkilidir (Bowman ve ark., 2010: 5157-5164). Bu metabolik anormallikler 3 ay boyunca %30 enerji kısıtlı diyet ile tersine çevrilebilmiştir. Yaşa bağlı insülin direncindeki artış, özellikle viseral yağdaki artışlar olmak üzere yaşa bağlı yağ kütlesi artışı ile ilişkilendirilebilmektedir (Catalano ve ark., 2010: 1416-1423). Obeziteyi teşvik etmek için yüksek yağlı bir diyetle beslenen genç ratlara ve yaşlı obez ratlara 6 hafta boyunca uygulanan enerji kısıtlaması hem genç hem de yaşlı ratlarda yaklaşık %53 oranında azaltılan, özellikle mezenterik yağ olmak üzere viseral yağlanmada bir kayıpla sonuçlanmıştır. Her iki grupta da insülin duyarlılığında iyileşmelerle sonuçlanmıştır (ancak daha çok genç hayvanlarda). Bu

veriler, enerji kısıtlamasının viseral yağ üzerindeki orantısız etkileri nedeniyle tersine çevrilebilecek yaşa bağlı insülin direncinin etiyolojisinde viseral yağın önemli rol oynadığını göstermektedir (Gabriely ve ark., 2002: 2951-2958).

#### İmmün Sistem

Enerji alımı kısıtlamasının etkilerinden biri, immün sistemi üzerinde olandır. (Demas, 2004: 173-180). Enerji alımı kısıtlaması, bağışıklık sistemi de dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik sistemler üzerinde faydalı etkilere sahiptir. Genel olarak, kısıtlı bir diyetle beslenen kemirgenlerin immünojenik durumu, kısıtlamalı olmayanların immünojenik durumundan daha üstündür. Enerji alımı kısıtlamasının, sinyal iletimi ve gen ekspresyonundaki değişiklikleri içeren bir mekanizma yoluyla yaşlanmayı ve immüno-yaşlanmayı geciktirebileceğine inanılmaktadır (Pahlavani, 2004: 38-47; Moro ve ark., 2020: 65).

#### Sonuç

Obezite önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Obezite ile mücadelede en sık başvurulan yöntemlerden biri enerji alımının kısıtlanmasıdır. Enerji alımının kısıtlanmasıyla beraber vücutta birçok metabolik etki ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar kısıtlı enerji alımı sonucu vücutta oksidatif stres hasarı, insülin ve leptin seviyelerini azaltıp, grelin ve adiponektin düzeylerini artırdığını göstermektedir. Bununla birlikte enerji alımı kısıtlamasının sağlık yararına etkileri bulunmaktadır. Enerji alımı kısıtlamasının kanser hücre proliferasyonunu azaltıcı, insülin direnci ve metabolik sendromu azaltıcı, yaşlanmayı geciktirici ve bağışıklığı geliştirici etkilerinin bulunduğu çeşitli çalışmalarca saptanmıştır. Konuyla ilgili mekanizmaların net bir şekilde anlaşılabilmesi için daha fazla hayvan ve insan çalışmasına gerek duyulmaktadır.

#### Kaynaklar

- Arvidsson, E., Viguerie, N., Andersson, I., Verdich, C., Langin, D., & Arner, P. (2004). Effects of different hypocaloric diets on protein secretion from adipose tissue of obese women. *In diabetes*, 53(8): 1966–1971.
- Ash, C. E., & Merry, B. J. (2011). The molecular basis by which dietary restricted feeding reduces mitochondrial reactive oxygen species generation. *Mechanisms of ageing and development*, 132(1-2), 43–54.
- Aydin, C., Ince, E., Koparan, S., Cangul, I. T., Naziroglu, M., & Ak, F. (2007). Protective effects of long term dietary restriction on swimming exercise-induced oxidative stress in the liver, heart and kidney of rat. *Cell biochemistry and function*, 25(2), 129–137.
- Aydin, C., Sonat, F., Sahin, S. K., Cangul, I. T., & Ozkaya, G. (2009). Long term dietary restriction ameliorates swimming exercise-induced oxidative stress in brain and lung of middle-aged rat. *Indian journal of experimental biology*, 47(1), 24–31.

- Barazzoni, R., Zanetti, M., Stebel, M., Biolo, G., Cattin, L., Guarnieri, G., (2003). Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during shortterm moderate caloric restriction in rats. *Gastroenterology* 124, 1188–1192.
- Barzilai, N., Banerjee, S., Hawkins, M., Chen, W., & Rossetti, L. (1998). Caloric restriction reverses hepatic insulin resistance in aging rats by decreasing visceral fat. *The Journal of clinical investigation*, 101(7), 1353–1361.
- Beck, B., & Richey, S. (2009). Dietary modulation of ghrelin and leptin and gorging behavior after weight loss in the obese Zucker rat. *The Journal of endocrinology*, 202(1), 29–34.
- Bowman, T. A., Ramakrishnan, S. K., Kaw, M., Lee, S. J., Patel, P. R., Golla, V. K., Bourey, R. E., Haram, P. M., Koch, L. G., Britton, S. L., Wisløff, U., Lee, A. D., & Najjar, S. M. (2010). Caloric restriction reverses hepatic insulin resistance and steatosis in rats with low aerobic capacity. *Endocrinology*, 151(11), 5157–5164.
- Bray G. A. (2003). Evaluation of obesity. Who are the obese?. *Postgraduate medicine*, 114(6), 19–38.
- Cabrera-Fuentes, H. A., Aragonés, J., Bernhagen, J., Boening, A., Boisvert, W. A., Bøtker, H. E., Bulluck, H., Cook, S., Di Lisa, F., Engel, F. B., Engelmann, B., Ferrazzi, F., Ferdinandy, P., Fong, A., Fleming, I., Gnaiger, E., Hernández-Reséndiz, S., Kalkhoran, S. B., Kim, M. H., Lecour, S., ... Preissner, K. T. (2016). From basic mechanisms to clinical applications in heart protection, new players in cardiovascular diseases and cardiac theranostics: meeting report from the third international symposium on "New frontiers in cardiovascular research". *Basic research in cardiology*, 111(6), 69.
- Camps, S. G., Verhoef, S. P., & Westerterp, K. R. (2013). Weight loss, weight maintenance, and adaptive thermogenesis. *The American journal of clinical nutrition*, 97(5), 990–994.
- Catalano, K. J., Stefanovski, D., & Bergman, R. N. (2010). Critical role of the mesenteric depot versus other intra-abdominal adipose depots in the development of insulin resistance in young rats. *Diabetes*, 59(6), 1416–1423.
- Combs, T. P., Berg, A. H., Rajala, M. W., Klebanov, S., Iyengar, P., Jimenez-Chillaron, J. C., Patti, M. E., Klein, S. L., Weinstein, R. S., & Scherer, P. E. (2003). Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*, 52(2), 268–276.
- Cui, J., Panse, S., & Falkner, B. (2011). The role of adiponectin in metabolic and vascular disease: a review. *Clinical nephrology*, 75(1), 26–33.
- Demas G. E. (2004). The energetics of immunity: a neuroendocrine link between energy balance and immune function. *Hormones and behavior*, 45(3), 173–180.
- Frederich, R. C., Hamann, A., Anderson, S., Löllmann, B., Lowell, B. B., & Flier, J. S. (1995). Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nature medicine*, 1(12), 1311–1314.
- Frederich, R. C., Löllmann, B., Hamann, A., Napolitano-Rosen, A., Kahn, B. B., Lowell, B. B., & Flier, J. S. (1995). Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *The Journal of clinical investigation*, 96(3), 1658–1663.
- Gabriely, I., Ma, X. H., Yang, X. M., Atzmon, G., Rajala, M. W., Berg, A. H., Scherer, P., Rossetti, L., & Barzilai, N. (2002). Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process?. *Diabetes*, 51(10), 2951–2958.
- Gao, Y., Tsintzas, K., Macdonald, I. A., Cordon, S. M., & Taylor, M. A. (2022). Effects of intermittent (5:2) or continuous energy restriction on basal and postprandial metabolism: a randomised study in normal-weight, young participants. *European journal of clinical nutrition*, 76(1), 65–73.
- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Obesity and Overweight Prevalence 1980–2015. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).
- Gualillo, O., Caminos, J. E., Nogueiras, R., Seoane, L. M., Arvat, E., Ghigo, E., Casanueva, F. F., & Diéguez, C. (2002). Effect of food restriction on ghrelin in normal-cycling female rats and in pregnancy. *In obesity research*, 10(7), 682–687.
- Hansen, T. K., Dall, R., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Christiansen, J. S., & Jørgensen, J. O. (2002). Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clinical endocrinology*, 56(2), 203–206.
- Harvie, M., & Howell, A. (2012). Energy restriction and the prevention of breast cancer. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 71(2), 263–275.
- Jiménez Jaime, T., Leiva Balich, L., Barrera Acevedo, G., de la Maza Cave, M. P., Hirsch Birn, S., Henríquez Parada, S., Rodríguez Silva, J., & Bunout Barnett, D. (2015). Effect of calorie restriction on energy expenditure in overweight and obese adult women. *Nutricion hospitalaria*, 31(6), 2428–2436.
- Johannsen, D. L., Knuth, N. D., Huizenga, R., Rood, J. C., Ravussin, E., & Hall, K. D. (2012). Metabolic

- slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(7), 2489–2496.
- Keys, A. (1950). *The biology of human starvation*. Minneapolis: The University of Minnesota Press.
- Kritchevsky D. (2001). Caloric restriction and cancer. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 47(1), 13–19.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217.
- Merry B. J. (2004). Oxidative stress and mitochondrial function with aging--the effects of calorie restriction. *Aging cell*, 3(1), 7–12.
- Montano, M. (2014). Translational models, methods and concepts in studies of aging and longevity. In *Translational Biology in Medicine*, 75-101.
- Moro, T., Tinsley, G., Longo, G., Grigoletto, D., Bianco, A., Ferraris, C., Guglielmetti, M., Veneto, A., Tagliabue, A., Marcolin, G., & Paoli, A. (2020). Time-restricted eating effects on performance, immune function, and body composition in elite cyclists: a randomized controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 17(1), 65.
- Murphy M. P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *The Biochemical journal*, 417(1), 1–13.
- Müller, M. J., Enderle, J., & Bosity-Westphal, A. (2016). Changes in energy expenditure with weight gain and weight loss in humans. *Current obesity reports*, 5(4), 413–423.
- Pahlavani M. A. (2004). Influence of caloric restriction on aging immune system. *The journal of nutrition, health & aging*, 8(1), 38–47.
- Poher, A. L., Tschöp, M. H., & Müller, T. D. (2018). Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*, 100, 236–242.
- Pomatto-Watson, L. C. D., Bodogai, M., Bosompra, O., Kato, J., Wong, S., Carpenter, M., Duregon, E., Chowdhury, D., Krishna, P., Ng, S., Ragonnaud, E., Salgado, R., Gonzalez Ericsson, P., Diaz-Ruiz, A., Bernier, M., Price, N. L., Biragyn, A., Longo, V. D., & de Cabo, R. (2021). Daily caloric restriction limits tumor growth more effectively than caloric cycling regardless of dietary composition. *Nature communications*, 12(1), 6201.
- Purnamasari, D., Badarsono, S., Moersadik, N., Sukardji, K., Tahapary, DL. (2011) Identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: Clinical practice guidelines of the obesity clinic, Wellness Cluster Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. *JAFES*, 26:117–121.
- Qiao, L., Lee, B., Kinney, B., Yoo, H. S., & Shao, J. (2011). Energy intake and adiponectin gene expression. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 300(5), E809–E816.
- Ramsey, J. J., & Hagopian, K. (2006). Energy expenditure and restriction of energy intake: could energy restriction alter energy expenditure in companion animals?. *The Journal of nutrition*, 136(7 Suppl), 1958S–1966S.
- Rickman, A. D., Williamson, D. A., Martin, C. K., Gilhooly, C. H., Stein, R. I., Bales, C. W., Roberts, S., & Das, S. K. (2011). The CALERIE Study: design and methods of an innovative 25% caloric restriction intervention. *Contemporary clinical trials*, 32(6), 874–881.
- Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, 444(7121), 847–853.
- Shimokawa, I., & Higami, Y. (2001). Leptin signaling and aging: insight from caloric restriction. *Mechanisms of ageing and development*, 122(14), 1511–1519.
- Simona, I. E., Alexandra, C., & Gabriela, J. (2015). Obesity treatment strategies. In *acta medica marisiensis*, 61(4), 361-366.
- Speakman, J. R., & Mitchell, S. E. (2011). Caloric restriction. In *molecular aspects of medicine*, 32(3): 159-221.
- Stanek, A., Brożyna-Tkaczyk, K., Zolghadri, S., Cholewka, A., & Myśliński, W. (2022). The Role of Intermittent Energy Restriction Diet on Metabolic Profile and Weight Loss among Obese Adults. *Nutrients*, 14(7), 1509.
- Swinburn, B. A., Sacks, G., Hall, K. D., McPherson, K., Finegood, D. T., Moodie, M. L., & Gortmaker, S. L. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet (London, England)*, 378(9793), 804–814.
- WHO - Obesity and overweight. (2011). Fact sheet Nr. 311.
- Wren, A. M., Small, C. J., Ward, H. L., Murphy, K. G., Dakin, C. L., Taheri, S., Kennedy, A. R., Roberts, G. H., Morgan, D. G., Ghatei, M. A., & Bloom, S. R. (2000). The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*, 141(11), 4325–4328.
- Zhu, M., Miura, J., Lu, L. X., Bernier, M., DeCabo, R., Lane, M. A., Roth, G. S., & Ingram, D. K. (2004). Circulating adiponectin levels increase in rats on caloric restriction: the potential for insulin sensitization. *Experimental gerontology*, 39(7), 1049–1059.