



Literatur Review: Pembatasan energi untuk peningkatan umur panjang. Manajemen alternatif terhadap metabolik obesitas

Literature Review: Calorie restriction to increase longevity. Alternative management of metabolic obesity

Sophia Rose¹, Etika Ratna Noer^{2*}, Muflihatul Muniroh³, Apoina Kartini⁴

¹ Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.

E-mail: rosesophia587@gmail.com

² Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.

E-mail: etikaratna@fk.undip.ac.id

³ Departemen Ilmu Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.

E-mail: muflihatulmuniroh@fk.undip.ac.id

⁴ Departemen Gizi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.

E-mail: apoinakartini@yahoo.com

*Correspondence Author:

Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro. Jln. Prof. Sudarto No.13, Tembalang, Kec. Tembalang, Kota Semarang, Jawa Tengah 50275, Indonesia.

E-mail: etikaratna@fk.undip.ac.id

Article History:

Received: June 21, 2021; Revised: February 12 through July 17, 2022; Accepted: August 09, 2022; Published: March 25, 2023.

Publisher:



Politeknik Kesehatan Aceh
Kementerian Kesehatan RI

© The Author(s). 2023 **Open Access**

This article has been distributed under the terms of the *License Internasional Creative Commons Attribution 4.0*



Abstract

Diet development today tends to lead to accelerated growth of chronic diseases. Obesity plays a negative role in the development of chronic disease. This risk factor also occurs in the aging process. The condition of organ tissue dysfunction and cell death that occurs with aging also occurs in obesity due to chronic inflammation. This study analyzes the beneficial effects of applying Calorie Restriction (CR) or Energy Restriction (PE) to achieve a long life span, especially in obese individuals. This article is a literature review study with qualitative analysis by searching the PubMed electronic database from February to July 2021 and searching for articles through Meta-analysis, Review, and Systematic Review. Six articles have high relevance. References obtained were compiled and reviewed by summarizing and analyzed by triangulation. Furthermore, examining previous research's pros and cons finally gives alternative solutions. The results of the study showed the application of the PE method by reducing daily energy consumption without causing the risk of malnutrition because it still considers an essential nutrient. In conclusion, the benefits of PE have an impact on slowing down aging molecularly. Slowing down the aging process can increase a person's life expectancy.

Keywords: Aging, calorie restriction, obesity

Abstrak

Perkembangan pola makan dimasa sekarang ini cenderung mengarah pada percepatan pertumbuhan penyakit kronis. Obesitas menjadi salah satu peran negatif dalam perkembangan penyakit kronis. Faktor risiko ini juga terjadi pada proses penuaan. Kondisi disfungsi jaringan organ dan kematian sel yang terjadi pada penuaan juga terjadi pada obesitas karena adanya peradangan secara kronis. Tujuan studi untuk menganalisis efek menguntungkan dari penerapan *Calorie Restriction (CR)* atau Pembatasan Energi (PE) untuk mencapai rentang usia panjang khususnya pada individu obesitas. Artikel ini merupakan studi literatur review dengan analisis kualitatif melalui pencarian data base elektronik PubMed pada bulan Februari hingga Juli 2021. Pencarian artikel melalui *Meta-analysis*, *Review* dan *Systematic Review*. Terdapat 6 artikel yang mempunyai relevan tinggi. Referensi yang diperoleh dikompilasi dan dikaji dengan cara meringkas, dan dianalisis secara triangulasi. Selanjutnya mengkaji pro dan kontra dari penelitian sebelumnya dan terakhir diberikan alternatif solusi. Hasil kajian menemukan bahwa penerapan metode PE dengan melakukan pengurangan konsumsi energi harian tanpa menimbulkan risiko malnutrisi karena tetap mempertimbangkan zat gizi penting. Kesimpulan, manfaat PE berdampak pada perlambatan penuaan secara molekuler. Perlambatan proses penuaan dapat meningkatkan usia harapan hidup seseorang.

Kata Kunci: Pembatasan energi, penuaan, obesitas

Pendahuluan

Secara alamiah proses penuaan akan dilalui oleh semua makhluk hidup. Menua dan sehat adalah impian bagi semua individu. Pada kenyataannya, kondisi obesitas yang disebabkan oleh pola makan kurang baik menjadi tren dikalangan usia muda. Menurut WHO kondisi kelebihan berat badan dan obesitas adalah penumpukan lemak berlebih yang menjadi ancaman pada kesehatan (WHO, 2012).

Risiko obesitas terhadap kesehatan semakin diakui menjadi ancaman dan diberi label sebagai "pandemi obesitas". Seseorang dengan kelebihan berat badan atau obesitas memiliki peluang 50% terhadap peningkatan risiko kematian dibandingkan dengan berat badan normal (Formica et al., 2020). Angka kegemukan dan obesitas terus meningkat pada orang dewasa hingga anak-anak. Prevalensi pada anak dan remaja usia 5-19 tahun meningkat dari 4% menjadi 18% secara global (WHO, 2021). Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) melaporkan bahwa obesitas pada usia diatas 18 tahun mengalami trend peningkatan sejak 2007 (10,5%) hingga 2018 (21,8%) (Kemenkes RI, 2018).

Patologi penyakit terkait obesitas menunjukkan adanya akumulasi lemak berlebih yang berkembang dalam sistem kardiovaskular (Zhu et al., 2019). Faktor risiko ini berkaitan dalam perkembangan penuaan pada seseorang (Wongchum & Dechakhamphu, 2021). Penuaan menjadi faktor risiko utama pada patologi sebagian besar penyakit kronis (Parkhitko et al., 2020). Penuaan merupakan proses dinamis yang ditandai dengan penurunan proses molekuler seiring berjalannya waktu, yang pada akhirnya menyebabkan disfungsi jaringan dan kematian sel (D'Amico & Vasquez, 2021). Namun, kemajuan terbaru dibidang gerontologi menunjukkan bahwa mekanisme deterministik kemungkinan mendorong keterlambatan faktor penuaan pada beberapa orang. Oleh karena itu, penuaan harus dilihat dan diberi intervensi yang bertujuan untuk memperpanjang masa kehidupan secara sehat (Gonzalez-Freire et al., 2020).

Peningkatan asupan secara kronis berdampak negatif pada metabolik manusia. *Calorie Restriction (CR)* atau dikenal dengan Pembatasan Energi (PE) diketahui dapat memperpanjang usia (Stekovic et al., 2019). Pembatasan energi ditempuh melalui pengurangan asupan energi harian dengan tetap

menjaga asupan zat gizi penting yang dibutuhkan oleh tubuh tanpa menimbulkan malnutrisi (Dias et al., 2020). Kebanyakan orang berusaha menurunkan berat badan dengan cara mengurangi energi secara ekstrem setiap hari (Trepanowski et al., 2018). Hasil penelitian mengungkapkan bahwa manfaat PE bagi individu dengan obesitas dapat secara efektif meningkatkan kesehatan serta mengendalikan berat badan berlebih, terutama pada orang yang berada di lingkungan obesitas yang mudah mengakses makanan padat energi (Dorling et al., 2019).

Peningkatan asupan secara kronis berdampak negatif pada metabolik manusia. *Calorie Restriction (CR)* atau dikenal dengan Pembatasan Energi (PE) diketahui dapat memperpanjang usia (Stekovic et al., 2019). Pembatasan energi ditempuh melalui pengurangan asupan energi harian dengan tetap menjaga asupan zat gizi penting yang dibutuhkan oleh tubuh tanpa menimbulkan malnutrisi (Dias et al., 2020). Kebanyakan orang berusaha menurunkan berat badan dengan cara mengurangi energi secara ekstrem setiap hari (Trepanowski et al., 2018). Manfaat PE telah ditetapkan pada individu dengan obesitas dapat secara efektif meningkatkan kesehatan serta mengendalikan berat badan berlebih, terutama pada orang yang berada di lingkungan obesitas yang mudah mengakses makanan padat energi (Dorling et al., 2019).

Temuan pro dan kontra terkait PE masih diperlukan banyak penelitian yang menilai perubahan respon mengidam makanan pada manusia (Dorling et al., 2019). Berdasarkan kajian terkini terkait *Calorie Restriction (CR)*, maka akan dilakukan evaluasi penelitian pada manusia karena masih menunjukkan hasil yang belum konsisten terhadap metabolik obesitas dan hubungannya dengan penuaan. Metode PE dapat mengurangi adipositas dan meningkatkan kebiasaan menahan rasa lapar seiring dengan bertambahnya usia maka berdampak pada kesehatan metabolik, namun disisi lain pada subjek obesitas yang resisten terhadap rasa lapar justru semakin meningkat.

Berdasarkan permasalahan tersebut, maka artikel bertujuan untuk melihat efektifitas metode PE untuk meningkatkan kualitas hidup manusia, mengidentifikasi masalah kepatuhan dalam pendekatan metode PE, dan menawarkan arahan penting untuk penelitian di masa depan.

Metode

Studi literatur review ini menggunakan model pendekatan kualitatif yang mengulas tentang metode terkait *Calorie Restriction* (CR) yang dapat menunda proses penuaan.

Pencarian referensi dilakukan pada bulan Februari hingga Juli 2021, melalui data base elektronik PubMed. Artikel yang dipilih adalah publikasi 2010-2022 dengan mensortir jenis artikel *Meta-analysis*, *Review* dan *Systematic Review*. Kata kunci pencarian database menggunakan kombinasi judul "*Calorie Restriction AND Obesity*" sebanyak 180, "*Calorie Restriction AND Aging AND Ageing*" sebanyak 36, "*Calorie Restriction AND Longevity AND Lifespan*" sebanyak 79, "*Calorie Restriction AND Cardiovascular*" 110, "*Obesity AND Metabolically*" sebanyak 519, "*Obesity AND Adipose Tissue*" sebanyak 5433, dan "*Obesity AND Mitochondrial*" sebanyak 1212. Kemudian kami memberikan alternatif untuk penerapan metode PE dengan kata kunci "*Calorie Restriction AND Fasting*" sebanyak 101, "*Complex Carbohydrate AND Weight Loss*" sebanyak 3, dan "*Water AND Weight Loss*" sebanyak 109.

Kemudian, tahapan selanjutnya yaitu pada referensi yang diperoleh, maka dikompilasi dan dikaji dengan cara meringkas, dan dianalisis menggunakan narasi yang selanjutnya disimpulkan menjadi suatu artikel. Artikel yang digunakan sebagai acuan review artikel ini berjumlah 45 artikel dengan data kuantitatif maupun kualitatif.

Teknik analisis dalam review artikel ini adalah membandingkan atau merangkum pro dan kontra dari artikel sebelumnya dengan menawarkan alternatif terbaru.

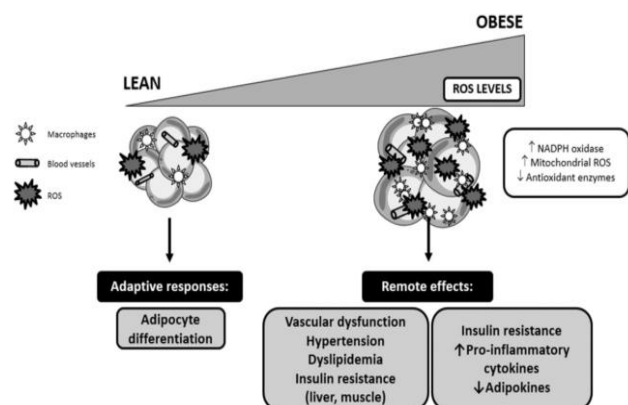
Hasil dan Pembahasan

Keadaan Jaringan Adiposa pada Obesitas

Obesitas merupakan penyakit peradangan kronis dengan prevalensi yang terus meningkat. Lemak berlebih dan akumulasi ektopik menyebabkan efek merugikan bagi kesehatan dan berkurangnya masa hidup (Lefranc et al., 2018). Kondisi kelebihan berat badan atau obesitas menunjukkan risiko penyakit kardiovaskular lebih besar dibandingkan dengan berat badan normal, meskipun dengan keadaan normal secara

metabolic (Dwivedi et al., 2020). Jaringan adiposa adalah organ utama yang mengontrol homeostasis energi secara keseluruhan dalam organisme hidup. Dalam kondisi energi berlebih seperti obesitas, jaringan adiposa menyimpan zat gizi yang sangat melimpah dalam bentuk trigliserida. Selama terjadi kelangkaan energi, mitokondria akan memasok zat gizi ke jaringan lain yang mengalami lipolysis (Lee et al., 2019).

Keadaan obesitas menyebabkan ketidakseimbangan Reactive Oxygen Species (ROS) yang berperan dalam fungsi jaringan adiposa, sehingga memicu adanya stress oksidatif dan meningkatkan risiko disfungsi metabolik. Secara fisiologis, ROS wajib untuk adipogenesis dengan tepat karena berkontribusi pada jaringan adiposa dan homeostasis organisme secara keseluruhan. Jika pada tingkat ini mengalami fase buruk, maka risiko peningkatan obesitas makin berkembang dan mengarah pada gangguan proses homeostasis metabolisme. Konsekuensi dari peningkatan ROS di jaringan adiposa adalah resistensi insulin, peradangan, dislipidemia dan disfungsi vascular (Lefranc et al., 2018).



Gambar 1. Perbedaan jaringan adiposa pada individu normal dan obesitas (Lefranc et al., 2018)

Diantara faktor-faktor pengaturan lainnya, jaringan adiposa adalah target untuk hormon steroid, karena adiposit mengekspresikan reseptor *glucocorticoid* (*GR*), *mineralocorticoid receptor* (*MR*) dan hormon androgen serta estrogen. Jaringan adiposa berperan penting dalam keseimbangan energi.

Tabel 1. Ringkasan artikel yang memenuhi kriteria tujuan penelitian

Judul Penelitian	Jurnal	Metode	Hasil
<i>Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: Secondary analysis of a randomized controlled trial</i> (Trepanowski et al., 2018)	<i>Clinical Nutrition</i>	Desain: <i>Randomized Control Trials</i> Sampel: obesitas usia 18-65 tahun (n=100), dibagi 3 kelompok menjadi ADF, CR dan kontrol Lokasi: Chicago	ADF dan CR mengalami peningkatan pada <i>Free Fat Mass (FFM)</i> , penurunan leptin setelah 24 minggu. Penurunan berat badan >8% kemungkinan diperlukan untuk menimbulkan perubahan kadar adipokin selain leptin yang bersirkulasi.
<i>Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women</i> (Klempel et al., 2012)	<i>Nutrition Journal</i>	Desain: eksperimental Sampel: wanita obesitas (n=54). Terdapat 2 fase, fase 1 pemeliharaan berat badan 2 minggu, fase 2 periode penurunan berat badan 8 minggu. Lokasi: Chicago	Kombinasi diet dengan CR adalah strategi yang efektif untuk membantu wanita obesitas menurunkan berat badan dan menurunkan risiko PJK
<i>Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss</i> (Liu et al., 2022)	<i>The New England Journal of Medicine</i>	Desain: <i>Randomized Control Trials</i> . Sampel: usia 18-75 tahun (n=139), status gizi obesitas. Intervensi 12 bulan, pria 1500-1800 kkal, wanita 1200-1500 kkal. Lokasi: China	Prerata penurunan berat badan 6-8 kg. metode CR lebih bermanfaat daripada pembatasan waktu makan pada subjek obesitas, dihubungkan dengan penurunan berat badan, lemak tubuh, dan resiko metabolic.
<i>Efficacy of Fasting and Calorie Restriction (FCR) on Mood and Depression Among Ageing Men</i> (Hussin et al., 2013)	<i>The Journal of Nutrition, Health & Aging</i>	Desain: <i>Case control study</i> Sampel: Pria sehat usia 50-70 tahun (n=32). Kelompok kasus mengikuti kombinasi puasa dan CR, kelompok control tetap mempertahankan gaya hidup sehat. Perlakuan selama 3 bulan. Lokasi: Malaysia	Penuruann signifikan pada ketegangan, kemarahan, kebingungan dan gangguan mood pada kelompok kasus daripada kelompok control. Metode FCR efektif dalam meningkatkan eadaan suasana hari dan status gizi dalam keadaan baik diantara pria menua.
<i>Modified alternate-day fasting vs. calorie restriction in the treatment of patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial</i> (Parvaresh et al., 2019)	<i>Complementary Therapies in Medicine</i>	Desain: <i>Randomized Control Trials</i> . Sampel: subjek sindrom metabolic (n=70). Dibagai dalam 3 kelompok, yaitu ADF, CR dan control. Lokasi: Isfahan, Iran	Metode modifikasi ADH menjadi alternatif dalam mengelola berat badan, lingkaran pinggang, tekanan darah dan glukosa darah puasa daripada CR secara umum.
<i>Caloric Restriction in Older Adults —Differential Effects of Weight Loss and Reduced Weight on Brain Structure and Function</i> (Prehn et al., 2017)	<i>Cerebral Cortex</i>	Desain: <i>Randomized interventional</i> Sampel: wanita obesitas pasca menopause usia 40-80 tahun (n=19). Awal intervensi diuji kinerja memori pengenalan. Intervensi selama 12 minggu diet rendah energi, 4 minggu diet isokalori Lokasi: Berlin	Metode CR memberikan efek menguntungkan pada struktur dan fungsi otak yang disebabkan oleh penurunan berat badan.

Selama periode tersebut, kelebihan energi akan menyimpan trigliserid dan memobilisasi energi dalam bentuk asam lemak yang tersedia untuk kebutuhan energi jaringan lain selama puasa. Jaringan adiposa putih (WAT) terdiri dari jaringan adiposa perivaskuler, subkutan (scWAT) dan viseral (vWAT) yang selanjutnya terbagi menjadi lemak epikardial, perirenal, gonad,

retroperitoneal, omental dan mesenterika. Jaringan adiposa pada obesitas mengalami renovasi seperti perubahan jumlah (hiperplasia) dan ukuran (hipertrofi) dari adiposit. Jaringan adiposa yang terakumulasi pada obesitas merangsang sintesis sitokin pro-inflamasi dan zat bioaktif yang disebut dengan adipokin (Lee et al., 2019). Zat bioaktif ini dapat meningkatkan pembentukan

produksi *Reactive Oxygen Species (ROS)* yang dapat mengganggu pertahanan stres oksidatif dan disfungsi mitokondria sehingga menghasilkan pembentukan ROS lebih lanjut kearah proses inflamasi (Santos & Sinha, 2021).

Aktivitas Mitokondria pada Obesitas

Mitokondria merupakan organel intraseluler yang penting untuk metabolisme energi. Peran penting mitokondria termasuk proses homeostasis energi, apoptosis, autophagy dan peradangan jalur dengan mengatur jumlah atau morfologi dengan mengubah organisasi dan distribusinya (Lee et al., 2019).

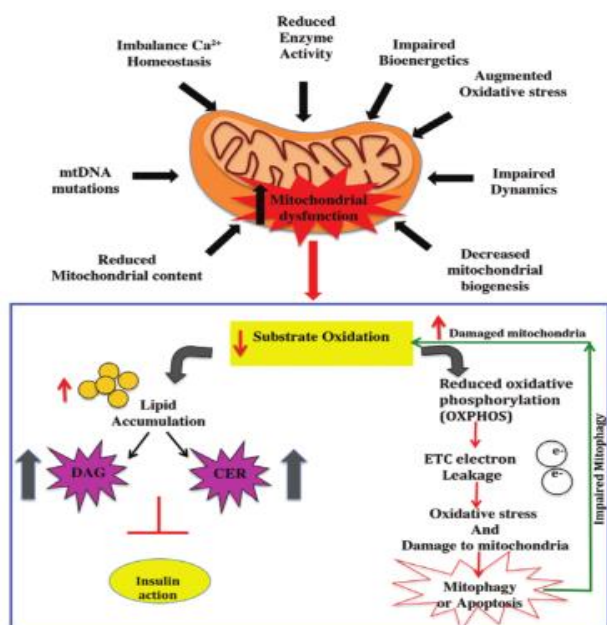
Mitokondria diturunkan secara maternal oleh membran ganda organel yang penting untuk menghasilkan sumber energi seluler 5'-adenosine triphosphate (ATP) dari oksidasi metabolit asam lemak, glukosa, dan asam amino melalui aksi gabungan siklus asam trikarboksilat (TCA) dalam matriks mitokondria dan fosforilasi oksidatif (OXPHOS) dalam rantai transpor elektron didalam membran mitokondria (Das et al., 2021). Mitokondria berada di pusat metabolisme energi yang menggunakan karbohidrat, lipid dan protein untuk menghasilkan ATP dan metabolit pertumbuhan serta berkontribusi pada pembelahan dan pematangan adiposity (Heinonen et al., 2015).

Disfungsi jaringan mitokondria pada jaringan adiposa subjek obesitas, melibatkan mutasi DNA mitokondria, pengurangan kandungan mitokondria atau biogenesis, gangguan dinamika (fusi), gangguan mitofag, kegagalan bioenergi, penurunan aktivitas enzim, peningkatan stres oksidatif, ketidakseimbangan homeostasis kalsium yang secara kumulatif menurunkan oksidasi glukosa dan lipid. Mitophagy mempertahankan homeostasis mitokondria, jika terjadi kerusakan maka akan berpengaruh pada stres oksidatif dan kerusakan mitokondria (Das et al., 2021).

Peran mitokondria yang paling utama adalah pembentukan ATP untuk pemeliharaan proses seluler. Jika terjadi kecacatan dalam proses tersebut akan berdampak pada jaringan dan tingkat sistemik, yang dikenal dengan "disfungsi mitokondria" dalam konteks intoleransi glukosa (Montgomery, 2019). Disfungsi mitokondria berkontribusi pada patogenesis gangguan metabolisme. Fungsi mitokondria yang abnormal menyebabkan penumpukan lipid dan resistensi insulin karena sel membutuhkan keseimbangan antara sintesis ATP mitokondria melalui fosforilasi oksidatif (OXPHOS) dan disipasi gradien proton untuk meminimalkan kerusakan dari ROS (Das et al., 2021).

Selama produksi energi aerobik yang dilakukan melalui OXPHOS, maka elektron berenergi tinggi yang berasal dari oksidasi substrat ditransfer melalui rantai transpor elektron di membran mitokondria bagian dalam (kompleks I-IV). Transpor elektron digabungkan dengan memompa proton di kompleks I, III dan IV untuk menghasilkan elektrokimia yang berbeda potensial melintasi membran bagian dalam. Energi dari gradien digunakan oleh kompleks V (ATP sintase) untuk memfosforilasi ADP menjadi ATP. Siklus TCA merupakan jalur oksidatif umum terakhir untuk semua substrat (karbohidrat, asam lemak dan asam amino) dan menghasilkan pembawa elektron berenergi tinggi (NADH dan FADH₂) yang mensuplai OXPHOS. Senyawa energi ETP dan GTP serta metabolit yang dibutuhkan sebagai kerangka karbon pada proses biosintetik sel. Piruvat yang berasal dari glukosa diangkut ke mitokondria dan teroksidasi dalam matriks menghasilkan asetil-KoA (Heinonen et al., 2020).

Disfungsi mitokondria menyebabkan perubahan ekspresi gen penanda mitokondria, kandungan protein atau aktivitas enzimatik dari protein mitokondria, perubahan ukuran dan



Gambar 2. Keadaan disfungsi mitokondria pada individu obesitas (Das et al., 2021)

bentuk mitokondria serta fungsi kapasitas oksidatif mitokondria dan pembentukan ROS (Montgomery, 2019).

Keseimbangan energi negatif telah menghasilkan peningkatan lipolisis jaringan adiposa putih yang menyediakan asam lemak non-esterifikasi (NEFA) sebagai substrat untuk oksidasi asam lemak di hati dan otot rangka dengan sensitivitas insulin. Sebaliknya, jika kelebihan zat gizi berkepanjangan menyebabkan akumulasi NEFA, disfungsi mitokondria dan resistensi insulin. Gangguan mitokondria primer juga dapat mempengaruhi penyimpanan lemak tubuh yang menyebabkan beberapa lipomatosis simetris. Inhibitor respirasi mitokondria meningkatkan akumulasi trigliserid, dan mengurangi pengambilan FAO serta glukosa. Sementara pelepasan mitokondria ringan menurunkan ekspresi faktor transkripsi yang terlibat dalam diferensiasi adiposit dengan penurunan akumulasi trigliserid (Das et al., 2021). Hal ini menunjukkan bahwa tingkat aktivitas mitokondria yang berbeda dapat berefek berbeda pula pada metabolisme adiposit lipid.

Pembatasan Energi (PE)

Pemeliharaan berat badan ideal dan fungsi fisik yang bugar dikaitkan dengan peningkatan masa hidup. Menariknya, pembatasan energi yang disebut dengan *Calorie Restriction (CR)* dapat memperpanjang masa hidup, bahkan pada individu dengan berat badan ideal (Flanagan et al., 2020). Konsep PE merupakan intervensi non-farmakologis dan non-genetik yang paling efektif dalam meningkatkan umur panjang dan rentang kesehatan pada banyak spesies bukan manusia (J. Dorling et al., 2020; Flanagan et al., 2020).

Pedoman metode PE pada manusia berdasarkan *Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy (CALERIE)* sudah dimulai sekitar 7 tahun yang lalu (Lluch & Navas, 2016). CALERIE merupakan uji coba terkontrol acak multisenter besar yang bertujuan untuk mengevaluasi efek perjalanan waktu dari metode PE 25% selama 2 tahun pada subjek sehat dengan berat badan normal dan sedikit gemuk (Kraus et al., 2019). Hipotesis utamanya adalah metode PE akan melemahkan penuaan primer dengan adanya adaptasi metabolik yang menjadi perlambatan pengeluaran energi berdasarkan ukuran tubuh. Penurunan pengeluaran energi total harian

tergantung pada aktivitas selama 6 bulan namun tidak lebih dari 12 dan/atau 24 bulan. Jika melebihi rentang waktu tersebut, individu secara tidak sadar akan mengurasi aktivitas fisik dalam upaya menghemat energi (Flanagan et al., 2020). Prinsip metode PE adalah pengurangan asupan energi harian sebesar 25% tanpa memberikan efek malnutrisi karena tetap dengan menjaga gizi seimbang. Namun, penerapan metode PE tidak dianjurkan pada masa pertumbuhan dan perkembangan individu.

Metode PE adalah strategi tertua yang dikenal untuk mempromosikan *healthspan*. Bukti pertama pada 1000 M ketika *Polymath Persia Avicenna* sudah mengajarkan orang tua untuk makan lebih sedikit daripada ketika mereka masih muda (Gabandé-Rodríguez et al., 2020). Fenomena diet sekarang ini sudah bertransisi semakin parah sehingga menimbulkan efek negatif pada metabolik, maka PE harus diterapkan kembali. Tugas terberat sekarang ini adalah bagaimana mengajak subjek obesitas untuk bisa melakukan metode PE. Terdapat dua metode PE yang bisa dilakukan dan mudah untuk dicapai yaitu dengan cara berpuasa, pemilihan karbohidrat kompleks, dan pemenuhan cairan.

Berpuasa

Pandemi obesitas berdampak negatif pada metabolik dan sudah mewabah keseluruh dunia. Salah satu cara pendekatan dalam mengatasi masalah obesitas adalah dengan memanfaatkan kesehatan dan spiritual dari puasa wajib bagi agama yang secara sukarela dan rutin dilaksanakan. Puasa merupakan praktik kuno yang menerapkan metode PE dengan berbagai durasi sebagai sarana tambahan untuk merubah pola hidup (Golbidi et al., 2017). Puasa adalah dengan sengaja menahan diri untuk tidak makan dalam jangka waktu tertentu dan dipraktikkan sebagai ritual keagamaan yang bermanfaat pada kesehatan (Hannan et al., 2020).

Pelaksanaan puasa hampir sama dengan metode PE dan terdapat beberapa teknik. Puasa intermiten mengacu pada periode teratur dengan cara mengasup energi yang sangat terbatas. Biasanya terdiri dari puasa harian selama 16 jam atau 24 jam pada hari-hari tertentu, dilakukan 2 hari dalam seminggu tidak secara berurutan. Selama berpuasa, konsumsi energi berkisar 0-25% dari kebutuhan harian. Sedangkan ketika tidak berpuasa dapat mengkonsumsi energi hingga 125% dari kebutuhan harian (Welton et

al., 2020). Puasa intermiten yang digabungkan dengan metode PE maka individu akan berpuasa 1-2 hari kemudian sisanya menjalani PE ringan (Klempel et al., 2012). Perkembangan metode puasa yang lainnya adalah *Alternate Day Fasting (ADF)* yang dilakukan secara bergantian antara periode 24 jam dengan PE (misalnya 75% kebutuhan harian) dan periode 24 jam berikutnya tanpa adanya PE atau sedikit surplus energi (Trepanowski et al., 2018). Selama periode 36 jam yang ketat tanpa asupan energi (hari puasa) diikuti dengan interval 12 jam dengan mengonsumsi makanan (hari tidak puasa). Secara prinsip, ADF yang kurang ketat dapat memungkinkan asupan energi 25% pada hari puasa telah dilaporkan aman pada subjek obesitas (Stekovic et al., 2019).

Selama pembatasan energi, terjadi pengeangan pola makan yang mengacu pada niat kognitif dan kemampuan untuk membatasi asupan makan yang diinginkan. Rasa lapar yang dirasakan juga dapat berkurang seiring dengan pengurangan energi secara berkepanjangan (J. L. Dorling et al., 2019). Hasil penelitian menunjukkan bahwa intervensi diet ini dapat mengurangi stres oksidatif dan tingkat metabolisme, mengaktifkan autofagi dan memperpanjang usia. Namun masih ada perdebatan tentang keamanan dan efisiensi PE dan puasa intermiten, terutama pada manusia yang sehat. Penelitian kohort melaporkan bahwa ADF menyebabkan kelaparan saat periode puasa (Stekovic et al., 2019).

Berbagai rangsangan stres menyebabkan autofagi pada saat puasa berpengaruh pada energi dan retikulum endoplasma, pola molekuler terkait patogen, hipoksia, stres redoks dan kerusakan mitokondria (Mehrabani et al., 2020). Autofagi adalah proses seluler yang bertanggung jawab atas degradasi agregat protein dan kerusakan organel. Selama proses autofagi, vesikel membran ganda yang dikenal dengan autofagosom menelan dan mengangkut kargo yang terdegradasi mengikuti fusi dengan lisosom untuk membentuk autofagolisosom. Autofagi mendegradasi beberapa organel seperti mitokondria yang dikenal dengan mitofagi. Mitofagi berperan dalam pengendalian homeostasis seluler. Selain itu memberikan ketahanan terhadap penyakit terkait usia, efek pengendalian anti-penuaan secara potensial menginduksi aktivitas salah satu jalur seperti PE. Proses PE tersebut menginduksi pembentukan

autofagosim, mitofagi dan meningkatkan kadar nikotinamida adenin dinukleotida (NAD+) seluler, meningkatkan fungsi autofagi dan kebugaran mitokondria (Gabandé-Rodríguez et al., 2020). Tubuh yang terbiasa berpuasa secara fisiologis dapat menekan nafsu makan. Hal ini berdampak positif untuk manajemen obesitas.

Pemilihan karbohidrat kompleks

Ciri utama pada obesitas dan kelebihan berat badan adalah akumulasi berlebih akibat ketidakseimbangan antara aliran energi yang dikonsumsi dan energi yang dikeluarkan (Ferretti & Mariani, 2017). Potensi dari obesogenik meningkatkan jumlah karbohidrat secara absolut. Variasi fenotipik obesitas sebanyak 40-70% ditentukan lebih dari 200 gen pada semua kromosom yang terlibat langsung dalam pengaturan metabolisme karbohidrat yang relevan pada obesitas (Manuel-y-Keenoy, 2012).

Sebagian besar budaya dunia, karbohidrat berfungsi sebagai sumber energi utama manusia. Namun tidak semua karbohidrat diciptakan sama (Ferretti & Mariani, 2017). Pemilihan jenis karbohidrat berpengaruh pada metabolisme dalam tubuh (Manuel-y-Keenoy, 2012). Secara khusus, karbohidrat kompleks yang berasal dari tanaman dinamakan nabati utuh dan tidak diproses sehingga dianggap lebih sehat daripada karbohidrat sederhana. Makanan dan minuman yang diproses dengan tambahan gula biasanya menyediakan energi kosong atau tanpa zat gizi yang mendorong terjadinya obesitas. Karbohidrat kompleks memiliki indeks glikemik rendah sehingga memberikan efek kenyang yang lebih lama. Konsumsi bahan makanan yang bersumber biji-bijian dan sayuran memiliki kandungan energi rendah namun bergizi tinggi sehingga berpengaruh pada kesehatan dengan membantu mempertahankan berat badan dan mengurangi kemungkinan penyakit kronis (Ferretti & Mariani, 2017).

Pemenuhan cairan

Cairan atau air sangat penting dalam setiap kebutuhan aktivitas tubuh manusia. Sejak awal kehidupan manusia sudah dikelilingi oleh cairan (Hooper et al., 2014). Manusia tidak dapat bertahan hidup lama tanpa adanya air. Sebanyak 75% berat badan adalah air, hingga 55% pada lansia (Popkin et al., 2010). Air memiliki berbagai

fungsi dalam tubuh, yaitu (1) sebagai mediator transportasi untuk zat gizi lain dan produk limbah, (2) berperan dalam pengaturan suhu tubuh dan pemeliharaan struktur jaringan, (3) sebagai pendukung berbagai fungsi tingkat sel termasuk fungsi otak. Gangguan keseimbangan air dapat menyebabkan gangguan fungsi tubuh (Schols et al., 2009). Kita mendapatkan air tidak hanya secara langsung sebagai minuman tetapi dari makanan dan pada tingkat yang sangat kecil dari oksidasi makronutrien (air metabolik). Konsumsi air seperti minuman manis, jus dan susu dikaitkan dengan pengurangan asupan energi. Namun, perlu memperhatikan juga ukuran porsi, waktu tunda dari minuman ke makanan dan jenis pemanis berenergi (Popkin et al., 2010).

Mempertahankan keseimbangan cairan membutuhkan koordinasi diberbagai tubuh yang dihubungkan oleh saraf pusat di otak. Pusat ini sensitif terhadap faktor humoral (neurohormon) yang diproduksi untuk penyesuaian diuresis, natriuresis dan tekanan darah. Sebagian besar komponen keseimbangan cairan dikendalikan oleh komponen homeostatis yang merespon keadaan air tubuh (Popkin et al., 2010). Keseimbangan cairan berhubungan langsung dengan salinitas darah. Perubahan fisiologis yang terjadi seiring bertambahnya usia membuat tubuh kurang mampu mempertahankan homeostasis (Schols et al., 2009).

Peningkatan asupan cairan dikaitkan dengan penurunan berat badan yang dihasilkan melalui dua mekanisme, yaitu menurunkan asupan makan dan meningkatkan lipolisis. Namun kebalikannya juga berdampak besar. Kekurangan air atau dehidrasi dapat disebabkan oleh banyak faktor, termasuk berhubungan dengan penyakit. Peningkatan air mungkin mencerminkan peningkatan output urin yang dibutuhkan untuk mengeluarkan urea dari hasil metabolisme protein. Peningkatan diet protein dikaitkan dengan peningkatan ukuran dan jumlah mitokondria sel hati yang berfungsi normal. Hal ini berkorelasi dengan peningkatan ukuran sel dan hidrasi, yang berakhir pada penurunan berat badan (Thornton, 2016). Status hidrasi sangat penting untuk mengontrol suhu tubuh dan menekan nafsu makan. Pada kondisi obesitas, sinyal lapar dan haus sulit dibedakan sehingga berakhir pada konsumsi makanan lebih lanjut.

Pengaruh Pembatasan Energi terhadap Penuaan

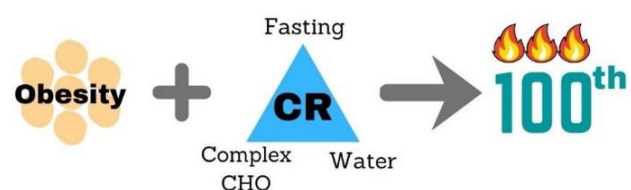
Beberapa dekade terakhir, masa hidup ditentukan oleh proses penuaan. Penuaan menggambarkan

penurunan fisik dan fungsi fisiologis organisme hidup. Penuaan tidak bisa dihindari, tetapi dalam perkembangannya sangat bervariasi. Percepatan proses penuaan oleh faktor ekstrinsik seperti asupan makan berlebih, kurang aktivitas fisik, dan adanya penyakit penyerta (Flanagan et al., 2020).

Obesitas berhubungan dengan percepatan proses seluler yang diamati selama penuaan secara normal. Peradangan dan stres oksidatif menjadi mediator penting dalam hubungan ini. Salah satu ciri utama penuaan adalah peningkatan kadar molekul proinflamasi yang merupakan salah satu penyebab penting dari pembesaran jaringan adiposa yang disertai dengan obesitas (Santos & Sinha, 2021). Dalam keadaan penuaan, ada kegagalan dalam mekanisme resolusi yang mengarah pada aktivasi kronis sel kekebalan dan peradangan yang terus-menerus (Gabandé-Rodríguez et al., 2020).

Seiring bertambahnya usia, terjadi penumpukan sel-sel tua diberbagai jaringan (Korolchuk et al., 2017). Proses peradangan ditandai dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi dalam sirkulasi. Peradangan dianggap sebagai faktor risiko berbagai penyakit terkait usia. Salah satunya di jaringan otak yang memiliki perlindungan istimewa terhadap peradangan, tanda-tanda peradangan tertentu muncul secara bertahap seiring bertambahnya usia, dan peradangan saraf ini dapat mengantisipasi munculnya beberapa penyakit neurodegenerative (Gabandé-Rodríguez et al., 2020).

Gambaran secara umum terkait penuaan seperti rambut beruban, hilangnya elastisitas kulit, gangguan fungsi organ dan peningkatan kerentanan terhadap penyakit. Selain itu, tanda penuaan secara molekuler adalah pemendekan telomer, peningkatan kerusakan DNA, penurunan perbaikan DNA, disfungsi DNA, disfungsi mitokondria dan hilangnya proteostasis. Mutasi beberapa protein perbaikan DNA yang berbeda dapat berakibat pada percepatan gangguan penuaan, dengan hasil akhir kematian dini (D'Amico & Vasquez, 2021).



Gambar 3. Strategi penanganan obesitas dengan kombinasi metode PE untuk tercapainya rentang usia panjang

Penemuan terkini untuk memperpanjang umur dan peningkatan aspek metabolik adalah dengan cara mengurangi asupan makanan (Austad & Hoffman, 2021). Proses fisiologis yang memburuk seiring bertambahnya usia telah dikaitkan dengan PE yang diketahui dapat meningkatkan umur panjang melalui berbagai mekanisme, termasuk perubahan dalam produksi dan pemanfaatan energi, stres oksidatif, sensitivitas insulin, respons inflamasi, dan perubahan dalam komunikasi antara sel dan organ. Proses PE menginduksi autofagi non-genetik yang paling kuat, penipisan zat gizi atau batasan yang terkait dengan perpanjangan umur di banyak spesies (Mehrabani et al., 2020). Pada proses umur panjang dimediasi oleh aktivasi Sirtuin-1 (Sirt1) dan autophagy. Selain itu, PE mengurangi adipositas dan mengubah pensinyalan Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) (Gabandé-Rodríguez et al., 2020). Diet dengan pengontrolan PE menghasilkan penurunan berat badan dan keragaman mikrobiota usus yang sehat (Keleszade et al., 2020). Metode PE bisa mudah dicapai dengan cara kombinasi yang terdiri dari berpuasa, konsumsi karbohidrat kompleks lebih dominan dan konsumsi cairan.

Perubahan molekuler, seluler, tingkat jaringan dan tingkat organ dipengaruhi oleh stresor dan penurunan fungsi fisiologis yang disebut 7 pilar penuaan. Tujuh pilar penuaan terdiri dari adaptasi stres, peradangan, metabolisme, kerusakan makromolekul, proteostasis, modifikasi epigenetik, dan regenerasi sel induk. Stres oksidatif atau penumpukan ROS yang merusak adalah jalur sel dan jaringan untuk menginduksi pemulihan homeostasis dalam sistem. Peradangan adalah respon fisiologis terhadap ancaman molekuler, seluler atau virus. Metabolisme menggambarkan semua proses yang terlibat dalam produksi ATP untuk penyediaan energi. Kerusakan makromolekul menggambarkan perubahan protein, DNA, lipid dan komponen lainnya. Proteostasis menggambarkan homeostasis metabolisme protein melalui koordinasi protein sintesis dengan lipatan polipeptida dan degradasi protein. perubahan epigenetik menyebabkan kelelahan sel punca yang didapat dari akibat pembelahan sel, persepatan stres ekstrinsik dan peradangan. Sel induk adalah sumber generasi sel untuk pertumbuhan dan pemulihan jaringan (Flanagan et al., 2020).

Penelitian terbaru melaporkan bahwa PE berdampak pada umur panjang namun secara mekanisme sepenuhnya belum dijelaskan. Beberapa uji klinis yang dilakukan dengan modifikasi intervensi PE dengan berpuasa (Stekovic et al., 2019). Studi lain telah menunjukkan bahwa PE dapat mengurangi risiko penyakit metabolik kronis dan merangsang fungsi fisik dan mental pada usia lebih muda tanpa mempengaruhi kualitas hidup secara negatif (J. L. Dorling et al., 2019). Selain itu, metode PE dapat menurunkan tingkat biomarker terkait dengan proses penuaan.

Intervensi PE pada manusia dalam jangka panjang masih sulit dilakukan karena terdapat faktor perancu seperti aktivitas fisik harian dan kontrol asupan makan (Dias et al., 2020). Intervensi gaya hidup dengan olahraga dan PE merupakan pendekatan klinis yang terkenal untuk mengobati sindrom metabolik (So & Matsuo, 2020). Hasil penelitian intervensi PE selama 2 tahun secara signifikan dapat mengurangi faktor risiko kardiometabolik pada subjek pria dan wanita muda non-obesitas. Disamping itu, praktik PE pada individu muda dan paruh baya bermanfaat untuk kesehatan populasi jangka panjang (Kraus et al., 2019). Penelitian terbaru terkait PE menyebutkan bahwa dalam penerapan metode PE lebih disarankan dan bermanfaat dengan cara pembatasan kalori harian daripada pembatasan waktu makan harian yang berkaitan dengan penurunan berat badan (Liu et al., 2022).

Kesimpulan

Metode Pembatasan Energi (PE) atau dikenal sebagai *calorie restriction (CR)* efektif dalam menunda proses penuaan secara molekuler dan berdampak positif pada usia manusia, karena tubuh dipaksa untuk bekerja sangat keras secara metabolik setiap harinya. Peradangan kronis yang terjadi pada obesitas berdampak pada penurunan fungsi sel dan organ manusia. Oleh karena itu, diperlukan untuk mengubah pola makan menjadi sehat dengan cara metode kombinasi PE.

Saran, pencapaian diet PE yang dikombinasi dari puasa, pemilihan konsumsi karbohidrat dan pemenuhan cairan berdampak pada kesehatan metabolik. Namun, masih diperlukan penelitian lebih mendalam terkait intervensi CR pada obesitas terhadap proses penuaan.

Daftar Rujukan

- Austad, S. N., & Hoffman, J. M. (2021). Beyond calorie restriction: aging as a biological target for nutrient therapies. *Current Opinion in Biotechnology*, *70*, 56–60. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.11.008>
- D'Amico, A. M., & Vasquez, K. M. (2021). The multifaceted roles of DNA repair and replication proteins in aging and obesity. *DNA Repair*, *99*, 103049. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2021.103049>
- Das, M., Saucedo, C., & Webster, Ni. J. (2021). Mitochondrial Dysfunction in Obesity and Reproduction. *Endocrinology*, *162*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa158>
- Dias, I. R., Santos, C. de S., Magalhães, C. O. D. e., de Oliveira, L. R. S., Peixoto, M. F. D., De Sousa, R. A. L., & Cassilhas, R. C. (2020). Does calorie restriction improve cognition? *IBRO Reports*, *9*, 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.ibror.2020.05.001>
- Dorling, J. L., Bhapkar, M., Das, S. K., Racette, S. B., Apolzan, J. W., Fearnbach, S. N., Redman, L. M., Myers, C. A., Stewart, T. M., & Martin, C. K. (2019). Change in self-efficacy, eating behaviors and food cravings during two years of calorie restriction in humans without obesity. *Appetite*, *143*, 104397. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.104397>
- Dorling, J., Martin, C., & Redman, L. (2020). Calorie restriction for enhanced longevity: The role of novel dietary strategies in the present obesogenic environment. *Ageing Research Reviews*, *64*, 101038. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101038>
- Dwivedi, A. K., Dubey, P., Cistola, D. P., & Reddy, S. Y. (2020). Association between obesity and cardiovascular outcomes: Updated evidence from meta-analysis studies. *Current Cardiology Reports*, *22*(4), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-1273-y>
- Ferretti, F., & Mariani, M. (2017). Simple vs. complex carbohydrate dietary patterns and the global overweight and obesity pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *14*(10), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101174>
- Flanagan, E. W., Most, J., Mey, J. T., & Redman, L. M. (2020). Calorie restriction and aging in humans. *Annual Review of Nutrition*, *40*(9), 105–133. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-122319-034601>
- Formica, V., Morelli, C., Riondino, S., Renzi, N., Nitti, D., Di Daniele, N., Roselli, M., & Tesaro, M. (2020). Obesity and common pathways of cancer and cardiovascular disease. *Endocrine and Metabolic Science*, *1*(3–4), 100065. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100065>
- Gabandé-Rodríguez, E., Mittelbrunn, M., & de las Heras, M. M. G. (2020). Control of inflammation by calorie restriction mimetics: On the crossroad of autophagy and mitochondria. *Cells*, *9*(1), 1–22. <https://doi.org/10.3390/cells9010082>
- Golbidi, S., Daiber, A., Korac, B., Li, H., Essop, M. F., & Laher, I. (2017). Health benefits of fasting and caloric restriction. *Current Diabetes Reports*, *17*(123), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0951-7>
- Gonzalez-Freire, M., Diaz-Ruiz, A., Hauser, D., Martinez-Romero, J., Ferrucci, L., Bernier, M., & de Cabo, R. (2020). The road ahead for health and lifespan interventions. *Ageing Research Reviews*, *59*, 101037. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101037>
- Hannan, M. A., Rahman, M. A., Rahman, M. S., Sohag, A. A. M., Dash, R., Hossain, K. S., Farjana, M., & Uddin, M. J. (2020). Intermittent fasting, a possible priming tool for host defense against SARS-CoV-2 infection: Crosstalk among calorie restriction, autophagy and immune response. *Immunology Letters*, *226*, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.07.001>
- Heinonen, S., Buzkova, J., Muniandy, M., Kaksonen, R., Ollikainen, M., Ismail, K., Hakkarainen, A., Lundbom, J., Lundbom, N., Vuolteenaho, K., Moilanen, E., Kaprio, J., Rissanen, A., Suomalainen, A., & Pietiläinen, K. H. (2015). Impaired mitochondrial biogenesis in adipose tissue in acquired obesity. *Diabetes*, *64*(9), 3135–3145. <https://doi.org/10.2337/db14-1937>
- Heinonen, S., Jokinen, R., Rissanen, A., & Pietiläinen, K. H. (2020). White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity. *Obesity Reviews*, *21*(2), e12958. <https://doi.org/10.1111/obr.12958>
- Hooper, L., Bunn, D., Jimoh, F. O., & Fairweather-

- Tait, S. J. (2014). Water-loss dehydration and aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 136-137, 50-58. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2013.11.009>
- Hussin, N. M., Shahar, S., Teng, N. I. M. F., Ngah, W. Z. W., & Das, S. K. (2013). Efficacy of Fasting and Calorie Restriction (FCR) on mood and depression among ageing men. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 17(8), 674-680. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0344-9>
- Keleszade, E., Willner, T., Patterson, M., Trangmar, S., Kolida, S., & Costabile, A. (2020). A pilot study to assess the effect of a fibre and mineral formulation on satiety and satiation when taken as part of a calorie restriction diet in overweight and obese women. *Journal of Functional Foods*, 74, 104157. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104157>
- Kemenkes RI. (2018). *Hasil Utama Riskedas 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI
- Klempel, M. C., Kroeger, C. M., Bhutani, S., Trepanowski, J. F., & Varady, K. A. (2012). Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. *Nutrition Journal*, 11(98), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-98>
- Korolchuk, V. I., Miwa, S., Carroll, B., & von Zglinicki, T. (2017). Mitochondria in cell senescence: is mitophagy the weakest link? *EBioMedicine*, 21, 7-13. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.020>
- Kraus, W. E., Bhapkar, M., Huffman, K. M., Pieper, C. F., Das, S. K., Redman, L. M., Villareal, D. T., Rochon, J., Roberts, S. B., Ravussin, E., Holloszy, J. O., & Fontana, L. (2019). 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(9), 673-683. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30151-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30151-2)
- Lee, J. H., Park, A., Oh, K. J., Lee, S. C., Kim, W. K., & Bae, K. H. (2019). The role of adipose tissue mitochondria: Regulation of mitochondrial function for the treatment of metabolic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 1-22. <https://doi.org/10.3390/ijms20194924>
- Lefranc, C., Persson, M. F., Ramirez, R. P., & et al. (2018). Mitochondrial oxidative stress in obesity: role of the mineralocorticoid receptor. *Journal of Endocrinology*, 238(3), 143-159. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-98>
- 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. (2022). Calorie restriction with or without time-restricted eating in weight loss. *New England Journal of Medicine*, 386(16), 1495-1504. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2114833>
- Lluch, G. L., & Navas, P. (2016). Calorie restriction as an intervention in ageing. *The Journal of Physiology*, 594(8), 2043-2060. <https://doi.org/10.1113/JP270543>
- Manuel-y-Keenoy, B. (2012). Metabolic impact of the amount and type of dietary carbohydrates on the risk of obesity and diabetes. *The Open Nutrition Journal*, 6(1), 21-34. <https://doi.org/10.2174/1874288201206010021>
- Mehrabani, S., Bagherniya, M., Askari, G., Read, M. I., & Sahebkar, A. (2020). The effect of fasting or calorie restriction on mitophagy induction: a literature review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11(6), 1447-1458. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12611>
- Montgomery, M. K. (2019). Mitochondrial dysfunction and diabetes: Is mitochondrial transfer a friend or foe? *Biology*, 8(2), 33. <https://doi.org/10.3390/biology8020033>
- Parkhitko, A. A., Filine, E., Mohr, S. E., Moskalev, A., & Perrimon, N. (2020). Targeting metabolic pathways for extension of lifespan and healthspan across multiple species. *Ageing Research Reviews*, 64, 101188. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101188>
- Parvaresh, A., Razavi, R., Abbasi, B., Yaghoobloo, K., Hassanzadeh, A., Mohammadifard, N., Safavi, S. M., Hadi, A., & Clark, C. C. T. (2019). Modified alternate-day fasting vs. calorie restriction in the treatment of patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 47, 102187. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.08.021>
- Popkin, B. M., D'Anci, K. E., & Rosenberg, I. H. (2010). Water, hydration, and health. *Nutrition Reviews*, 68(8), 439-458. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00304.x>
- Prehn, K., von Schwartzberg, R. J., Mai, K., Zeitz, U.,

- Witte, A. V., Hampel, D., Szela, A. M., Fabian, S., Grittner, U., Spranger, J., & Flöel, A. (2017). Caloric restriction in older adults-differential effects of weight loss and reduced weight on brain structure and function. *Cerebral Cortex*, *27*(3), 1765–1778. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw008>
- Santos, A. L., & Sinha, S. (2021). Obesity and aging: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Ageing Research Reviews*, *67*, 101268. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101268>
- Schols, J. M. G. A., de Groot, C. P. G. M., van der Cammen, T. J. M., & Olde Rikkert, M. G. M. (2009). Preventing and treating dehydration in the elderly during periods of illness and warm weather. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, *13*(2), 150–157. <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0023-z>
- So, R., & Matsuo, T. (2020). Effects of using high-intensity interval training and calorie restriction in different orders on metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Nutrition*, *75*, 110666. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110666>
- 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., ... Madeo, F. (2019). Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. *Cell Metabolism*, *30*(3), 462-476.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.016>
- Thornton, S. N. (2016). Increased hydration can be associated with weight loss. *Frontiers in Nutrition*, *3*(18), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00018>
- Trepanowski, J. F., Kroeger, C. M., Barnosky, A., Klempel, M., Bhutani, S., Hoddy, K. K., Rood, J., Ravussin, E., & Varady, K. A. (2018). Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, *37*(6), 1871–1878. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.018>
- Welton, S., Minty, R., O'Driscoll, T., Willms, H., Poirier, D., Madden, S., & Kelly, L. (2020). Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. *Canadian Family Physician*, *66*(2), 117–125. <https://www.cfp.ca/content/66/2/117.short>
- WHO. (2012). *Obesity: bad trouble is on its way*. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/obesity-bad-trouble-is-on-its-way>
- WHO. (2021). *Obesity*. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/6-facts-on-obesity>
- Wongchum, N., & Dechakhamphu, A. (2021). Xanthohumol prolongs lifespan and decreases stress-induced mortality in *Drosophila melanogaster*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part - C: Toxicology and Pharmacology*, *244*, 108994. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2021.108994>
- Zhu, S., Tian, Z., Torigoe, D., Zhao, J., Xie, P., Sugizaki, T., Sato, M., Horiguchi, H., Terada, K., Kadomatsu, T., Miyata, K., & Oike, Y. (2019). Aging- And obesity-related peri-muscular adipose tissue accelerates muscle atrophy. *PLoS ONE*, *14*(8), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221366>