

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory  
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Alisa Sonina

Vliv kalorické restrikce na neuroplasticitu  
Effect of caloric restriction on neuroplasticity

**Bakalářská práce**

**Školitel: Mgr. Petra Málková,**  
**Konzultant: Mgr. Petr Telenský, Ph.D.**

**Praha, 2023**

## Poděkování

Děkuji svému školiteli Mgr. Petře Málkové za užitečné rady a trpělivost. Chci také poděkovat své rodině a přátelům.

## Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 3.08.2023

Podpis:

**Abstrakt:**

Bylo prokázáno, že omezení příjmu kalorií má širokou škálu příznivých účinků na zdraví a dlouhověkost, ačkoli jeho účinky na mozkové funkce nejsou tolik známé. Tato práce shrnuje současný stav výzkumu účinků omezení příjmu kalorií na neuroplasticitu, včetně studií zkoumajících molekulární, strukturální a behaviorální účinky omezení stravy na zvířecích a lidských modelech. Celkově důkazy naznačují, že omezení příjmu kalorií podporuje neuroplasticitu. Aby však bylo možné plně porozumět mechanismům, které jsou základem těchto účinků, a určit optimální trvání a intenzitu omezení příjmu kalorií, je potřeba dalších výzkumů.

Klíčová slova: Kalorická restrikce, neuroplasticita, dieta, kognice, neurogeneze, metabolismus

**Abstract:**

Calorie restriction has been shown to have a wide range of beneficial effects on health and longevity, although its effects on brain function are not as well known. This paper reviews the current state of research on the effects of calorie restriction on neuroplasticity, including studies examining the molecular, structural, and behavioral effects of dietary restriction in animal and human models. Overall, the evidence suggests that caloric restriction promotes neuroplasticity. However, further research is needed to fully understand the mechanisms underlying these effects and to determine the optimal duration and intensity of caloric restriction.

Key words: Caloric restriction, neuroplasticity, diet, cognition, neurogenesis, metabolism

## Seznam použitých zkratek

AD - Alzheimerova choroba (Alzheimer's disease)

ADF - alternativní denní půst (Alternate-day fasting)

ADP - adenosindifosfát

AMPA - kyselina alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionová

AMPK - adenosin monofosfátem aktivovaná proteinkináza

BDI-2 - Beckův inventář deprese-2 (Beck Depression Inventory - 2)

BDNF - mozkový neurotrofický faktor (Brain-derived neurotrophic factor)

BHB - beta-hydroxybutyrát

BM - bazální metabolismus

Calr – kalretikulin

CORT - kortikosteron

FMD - dieta napodobující půst (Fasting-mimicking diet)

GH/IGF-1 - růstový faktor (Growth factor) / inzulín podobný růstový faktor-1 (Insulin-like growth factor 1)

GLUT1 - glukózový transportér 1

Glx - glutamin/glutamát

Hspa1b - protein tepelného šoku 70 kDa proteinu 1b

Hspa5 - protein tepelného šoku 70 kDa proteinu 5

IGF-1 - Inzulín podobný růstový faktor 1 (Insulin-like growth factor 1)

IGF-1R - receptor Inzulín podobného růstového faktoru 1

IL-1 $\alpha$  - Interleukin 1 alfa

IL-1 $\beta$  - Interleukin 1 beta

IL-6 - Interleukin 6

iNOS - Indukovatelná NO syntetáza

Kl - Klotho

mADF - modifikovaný alternativní denní půst (Modified alternative day fasting)

MR - magnetická rezonance

mTOR - savčí nebo mechanistický cíl rapamycinu (The mechanistic/mammalian target of rapamycin)

NAA - N-acetylaspartát

NF- $\kappa$ B - transkripční faktor nukleární faktor kappa B

Nox2 - NADPH oxidázy

Pdia4 - protein disulfidové izomerázy rodiny A člen 4

Pdia6 - protein disulfidové izomerázy rodiny A člen 6

PI3K - fosfatidylinositol-3

PP - přerušovaný půst

SIRT - sirtuiny

tCho - celkový cholin (Total choline)

tKR - celkový kreatin (Total creatine)

TLR4 - toll-like receptor 4

TNF- $\alpha$  - faktor nekrotizující nádory alfa (Tumor necrosis factor  $\alpha$ )

TRF - časově omezené stravování (Time – restricted feeding)

Ttr - transtyreтин

## Obsah:

Úvod	1
1. Základní informace o kalorické restrikce a neuroplasticitě	2
1.1. Strukturální neuroplasticita (Structural neuroplasticity)	2
1.2. Funkční neuroplasticita (Functional neuroplasticity)	2
2. Způsoby kalorické restrikce a jejich vliv na organismus	2
2.1. Problematika porovnání mezi výzkumy na myších modelech a člověku	3
2.2. Dieta napodobující půst (Fasting-mimicking diet)	5
2.3. Přerušovaný půst (Intermittent fasting)	5
2.3.1 Časově omezené stravování (Time -restricted feeding)	5
2.3.2. Střídavý půst (Alternate-day fasting)	6
2.3.3. Stravovací režim 5:2 (5:2 eating pattern) neboli periodické hladovění (periodic fasting)	6
2.4. Dlouhodobý půst (Long-term fasting)	8
2.5. Dieta, která je nezávislá na čase stravování	8
3. Pozitivní účinky kalorické restrikce na neuroplasticitu	8
4. Negativní účinky kalorické restrikce na neuroplasticitu	11
5. Molekulární působení kalorické restrikce na neurogenezi	11
6. Význam kalorické restrikce v evoluci mozku	15
Závěr	16
Seznam použité literatury	18
Seznam zdrojů použitých pro obrázky	29
Seznam internetových zdrojů	31

# Úvod

Během života se mozek neustále mění a vytváří nové cesty, jak se přizpůsobit našemu prostředí a jednání. Například neuroplasticita umožňuje mozku kompenzovat zranění a nemoci. Pochopení toho, jak funguje plasticita mozku, nám může pomoci dosáhnout našich vlastních kognitivních cílů a také zlepšit způsoby, jak odborníci léčí léčby neurologických zdravotních problémů. Omezení příjmu kalorií neboli kalorická restrikce je dietní zásah, u kterého bylo prokázáno, že prodlužuje život a zlepšuje fyzické zdraví. Zatímco přínosy kalorické restrikce na fyzické zdraví jsou dobře známé, její účinky na mozkové funkce jsou méně jasné. V této práci jsou rozebrány hlavní mechanismy, jak kalorická restrikce může působit na rozvoj mozku a neuroplasticitu. Tato práce si klade za cíl shrnout současný stav výzkumu účinků kalorické restrikce na neuroplasticitu, včetně důkazů ze studií na zvířatech a klinických studií na lidech. Kromě toho porovnává rozdíly v aplikaci kalorické restrikce u laboratorních zvířat a lidí. Část této práce se také zabývá principy evoluce mozku a teorií vývoje mozku.

# 1. Základní informace o kalorické restrikce a neuroplasticitě

Pojem *kalorická restrikce* (KR) se může chápat několika různými způsoby. To může znamenat metabolický stav, ke kterému dochází, když přijímáme méně kalorií z jídla, než kolik spálíme během denní aktivity, nebo též kalorický deficit (Witte *et al.*, 2009).

Jak můžeme definovat neuroplasticitu mozku?

- Schopnost mozku přizpůsobit svou strukturu a funkci na základě získaných znalostí, zkušeností.
- Schopnost nervového systému adaptovat se nebo regenerovat po traumatu.
- Schopnost centrálního nervového systému podstoupit strukturální a funkční změny v reakci na nové zkušenosti (Trojan and Pokorný, 1999).

## 1.1. Strukturální neuroplasticita (Structural neuroplasticity)

Existují dva hlavní typy neuroplasticity, a to strukturální a funkční (Gulyaeva, 2017).

Strukturální neuroplasticita se týká změn ve formě mozku, ke kterým může dojít v důsledku různých faktorů, jako jsou zkušenost, myšlení nebo zranění. Strukturální plasticita je schopnost mozku skutečně měnit svou fyzickou strukturu v důsledku učení. Tato neuroplasticita zahrnuje změny v neuronových spojeních mozku. Tento typ umožňuje produkci a integraci nových neuronů v centrálním nervovém systému po celou dobu života jedince. Ke strukturální změně dochází buď na synapsích, v neuronech, nebo v gliových buňkách (Mateos-Aparicio a Rodríguez-Moreno, 2019).

## 1.2. Funkční neuroplasticita (Functional neuroplasticity)

Funkční plasticita se týká schopnosti mozku měnit a přizpůsobovat funkční vlastnosti neuronů. Funkční neuroplasticita odkazuje na schopnost mozku přesměrovat nervové dráhy a



procesy do nepoškozených oblastí mozku v reakci na poruchu nebo poškození neuronů (maladaptivní plasticita) ke kompenzaci patologické události. Prostřednictvím adaptace homologní oblasti se kognitivní úkol přesune z poškozené části mozku do jeho homologní oblasti v mozku na základě požadavku na obnovu behaviorálních nebo fyziologických procesů. Funkční změny probíhají na jednotlivých neuronech (Gulyaeva, 2017).

## **2. Způsoby kalorické restrikce a jejich vliv na organismus**

Existuje důvěrný vztah mezi dietou a kalorickou restrikcí, protože množství a kvalita jídla, které člověk zkonsumuje, přímo ovlivňuje jeho kalorický příjem. Dietu lze považovat za jeden ze způsobů, jak dosáhnout kalorické restrikce, a proto je důležité uvažovat o tom, jaké diety podporují omezení příjmu kalorií, a tím pádem mohou mít za následek snížení celkové spotřeby kalorií.

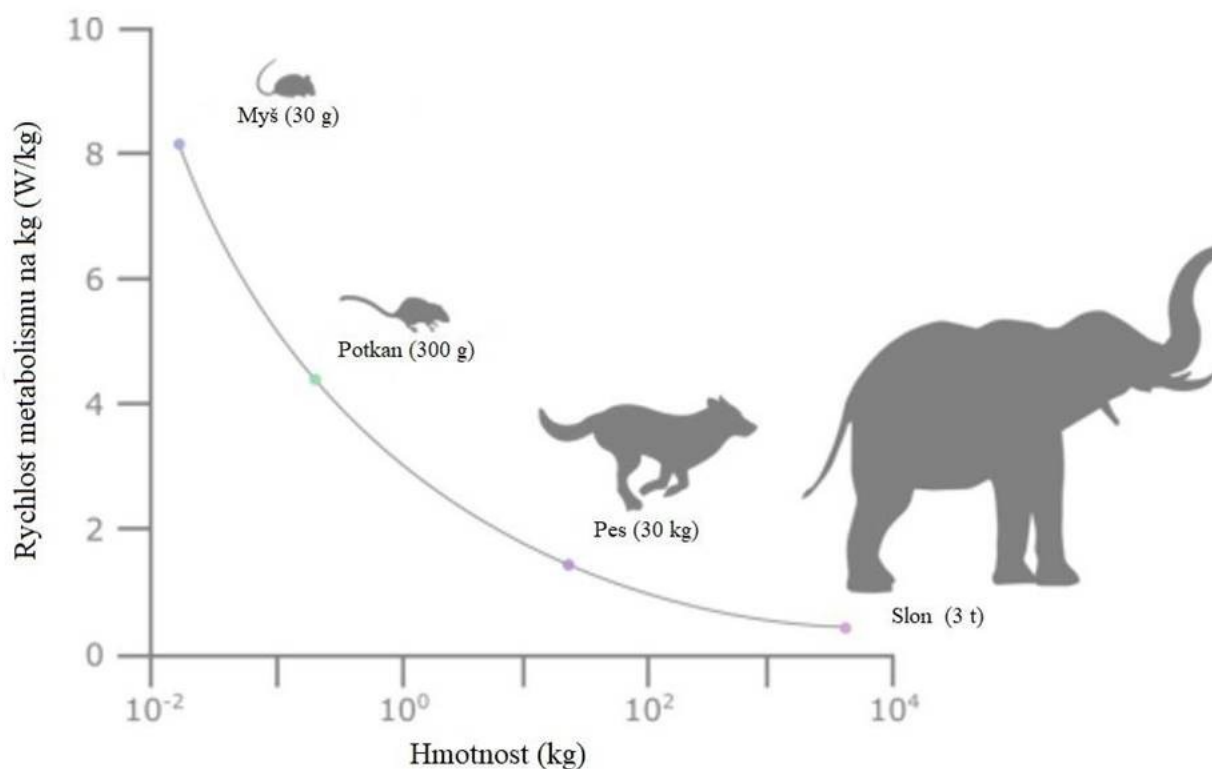
### **2.1. Problematika porovnání mezi výzkumy na myších modelech a člověku**

V této práci jsou uváděny studie jak na člověku, tak i na myších. Je dobré uvažovat o tom, že tyto modely mají různé vlastnosti, tedy i postup experimentu musí být odlišný. Celkový denní výdej energie se skládá z několika složek. Ty obvykle zahrnují energii potřebnou na bazální metabolismus, energii, která se spotřebovává na termoregulaci (tady se dá zahrnout i termický efekt potravy, což je zvýšení energetického výdeje po příjmu potravy), a energii spotřebovávanou během fyzické aktivity.

Výsledky experimentů může výrazně ovlivnit okolní teplota (Hylander, Eng a Repasky, 2017, Brychta *et al.*, 2019). Aby bylo možné přirovnat výsledky získané u myši s těmi, které jsou získány u člověka, je nutné přemýšlet nad tím, jaká by měla být optimální okolní teplota pro pokusy na laboratorních myších (Keijer, Li a Speakman, 2019). Člověk má termoneutrální zónu jinde než myš a jeho optimální teplota je výrazně nižší než u myši. V rozsahu termoneutrální zóny organismus ztrácí nejméně energie na udržení své vnitřní teploty. Laboratorní podmínky, kde se teplota obvykle udržuje kolem 20 stupňů Celsia, nebude vyhovovat myši, pro kterou optimální teplota bude kolem 30 stupňů Celsia (Ravussin *et al.*,

2012).

Je důležité pamatovat, že bazální rychlost metabolismu závisí na tělesné hmotnosti. Vzorec funkcí  $Y = aX^{0.75}$  popisuje vztah mezi bazálním metabolismem a tělesnou hmotností u savců s rozdílnou velikostí těla.  $Y$  je bazální metabolismus (kJ/d),  $X$  je tělesná hmotnost (kg) a  $a$  je bazální rychlost metabolismu na  $\text{kg}^{0.75}$  za den. Bazální rychlost metabolismu záleží na velikosti druhů, a je tedy přímo úměrný tělesné hmotnosti zvýšené na mocninu 0,75. Z toho se dá vypočítat celková rychlost metabolismu za předpokladu, že bazální rychlost metabolismu zahrnuje zhruba 75 % celkové rychlosti metabolismu (Terpstra, 2001). Dole na obrázku 1 je vidět graf, který ilustruje závislost, že s rostoucí hmotností zvířete, a tedy i jeho velikostí těla klesá rychlost metabolismu. Tato zákonitost má význam při výzkumech, protože z toho vyplývá, že větší zvířata jsou schopna mít delší interval hladovění.



**Obr. 1 Graf závislosti rychlosti metabolismu na hmotnosti zvířete (použito a upraveno z Avenue, Boston, a Ma 02115, 2004).**

Jako konkrétní příklad rozdílu v postupech experimentů z kalorické restrikce na myších modelech a člověku může sloužit metoda časově omezeného stravování (podrobněji je

rozebráno níže). U člověka doba hladovění trvá od 14 až do 20 hodin, což při stejné metodě u myši činí pouhých 8–12 hodin (Chaix *et al.*, 2021). Mezitím jiný přístup, jako je alternativní denní půst, je používán u člověka i u myši stejně (Cui *et al.*, 2022).

\*Dále v podkapitolách 2.2. – 2.5. se píše o výsledcích z výzkumů na člověku.

## **2.2. Dieta napodobující půst (Fasting-mimicking diet)**

Dieta napodobující půst neboli fasting-mimicking diet (FMD) je typem přerušovaného půstu, při kterém je příjem potravy výrazně omezen jednou za měsíc po dobu pěti dnů. To napodobuje fyziologickou reakci těla na hladovění: spouští regeneraci buněk, snižuje zánět. Jednou za měsíc po dobu pěti dnů v řadě se obsah kalorií, cukrů a bílkovin sníží, ale je zvýšen obsah nenasycených mastných kyselin (Wei *et al.*, 2017), což vyvolá proces autofagie (Qian *et al.*, 2022).

## **2.3. Přerušovaný půst (Intermittent fasting)**

Přerušovaný půst (PP) neboli přerušované hladovění je forma půstu, kdy člověk přijímá stravu jenom v určitých časových oknech. Podle Rynderse *et al.* (2019) diety PP zahrnují stravovací vzorce s prodlouženými časovými obdobími (např. 16–48 hodin) s malým nebo žádným příjmem energie, s mezidobím příjmu, na opakujícím se základě.

### **2.3.1 Časově omezené stravování (Time -restricted feeding)**

Časově omezené stravování (TRF) jsou diety zahrnující stravovací režimy, ve kterých je příjem energie omezen na časové okno 8–10 hodin nebo ještě méně. Časově omezené stravování klade především důraz na načasování jídel a je nezbytné přestat jíst na konci jídelního okna.

Jednou z nejčastěji používaných technik přerušovaného půstu je metoda 8/16, která zahrnuje střídání období jídla a půstu. Tato metoda je používána nejčastěji, protože vyžaduje dobu příjmu potravy 8–10 hodin a dobu hladovění 14–16 hodin. Přístup 8/16 je snadno sledovatelný a konzistentní, kdy je zvoleno denní osmihodinové okno pro stravování a zbývajících 16 hodin člověk drží půst. Doba půstu běží i ve spánku, a zahrnuje tak přirozený noční půst, ke kterému se přidávají i hodiny půstu před spaním a po probuzení (Moro *et al.*,

2016).

Metoda 12/12 je typ půstu, kdy se člověk během dne postí 12 hodin a zbylých 12 hodin může přijímat potravu. Metoda 4/20 je pokročilý typ přerušovaného půstu zahrnující denní období půstu, které může trvat až 20 hodin, takže na jídlo je vyhrazeno pouze čtyřhodinové okno. U lidí s vysokou hladinou tělesného tuku může ze začátku dojít k rychlému úbytku tuku (Cienfuegos *et al.*, 2020). Studie ukázala, že TRF zlepšil citlivost na inzulín, odezvu  $\beta$ -buněk, zvýšil krevní tlak (Sutton *et al.*, 2018).

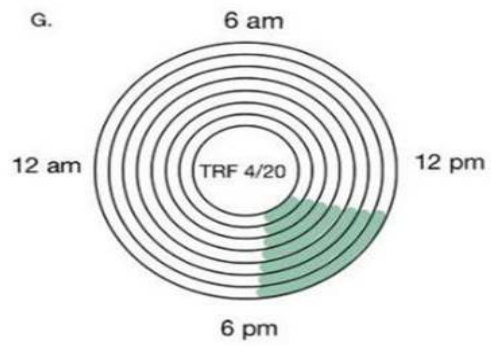
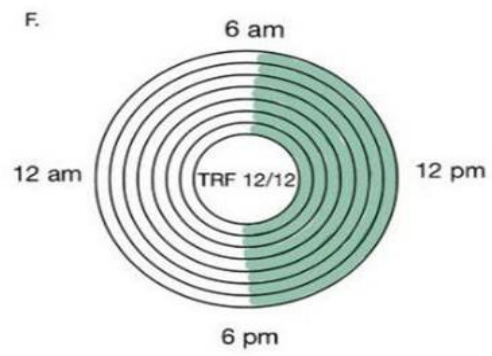
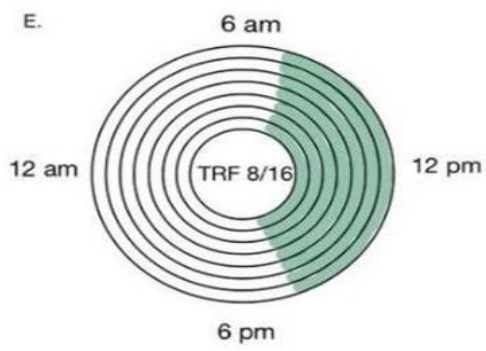
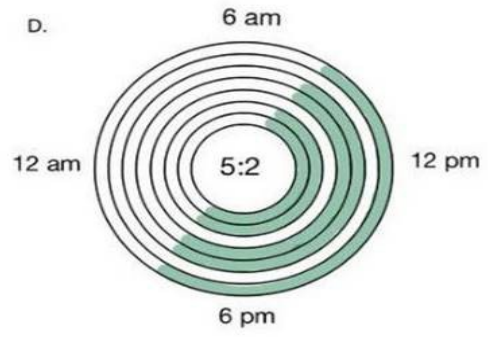
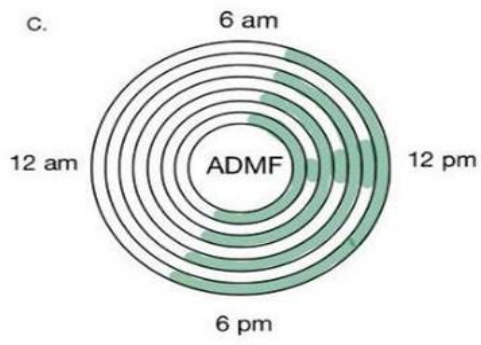
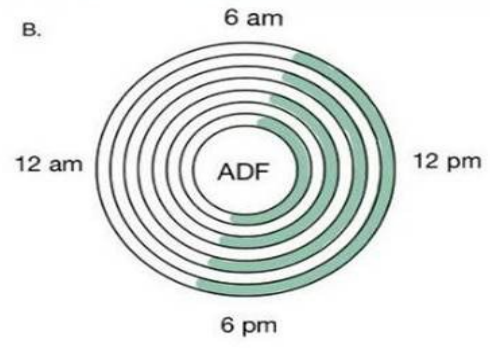
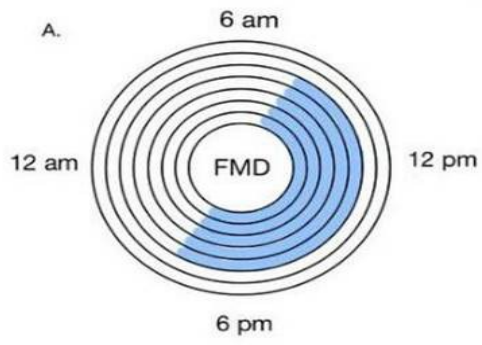
### **2.3.2. Střídavý půst (Alternate-day fasting)**

Střídavý půst nebo alternate-day fasting (ADF) je jedním ze způsobů, jak provádět přerušovaný půst. Při této dietě se člověk postí každý druhý den, ale ve dnech bez půstu člověk může jíst neomezeně. Existuje i modifikovaný alternativní denní půst (mADF), což je upravený režim ADF umožňující spotřebu 25–40 % energetických nároků v den půstu (Eshghinia a Mohammadzadeh, 2013).

### **2.3.3. Stravovací režim 5:2 (5:2 eating pattern) neboli periodické hladovění (periodic fasting)**

Metoda půstu 5:2 zahrnuje výběr dvou dnů v týdnu, které nenásledují po sobě, takzvané rychlé dny, během kterých se spotřebuje pouze 25 % denní potřeby kalorií (Scholtens *et al.*, 2020). Občas se tato metoda také nazývá *periodické hladovění* (periodic fasting).

Obrázek 2 přehledně srovnává diety popsaných výše. Podle tohoto obrázku se dá sledovat i čas příjmu potravy podle hodin, které jsou označeny vedle kroužků: 6 hodin ráno (6am), poledne (12am), 6 hodin večer (6pm), půlnoc (12pm). To má největší význam pro obrázky E–G, protože časově omezené stravování klade důraz především na časové okno, během kterého člověk nepřijímá potravu.



**Obr.2. Typy přerušovaného půstu.** Variace zahrnují (A) dietu napodobující půst (fasting-mimicking diet – FMD), (B) alternativní denní půst (alternative day fasting – ADF), (C) modifikovaný alternativní denní půst (ADMF), (D) půst 5:2 neboli periodický půst. Na obrázcích E–G jsou zobrazeny typy časově omezeného stravování (time restricted feeding – TRF). Tyto variace zahrnují (E) časově omezené stravování metodou 8/16, (F) časově omezené stravování metodou 12/12, (G) časově omezené stravování metodou 4/20 (použito a upraveno z Rynders et al., 2019; Gudden, Arias Vasquez a Bloemendaal, 2021). Zelenou barvou jsou vyznačeny dny v týdnu, kdy se jí neomezeně, pak modrá barva ukazuje na dny, kdy je snížen kalorický příjem. Dny, kdy se hladoví, nemají žádnou barvu. Čáry v kroužcích znamenají dny v týdnu následující po sobě.

## 2.4. Dlouhodobý půst (Long-term fasting)

Dlouhodobý půst je extrémní forma kalorického omezení, které trvá minimálně dva dny nebo déle. Obvykle období hladovění trvá mezi dvěma až 20 dny (Laurens et al., 2021; Grundler et al., 2021).

## 2.5. Dieta, která je nezávislá na čase stravování

Kalorická restrikce nebývá vždy spojena s časem stravování a je potřeba uvažovat o dietě, kdy dochází k nižšímu příjmu kalorií, nicméně lze se stravovat kdykoli, tedy dieta není omezena časem stravování (Liu et al., 2022; Thomas et al., 2022).

# 3. Pozitivní účinky kalorické restrikce na neuroplasticitu

Mezi pozitivní dopady kalorické restrikce na neuroplasticitu lze zařadit zvýšení produkce mozkových proteinů spojených s neuroplasticitou. Podle Schafer et al. (2015) kalorická restrikce vede ke zvýšení hladiny neuroprotektivních faktorů, jako jsou klotho (Kl) a transtretin (Ttr), a k produkci proteinů spojených s neuroplasticitou (proteinu tepelného šoku 70 kDa proteinu 1b (Hspa1b) a proteinu tepelného šoku 70 kDa proteinu 5 (Hspa5), protein disulfidové izomerázy rodiny A člen 4 (Pdia4) a protein disulfidové izomerázy rodiny A člen 6 (Pdia6) a kalretikulín (Calr). To může stimulovat růst a přežití neuronů, a tak zachovat

kognitivní funkce.

Během nedostatku potravy se mozek přizpůsobuje tak, aby udržoval energetickou rovnováhu, a s tím přímo souvisí neurometabolismus. Tato studie zkoumala neurometabolické reakce zdravých žen na dlouhodobý půst (72hodinový). Výsledky ukázaly, že půst způsobil snížení glutaminu/glutamátu (Glx), což byl nejvíc ovlivněný metabolit, pak došlo ke snížení hladin celkového cholinu (tCho), N-acetylaspartátu (NAA) a celkového kreatinu (tKR) ve specifických oblastech mozku (obzvláště ve předních lalocích mozku). Stručně řečeno půst u zdravých žen má za následek specifické změny v obsahu metabolitů, které se liší v různých částech mozku (Ding *et al.*, 2018).

Kalorická restrikce vede ke zvýšené tvorbě nových neuronů (neurogeneze), urychluje vývoj nových neuronů v hipokampu, což je oblast mozku zapojená do učení a paměti (Dias *et al.*, 2021). To je nezbytné pro udržení kognitivních funkcí a bývá často brzděno u neurodegenerativních onemocnění, jako je Alzheimerova choroba (Talemal, 2021). Studie ukazuje, že cykly diety napodobujícího půstu mohou zlepšit kognitivní deficit a patologii AD u myších modelů, čímž překonávají účinky cyklů s restrikcí proteinů. Prodloužené cykly FMD vedly ke snížení zátěže hipokampálního A $\beta$  a hyperfosforylovaného tau proteinu, ke zvýšení produkce nervových kmenových buněk, poklesu množství mikroglíí a snížení exprese neurozánětlivých genů, včetně NADPH oxidázy (Nox2). Myši prokázaly zlepšenou kognici a sníženou aktivaci mikroglíí ve srovnání s kontrolní skupinou. Tato zjištění naznačují, že cykly FMD mohou pomoci oddálit snížení kognitivních schopností u modelů s AD, snížit riziko mozkového zánětu a/nebo produkce superoxidu (Rangan *et al.*, 2022). Bylo také prokázáno, že kalorická restrikce zvyšuje synaptickou plasticitu (Popov *et al.*, 2020). To všechno může vést k lepšímu učení a paměti (Witte *et al.*, 2009). Podle výzkumu provedeného na myších může dieta napodobující půst mít pozitivní účinky na metabolismus mozku, podpořit růst mozku a zlepšit kognitivní výkon. Tyto účinky zahrnují snížení neurozánětu a zvýšení markerů regenerace nervových kmenových buněk (Zhou *et al.*, 2019).

Přerušované hladovění zlepšuje kognitivní funkce a je spojeno se silnější odolností neuronů proti poškození a nemocí prostřednictvím adaptivních reakcí. PP může zvýšit odolnost mozku vůči zranění a nemocem, optimalizovat mozkové funkce, zlepšit kognitivní funkce, zlepšit náladu a podpořit tvorbu nových neuronů. Kromě toho může půst zvýšit citlivost na inzulin, což vede ke zlepšené absorpci a využití glukózy neuronů. Navíc půst stimuluje produkci mozkového neurotrofického faktoru (brain-derived neurotrophic factor – BDNF),

důležitého proteinu a markeru neuroplasticity, který podporuje existenci a růst neuronů (Abdulsada *et al.*, 2021; Elesawy *et al.*, 2021).

Imunitní systém a mozek jsou zvláště citlivé na stresové situace a dlouhodobé změny imunitních proteinů souvisejících se stresem, jako jsou kortikosteron (CORT), interleukin 6 (IL-6) a TNF- $\alpha$ , které mohou ovlivnit paměť a učení. Skupina, která podléhala stresové situaci, prokázala zvýšené hladiny CORT, IL-6 a TNF- $\alpha$  spolu s významným zmenšením mozku a zvětšením nadledvin. PP však vedl k výraznému poklesu zánětlivých faktorů, zejména ve skupině PP s úzkostí, a vedl ke zlepšení kognitivních funkcí a ochraně proti úzkosti regulací dráhy zánětlivé odpovědi (Shojaie, Ghanbari a Shojaie, 2017).

Články naznačují, že střídavý půst, včetně přerušovaného půstu, by mohl nepřímo prospívat mozku zvýšením citlivosti na inzulin (Gudden, Arias Vasquez a Bloemendaal, 2021, Stekovic *et al.*, 2019b). Bylo prokázáno, že dieta napodobující půst (FMD) má několik výhod. Může také snížit zánět a může mít metabolické a biochemické účinky, které mohou prospět mozkové funkci. Wei *et al.* (2017) zjistili, že tři cykly – tedy tři měsíce FMD – snižují tělesnou hmotnost a celkový tělesný tuk, snižují krevní tlak a hladinu inzulinu podobného růstovému faktoru 1 (IGF-1).

Studie na myších ukázaly, že časově omezené stravování a cvičení podporují autofagii, která plní neuroprotektivní funkci, chrání neurony před stresem a podporuje mitochondriální biogenezi i růst buněk během období zotavení (Alirezai *et al.*, 2010).

Potom nelze také opomenout, že omezení příjmu kalorií vede k nedostatku živin v organismu, zejména pokud není doprovázeno pečlivou pozorností k příjmu živin. Je důležité zajistit, aby člověk stále dostával dostatečné množství vitaminů, minerálů a dalších základních živin.

Vitaminy jako složka diety jsou dalším důležitým faktorem, který může ovlivnit neurogenezi. Zejména bylo prokázáno, že některé živiny podporují funkci mozku a podporují neuroplasticitu. Například omega-3 mastné kyseliny, které se nacházejí v tučných rybách, ořeších a semenech, podporují synaptickou plasticitu a zlepšují kognitivní funkce (Basak, Mallick a Duttaroy, 2020). Vitaminy skupiny B, které se nacházejí v listové zelenině, celozrnných výrobcích a mase, také prokazatelně podporují mozkové funkce tím, že pomáhají produkci myelinu (Chandyo *et al.*, 2017).

Nakonec studie tvrdí, že kalorická restrikce snižuje oxidační stres, což je významný faktor v procesu stárnutí, který může poškodit neurony (Zhang *et al.*, 2021; Hyun *et al.*, 2006).



Snížením oxidačního stresu může kalorická restrikce chránit neurony před poškozením a zlepšit jejich funkci.

## 4. Negativní účinky kalorické restrikce na neuroplasticitu

Kalorická restrikce může mít na neuroplasticitu nejen pozitivní dopady, ale i negativní.

Omezení příjmu kalorií může vést k poklesu specifických neurotransmiterů, jako jsou dopamin a serotonin, což vede k depresi a symptomům úzkosti (Dunn *et al.*, 2017).

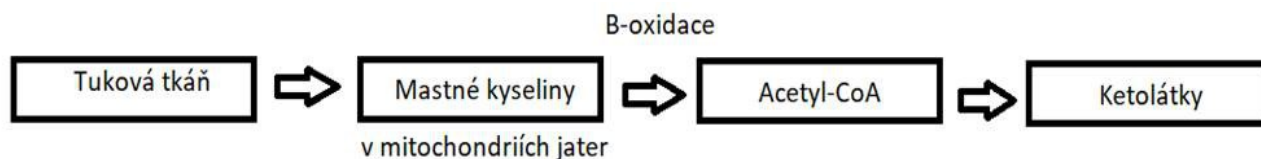
Kromě toho jako jeden z negativních účinků kalorické restrikce na organismus se uvádí hormonální narušení. Omezení příjmu kalorií může způsobit pokles hladin hormonů, jako jsou hormony štítné žlázy a pohlavní hormony, způsobující únavu a další negativní důsledky (Abdelmalek *et al.*, 2015).

Kalorická restrikce může mít nežádoucí účinky na fyzické i duševní zdraví. Omezení příjmu kalorií může působit závratě a točení hlavy, zejména při rychlém vstávání nebo při fyzické aktivitě; může vést k poškození imunitní funkce, což může zvýšit riziko infekcí a onemocnění; může mít nepříznivé účinky na náladu, což vede k podrážděnosti, depresi a úzkosti. Bylo dokázáno, že deprese snižuje úroveň jednoho z hlavních faktorů podporujících neurogenezi (BDNF), což potvrzuje předpoklad, že deprese má negativní účinek na tvorbu nových neuronů (Lee *et al.*, 2007; Yoshida *et al.*, 2012). Ve studii uvedené níže nálada a kognice zdravých žen byly hodnoceny pomocí magnetické rezonanční (MR) spektroskopie celého mozku. Všichni jedinci měli normální výsledky MR před hladověním i po něm. Deprese byla hodnocena pomocí Beckova inventáře deprese-2 (BDI-2), který ukázal významné zvýšení. Různé položky BDI, jako jsou pocity smutku, sebeobviňování, potíže s rozhodováním, chuť k jídlu a ztráta libida, byly zvýšeny po půstu. Kromě toho půst vedl k potížím s koncentrací (Ding *et al.*, 2018).

## 5. Molekulární působení kalorické restrikce na neurogenezi

Ketóza je velmi důležitým stavem organismu v souvislosti s neuroplasticitou. Ketóza je metabolický stav, kdy tělo používá tuk jako klíčový zdroj energie. Tuk se rozkládá na ketony

neboli ketolátky, které jsou velmi důležité pro fungování mozku v době hladovění. Obvykle glukóza bývá hlavním zdrojem energie pro organismus a vstupuje do těla při konzumaci sacharidů. Nevyužívaná glukóza se v játrech ukládá v podobě glykogenu a uvolňuje podle potřeb organismu, tedy glykogen se přeměňuje zpátky na glukózu. Při nízkém příjmu sacharidů zásoby glukózy nestačí pro podporu bazálního metabolismu (Cox *et al.*, 2016; Poffe *et al.*, 2021). Bazální metabolismus (BM) je tedy minimální energie, kterou tělo potřebuje k provádění životně důležitých funkcí za standardních podmínek (dýchání, tep a td.). Při poklesu hladiny glukózy v krvi klesá i hladina inzulínu, což signalizuje stav hladovění a v játrech se začíná rozbíhat ketogeneze neboli proces tvorby ketolátek (Nielsen *et al.*, 2023). Ketolátky jsou acetoacetát, aceton a beta-hydroxybutyrát (kyselina  $\beta$ -hydroxymáselná). Beta-hydroxybutyrát (BHB) je hlavní ketolátka, která se syntetizuje v mitochondriích jater oxidací mastných kyselin pocházejících z tukové tkáně do acetylkoenzymu A (viz obr.3).



**Obr. 3. Syntéza ketolátek.** Na obrázku jsou ilustrovány procesy vzniku ketolátek z tukové tkáně přes mastné kyseliny a acetyl-CoA.

Keton BHB je klíčový při adaptaci neuronů na půst a cvičení, protože poskytuje alternativní zdroj energie a aktivuje signální dráhy zapojené do neuroplasticity a odolnosti vůči buněčnému stresu. Předpokládá se, že ketodieta může pomoci v boji proti roztroušené skleróze (Bock *et al.*, 2021). Studie, která používala 5:2-metodu půstu u pacientů s gliomem, ukázala zvýšené koncentrace ketolátek  $\beta$ -hydroxybutyrát a aceton (Schreck *et al.*, 2021). Sleiman *et al.* (2016) uvádí, že po cvičení se hladina BHB zvyšuje a indukuje i zvýšení hladiny mozkového neurotrofického faktoru (brain-derived neurotrophic factor – BDNF), což je jeden z klíčových faktorů podporujících rozvoj neuronů.

BDNF je nervový růstový faktor, hraje roli při zachování přežití neuronů, učení a paměti. Je důležitý pro podporu neurogeneze v hipokampu a reguluje metabolismus glukózy v organismu. Při hladovění se mění exprese BDNF v mozkových neuronech. Předpokládá se, že adaptivní reakcí na půst může být zvýšení synaptické plasticity a odolnosti neuronů na stres (Marosi *et al.*, 2016). Studie na myších naznačují, že hladina BDNF stoupá při kalorické

restrikci a tento faktor přispívá k regulaci neurogeneze v gyrus dentatus (Lee, Duan a Mattson, 2002; Lee *et al.*, 2000; Lee, Seroogy a Mattson, 2002).

Další faktor, který přispívá k neurogenezi, je nukleární faktor kappa B (NF- $\kappa$ B). NF- $\kappa$ B je skupina transkripčních faktorů, které hrají klíčovou roli v koordinaci zánětlivých reakcí, vrozené a adaptivní imunity, buněčné diferenciaci, proliferaci. Za jednu z možných příčin trvalé kognitivní poruchy jsou považovány systémové bakteriální infekce. Vasconcelos *et al.* (2014) naznačují, že přerušovaný půst spouští adaptivní reakce, což přispívá ke snížení zánětu v mozku a periferních tkáních, zachrání kognitivní funkce u zvířat se systémovou bakteriální infekcí. Přerušovaný půst zlepšuje kognitivní funkce u potkanů se sepsi aktivací transkripčního faktoru nukleárního faktoru kappa B, snížením exprese prozánětlivých cytokinů a zvýšením neurotrofické podpory. Použití přerušovaného půstu u potkanů snížilo hladiny mRNA toll-like receptoru 4 (TLR4) a indukovatelné NO-syntetázy (iNOS) v hipokampu. Přerušovaný půst navíc způsobil snížení hladin sérového interleukinu 1 beta (IL-1 $\beta$ ), faktoru nekrotizujícího nádory alfa (TNF- $\alpha$ ) a interleukinu 6 (IL-6).

Růstový faktor podobný inzulinu 1 (IGF-1) je polypeptid o 70 aminokyselinách (7,5 kDa), je příbuzný inzulinu (Isaksson *et al.*, 1991). U lidí je IGF-1 syntetizován hlavně v játrech, která produkují přibližně 75 % cirkulujícího IGF-1 (Yakar *et al.*, 1999). Tohoto procesu se účastní růstový hormon (growth factor – GH), anebo syntéza může probíhat i nezávisle na působení GH (Bartlett *et al.*, 1991; Bartlett, Li and Williams, 1992). Syntéza IGF-1 může procházet i různými oblastmi mozku, například subventrikulární zónou, hipokampem a mozečkem (Rotwein *et al.*, 1988; Ye *et al.*, 1997). IGF-1 hraje klíčovou roli v normálním vývoji mozku. Mutace v genech IGF-1 a IGF-1 receptoru (IGF-1R) mají za následek mikrocefalii a mentální postižení (Abuzzahab *et al.*, 2003). Studie na myších ukázaly, že IGF-1 může hrát klíčovou roli v diferenciaci kmenových buněk na neurony a má vliv na neurotransmitery (Brooker *et al.*, 2000). Blokování aktivity IGF-1 mělo za následek inhibici buněčné proliferace a smrt buněk (Drago *et al.*, 1991).

Ghrelín je 28-aminokyselinový peptidový hormon, který se syntetizuje v žaludku a stimuluje uvolňování růstového hormonu i příjem potravy (Kojima *et al.*, 1999). Během kalorické restrikce stoupá hladina krevního ghrelínu, což nepřímo indukuje syntézu nových neuronů (Yang *et al.*, 2007). Tento výzkum potvrzuje, že ghrelín podporuje neurogenezi během kalorické restrikce (Kim *et al.*, 2015). Tato studie ukazuje, že ghrelín podporuje buněčnou proliferaci neuronů u myší v jádře solitárního traktu v mozku, které se nachází v prodloužené

míše (Zhang *et al.*, 2005).

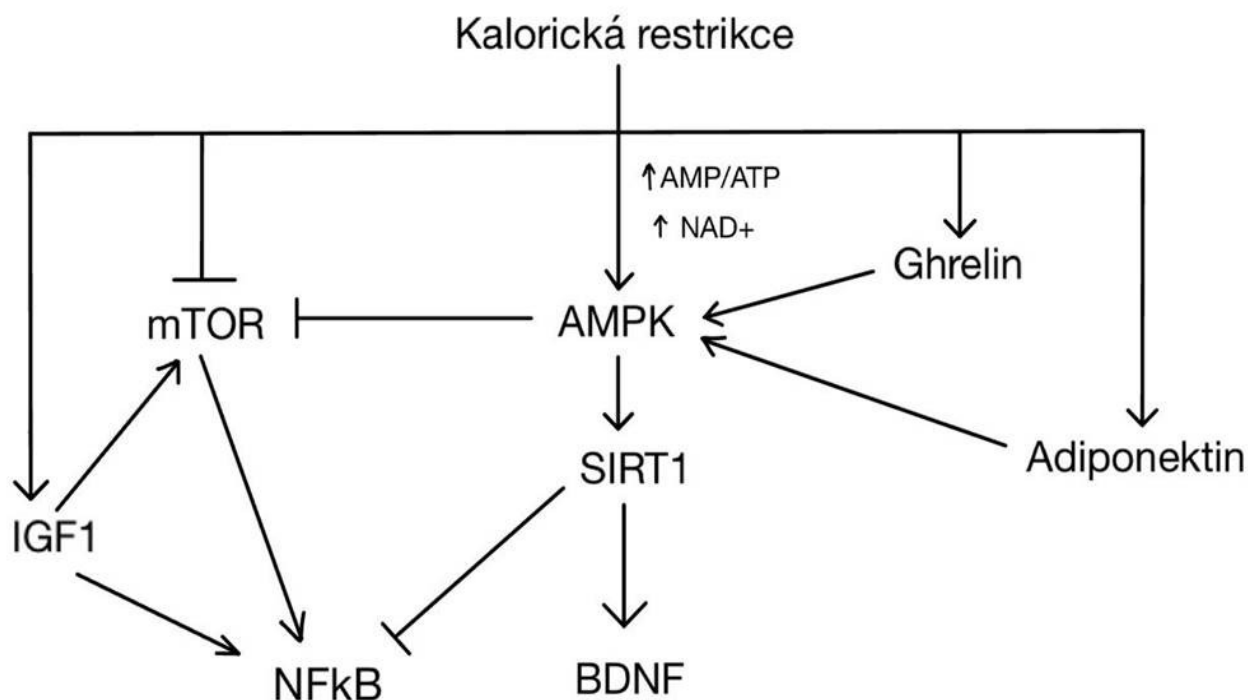
Adiponektin, hormon vylučovaný adipocyty, může procházet hematoencefalickou bariérou a měnit neuronální aktivitu v mozku. Co se týká jeho funkcí, adiponektin reguluje hladinu glukózy a citlivost na inzulin, má protizánětlivé účinky. Výzkum prokázal, že je možné zvýšit potenciál hipokampálního dentate gyrus a spustit chemickou dlouhodobou potenciaci i bez použití elektrické stimulace (Pousti *et al.*, 2018). Předpokládá se, že tato molekula hraje kritickou roli ve vývoji Alzheimerovy choroby (Une *et al.*, 2011). Při pochopení role adiponektinu v regulaci intracelulární energetické aktivity by tento hormon mohl sloužit k řešení problémů centrálních metabolických poruch a narušené neuronální plasticity u neuropsychiatrických stavů. Má neurotrofické i neuroprotektivní vlastnosti a bylo prokázáno, že zvyšuje neuronální metabolismus na zvířecích modelech obezity, diabetu a Alzheimerovy choroby (AD). Studie na lidech ukázala, že časově omezené stravování způsobuje úbytek tukové hmoty, byl zaznamenán pokles hladiny celkového testosteronu a IGF-1, došlo ke snížení hladiny glukózy v krvi a inzulinu a ke zvýšení adiponektinu, snížení leptinu, TNF- $\alpha$  a IL-1 $\beta$  (Moro *et al.*, 2016).

Sirtuiny (SIRT) je rodina proteinů (SIRT1 až SIRT 7) deacyteláz závislých na NAD<sup>+</sup> nebo adenosindifosfát (ADP)-ribosyltransferáz, které regulují aktivitu mnoha proteinů souvisejících s energetickým metabolismem a tolerancí vůči oxidativnímu stresu (Michan a Sinclair, 2007). Výzkum naznačuje, že role Sir2 $\alpha$  může spočívat v neurogenezi (Sakamoto *et al.*, 2004). Při aktivaci SIRT1 funguje proti neurodegeneraci (Gräff *et al.*, 2013). Tato studie na myších byla zaměřena na roli sirtuinů při obnově mozkových buněk po ischemické cévní mozkové příhodě, během čehož se zvýšila hladina SIRT1 a SIRT2 (Demyanenko *et al.*, 2020). Další výzkum na myších předpokládá, že SIRT6 má význam při regulaci buněčné diferenciaci a zrání neuronů v hipokampu (Okun *et al.*, 2017).

Adenosin monofosfátem aktivovaná proteinkináza (AMP-aktivovaná proteinkináza – AMPK) je serin/threonin proteinkináza, která má za úkol udržovat energetickou rovnováhu nejenom v buňce, ale i v celém těle. AMPK indukuje přeměnu AMP na ATP, tedy reaguje na zvýšení hladiny AMP v intracelulárním prostředí. Studie říká, že AMPK slouží jako ochrana neuronů před metabolickými a excitotoxickými poškozeními při neurodegenerativních stavech organismu (Culmsee *et al.*, 2001). Aktivace AMPK může být využita při léčbě neurozánětu (Song *et al.*, 2015).

Savčí nebo mechanistický cíl rapamycinu (The mechanistic/mammalian target of rapamycin – mTOR) je serin/threonin kináza patřící do rodiny kináz souvisejících s fosfatidylinositol-3 nebo zkráceně PI3K (Weichhart, 2018). mTOR se podílí na různých buněčných funkcích, jako jsou např. autofagie (Bai *et al.*, 2022), synaptická plasticita (Xu *et al.*, 2021) a jiné.

Dole na obrázku 4 jsou do jednoho schématu shrnuty všechny popsané procesy kalorické restrikce. V důsledku snížení příjmu kalorií stoupá poměr AMP/ATP a hladiny NAD<sup>+</sup>. Při zvýšení poměru AMP/ATP dojde k aktivaci AMPK, což vede ke zvýšení hladin SIRT1 (tento děj je podporován zvýšením hladin NAD<sup>+</sup>) a dále BDNF. Hladina AMPK se zvyšuje působením adiponektinu a ghrelinu. SIRT1 má negativní vliv na hladiny NFκB. NFκB působí pozitivně na IGF1 a mTOR. Hladiny mTOR ovlivní negativně jak samotná kalorická restrikce, tak i AMPK, ale zároveň se jeho hladina zvyšuje působením IGF1.



**Obr. 4. Procesy kalorické restrikce.** Na obrázku je zobrazena souvislost mezi hlavními mechanismy kalorické restrikce, které mají vliv na neuroplasticitu (Byli použity zdroje Ghoneum and Said, 2019, Zhang *et al.*, 2021, Huang *et al.* 2019, Hakuno and Takahashi, 2018).

## 6. Význam kalorické restrikce v evoluci mozku

Naši předkové se často nacházeli v prostředí s nedostatkem potravy. Aby mozek mohl přežít v takových podmínkách, musel se naučit fungovat i při nedostatku kalorií a efektivně využívat dostupnou energii. Ti jedinci, kteří byli schopni lépe využívat zdroje a přizpůsobovat se nepříznivým podmínkám, přežívali, a tím docházelo k postupnému zvětšování mozku.

Mozek je energeticky nákladný orgán, a zatímco u dospělých zaujímá pouze 2 % celkové tělesné hmotnosti, spotřebovává asi 20 % tělesné energie (Kety, 1963).

Existuje takzvaná teorie sobeckého mozku, která tvrdí, že lidský mozek prioritně pokrývá vlastní energetické nároky při regulaci distribuce energie v těle, tedy mozek upřednostňuje zvýšený tok energie k sobě před ostatními částmi těla. Tato hypotéza odmítá předpoklad, že energie je rozdělena rovnoměrně mezi různými orgány těla. „Sobickou teorii mozku“ vyvinul německý vědecký pracovník Achim Peters během výzkumu spojeného s obezitou (Peters *et al.*, 2004). Jako první na sobické chování mozku poukázala Marie Krieger. Ve své studii prokázala, že při celkovém vyčerpání organismu lidské orgány snižují svou hmotnost, zatímco hmota mozku se udržuje na stálé hladině (Krieger, 1920).

Tah energie do mozku je zprostředkována astrocyty, které nejen monitorují koncentraci ATP uvnitř sebe, ale také reagují i na aktivitu sousedních neuronů (Pellerin a Magistretti, 1994). Tento proces je znám jako „energie na požádání“, kdy astrocyty čerpají energii ze svého okolí (Magistretti *et al.*, 1999). Kromě toho astrocyty komunikují s hematoencefalickou bariérou. Tuto bariéru tvoří endotelové buňky, na nichž se hojně nachází glukózový transportér 1 GLUT1 (Cornford a Hyman, 2005), který je zodpovědný za transport glukózy do buněk na základě cytoplazmatické koncentrace ATP (Cloherty *et al.*, 1996).

K tomu se ještě dají zařadit hypotézy o evoluci velikosti lidského mozku. První je hypotéza drahých tkání, která předpokládá, že existuje určitý trade-off mezi velikostí mozku a takzvaných drahých orgánů, což jsou orgány vyžadující hodně energie na svou činnost. V těchto výzkumech, které byly prováděny na rybách a obojživelnících, je jako příklad „drahého orgánu“ použit trávicí trakt (Tsuboi *et al.*, 2015; Liao *et al.*, 2016). Mozek má prioritu v růstu a je vidět negativní korelace mezi velikostí mozku a velikostí trávicího traktu.

# Závěr

Neuroplasticita hraje klíčovou roli při udržování mozkových funkcí tím, že umožňuje mozku adaptovat se a modifikovat se v reakci na zkušenosti a podněty prostředí.

V této práci byly na základě analýzy literatury a vědeckých výzkumů shrnuty účinky kalorické restrikce na neuroplasticitu. Byl uveden přehled diet, jako jeden ze způsobů, jak dosáhnout kalorické restrikce, a porovnány účinky každého typu stravování zvlášť. V práci bylo provedeno srovnání mezi výzkumy na modelových organismech (především na myších) a lidech. Pozitivní účinky kalorické restrikce na neuroplasticitu silně podpořili studie na zvířatech. Existuje však relativně málo klinických studií o účincích kalorické restrikce na neuroplasticitu u lidí. Účinky omezení příjmu kalorií na neuroplasticitu, pozitivní nebo negativní, mohou záviset na rozsahu a trvání omezení. Některé z těchto negativních důsledků je možné zmírnit pomocí doplňků stravy a dalších intervencí. K plnému pochopení účinků omezení příjmu kalorií na neuroplasticitu a navržení účinných intervencí k jejímu posílení je zapotřebí více průzkumů.

V bakalářské práci jsou také uvedeny mechanismy, které jsou základem účinků kalorické restrikce na neuroplasticitu, ale nejsou všechny dosud zcela objasněny. Poslední kapitola bakalářské práce se věnuje evolučním teoriím rozvoje mozku, které mohou přispívat k pochopení vlivu kalorické restrikce na neuroplasticitu z jiného úhlu pohledu.

# Seznam použité literatury

Sekundární zdroje jsou vyznačeny znakem \*.

\*Gudden, J.; Arias Vasquez, A.; Bloemendaal, M. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function. *Nutrients* 2021, 13 (9), 3166. <https://doi.org/10.3390/nu13093166>.

\*Gulyaeva, N. V. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochemistry Moscow* 2017, 82 (3), 237–242. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030014>.

\*Magistretti, P. J.; Pellerin, L.; Rothman, D. L.; Shulman, R. G. Energy on Demand. *Science* 1999, 283 (5401), 496–497. <https://doi.org/10.1126/science.283.5401.496>.

\*Mateos-Aparicio, P.; Rodríguez-Moreno, A. The Impact of Studying Brain Plasticity. *Front. Cell. Neurosci.* 2019, 13, 66. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00066>.

\*Navarrete, A.; van Schaik, C. P.; Isler, K. Energetics and the Evolution of Human Brain Size. *Nature* 2011, 480 (7375), 91–93. <https://doi.org/10.1038/nature10629>.

\*Peters, A.; Schweiger, U.; Pellerin, L.; Hubold, C.; Oltmanns, K. M.; Conrad, M.; Schultes, B.; Born, J.; Fehm, H. L. The Selfish Brain: Competition for Energy Resources. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2004, 28 (2), 143–180. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.002>.

\*Rynders, C. A.; Thomas, E. A.; Zaman, A.; Pan, Z.; Catenacci, V. A.; Melanson, E. L. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients* 2019, 11 (10), 2442. <https://doi.org/10.3390/nu11102442>.

\*Vasim, I.; Majeed, C. N.; DeBoer, M. D. Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients* 2022, 14 (3), 631. <https://doi.org/10.3390/nu14030631>.

Abuzzahab, M. J.; Schneider, A.; Goddard, A.; Grigorescu, F.; Lautier, C.; Keller, E.; Kiess, W.; Klammt, J.; Kratzsch, J.; Osgood, D.; Pfäffle, R.; Raile, K.; Seidel, B.; Smith, R. J.; Chernausek, S. D. IGF-I Receptor Mutations Resulting in Intrauterine and Postnatal Growth Retardation. *New England Journal of Medicine* 2003, 349 (23), 2211–2222. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010107>.



Alirezaei, M.; Kemball, C. C.; Flynn, C. T.; Wood, M. R.; Whitton, J. L.; Kiosses, W. B. Short-Term Fasting Induces Profound Neuronal Autophagy. *Autophagy* 2010, 6 (6), 702–710. <https://doi.org/10.4161/auto.6.6.12376>.

Bai, J.; Geng, B.; Wang, X.; Wang, S.; Yi, Q.; Tang, Y.; Xia, Y. Exercise Facilitates the M1-to-M2 Polarization of Microglia by Enhancing Autophagy via the BDNF/AKT/MTOR Pathway in Neuropathic Pain. *Pain Physician* 2022, 25 (7), E1137–E1151.

Bartlett, W. P.; Li, X. S.; Williams, M. Expression of IGF-1 mRNA in the Murine Subventricular Zone during Postnatal Development. *Brain Res Mol Brain Res* 1992, 12 (4), 285–291. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(92\)90131-t](https://doi.org/10.1016/0169-328x(92)90131-t).

Bartlett, W. P.; Li, X. S.; Williams, M.; Benkovic, S. Localization of Insulin-like Growth Factor-1 mRNA in Murine Central Nervous System during Postnatal Development. *Dev Biol* 1991, 147, 239–250. [https://doi.org/10.1016/s0012-1606\(05\)80021-1](https://doi.org/10.1016/s0012-1606(05)80021-1).

Basak, S.; Mallick, R.; Duttaroy, A. K. Maternal Docosahexaenoic Acid Status during Pregnancy and Its Impact on Infant Neurodevelopment. *Nutrients* 2020, 12 (12), 3615. <https://doi.org/10.3390/nu12123615>.

Bock, M.; Steffen, F.; Zipp, F.; Bittner, S. Impact of Dietary Intervention on Serum Neurofilament Light Chain in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021, 9, e1102. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001102>.

Brocchi, A.; Rebelos, E.; Dardano, A.; Mantuano, M.; Daniele, G. Effects of Intermittent Fasting on Brain Metabolism. *Nutrients* 2022, 14 (6), 1275. <https://doi.org/10.3390/nu14061275>.

Brooker, G. J.; Kalloniatis, M.; Russo, V. C.; Murphy, M.; Werther, G. A.; Bartlett, P. F. Endogenous IGF-1 Regulates the Neuronal Differentiation of Adult Stem Cells. *J Neurosci Res* 2000, 59 (3), 332–341. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4547\(20000201\)59:3<332::aid-jnr6>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4547(20000201)59:3<332::aid-jnr6>3.0.co;2-2).

Brychta, R. J.; Huang, S.; Wang, J.; Leitner, B. P.; Hattenbach, J. D.; Bell, S. L.; Fletcher, L. A.; Perron Wood, R.; Idelson, C. R.; Duckworth, C. J.; McGehee, S.; Courville, A. B.; Bernstein, S. B.; Reitman, M. L.; Cypess, A. M.; Chen, K. Y. Quantification of the Capacity for Cold-Induced Thermogenesis in Young Men With and Without Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104 (10), 4865–4878. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00728>.

Cienfuegos, S.; Gabel, K.; Kalam, F.; Ezpeleta, M.; Wiseman, E.; Pavlou, V.; Lin, S.; Oliveira, M. L.; Varady, K. A. Effects of Four-Hour and Six-Hour Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metab* 2020, 32 (3), 366-378.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.018>.

Cloherty, E. K.; Diamond, D. L.; Heard, K. S.; Carruthers, A. Regulation of GLUT1-Mediated Sugar Transport by an Antiport/Uniport Switch Mechanism. *Biochemistry* 1996, 35 (40), 13231–13239. <https://doi.org/10.1021/bi961208t>.

Cooper, S. J. Donald O. Hebb's Synapse and Learning Rule: A History and Commentary. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2005, 28 (8), 851–874. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.009>.

Cornford, E. M.; Hyman, S. Localization of Brain Endothelial Luminal and Abluminal Transporters with Immunogold Electron Microscopy. *Neurotherapeutics* 2005, 2 , 27–43. <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.1.27>.

Cox, P. J.; Kirk, T.; Ashmore, T.; Willerton, K.; Evans, R.; Smith, A.; Murray, A. J.; Stubbs, B.; West, J.; McLure, S. W.; King, M. T.; Dodd, M. S.; Holloway, C.; Neubauer, S.; Drawer, S.; Veech, R. L.; Griffin, J. L.; Clarke, K. Nutritional Ketosis Alters Fuel Preference and Thereby Endurance Performance in Athletes. *Cell Metabolism* 2016, 24 (2), 256–268. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.07.010>.

Cui, J.; Lee, S.; Sun, Y.; Zhang, C.; Hill, M. A.; Li, Y.; Zhang, H. Alternate Day Fasting Improves Endothelial Function in Type 2 Diabetic Mice: Role of Adipose-Derived Hormones. *Front Cardiovasc Med* 2022, 9, 925080. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.925080>.

Culmsee, C.; Monnig, J.; Kemp, B. E.; Mattson, M. P. AMP-Activated Protein Kinase Is Highly Expressed in Neurons in the Developing Rat Brain and Promotes Neuronal Survival Following Glucose Deprivation. *J Mol Neurosci* 2001, 17 , 45–58. <https://doi.org/10.1385/JMN:17:1:45>.

Demyanenko, S.; Gantsgorn, E.; Rodkin, S.; Sharifulina, S. Localization and Expression of Sirtuins 1, 2, 6 and Plasticity-Related Proteins in the Recovery Period after a Photothrombotic Stroke in Mice. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2020, 29 (10), 105152. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105152>.

Ding, X.-Q.; Maudsley, A. A.; Schweiger, U.; Schmitz, B.; Lichtinghagen, R.; Bleich, S.; Lanfermann, H.; Kahl, K. G. Effects of a 72 Hours Fasting on Brain Metabolism in Healthy

Women Studied in Vivo with Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018, 38 (3), 469–478. <https://doi.org/10.1177/0271678X17697721>.

Drago, J.; Murphy, M.; Carroll, S. M.; Harvey, R. P.; Bartlett, P. F. Fibroblast Growth Factor-Mediated Proliferation of Central Nervous System Precursors Depends on Endogenous Production of Insulin-like Growth Factor I. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991, 88 (6), 2199–2203. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.6.2199>.

Eshghinia, S.; Mohammadzadeh, F. The Effects of Modified Alternate-Day Fasting Diet on Weight Loss and CAD Risk Factors in Overweight and Obese Women. *J Diabetes Metab Disord* 2013, 12, 4. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-4>.

Fischer, A.; Cannon, B.; Nedergaard, J. No Insulating Effect of Obesity, Neither in Mice nor in Humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2019, 317, E952–E953. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00333.2019>.

Ghoneum, A.; Said, N. PI3K-AKT-MTOR and NFκB Pathways in Ovarian Cancer: Implications for Targeted Therapeutics. *Cancers* 2019, 11 (7), 949. <https://doi.org/10.3390/cancers11070949>.

Gräff, J.; Kahn, M.; Samiei, A.; Gao, J.; Ota, K. T.; Rei, D.; Tsai, L.-H. A Dietary Regimen of Caloric Restriction or Pharmacological Activation of SIRT1 to Delay the Onset of Neurodegeneration. *J Neurosci* 2013, 33 (21), 8951–8960. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5657-12.2013>.

Grundler, F.; Séralini, G.-E.; Mesnage, R.; Peynet, V.; Wilhelmi de Toledo, F. Excretion of Heavy Metals and Glyphosate in Urine and Hair Before and After Long-Term Fasting in Humans. *Frontiers in Nutrition* 2021, 8.

Hakuno, F.; Takahashi, S.-I. 40 years of IGF1: IGF1 Receptor Signaling Pathways. *Journal of Molecular Endocrinology* 2018, 61, T69–T86. <https://doi.org/10.1530/JME-17-0311>.

Hötting, K.; Röder, B. Beneficial Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2013, 37 (9), 2243–2257. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.005>.

Huang, J.; Liu, W.; Doycheva, D. M.; Gamdzyk, M.; Lu, W.; Tang, J.; Zhang, J. H. Ghrelin Attenuates Oxidative Stress and Neuronal Apoptosis via GHSR-1α/AMPK/Sirt1/PGC-1α/UCP2 Pathway in a Rat Model of Neonatal HIE. *Free Radical Biology and Medicine* 2019,

141, 322–337. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.001>.

Hui Laboratory's Website | Harvard T.H. Chan School of Public Health.  
<https://www.hsph.harvard.edu/sheng-tony-hui/> (accessed 2023-08-02).

Chaix, A.; Deota, S.; Bhardwaj, R.; Lin, T.; Panda, S. Sex- and Age-Dependent Outcomes of 9-Hour Time-Restricted Feeding of a Western High-Fat High-Sucrose Diet in C57BL/6J Mice. *Cell Rep* 2021, 36 (7), 109543. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109543>.

Chandyo, R. K.; Ulak, M.; Kvestad, I.; Shrestha, M.; Ranjitkar, S.; Basnet, S.; Hysing, M.; Shrestha, L.; Strand, T. A. The Effects of Vitamin B12 Supplementation in Pregnancy and Postpartum on Growth and Neurodevelopment in Early Childhood: Study Protocol for a Randomized Placebo Controlled Trial. *BMJ Open* 2017, 7 (8), e016434.  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016434>.

Isaksson, O. G. P.; Ohlsson, C.; Nilsson, A.; Isgaard, J.; Lindahl, A. Regulation of Cartilage Growth by Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor I. *Pediatr Nephrol* 1991, 5 (4), 451–453. <https://doi.org/10.1007/BF01453680>.

Keijer, J.; Li, M.; Speakman, J. R. What Is the Best Housing Temperature to Translate Mouse Experiments to Humans? *Mol Metab* 2019, 25, 168–176.  
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.04.001>.

Kety, S. S. The Circulation and Energy Metabolism of the Brain. *Clin Neurosurg* 1963, 9, 56–66. [https://doi.org/10.1093/neurosurgery/9.cn\\_suppl\\_1.56](https://doi.org/10.1093/neurosurgery/9.cn_suppl_1.56).

Kim, Y.; Kim, S.; Kim, C.; Sato, T.; Kojima, M.; Park, S. Ghrelin Is Required for Dietary Restriction-Induced Enhancement of Hippocampal Neurogenesis: Lessons from Ghrelin Knockout Mice. *Endocrine Journal* 2015, 62 (3), 269–275.  
<https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0436>.

Kojima, M.; Hosoda, H.; Date, Y.; Nakazato, M.; Matsuo, H.; Kangawa, K. Ghrelin Is a Growth-Hormone-Releasing Acylated Peptide from Stomach. *Nature* 1999, 402 (6762), 656–660. <https://doi.org/10.1038/45230>.

Krieger, M. Über die Atrophie der Menschlichen Organe bei Inanition, 1920th edition.; Springer, 1920.

Laurens, C.; Grundler, F.; Damiot, A.; Chery, I.; Le Maho, A.-L.; Zahariev, A.; Le Maho, Y.; Bergouignan, A.; Gauquelin-Koch, G.; Simon, C.; Blanc, S.; Wilhelmi de Toledo, F. Is Muscle and Protein Loss Relevant in Long-Term Fasting in Healthy Men? A Prospective Trial on

Physiological Adaptations. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2021, 12 (6), 1690–1703. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12766>.

Lee, B.-H.; Kim, H.; Park, S.-H.; Kim, Y.-K. Decreased Plasma BDNF Level in Depressive Patients. *J Affect Disord* 2007, 101 (1–3), 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.005>.

Lee, J.; Duan, W.; Long, J. M.; Ingram, D. K.; Mattson, M. P. Dietary Restriction Increases the Number of Newly Generated Neural Cells, and Induces BDNF Expression, in the Dentate Gyrus of Rats. *J Mol Neurosci* 2000, 15 (2), 99–108. <https://doi.org/10.1385/JMN:15:2:99>.

Lee, J.; Duan, W.; Mattson, M. P. Evidence That Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Required for Basal Neurogenesis and Mediates, in Part, the Enhancement of Neurogenesis by Dietary Restriction in the Hippocampus of Adult Mice. *J Neurochem* 2002, 82 (6), 1367–1375. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01085.x>.

Lee, J.; Seroogy, K. B.; Mattson, M. P. Dietary Restriction Enhances Neurotrophin Expression and Neurogenesis in the Hippocampus of Adult Mice. *J Neurochem* 2002, 80 (3), 539–547. <https://doi.org/10.1046/j.0022-3042.2001.00747.x>.

Li, C.; Sadraie, B.; Steckhan, N.; Kessler, C.; Stange, R.; Jeitler, M.; Michalsen, A. Effects of A One-Week Fasting Therapy in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome - A Randomized Controlled Explorative Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017, 125 (9), 618–624. <https://doi.org/10.1055/s-0043-101700>.

Liao, W. B.; Lou, S. L.; Zeng, Y.; Kotrschal, A. Large Brains, Small Guts: The Expensive Tissue Hypothesis Supported within Anurans. *Am Nat* 2016, 188 (6), 693–700. <https://doi.org/10.1086/688894>.

Liu, D.; Huang, Y.; Huang, C.; Yang, S.; Wei, X.; Zhang, P.; Guo, D.; Lin, J.; Xu, B.; Li, C.; He, H.; He, J.; Liu, S.; Shi, L.; Xue, Y.; Zhang, H. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *New England Journal of Medicine* 2022, 386 (16), 1495–1504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114833>.

Marosi, K.; Kim, S. W.; Moehl, K.; Scheibye-Knudsen, M.; Cheng, A.; Cutler, R.; Camandola, S.; Mattson, M. P. 3-Hydroxybutyrate Regulates Energy Metabolism and Induces BDNF Expression in Cerebral Cortical Neurons. *Journal of Neurochemistry* 2016, 139 (5), 769–781. <https://doi.org/10.1111/jnc.13868>.

Miyamoto, E. Molecular Mechanism of Neuronal Plasticity: Induction and Maintenance of

Long-Term Potentiation in the Hippocampus. *J Pharmacol Sci* 2006, 100 (5), 433–442.  
<https://doi.org/10.1254/jphs.CPJ06007X>.

Moro, T.; Tinsley, G.; Bianco, A.; Marcolin, G.; Pacelli, Q. F.; Battaglia, G.; Palma, A.; Gentil, P.; Neri, M.; Paoli, A. 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. *J Transl Med* 2016, 14, 290.  
<https://doi.org/10.1186/s12967-016-1044-0>.

Nielsen, R.; Christensen, K. H.; Gopalasingam, N.; Berg-Hansen, K.; Seefeldt, J.; Homilius, C.; Boedtkjer, E.; Andersen, M. J.; Wiggers, H.; Møller, N.; Bøtker, H. E.; Mellekjær, S. Hemodynamic Effects of Ketone Bodies in Patients With Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc* 2023, 12 (10), e028232. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028232>.

Okun, E.; Marton, D.; Cohen, D.; Griffioen, K.; Kanfi, Y.; Illouz, T.; Madar, R.; Cohen, H. Y. Sirt6 Alters Adult Hippocampal Neurogenesis. *PLoS One* 2017, 12 (6), e0179681.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179681>.

Pellerin, L.; Magistretti, P. J. Glutamate Uptake into Astrocytes Stimulates Aerobic Glycolysis: A Mechanism Coupling Neuronal Activity to Glucose Utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994, 91 (22), 10625–10629. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.22.10625>.

Poffe, C.; Wyns, F.; Ramaekers, M.; Hespel, P. Exogenous Ketosis Impairs 30-Min Time-Trial Performance Independent of Bicarbonate Supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 2021, 53 (5), 1068–1078. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002552>.

Pousti, F.; Ahmadi, R.; Mirahmadi, F.; Hosseinmardi, N.; Rohampour, K. Adiponectin Modulates Synaptic Plasticity in Hippocampal Dentate Gyrus. *Neurosci Lett* 2018, 662, 227–232. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.10.042>.

Qian, R.; Cao, G.; Su, W.; Zhang, J.; Jiang, Y.; Song, H.; Jia, F.; Wang, H. Enhanced Sensitivity of Tumor Cells to Autophagy Inhibitors Using Fasting-Mimicking Diet and Targeted Lysosomal Delivery Nanoplatform. *Nano Lett.* 2022, 22 (22), 9154–9162.  
<https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.2c03890>.

Rangan, P.; Lobo, F.; Parrella, E.; Rochette, N.; Morselli, M.; Stephen, T.-L.; Cremonini, A. L.; Tagliafico, L.; Persia, A.; Caffa, I.; Monacelli, F.; Odetti, P.; Bonfiglio, T.; Nencioni, A.; Pigliautile, M.; Boccardi, V.; Mecocci, P.; Pike, C. J.; Cohen, P.; LaDu, M. J.; Pellegrini, M.;

Xia, K.; Tran, K.; Ann, B.; Chowdhury, D.; Longo, V. D. Fasting-Mimicking Diet Cycles Reduce Neuroinflammation to Attenuate Cognitive Decline in Alzheimer's Models. *Cell Reports* 2022, 40 (13), 111417. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111417>.

Ravussin, Y.; LeDuc, C. A.; Watanabe, K.; Leibel, R. L. Effects of Ambient Temperature on Adaptive Thermogenesis during Maintenance of Reduced Body Weight in Mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **2012**, 303 (4), R438-448. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00092.2012>.

Rotwein, P.; Burgess, S. K.; Milbrandt, J. D.; Krause, J. E. Differential Expression of Insulin-like Growth Factor Genes in Rat Central Nervous System. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988, 85 , 265–269. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.1.265>.

Sakamoto, J.; Miura, T.; Shimamoto, K.; Horio, Y. Predominant Expression of Sir2 $\alpha$ , an NAD-Dependent Histone Deacetylase, in the Embryonic Mouse Heart and Brain<sup>11</sup>The Nucleotide Sequence Reported in This Paper Has Been Submitted to the GenBank Data Bank with Accession Number AY377984. *FEBS Letters* 2004, 556 , 281–286. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)01444-3](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)01444-3).

Shojaie, M.; Ghanbari, F.; Shojaie, N. Intermittent Fasting Could Ameliorate Cognitive Function against Distress by Regulation of Inflammatory Response Pathway. *Journal of Advanced Research* 2017, 8 (6), 697–701. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.09.002>.

Scholtens, E. L.; Krebs, J. D.; Corley, B. T.; Hall, R. M. Intermittent Fasting 5:2 Diet: What Is the Macronutrient and Micronutrient Intake and Composition? *Clin Nutr* 2020, 39 (11), 3354–3360. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.02.022>.

Sleiman, S. F.; Henry, J.; Al-Haddad, R.; El Hayek, L.; Abou Haidar, E.; Stringer, T.; Ulja, D.; Karuppagounder, S. S.; Holson, E. B.; Ratan, R. R.; Ninan, I.; Chao, M. V. Exercise Promotes the Expression of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) through the Action of the Ketone Body  $\beta$ -Hydroxybutyrate. *eLife* 5, e15092. <https://doi.org/10.7554/eLife.15092>.

Song, H.; Han, Y.; Pan, C.; Deng, X.; Dai, W.; Hu, L.; Jiang, C.; Yang, Y.; Cheng, Z.; Li, F.; Zhang, G.; Wu, X.; Liu, W. Activation of Adenosine Monophosphate–Activated Protein Kinase Suppresses Neuroinflammation and Ameliorates Bone Cancer Pain: Involvement of Inhibition on Mitogen-Activated Protein Kinase. *Anesthesiology* 2015, 123 (5), 1170–1185. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000856>.



Stekovic, S.; Hofer, S. J.; Tripolt, N.; Aon, M. A.; Royer, P.; Pein, L.; Stadler, J. T.; Pendl, T.; Prietl, B.; Url, J.; Schroeder, S.; Tadic, J.; Eisenberg, T.; Magnes, C.; Stumpe, M.; Zuegner, E.; Bordag, N.; Riedl, R.; Schmidt, A.; Kolesnik, E.; Verheyen, N.; Springer, A.; Madl, T.; Sinner, F.; de Cabo, R.; Kroemer, G.; Obermayer-Pietsch, B.; Dengjel, J.; Sourij, H.; Pieber, T. R.; Madeo, F. Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-Obese Humans. *Cell Metabolism* 2019, 30 (3), 462-476.e6.

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.016>.

Sutton, E. F.; Beyl, R.; Early, K. S.; Cefalu, W. T.; Ravussin, E.; Peterson, C. M. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even Without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab* 2018, 27 (6), 1212-1221.e3.

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>.

Terpstra, A. H. Differences between Humans and Mice in Efficacy of the Body Fat Lowering Effect of Conjugated Linoleic Acid: Role of Metabolic Rate. *J Nutr* 2001, 131 (7), 2067–2068.

<https://doi.org/10.1093/jn/131.7.2067>.

Thomas, E. A.; Zaman, A.; Sloggett, K. J.; Steinke, S.; Grau, L.; Catenacci, V. A.; Cornier, M.-A.; Rynders, C. A. Early Time-Restricted Eating Compared with Daily Caloric Restriction: A Randomized Trial in Adults with Obesity. *Obesity* 2022, 30 (5), 1027–1038.

<https://doi.org/10.1002/oby.23420>.

Tsuboi, M.; Husby, A.; Kotrschal, A.; Hayward, A.; Buechel, S. D.; Zidar, J.; Løvlie, H.; Kolm, N. Comparative Support for the Expensive Tissue Hypothesis: Big Brains Are Correlated with Smaller Gut and Greater Parental Investment in Lake Tanganyika Cichlids. *Evolution* 2015, 69 , 190–200. <https://doi.org/10.1111/evo.12556>.

Une, K.; Takei, Y. A.; Tomita, N.; Asamura, T.; Ohrui, T.; Furukawa, K.; Arai, H. Adiponectin in Plasma and Cerebrospinal Fluid in MCI and Alzheimer's Disease. *Eur J Neurol* 2011, 18 (7), 1006–1009. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03194.x>.

Vasconcelos, A. R.; Yshii, L. M.; Viel, T. A.; Buck, H. S.; Mattson, M. P.; Scavone, C.; Kawamoto, E. M. Intermittent Fasting Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation and Memory Impairment. *J Neuroinflammation* 2014, 11 , 85.

<https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-85>.

Wei, M.; Brandhorst, S.; Shelehchi, M.; Mirzaei, H.; Cheng, C. W.; Budniak, J.; Groshen, S.; Mack, W. J.; Guen, E.; Di Biase, S.; Cohen, P.; Morgan, T. E.; Dorff, T.; Hong, K.; Michalsen,



A.; Laviano, A.; Longo, V. D. Fasting-Mimicking Diet and Markers/Risk Factors for Aging, Diabetes, Cancer, and Cardiovascular Disease. *Sci. Transl. Med.* 2017, 9 (377), eaai8700. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aai8700>.

Weichhart, T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging and Cellular Senescence. *Gerontology* 2018, 64 (2), 127–134. <https://doi.org/10.1159/000484629>.

Witte, A. V.; Fobker, M.; Gellner, R.; Knecht, S.; Flöel, A. Caloric Restriction Improves Memory in Elderly Humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009, 106 (4), 1255–1260. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808587106>.

Xu, T.; Liu, J.; Li, X.-R.; Yu, Y.; Luo, X.; Zheng, X.; Cheng, Y.; Yu, P.-Q.; Liu, Y. The MTOR/NF-KB Pathway Mediates Neuroinflammation and Synaptic Plasticity in Diabetic Encephalopathy. *Mol Neurobiol* 2021, 58 (8), 3848–3862. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02390-1>.

Yakar, S.; Liu, J. L.; Stannard, B.; Butler, A.; Accili, D.; Sauer, B.; LeRoith, D. Normal Growth and Development in the Absence of Hepatic Insulin-like Growth Factor I. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, 96 (13), 7324–7329. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.13.7324>.

Yang, H.; Youm, Y.-H.; Nakata, C.; Dixit, V. D. Chronic Caloric Restriction Induces Forestomach Hypertrophy with Enhanced Ghrelin Levels during Aging. *Peptides* 2007, 28 (10), 1931–1936. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.07.030>.

Ye, P.; Umayahara, Y.; Ritter, D.; Bunting, T.; Auman, H.; Rotwein, P.; D'Ercole, A. J. Regulation of Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) Gene Expression in Brain of Transgenic Mice Expressing an IGF-I-Luciferase Fusion Gene. *Endocrinology* 1997, 138 (12), 5466–5475. <https://doi.org/10.1210/endo.138.12.5600>.

Yoshida, T.; Ishikawa, M.; Niitsu, T.; Nakazato, M.; Watanabe, H.; Shiraishi, T.; Shiina, A.; Hashimoto, T.; Kanahara, N.; Hasegawa, T.; Enohara, M.; Kimura, A.; Iyo, M.; Hashimoto, K. Decreased Serum Levels of Mature Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), but Not Its Precursor ProBDNF, in Patients with Major Depressive Disorder. *PLOS ONE* 2012, 7 (8), e42676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042676>.

Zhang, L.; Xu, H.; Ding, N.; Li, X.; Chen, X.; Chen, Z. Beneficial Effects on Brain Micro-Environment by Caloric Restriction in Alleviating Neurodegenerative Diseases and Brain Aging. *Frontiers in Physiology* 2021, 12.

Zhang, W.; Hu, Y.; Lin, T. R.; Fan, Y.; Mulholland, M. W. Stimulation of Neurogenesis in Rat

Nucleus of the Solitary Tract by Ghrelin. *Peptides* 2005, 26 (11), 2280–2288.

<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.04.023>.

Zhou, Z.-L.; Jia, X.-B.; Sun, M.-F.; Zhu, Y.-L.; Qiao, C.-M.; Zhang, B.-P.; Zhao, L.-P.; Yang, Q.; Cui, C.; Chen, X.; Shen, Y.-Q. Neuroprotection of Fasting Mimicking Diet on MPTP-Induced Parkinson's Disease Mice via Gut Microbiota and Metabolites. *Neurotherapeutics* 2019, 16 (3), 741–760. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00719-2>.

# Seznam zdrojů použitých pro obrázky

Fischer, A.; Cannon, B.; Nedergaard, J. No Insulating Effect of Obesity, Neither in Mice nor in Humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2019, 317, E952–E953. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00333.2019>.

Ghoneum, A.; Said, N. PI3K-AKT-MTOR and NFκB Pathways in Ovarian Cancer: Implications for Targeted Therapeutics. *Cancers* 2019, 11 (7), 949. <https://doi.org/10.3390/cancers11070949>.

Gudden, J.; Arias Vasquez, A.; Bloemendaal, M. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function. *Nutrients* 2021, 13 (9), 3166. <https://doi.org/10.3390/nu13093166>.

Hakuno, F.; Takahashi, S.-I. 40 YEARS OF IGF1: IGF1 Receptor Signaling Pathways. *Journal of Molecular Endocrinology* 2018, 61 , T69–T86. <https://doi.org/10.1530/JME-17-0311>.

Huang, J.; Liu, W.; Doycheva, D. M.; Gamdzyk, M.; Lu, W.; Tang, J.; Zhang, J. H. Ghrelin Attenuates Oxidative Stress and Neuronal Apoptosis via GHSR-1α/AMPK/Sirt1/PGC-1α/UCP2 Pathway in a Rat Model of Neonatal HIE. *Free Radical Biology and Medicine* 2019, 141, 322–337. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.001>.

Rynders, C. A.; Thomas, E. A.; Zaman, A.; Pan, Z.; Catenacci, V. A.; Melanson, E. L. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients* 2019, 11 (10), 2442. <https://doi.org/10.3390/nu11102442>.

Zhang, L.; Xu, H.; Ding, N.; Li, X.; Chen, X.; Chen, Z. Beneficial Effects on Brain Micro-Environment by Caloric Restriction in Alleviating Neurodegenerative Diseases and Brain Aging. *Frontiers in Physiology* 2021, 12.

# Seznam internetových zdrojů

<https://www.britannica.com/science/neuroplasticity/KRoss-modal-reassignment>

<https://qbi.uq.edu.au/brain-basics/brain/brain-physiology/long-term-synaptic-plasticity>