

Ayuno intermitente y restricción calórica como tratamiento coadyuvante en enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple

Intermittent Fasting and Caloric Restriction as an Adjunctive Treatment in Alzheimer's Disease and Multiple Sclerosis

Saade Saade, Daniella María; Suvillaga Bellegarrigue, Nicole Alexandra; Velásquez Méndez, Alejandra María; Salazar Colocho, Pablo Ernest

-  **Daniella María Saade Saade**
dsaade@alumni.unav.es
Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador
-  **Nicole Alexandra Suvillaga Bellegarrigue**
Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador
-  **Alejandra María Velásquez Méndez**
Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador
-  **Pablo Ernest Salazar Colocho**
Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador

Alerta

Ministerio de Salud, El Salvador
ISSN-e: 2617-5274
Periodicidad: Semestral
vol. 7, núm. 1, 2024
ralerta@salud.gob.sv

Recepción: 25 Julio 2023
Aprobación: 12 Octubre 2023
Publicación: 25 Enero 2024

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/419/4194875015/>

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v7i1.17414>

Citación recomendada: Saade Saade DM, Suvillaga Bellegarrigue NA, Velásquez Méndez AM, Salazar Colocho PE. Ayuno intermitente y restricción calórica como tratamiento coadyuvante en enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple. Alerta. 2024;7(1):103-110. DOI: 10.5377/alerta.v7i1.17414

Resumen: Las enfermedades de Alzheimer y esclerosis múltiple son neurodegenerativas, con tratamientos complejos y de costos elevados, orientados a disminuir la progresión de la sintomatología. Sin embargo, a causa de la falta de terapias adecuadas y de los posibles efectos adversos ocasionados por tratamientos de primera línea, es necesario implementar mejores abordajes terapéuticos complementarios que no produzcan mayores efectos secundarios y mejoren la sintomatología de dichas patologías. La restricción calórica y el ayuno intermitente han demostrado ser estrategias novedosas y beneficiosas en enfermedades neurodegenerativas, a través de mecanismos inmunitarios, metabólicos y fisiológicos. Con el objetivo de determinar el uso del ayuno intermitente y la restricción calórica como tratamiento coadyuvante en esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer, se realizó una revisión narrativa de artículos originales en revistas científicas, en idiomas inglés y español, de 2018 a 2022. El uso de la restricción calórica y ayuno intermitente han generado cambios positivos produciendo disminución de estados proinflamatorios, estrés oxidativo y envejecimiento. Se consideran abordajes que modulan la progresión de la enfermedad y mejoran la función cognitiva por vías de señalización de monofosfato de adenosina cinasa, factor de crecimiento similar a la insulina y la enzima sirtuina, generando un efecto neuroprotector.

Palabras clave: Ayuno Intermitente, Restricción Calórica, Esclerosis Múltiple, Enfermedad de Alzheimer, Cognición.

Abstract: Alzheimer's disease and multiple sclerosis are neurodegenerative disorders with expensive and complex treatments aimed at reducing the progression of symptoms. However, due to the lack of adequate therapies and the possible adverse effects caused by first-line treatments, it's necessary to implement better complementary therapeutic approaches that do not produce major side effects and improve symptoms. Caloric restriction and intermittent fasting have been shown to be novel and beneficial strategies in neurodegenerative diseases, through immune, metabolic, and physiological mechanisms. To determine the use of intermittent fasting and caloric restriction as a new treatment in multiple sclerosis and Alzheimer's

disease, a narrative review of original articles in both national and international scientific journals, in English and Spanish languages with no greater obsolescence than five years. The use of caloric restriction and intermittent fasting have generated positive changes, producing a decrease in pro-inflammatory states, oxidative stress, and aging. Approaches that modulate disease progression and improve cognitive function of adenosine monophosphate kinase, insulin-like growth factor, and sirtuin enzyme pathways are considered, generating a neuroprotective effect.

Keywords: Intermittent Fasting, Caloric Restriction, Multiple Sclerosis, Alzheimer Disease, Cognition.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple (EM) y la enfermedad de Alzheimer (EA) se caracterizan por una pérdida progresiva de neuronas y materia blanca que puede llevar a la atrofia cerebral y a distintos tipos de discapacidad. Ambas enfermedades representan un problema en salud, ya que su prevalencia ha ido en aumento y sus tratamientos son considerados complejos¹.

Se estima que un total de 2,8 millones de personas viven con EM en todo el mundo; es decir, 35,9 por 100 000 habitantes². La EM es considerada una de las principales causas de discapacidad en pacientes jóvenes y su diagnóstico suele identificarse en la cuarta década de la vida³. Respecto a la EA, la edad promedio en la cual se establece diagnóstico es a los 65 años, aunque su presentación a menor edad es cada vez más frecuente⁴. Además, se ha evidenciado que la EA es causa del 60 a 80 % del total de casos de demencia a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud establece que para 2030, América Latina y el Caribe serán los más afectados, llegando a los 7,6 millones de pacientes⁵.

Hay distintos medicamentos aprobados para la EM, siendo los interferones la primera línea terapéutica, los cuales causan efectos pseudogripales en la mayoría de los pacientes⁶. Por esta razón, se vuelve necesario encontrar alternativas terapéuticas que no conlleven mayores efectos secundarios y que puedan mejorar la sintomatología de estos⁷. Actualmente se han descrito distintos abordajes nutricionales como estrategias neuroprotectoras para enfermedades neurodegenerativas, pero su mecanismo de acción aún está en estudio⁸.

La restricción calórica (RC) y el ayuno intermitente (AI) se han propuesto como tratamientos coadyuvantes. Sin embargo, la gran mayoría de los ensayos clínicos en los que se implementan se han centrado en poblaciones con sobrepeso, metabólicamente comprometidas o de mediana edad, por lo que es importante evaluar adecuadamente el beneficio que estos abordajes nutricionales podrían brindar⁹.

El uso de dietas cetogénicas como el AI y la RC han demostrado ciertos beneficios en patologías neurodegenerativas y se han planteado como una estrategia novedosa para mejorar los síntomas en estas enfermedades crónicas^{10,11}. La relevancia de estas es mayor debido a los múltiples beneficios que se han observado en pacientes con distintas patologías metabólicas, en las cuales se ha demostrado que disminuyen significativamente el riesgo cardio-metabólico¹². Además, estas intervenciones nutricionales tienen la ventaja de no presentar efectos secundarios añadidos a los ocasionados por el tratamiento convencional e incluso llegar a disminuirlos¹³.

Se ha descrito la relación entre la ingesta calórica, la calidad de la dieta y la frecuencia de las comidas con la microbiota intestinal y su papel en la regulación de las vías celulares en enfermedades como la EA y la EM¹⁴. Se

cree que esta regulación impacta positivamente en dichas enfermedades al mejorar el envejecimiento normal e incluso retrasar la progresión de la enfermedad^{15,16}.

METODOLOGÍA

Se elaboró este artículo de revisión bibliográfica tipo narrativa, por lo que se realizó una búsqueda de artículos de estudios clínicos y preclínicos, originales y de revisión, en revistas científicas internacionales en idiomas inglés y español, en bases de datos como PubMed, Embase y sitios de organizaciones internacionales relacionadas con el tema de interés. Los términos de búsqueda utilizados fueron “*Intermittent fasting*”, “*Caloric restriction*”, “*Multiple sclerosis*”, “*Alzheimer disease*”, “*cognition*”, con incorporación de operadores booleanos (AND, OR & NOT). Se incluyeron artículos con antigüedad no mayor a cinco años de publicación, de 2018 a 2022.

Las intervenciones nutricionales en enfermedades neurodegenerativas tienen un enfoque prometedor por su facilidad de uso, la escasez de efectos adversos asociados y la mejoría teórica que plantea su uso adecuado. Sin embargo, es necesaria una mayor investigación de estas estrategias de intervención en enfermedades neurodegenerativas. Por esta razón, en el presente artículo se busca determinar el uso del ayuno intermitente y la restricción calórica como tratamiento coadyuvante en la enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple.

RESULTADOS

Generalidades del ayuno intermitente y la restricción calórica

La obesidad y el sobrepeso son unos de los problemas de salud más estudiados y con más alternativas terapéuticas no farmacológicas. Dentro de las dietas que han surgido a partir de diferentes estudios se encuentran el AI y la RC. Los resultados en común de estas dietas son la disminución del peso, menor estrés oxidativo y una mejoría en la salud cardiovascular¹⁷. Ambas dietas se consideran cetogénicas; es decir, que producen cetonas a partir de los ácidos grasos metabolizados por un déficit de glucosa. Sin embargo, hay ciertos mecanismos que diferencian estas dietas y por los cuales pueden ser beneficiosas¹⁸.

El AI se trata de un patrón de ingesta de alimentos que consta de dos períodos; uno de ellos es de ayuno, donde no se ingiere ningún alimento, únicamente bebidas no calóricas o agua; el otro período consiste en el tiempo en el cual se permite la ingesta de alimentos de forma controlada. Existen distintas modalidades de AI dependiendo del número de horas en el que se realice el ayuno. A diferencia de la RC, no hay un límite de calorías ingeridas, únicamente el tiempo en las que estas se consumen¹⁹.

Los períodos de ayuno en el AI pueden variar desde 12 horas hasta un día completo. Uno de los métodos más utilizados es el ayuno de 24 horas seguido de un día completo con patrón de alimentación normal²⁰. Otros protocolos que pueden ser clasificados como AI son el método 5:2, en el cual se ayuna durante un día completo dos veces cada semana y se ingiere alimentos de forma normal los cinco días restantes. El ayuno también puede ser de un determinado número de horas como 12, 16 o 18 horas cada día y el resto de las horas se toman únicamente dos tiempos de comida. Si bien el ayuno de un día completo produce más cetonas, todos los métodos aportan efectos beneficiosos a la salud²¹.

En el AI se transforman los ácidos grasos almacenados a cetonas que se convierten en la principal fuente energética del cerebro. Estas se empiezan a producir después de 12 horas de ayuno, al consumirse el glucógeno en el hígado por medio del glucagón. Tras un período de AI, los niveles de insulina disminuyen por la menor utilización de glucosa, regulando así el metabolismo y mejorando la resistencia a la insulina. Esto fue observado por Sutton *et al.* en su estudio que demostró que tras practicar AI se mejoraba la función de la

insulina y reducía sus picos. Este cambio metabólico es lo que lleva a un menor estado inflamatorio y en general a un mejor pronóstico de vida causado por la autofagia, proceso por medio del cual se eliminan las proteínas y organelos dañados en las células²².

En cuanto a la RC, también se considera una dieta cetogénica, aunque en menor cantidad. Su principal objetivo es la reducción del consumo de calorías totales, hasta un 30 % menos, sin caer en una malnutrición. Si bien sus efectos protectores del sistema cardiovascular no son tan estudiados como en el AI, se ha demostrado, en estudios preclínicos realizado en ratones, que la RC tiene un efecto positivo en la reducción de peso y un aumento en la longevidad²³. En un estudio de Il'yasova *et al.* demostraron que, tras dos años de RC, los niveles de estrés oxidativo disminuían significativamente, concluyendo que mejora la calidad y el pronóstico de vida²⁴. Esto mismo fue corroborado por Redman *et al.*, quienes observaron que pacientes con RC producían una menor cantidad de marcadores de oxidación celular²⁵.

En la RC el mecanismo principal que produce los efectos deseados de esta dieta es la autofagia. Sin embargo, en este caso es producida por el déficit de acetil-CoA, que lleva a la desacetilación de las proteínas dañadas que produce posteriormente su destrucción. Esta lleva a una mayor producción de acetil-CoA que no proviene directamente de la dieta para luego producir energía en forma de ATP. Además, estudios de Most *et al.*, han demostrado que, en adultos sanos, la RC disminuye los niveles circulantes del factor de necrosis tumoral alfa y los factores de riesgo cardiometabólicos²⁶.

Se ha estudiado de forma extensa el efecto tanto de la RC como del AI sobre el peso, la diabetes, obesidad, hipertensión e incluso en algunos tipos de cáncer. Además, varias investigaciones apuntan a que estas dietas cetogénicas, realizadas de forma controlada, pueden llevar a aumentar el promedio de vida y a prevenir distintas enfermedades²⁷. Actualmente se han destacado los beneficios potenciales sobre la prevención y el progreso de los trastornos cognitivos de la RC y AI a través de mecanismos tanto metabólicos como inmunitarios y neurológicos²⁸. Dichos beneficios de la RC y el AI sobre la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple, así como los posibles mecanismos fisiológicos implicados, se discuten a continuación.

Efecto metabólico e inmunológico del ayuno intermitente y la restricción calórica

Las intervenciones nutricionales que tienen como finalidad la producción de cuerpos cetónicos, han demostrado beneficios en las enfermedades neurodegenerativas. Como ya se ha mencionado, ambas dietas propuestas son productoras de cetonas, las cuales son una buena fuente de energía cuando hay déficit de glucosa. Existen estudios con modelos animales que muestran que la memoria de los animales con dieta cetogénica fue mejor que aquellos con dieta normal, sugiriendo que estos enfoques dietéticos pueden ser beneficiosos en enfermedades como EA y EM²⁹. Los mecanismos por los cuales se logra el proceso de neuromodulación son: disminución de la glicolisis, cambio en el estrés oxidativo, aumento en la señalización y número de mitocondrias y disminución de moléculas que participan en la neuroinflamación³⁰.

La neuroinflamación es un mecanismo de defensa que inicialmente protege al cerebro, removiendo los patógenos; sin embargo, al persistir forma parte de la fisiopatología en ciertas enfermedades³¹, donde se ven envueltos tanto el sistema inmune innato como el adquirido. Por ejemplo, en la EM prevalece el sistema inmune adquirido por la invasión de las células T y B que caracterizan la enfermedad³². En la EA, su apareamiento se relaciona con la inmunidad innata, ya que varios reguladores de esta vía son factores de riesgo genéticos para el desarrollo de la enfermedad; mientras que la inmunidad adquirida participa en la progresión³³.

La progresión de dichas enfermedades puede ser modulada por mecanismos antiinflamatorios relacionados con el metabolismo. El eje intestino-cerebro que representa un sistema bidireccional entre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema gastrointestinal, regula la inflamación y protege contra

el daño oxidativo³⁴. En pacientes que practican AI y RC, se ha relacionado con mayor enriquecimiento de la microbiota, aumentando los niveles de bacterias, principalmente de familias como *Lactobacillaceae*, *Bacteroidaceae* y *Prevotellaceae*, relacionadas con mecanismos antiinflamatorios³⁵.

Cignarella *et al.* describen la importancia del eje intestino-cerebro, la microbiota, restricción calórica y su relación en la mejoría clínica de la encefalomiелitis autoinmune (EAI) modelo de la EM en ratones. Luego de exponer sus resultados encontrados por medio de histología y citometría, determinaron que la RC genera un aumento de las células T reguladoras, procesos anti oxidativos, menor infiltración de células inflamatorias y mejoría en la desmielinización; estableciendo que dichos cambios son causados por la microbiota expuesta a RC. Para comprobar lo anterior, realizaron un trasplante de esta microbiota a ratones no expuestos. Los resultados fueron similares, la desmielinización estudiada por proteína básica de mielina, el daño axonal estudiado por la proteína SMI-32+ y las citosinas inflamatorias IL-12 e IFN- γ , fueron menores en estos ratones³⁶.

Las intervenciones nutricionales han logrado disminuir la infiltración de linfocitos a la médula espinal, produciendo una reducción de la desmielinización tras dos ciclos de RC en ratones. Bai *et al.* sometieron a ratones con EAI a una RC con disminución del 33 % de calorías tres días a la semana, lo que generó un proceso neuroprotector con disminución y retroceso en la acumulación de células TCD4 + e IFN- γ en el SNC. De igual forma, se aumentó la tasa de proliferación y mejoró la expresión de factores neurotróficos y marcadores de remielinización, generando beneficio en la respuesta inflamatoria y recuperación de tejido dañado por la desmielinización en el SNC³⁷.

Fitzgerald *et al.* en 2022, realizaron un estudio clínico donde se incluyeron 36 pacientes con EM a quienes se les dio seguimiento durante ocho semanas. Se realizaron intervenciones distintas utilizando tres grupos de comparación: un grupo con restricción calórica diaria donde los pacientes recibían el 78 % de sus calorías totales, los siete días a la semana; el segundo grupo con restricción calórica intermitente 5:2, disminuyendo las calorías dos días a la semana a un 25 % del total; y el grupo control donde recibían los siete días el 100 % de sus calorías. Se estudiaron por citometría de flujo los niveles linfocitarios en la semana 0, 4 Y 8, en los tres grupos. Se encontró que los pacientes del grupo con RC intermitente tuvieron reducciones significativas en las células efectoras TCD8+ y Th1, disminución de células T de memoria y aumento de las células T inmaduras³⁸.

La monitorización continua de la injuria neuronal es clave para determinar la recurrencia o remisión de la EM, las cuales se pueden determinar mediante las cadenas de neurofilamentos, siendo un marcador de daño agudo³⁹. Bock *et al.* realizaron un estudio donde se exploraron los neurofilamentos séricos en pacientes con EM, encontrando que dietas cetogénicas realizadas por un periodo de seis meses, disminuía estos marcadores de inflamación⁴⁰.

El envejecimiento, estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria son factores que forman parte de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. La RC y el AI regulan lo anterior al modular las actividades de desacetilación y la respuesta inflamatoria⁴¹. El proceso de envejecimiento es un factor de importancia, ya que la edad es inversamente proporcional a la neurogénesis. Sin embargo, la RC ha demostrado mitigar la activación de la microglía, aliviando de esta forma la inflamación crónica y preservando la neurogénesis por más tiempo⁴².

Efectos fisiológicos del ayuno intermitente y la restricción calórica en la función cognitiva

Se ha evidenciado que a través del AI se inicia un cambio metabólico, en el cual existe preferencia de extracción de energía por medio de lipólisis. Es decir, existe mayor utilización de grasa almacenada en forma de lípidos, los cuales posteriormente se metabolizan en cetonas, generando efectos de señalización y regulación de factores de transcripción en las neuronas del cerebro⁴³. Como se mencionó previamente, el AI y la RC tienen

efecto sobre el eje microbiota-intestino-cerebro, relacionándose directamente con la función cognitiva a través de vías neuronales, endocrinas e inmunitarias⁴⁴.

La EA se caracteriza patológicamente por la presencia de placas β amiloide que conducen a muerte neuronal, llevando a una disminución de las capacidades cognitivas, desde un deterioro cognitivo leve hasta demencia⁴⁵. Ooi *et al.* realizaron un estudio con un seguimiento de tres años en 99 pacientes con deterioro cognitivo leve, dividido en tres grupos: pacientes que realizaban AI regularmente, otro grupo que practicaba AI irregularmente y aquellos que no lo realizaban. Determinaron que el AI realizado regularmente mejora la función cognitiva a través de la cetogénesis, ya que los cuerpos cetónicos actúan como fuente de energía y aumentan la supervivencia de las neuronas, en condiciones de hipoxemia. Además, se relaciona con la reducción de daño en el ADN a través de la producción de enzimas reparadoras, mejorando el deterioro cognitivo en un 73 % en aquellos que realizaban AI regularmente, comparados con un 2,7 % del grupo que no lo realizaban ($p < 0,05$)⁴⁶.

La RC y AI se encuentran asociados de igual manera al bloqueo de acumulación de amiloide β en las neuronas. En el estudio de Shut *et al.*, realizado en grupos de ratones inyectados con amiloide β en hipocampo, se demostró que al realizar dichos abordajes nutricionales se presentaba reducción del estrés oxidativo y mejora de la plasticidad sináptica, relacionándolo con la protección del deterioro de memoria⁴⁷.

Actualmente, existen teorías de retraso del envejecimiento relacionadas con las vías de señalización de monofosfato de adenosina cinasa (AMPK), factor de crecimiento similar a la insulina y la enzima sirtuina (SIRT1). El mecanismo de dicho retraso no se ha determinado completamente; sin embargo, Ma *et al.* proponen que la vía de AMPK es la más importante en el retraso del envejecimiento. Para comprobarlo realizaron un experimento con ratones que fueron intervenidos de diferentes formas nutricionales, en el cual descubrieron que en los ratones sometidos a RC se incrementó el aprendizaje y la memoria, lo que se acompañó de un aumento en la expresión de AMPK, por lo que asoció esta cinasa con un efecto neuroprotector⁴⁸.

En cuanto a los pacientes que padecen de EM, muestran clínicamente manifestaciones de deterioro cognitivo, incluyendo déficits en el procesamiento de la información y atención, alteración en la velocidad de procesamiento de información, alteraciones en la memoria de trabajo y a largo plazo y fluidez verbal⁴⁹. Wingo *et al.*, en un estudio piloto con 12 pacientes quienes realizaban AI durante ocho semanas, determinaron que la función cognitiva en los pacientes que padecían EM remitente-recurrente mejoraba a través de reducción de la inflamación y la activación de la autofagia. De igual manera, dicho estudio atribuye la importancia de realizar más ensayos clínicos en pacientes para determinar los efectos de dicho abordaje nutricional, ya que los existentes se encuentran en fase preclínica⁵⁰.

CONCLUSIÓN

El ayuno intermitente y la restricción calórica son abordajes que permiten modular la progresión de la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple a través de mecanismos antiinflamatorios relacionadas con el metabolismo, mediante el eje intestino-cerebro. Además, regulan los procesos antioxidativos y disminuyen la infiltración de células inflamatorias al sistema nervioso. De igual manera, la RC y AI han demostrado beneficios en la función cognitiva mediante las vías de AMPK, factor de crecimiento similar a la insulina y la enzima sirtuina, generando retraso en el envejecimiento y un efecto neuroprotector. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones se encuentran aún en fase preclínica y muchas de estas remarcan la importancia de realización de ensayos en pacientes para lograr definir de forma adecuada los efectos de estas intervenciones nutricionales.

AGRADECIMIENTO

Al departamento de salud comunitaria de la Universidad Dr. José Matías Delgado, Facultad de Ciencias de la Salud Dr. “Luis Edmundo Vásquez”, por su orientación en el desarrollo de la investigación.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no tener fuente de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(4):a033118. DOI: 10.1101/cshperspect.a033118
2. Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MSIF). Atlas de EM 3.. edición. Londres. Federación Internacional de Esclerosis Múltiple. 2020. 37 p. Disponible en: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-Epidemiology-report-Sept-2020-Final-ES.pdf>
3. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J.* 2020;26(14):1816-1821. DOI: 10.1177/1352458520970841
4. Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, Beecham G, Reitz C. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(2):4. DOI: 10.1007/s11910-020-01090-y
5. World Health Organization. Dementia.2023. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
6. Rafiee Zadeh A, Askari M, Azadani NN, Ataei A, Ghadimi K, Tavoosi N, et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 1. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019;11(4):95-104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31523357/>
7. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(7):a028035. DOI: 10.1101/cshperspect.a028035
8. Longo VD, Di Tano M, Mattson MP, Guidi N. Intermittent and periodic fasting, longevity and disease. *Nat Aging.* 2021;1(1):47-59. DOI: 10.1038/s43587-020-00013-3
9. Hofer SJ, Carmona-Gutierrez D, Mueller MI, Madeo F. The ups and downs of caloric restriction and fasting: from molecular effects to clinical application. *EMBO Mol Med.* 2022;14(1):e14418. DOI: 10.15252/emmm.202114418
10. Almendáriz-Palacios C, Mousseau DD, Eskiw CH, Gillespie ZE. Still Living Better through Chemistry: An Update on Caloric Restriction and Caloric Restriction Mimetics as Tools to Promote Health and Lifespan. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9220. DOI: 10.3390/ijms21239220
11. Forslund SK. Fasting intervention and its clinical effects on the human host and microbiome. *J Intern Med.* 2023;293(2):166-83. DOI: 10.1111/joim.13574
12. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, Pieper CF, Krupa Das S, Redman LM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):673-683. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30151-2
13. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, Aon MA, Royer P, Pein L, et al. Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. *Cell Metab.* 2019;30(3):462-476.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.07.016
14. Fontana L, Ghezzi L, Cross AH, Piccio L. Effects of dietary restriction on neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *J Exp Med.* 2021;218(2):e20190086. DOI: 10.1084/jem.20190086

15. Lobo F, Haase J, Brandhorst S. The Effects of Dietary Interventions on Brain Aging and Neurological Diseases. *Nutrients*. 2022;14(23):5086. DOI: 10.3390/nu14235086
16. Kritsilis M, V. Rizou S, Koutsoudaki P, Evangelou K, Gorgoulis V, Papadopoulos D. Ageing, Cellular Senescence and Neurodegenerative Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2937. DOI: 10.3390/ijms19102937
17. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQH. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(3):189-230. DOI: 10.5223/pghn.2020.23.3.189
18. Świątkiewicz I, Woźniak A, Taub PR. Time-Restricted Eating and Metabolic Syndrome: Current Status and Future Perspectives. *Nutrients*. 2021;13(1):221. DOI: 10.3390/nu13010221
19. Kroeger CM, Trepanowski JF, Klempel MC, Barnosky A, Bhutani S, Gabel K, et al. Eating behavior traits of successful weight losers during 12 months of alternate-day fasting: An exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Nutr Health*. 2018;24(1):5-10. DOI: 10.1177/0260106017753487
20. Nowosad K, Sujka M. Effect of Various Types of Intermittent Fasting (IF) on Weight Loss and Improvement of Diabetic Parameters in Human. *Curr Nutr Rep*. 2021;10(2):146-154. DOI: 10.1007/s13668-021-00353-5
21. Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients*. 2022;14(3):631. DOI: 10.3390/nu14030631
22. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. 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. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.010
23. Acosta Rodríguez V, Rijo Ferreira F, Izumo M, Xu P, Wight Carter M, Green CB, et al. Circadian alignment of early onset caloric restriction promotes longevity in male C57BL/6J mice. *Science*. 2022;376(6598):1192-1202. DOI: 10.1126/science.abk0297
24. Il'yasova D, Fontana L, Bhapkar M, Pieper CF, Spasojevic I, Redman LM, et al. Effects of 2 years of caloric restriction on oxidative status assessed by urinary F2-isoprostanes: The CALERIE 2 randomized clinical trial. *Aging Cell*. 2018 Apr;17(2):e12719. DOI: 10.1111/acel.12719
25. Redman LM, Smith SR, Burton JH, Martin CK, Il'yasova D, Ravussin E. Metabolic Slowing and Reduced Oxidative Damage with Sustained Caloric Restriction Supports the Rate of Living and Oxidative Damage Theories of Aging. *Cell Metab*. 2018;27(4):805-815. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.02.019
26. Most J, Gilmore LA, Smith SR, Han H, Ravussin E, Redman LM. Significant improvement in cardiometabolic health in healthy nonobese individuals during caloric restriction-induced weight loss and weight loss maintenance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;314(4):E396-405. DOI: 10.1152/ajpendo.00261.2017
27. Kunduraci YE, Ozbek H. Does the Energy Restriction Intermittent Fasting Diet Alleviate Metabolic Syndrome Biomarkers? A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(10):3213. DOI: 10.3390/nu12103213
28. Gudden J, Arias A, Bloemendaal M. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function. *Nutrients*. 2021;13(9):3166. DOI: 10.3390/nu13093166
29. Park S, Zhang T, Wu X, Yi Qiu J. Ketone production by ketogenic diet and by intermittent fasting has different effects on the gut microbiota and disease progression in an Alzheimer's disease rat model. *J Clin Biochem Nutr*. 2020;67(2):188-198. DOI: 10.3164/jcbrn.19-87
30. Field R, Field T, Pourkazemi F, Rooney K. Ketogenic diets and the nervous system: a scoping review of neurological outcomes from nutritional ketosis in animal studies. *Nutr Res Rev*. 2022;35(2):268-281. DOI: 10.1017/S0954422421000214
31. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener*. 2020;9(1):42. DOI: 10.1186/s40035-020-00221-2
32. Stephenson J, Nutma E, van der Valk P, Amor S. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology*. 2018;154(2):204-219. DOI: 10.1111/imm.12922
33. Chen X, Holtzman DM. Emerging roles of innate and adaptive immunity in Alzheimer's disease. *Immunity*. 2022;55(12):2236-2254. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.10.016

34. Lombardi VC, De Meirleir KL, Subramanian K, Nourani SM, Dagda RK, et al. Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *J Nutr Biochem*. 2018; 61:1-16. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.04.004
35. Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, Mazzon E. The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. *Cell Transplant*. 2019;28(12):1507-1527. DOI: 10.1177/0963689719873890
36. Cignarella F, Cantoni C, Ghezzi L, Cross AH, Zhou Y, Piccio L, et al. Intermittent Fasting Confers Protection in CNS Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. *Cell Metab*. 2018; 27(6):1222-1235.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.05.006
37. Bai M, Wang Y, Han R, Xu L, Huang M, Zhao J, et al. Intermittent caloric restriction with a modified fasting-mimicking diet ameliorates autoimmunity and promotes recovery in a mouse model of multiple sclerosis. *J Nutr Biochem*. 2021; 87:108493. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108493
38. Fitzgerald KC, Bhargava P, Smith MD, Vizthum D, Barron B, Kornberg MD, et al. Intermittent calorie restriction alters T cell subsets and metabolic markers in people with multiple sclerosis. *EBioMedicine*. 2022; 82:104-124. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104124
39. Siller N, Kuhle J, Muthuraman M, Barro C, Uphaus T, Groppa S, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25(5):678-686. DOI: 10.1177/1352458518765666
40. Bock M, Steffen F. Impact of Dietary Intervention on Serum Neurofilament Light Chain in Multiple Sclerosis. *Neurology Neuroinm&neuroinflamattion*. 2021;9(1):e1102. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001102
41. Yang H, Shan W, Zhu F, Wu J, Wang Q. Ketone Bodies in Neurological Diseases: Focus on Neuroprotection and Underlying Mechanisms. *Front Neurol*. 2019;10:585. DOI: 10.3389/fneur.2019.00585
42. Apple DM, Mahesula S, Fonseca RS, Zhu C, Kokovay E. Calorie restriction protects neural stem cells from age-related deficits in the subventricular zone. *Aging*. 2019;11(1):115-126. DOI: 10.18632/aging.101731
43. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(2):81-94. DOI: 10.1038/nrn.2017.156
44. Stoiloudis P, Kesidou E, Bakirtzis C, Sintila SA, Konstantinidou N, Boziki M, Grigoriadis N. The Role of Diet and Interventions on Multiple Sclerosis: A Review. *Nutrients*. 2022;14(6):1150. DOI: 10.3390/nu14061150
45. McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, et al. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Curr Nutr Rep*. 2019;8(2):53-65. DOI: 10.1007/s13668-019-0271-4
46. Ooi TC, Meramat A, Rajab NF, Shahar S, Ismail IS, Azam AA, et al. Intermittent Fasting Enhanced the Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment by Inducing Biochemical and Metabolic changes: A 3-Year Progressive Study. *Nutrients*. 2020;12(9):2644. DOI: 10.3390/nu12092644
47. Shin BK, Kang S, Kim DS, Park S. Intermittent fasting protects against the deterioration of cognitive function, energy metabolism and dyslipidemia in Alzheimer's disease-induced estrogen deficient rats. *Exp Biol Med*. 2018;243(4):334-343. DOI: 10.1177/1535370217751610
48. Ma L, Wang R, Dong W, Zhao Z. Caloric restriction can improve learning and memory in C57/BL mice probably via regulation of the AMPK signaling pathway. *Exp Gerontol*. 2018;102:28-35. DOI: 10.1016/j.exger.2017.11.013
49. Doskas T, Vavougiou G, Karampetsou P, Kormas C, Synadinakis E, Stavrogianni K, et al. Neurocognitive impairment and social cognition in multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 2022;132(12):1229-1244. DOI: 10.1080/00207454.2021.1879066
50. Wingo BC, Rinker JR 2nd, Green K, Peterson CM. Feasibility and acceptability of time-restricted eating in a group of adults with multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2023;13:1087126. DOI: 10.3389/fneur.2022.1087126