



# Derleme: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklarda Diyet Paternleri

## Review: Dietary Patterns in Atherosclerotic Cardiovascular Disease

● Sinem Çakal<sup>1</sup>, ● Cem Korucu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

### Öz

Aortik ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, felç ve periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kalp ve kan damarlarını etkileyen bir grup bozukluktur. Bunlar önemli bir halk sağlığı endişesi ve dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir. KVH önleme bağlamında beslenme araştırmaları tek besin maddelerinden ve belirli gıdalardan diyet modellerine kaymıştır. Ancak, kardiyometabolik sağlığı iyileştirmek için diyetin en uygun bileşenleri belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, diyet ve KVH arasındaki ilişkinin kapsamlı ve sistematik bir değerlendirmesi, diyet kılavuzlarını oluşturmak ve kardiyovasküler riski azaltmak için müdahale stratejilerini geliştirmek için çok önemlidir. Bu derlemede, KVH riskini ve sağlık sonuçlarını etkilemede belirli diyet bileşenlerinin ve diyet modellerinin rolünü kapsamlı bir şekilde incelemek amacıyla randomize kontrollü çalışmalardan, gözlemsel çalışmalardan ve meta-analizlerden elde edilen bilgilerin güncel bir özeti sunduk. Genel sağlık ve kardiyovasküler hastalık yönetimi için sağlıklı besinler, diyet seçimleri ve beslenme rehberliği konusunda kanıta dayalı bir genel bakış sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyovasküler hastalıklar, diyet, kardiyovasküler korunma

### Abstract

Aortic atherosclerosis, coronary heart disease, stroke, and peripheral artery disease are among the cardiovascular diseases (CVD) that constitute a group of disorders affecting the heart and blood vessels. These conditions represent a significant public health concern and are the leading cause of death globally. In the context of CVD prevention, nutrition research has shifted from focusing on single nutrients and specific foods to overall dietary patterns. However, the optimal dietary components for improving cardiometabolic health remain unclear. Therefore, a comprehensive and systematic evaluation of the relationship between diet and CVD is crucial for developing dietary guidelines and intervention strategies to reduce cardiovascular risk. This review provides an up-to-date summary of data from randomized controlled trials, observational studies, and meta-analyses to comprehensively examine the role of specific dietary components and patterns in influencing CVD risk and health outcomes. Evidence-based insights into healthy foods, dietary choices, and nutritional guidance for general health and CVD management are also provided.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, diet, cardiovascular prevention

### GİRİŞ

Aortik ateroskleroz, koroner kalp hastalığı (KKH), felç ve periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar (KVH),

kalp ve kan damarlarını etkileyen bir grup bozukluktur. Bunlar önemli bir halk sağlığı endişesi ve dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir (1). Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 26,1 milyon kişi bir

**Yazar Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Sinem Çakal, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**E-Posta/E-mail:** sinemdnz@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2714-4584

**Geliş Tarihi/Received:** 31.12.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.03.2025

**Atıf/Cite this article as:** Çakal S, Korucu C. Derleme: aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda diyet paternleri. Bull Cardiovasc Acad.



tür KVH'ye sahiptir ve her yıl 800.000'den fazla kişi KVH'lerden ölmektedir. KVH ölümlerinin yıllık doğrudan ve dolaylı maliyetleri toplam 316,1 milyar ABD dolarından fazladır (2).

Dünya çapında, her yıl 17,9 milyon kişi KVH'den ölmektedir ve bu tüm ölümlerin yaklaşık %32'sine denk gelmektedir (3). KVH'den kaynaklanan ölümlerin %80'inden fazlasının düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleştiği tahmin edilmektedir (4). Bu nedenle, KVH'nin önlenmesi ve tedavisi için etkili ve uygun maliyetli stratejiler geliştirmek zorunludur. Yaş, cinsiyet ve genetik belirleyiciler, KVH'nin gelişimine katkıda bulunan değiştirilemez faktörlerdir. Son zamanlarda, değiştirilebilir faktörlerin etkisine çok fazla vurgu yapılmıştır. Kötü beslenme alışkanlıkları, KVH morbiditesi ve mortalitesi için en sağlıksız yaşam tarzlarından biri olarak hizmet eder ve dünya çapında yaklaşık 10 milyon ölüme neden olur (5).

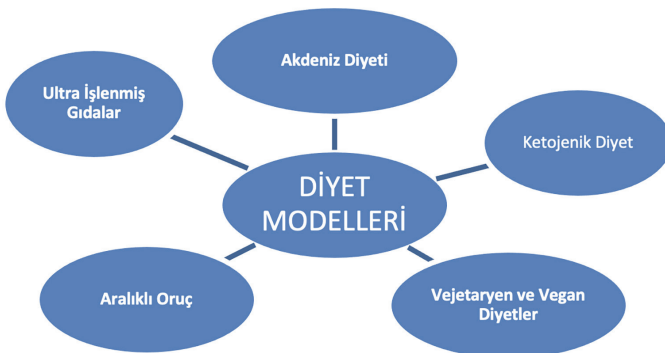
KVH önleme bağlamında beslenme araştırmaları tek besin maddelerinden ve belirli gıdalardan diyet modellerine kaymıştır. Ancak, kardiyometabolik sağlığı iyileştirmek için diyetin en uygun bileşenleri belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, diyet ve KVH arasındaki ilişkinin kapsamlı ve sistematik bir değerlendirmesi, diyet kılavuzlarını oluşturmak ve kardiyovasküler riski azaltmak için müdahale stratejilerini geliştirmek için çok önemlidir.

Bu derlemede, KVH riskini ve sağlık sonuçlarını etkilemede belirli diyet bileşenlerinin ve diyet modellerinin rolünü kapsamlı bir şekilde incelemek amacıyla randomize kontrollü çalışmalardan, gözlemsel çalışmalardan ve meta-analizlerden elde edilen bilgilerin güncel bir özeti sunduk. Genel sağlık ve kardiyovasküler hastalık yönetimi için sağlıklı besinler, diyet seçimleri ve beslenme rehberliği konusunda kanıta dayalı bir genel bakış sunduk.

Diyet Modelleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

### Akdeniz Diyeti

Akdeniz diyeti, kardiyovasküler sağlık için en iyi çalışılmış diyetlerden biridir. Meyve, sebze, kuruyemiş ve tahıllar gibi nispeten yüksek oranda bitkisel gıda ve düşük ila orta miktarda tüketilen kümes hayvanları ve balık ve ana yağ kaynağı olarak



Şekil 1. Temel diyet modellerinin şematik gösterimi

zeytinyağı ve düşük miktarda süt ürünleri, kırmızı et, işlenmiş etler ve tatlılar ve de az miktarda şarap içeren özellikle Akdeniz çevresinde uygulanan geleneksel bir diyet tarzıdır (6). Akdeniz diyetinin besin bileşiminin özelliklerine bağlı olarak varyantlara sahip olması dikkat çekicidir. Akdeniz diyeti için evrensel bir tanımın olmaması, farklı çalışmalarda farklı sonuçlara yol açabilir. Bu sınırlamaya rağmen, Akdeniz diyeti kardiyovasküler riskin yönetimi için Amerikan ve Avrupa toplumları tarafından önerilmektedir. Müdahale denemeleri çalışmaları, Akdeniz diyetinin KVH morbiditesini ve mortalitesini azaltmada yararlı etkilerini destekleyen artan kanıtlar sağlamıştır. Lyon Diyet Kalp Çalışması ve Yedi Ülke Çalışması'ndan elde edilen sonuçlar, Akdeniz diyetine daha fazla bağlı kalmanın miyokard enfarktüsünün tekrarlama oranını ve KKH ve felç riskini azaltmada koruyucu etkiler sağladığını göstermiştir (7,8). Düşük yağlı diyetlerle karşılaştırıldığında, Akdeniz diyetleri klinik olarak kardiyovasküler risk faktörlerini ve enflamasyon belirteçlerini iyileştirmede daha etkilidir (9).

Yüksek kardiyovasküler riske sahip kişileri içeren randomize bir çalışmada (PREDIMED çalışması), ekstra sızma zeytinyağı veya kuruyemişlerle desteklenen bir Akdeniz diyetinin, düşük yağlı bir diyetle kıyasla majör kardiyovasküler olayların sıklığını azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (10). Ayrıca, diyet etkinliğini değerlendiren yakın tarihli büyük ölçekli, uzun vadeli bir klinik çalışmada Akdeniz diyetinin ikincil KVH tekrarını önlemede düşük yağlı bir diyetle göre daha üstün olduğunu göstermiştir (10). Bu bulgular, Akdeniz diyetinin KVH'nin birincil ve ikincil önlenmesi için yararlı etkilerini desteklemektedir (Şekil 2).

Bir dizi gözlemsel çalışma da Akdeniz diyetinin KVH insidansını ve mortalitesini azaltmadaki etkinliğini destekleyen kanıtlar sağlamıştır. Prospektif kohort çalışmaları üzerine meta-



Şekil 2. Akdeniz tipi beslenmenin şematik gösterimi

analizlerin genel bir incelemesi, Akdeniz diyetine daha yüksek uyumun KVH insidansı ve mortalitesinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (11).

Danimarkalı bir kohort çalışmasında, Akdeniz diyeti puanının kardiyovasküler insidans ve mortalite ile ters orantılı olduğu, ancak felç insidansı veya mortalitesiyle ilişkili olmadığı bulunmuştur (12,13). Benzer şekilde, Akdeniz diyeti KVH riskinin azalmasıyla ilişkili olmasına rağmen, bu koruyucu etki yalnızca iskemik inmeyi içermiş olup hemorajik inmeyi içermemiştir (12,13). Dahası, Akdeniz diyeti diyabetli bireylerde KVH ve miyokard enfarktüsü insidansını azaltmada faydalı bir etki gösterdiği kanıtlanmıştır (12,13).

Genel olarak, klinik çalışmalardan, gözlemsel çalışmalardan ve meta-analizlerden elde edilen mevcut kanıtlar, Akdeniz diyetini kardiyovasküler sağlık için ideal bir beslenme yaklaşımı olarak güçlü bir şekilde desteklemektedir. Akdeniz diyetinin sağlık yararları, bu diyet düzeninin birden fazla yararlı bileşeninin sinerjik sonucu olabilir, ancak tek bir bileşenin değil. Bu, genel gıda düzenlerinin KVH'nın yönetimi için mevcut etkili diyet stratejisini temsil edebileceğini düşündürmektedir.

### Vejetaryen ve Vegan Diyetler

Vejetaryen diyet genellikle bitki bazlı bir diyet profili olarak tanımlanır ve sığır eti, tavuk ve deniz ürünleri gibi et ürünlerinin tüketiminin olmamasıyla karakterizedir (14). Vejetaryen diyet süt ürünleri ve yumurta dahil edilebilir (14). Vejetaryen diyet, AHA tarafından da önerilen bir diyet modelidir (15). Ayrıca, bitki bazlı bir diyet EAT-Lancet Komisyonu tarafından KV'nin önlenmesi ve tedavisi için sağlıklı bir diyet olarak önerilmiştir (16).

Sistemik incelemelerden ve meta analizlerden elde edilen çalışmalar, vejetaryen bir diyetin KVH riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Örneğin, vejetaryen bir diyetin KVH mortalitesi üzerindeki etkisini değerlendiren bir meta-analizde, vejetaryen olmayanların vejetaryenlere göre iskemik kalp hastalığından (İKH) daha yüksek bir mortaliteye sahip olduğu bildirilmiştir (17). Vejetaryen beslenmenin İKH'den kaynaklanan insidans ve ölüm oranı üzerindeki yararlı etkisi, 98 kesitsel çalışmanın ve 130.000 vejetaryen denekle 10 kohort prospektif çalışmanın sistematik bir incelemesinde ve meta-analizinde de gözlemlenmiştir (18). Bunu destekleyen, 183.321 katılımcıyla yapılan sekiz çalışmanın meta-analizi, vejetaryen beslenme ile orta düzeyde kardiyovasküler fayda arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar sunmaktadır (19). Dahası, 844.175 katılımcıyla yapılan 13 prospektif kohort çalışmasının yakın tarihli bir meta-analizi, vejetaryen beslenmenin KVH ve İKH riskini azalttığını, ancak felç riskini azaltmadığını göstermiştir (Şekil 3) (20).

Çalışmalar, bitki bazlı beslenmenin kalitesinin KVH riskiyle

ilişkili önemli bir faktör olduğunu göstermiştir, çünkü tüm bitkisel gıdalar sağlık için yararlı değildir. Tam tahıllar, meyve ve sebzeler, kuruyemişler ve baklagiller, yağlar, çay ve kahve sağlıklı bitkisel gıdalar olarak sınıflandırılabilir. Sağlıksız bitkisel gıdalara çoğunlukla meyve suları ve tatlandırılmış içecekler, rafine tahıllar, patates ve kızartmalar ve tatlılar dahildir. Sağlıklı bitkisel gıdaların yüksek alımının düşük KVH riski ile ilişkili olduğu bildirilirken, sağlıksız bitkisel gıdaların yüksek alımının yüksek KVH riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (21). Sağlıklı bitkisel gıdaların yüksek alımı da daha düşük KVH ölüm oranı ile ilişkilidir, sağlıksız bitkisel gıdaların yüksek alımı ise daha yüksek kardiyometabolik hastalık riski ile ilişkilidir (22). Örneğin, patatesler bitkisel gıdalardır, ancak yüksek glisemik indekse ve glisemik yüke sahiptirler. İranlı bir nüfusta patates alımı ile CVD risk faktörleri arasında önemli ilişkiler vardır (23).

Ancak, kardiyovasküler ölüm oranı ile ilişkiyi destekleyen kanıtlar mevcut değildir. Ayrıca, bitki bazlı bir diyet kalitesinin felç riskiyle ilişkisini inceleyen yakın tarihli bir çalışma, toplam ve iskemik felç riskini düşürmede sağlıklı bir bitki bazlı diyetin önemini destekleyen kanıtlar da sunmaktadır (24). Tayvan'daki iki kohort üzerinde yapılan bir çalışmada, vejetaryen bir diyetin iskemik ve hemorajik felç riskinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (25). Bu nedenle, gelecekte kardiyometabolik sağlık sonuçlarını iyileştirmek için beslenme ve halk sağlığı politikaları tarafından bol miktarda sağlıklı bitkisel gıda içeren bir diyetin uyma vurgulanmalı ve önerilmelidir.

Vejetaryen bir diyetle kıyasla, vegan diyeti süt ürünleri ve yumurta dahil olmak üzere tüm hayvansal kökenli ürünlerin tamamen ortadan kaldırılmasıyla karakterize edilen bir diyet modelidir. Vegan diyetinin birincil, orta ve tekrarlayan KVH riskleri üzerindeki sağlık etkisini değerlendiren çalışmaların sistematik bir incelemesinde, vegan diyetinin tekrarlayan KVH olayları riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (26). Özellikle, veganlarda iskemik inme riskinin arttığı



Şekil 3. Vejetaryen beslenme tipinin şematik görünümü

gözlemlenmiştir ve bu, hastalık önleme için önemli olan belirli besinlerin düşük alımından kaynaklanıyor olabilir (26). Başka bir çalışmada, vegan diyetinin İKH'nin göreceli riskinde %18'lik bir azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur, ancak vegan diyeti ile KVH veya inme arasında net bir ilişki gözlemlenmemiştir (22). Kesitsel bir çalışmada, vegan çocukların omnivor çocuklara göre daha sağlıklı bir kardiyometabolik risk faktörü profiline sahip olduğu bulunmuştur (27).

İlginç bir şekilde, vegan diyeti ile beslenen çocuklarda düşük seviyede kemik mineral içeriği ve boy geriliği gözlenmektedir ve vegan çocuklarda hayvansal gıdaların kısıtlanması, anormal gelişime neden olan besin eksikliklerinin ana sebebi olarak gösterilebilir (28). Bu nedenle, vegan diyeti mikronutrient eksikliği ile bağlantılı olabilir ve gelecekteki çalışmalarda belirli besin takviyelerinin vurgulanması gerekir (29). Genel olarak bu bulgular, kardiyovasküler hastalık riskini önlemek için dengeli bir diyetle uymanın önemini vurgularken, aynı zamanda olası beslenme eksiklikleri geliştirme riskinden de kaçınılmasını sağlar.

### Ultra İşlenmiş Gıdalar

Endüstriyel işlemenin kapsamına ve amacına göre, gıdalar ve gıda ürünleri NOVA sınıflandırma sistemine göre dört gruba ayrılabilir: 1) İşlenmemiş veya asgari düzeyde işlenmiş gıdalar; 2) işlenmiş mutfak malzemeleri; 3) işlenmiş gıdalar; ve 4) ultra işlenmiş gıdalar (30,31).

Ultra işlenmiş gıdalar “gerçek gıda” değildir. Ultra işlenmiş gıda kavramı ilk olarak São Paulo Üniversitesi'ndeki araştırmacılar tarafından kullanılmıştır (32). Ultra işlenmiş gıdaları “çoğunlukla yalnızca endüstriyel kullanıma yönelik, bir dizi endüstriyel işlemle kaynaklanan bileşenlerin formülasyonları” olarak tanımlamışlardır (30,31).

Bu tür gıdalara örnek olarak meşrubatlar, tatlı veya tuzlu paketlenmiş atıştırmalıklar, yeniden oluşturulmuş et ürünleri ve önceden hazırlanmış dondurulmuş yemekler verilebilir. Son on yıllarda, ultra işlenmiş gıdaların bulunabilirliği dünya çapında önemli ölçüde artmış ve bu da kardiyometabolik sağlıkla ilgili tüketimleri konusunda küresel endişelere yol açmıştır. Son epidemiyolojik çalışmalar, ultra işlenmiş gıdaların daha fazla tüketilmesinin KVH riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Büyük bir prospektif kohort çalışmasında (NutriNet-Santé), ultra işlenmiş gıdaların daha fazla tüketilmesinin kardiyovasküler, koroner kalp ve serebrovasküler hastalıkların genel riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (33). Prospektif Framingham Offspring Kohort çalışmasında, ultra işlenmiş gıdaların tüketimi kardiyovasküler olaylar ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (34). Yedi kohort çalışmasının bir başka doz-cevap meta-analizi de ultra işlenmiş gıda tüketiminin KVH kaynaklı ölüm riskinin artmasıyla ilişkili

olduğunu göstermiştir (35). Tutarlı bir şekilde, UK Biobank Kohort prospektif çalışması, ultra işlenmiş gıda alımının daha yüksek bir oranının KVH ve her nedene bağlı ölümlle ilişkili olduğunu göstermiştir (35).

Moli-sani çalışması, ultra işlenmiş gıdalardan zengin bir diyetin, daha önce kardiyovasküler olaylar yaşamış bireylerde her nedene bağlı ve KVH ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmektedir (36). Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Çalışması kapsamındaki prospektif bir analizde ultra işlenmiş gıda alımı ile mortalite arasında önemli bir ilişki gözlemlenmiştir (37). Dahası, ultra işlenmiş gıda tüketimi çocuklarda ve ergenlerde kardiyovasküler sonuçlar için değiştirilebilir bir risk faktörü olabilir (38). Ultra işlenmiş gıda tüketimi ile KVH riski arasındaki bu ilişki, ultra işlenmiş gıdalarda bulunan ürünlerin, gıda katkı maddelerinin ve neoform kontaminantların besin bileşimine atfedilebilir. Ultra işlenmiş gıdanın KVH'deki nedensel rolünü anlamak için bu faktörlerin belirli katkılarını ve biyolojik mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Dahası, diyetle ultra işlenmiş gıdanın oranını sınırlamak veya işlenmemiş veya asgari düzeyde işlenmiş gıdaların tüketimini artırmak resmi beslenme yönergeleri ve kamu sağlığı yetkilileri tarafından önerilmeli ve tavsiye edilmelidir.

### Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet, karbonhidratlarda sınırlama ve protein ve yağ oranında göreceli artış ile karakterize edilen bir diyet modelidir (39). Epilepsi ve nörodejeneratif bozuklukların tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca, metabolik anormallikler için kilo verme programlarında yaygın olarak kullanılmıştır. Son zamanlarda, çalışmalar ketojenik diyetlerin CVD'nin önlenmesi ve tedavisi için potansiyel kullanımını araştırmıştır.

Ketojenik diyetin vücut kitle indeksi, karın çevresi, sistolik kan basıncı, açlık plazma glikozu ve glikozile hemoglobinde önemli azalmalarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (40). Geleneksel düşük yağlı bir diyetle karşılaştırıldığında, ketojenik diyetler vücut ağırlığı, diyastolik kan basıncı, trigliseritler ve HDL kolesterol gibi kardiyovasküler risk faktörlerinde uzun vadeli bir iyileşme sağlayabilir (41). Dahası, kısa vadeli bir ketojenik diyet, KVH riskiyle ilişkili antropometrik, hemodinamik ve metabolik parametreleri iyileştirebilir (42). Ancak, 3209 katılımcıyla 19 randomize kontrollü çalışmayı (RKÇ) içeren başka bir meta-analiz, ketojenik diyeti izoenerjetik diyetlerle karşılaştırdığında kardiyovasküler risk faktörlerindeki değişikliklerde muhtemelen çok az veya hiç fark olmadığını göstermektedir (Şekil 4) (43).

Ketojenik diyetin bazı olumsuz yan etkilere sahip olabileceği ve diyet yağlarının artan alımı nedeniyle KVH riskini artırabileceği unutulmamalıdır. Örneğin, 3 haftalık düşük karbonhidratlı-yüksek yağlı bir diyet, KVH için artmış riskle ilişkili olan serbest yağ



asitleri, toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) seviyelerini artırarak metabolik esnekliğe neden olur (44). Randomize kontrollü bir beslenme çalışmasında, sağlıklı kadınlara 4 hafta boyunca ketojenik düşük karbonhidratlı-yüksek yağlı bir diyet verilmesinin, kan lipidprofilinde bozulmaya neden olduğu ve bunun da artmış kardiyovasküler risk anlamına geldiği görülmüştür (45). Bu nedenle, kardiyovasküler risk faktörlerinde bazı iyileştirmeler gözlemlenmesine rağmen, ketojenik diyetlerin kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkisiyle ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır. Potansiyel mekanizmalar hakkında bilginin artırılması ve ketojenik diyetlerin uzun vadede etkinliğinin ve güvenliğinin sağlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Aralıklı Oruç

Aralıklı oruç, zaman kısıtlı bir yeme biçimi olarak tanımlanır (46). Aralıklı orucun yaşlanma ve yaşam süresi üzerindeki potansiyel yararları hayvanlarda ve insanlarda gösterilmiştir (47). Son çalışmalar, aralıklı orucun kardiyovasküler sağlığın birden fazla göstergesi üzerindeki yararlı etkilerini gösteren kanıtlar sağlamıştır. Örneğin, aralıklı oruç rejiminin, viseral yağ ve adipokinler gibi KVH risk faktörlerini iyileştirmede etkili bir diyet tedavisi olduğu bildirilmiştir (48). Sağlıklı, obez olmayan bireylerde, sürekli aralıklı oruç, kan basıncı ve lipid profili dahil olmak üzere kardiyovasküler ve metabolik risk faktörlerini iyileştirmede faydalıdır (Şekil 5) (49).

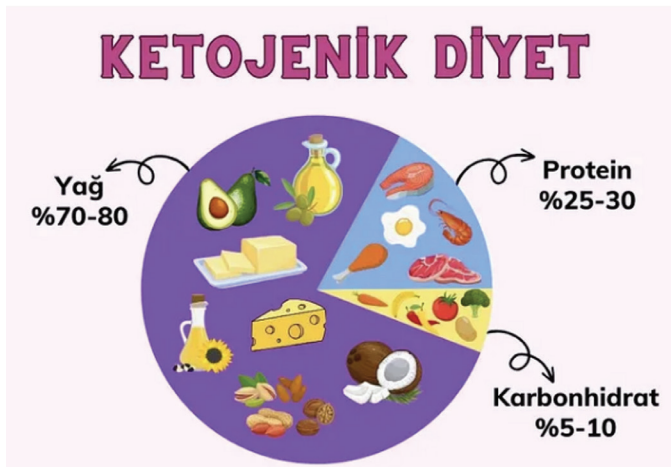
Yüz otuz RKÇ'yi içeren 11 meta-analizin yakın zamanda yapılan bir incelemesinde, aralıklı orucun obeziteyle ilişkili kardiyometabolik sonuçlar üzerindeki yararlı etkisi bildirilmiştir (50). Zaman kısıtlı beslenme, 16 saatlik oruç periyodu ve 8 saat boyunca istenildiği kadar beslenme ile belirli bir aralıklı oruç protokolüdür ve sağlıklı erkeklerde kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirmede faydalı olduğu gösterilmiştir (50,51). Obez kadınlar arasında yapılan bir RKÇ dışı çalışmada, zaman kısıtlı beslenme, metabolik ve kardiyovasküler riskle ilişkili

kan biyobelirteçlerinde önemli değişikliklere yol açmamasına rağmen kilo kaybını desteklemiştir (51). Dahası, 14. haftada 07.00 ile 15.00 arasında 8 saatlik bir yeme periyodu ile günün erken saatlerinde yemek yemenin, kilo kaybı ve diyastolik kan basıncını iyileştirme açısından 12 veya daha fazla saatlik bir pencerede yemek yemekten daha etkili olduğu bulunmuştur (52). Bununla birlikte, TREAT Randomize Klinik Denemesinden elde edilen veriler, zaman kısıtlı beslenmenin hiçbir ilgili metabolik belirteci değiştirmede göstermektedir (53).

“İki günlük” aralıklı oruç, “haftada 2 ardışık olmayan gün kalori kısıtlaması ve diğer 5 gün normal diyeti olan bir yeme düzeni” olarak tanımlanmaktadır. Metabolik sendromu olan yetişkinlerle yapılan bir RKÇ'de, 2 günlük aralıklı orucun kardiyometabolik risk faktörlerinin hafifletilmesi ve bağırsak mikrobiyota homeostazının iyileştirilmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (54). Başka bir randomize kontrollü çalışmada, kalori alımı olmadan sıkı 36 saatlik periyotlar ve ardından normal gıda tüketimi ile 12 saatlik aralıklar içeren aralıklı oruç rejimi olan alternatif gün orucunun obez olmayan kişilerde kardiyoprotektif etkileri olan etkili bir strateji olduğunu göstermiştir (55).

Prospektif bir kohort çalışması, alternatif gün orucunun obez olmayan yetişkinlerde dört hafta içinde kardiyovasküler parametreleri ve KVH riskini iyileştirdiğini göstermiştir (56). Sistemik bir inceleme ve meta-analiz, alternatif gün orucunun toplam kolesterolde önemli bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (57).

Ancak, zayıf, sağlıklı yetişkinler üzerinde yapılan bir RKÇ'de, 24 saatlik oruç ve dönüşümlü günlerde %150 enerji alımı ile alternatif günlerde oruç tutmanın başka bir türünün kardiyovasküler sağlığın sistemik belirteçleri üzerinde spesifik bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (58). Toplu olarak, gözlemsel ve klinik çalışmalar aralıklı orucun KVH için belirli faydaları olabileceğini destekleyen kanıtlar sağlamıştır.



Şekil 4. Ketojenik tip beslenmenin şematik gösterimi



Şekil 5. Aralıklı oruç tipi beslenmenin şematik gösterimi

## Tartışma

Sağlıklı bir diyet, insan sağlığı ve refahının temel taşıdır. Küresel Hastalık Yükü Çalışması'na (5) göre, diyetle ilişkili risklerin dünya çapındaki tüm KVH ölümlerinin %52'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Buna göre, diyeti değiştirmek KVH'nin neden olduğu yükü azaltmak için önemli, değiştirilebilir ve maliyet açısından etkili bir yaklaşım olabilir (59-61). Son zamanlarda, kardiyovasküler sağlıkta sağlıklı bir diyetin bileşenleri hakkındaki kanıtlar artmaktadır. Diyet bileşenleri ile KVH arasındaki ilişkinin daha net anlaşılması, KVH riskini azaltmak için erken diyet rehberliği oluşturmak açısından önemlidir. Bu bağlamda, kanıta dayalı kılavuzlar, kardiyometabolik sağlığı desteklemek için sağlıklı yiyecek seçimlerini bilgilendirmede kritik bir rol oynayabilir. Bu incelemede, bireysel besinler, gıda ürünleri ve diyet kalıpları dahil olmak üzere diyet bileşenlerinin KVH riski ve ölüm oranıyla ilişkisini belgelendiren kanıtları özetledik.

Sağlıklı diyet seçimi, KVH riskinin azalmasıyla ilişkili diyet bileşenlerinin yüksek alımını ve KVH riskinin artmasıyla ilişkili diyet bileşenlerinin düşük alımını içeren diyet kalıplarına daha fazla uyulmasıyla tanımlanır. Diyet lifi, kuruyemişler, meyveler ve sebzeler gibi bitki bazlı bileşenlerin artan tüketiminin KVH risk faktörlerini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Tersine, doymuş yağ asitlerinin yüksek alımı, şekerle tatlandırılmış içecekler, kırmızı et ve işlenmiş et ile yüksek tuz alımı gibi sağlıksız diyet seçimleri KVH riskinin artmasıyla ilişkilidir.

KVH önlenmesi için iki önde gelen uluslararası kardiyak bilim topluluğu Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve AHA'nın mevcut diyet önerileri ile burada incelenen kanıtlarla önemli ölçüde örtüşmekte ve tutarlılık göstermektedir. Her iki kılavuz da meyve, sebze, tam tahıllar ve kuruyemişler gibi bitki bazlı bileşenlerin tüketimini vurgulamaktadır. ESC kılavuzları, Akdeniz diyetinin kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli bir rol oynadığını vurgulamaktadır. Özellikle, ESC 2021 kardiyovasküler hastalıklardan korunma kılavuzu, Akdeniz diyetinin düşük doymuş yağ ve yüksek antioksidan içeriği sayesinde kardiyovasküler risk faktörlerini önemli ölçüde azalttığını belirtmektedir (62). AHA kılavuzları da benzer şekilde Akdeniz diyetini önermektedir. AHA 2019 diyet ve yaşam tarzı önerileri kılavuzu, Akdeniz diyetinin kalp sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini destekleyen kanıtları sunmaktadır. Bu kılavuz, Akdeniz diyetinin, düşük doymuş yağ ve yüksek lif içeriği sayesinde, LDL kolesterol seviyelerini düşürerek ve enflamasyonu azaltarak kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını belirtmektedir (63). Hayvansal gıdalar için her ikisi de balık tüketiminin artırılmasını önermektedir. Ek olarak, hepsi tuz alımını ve şekerli içecekleri azaltmayı önermekte ve alkollü içecek alımını sınırlamayı önermektedir. Ancak, iki kılavuz arasında farklılıklar vardır. AHA önerilen yiyecek türlerini vurgularken, ESC beslenme hususlarına daha fazla dikkat eder ve önerilen yiyeceklerin miktarı hakkında ayrıntılı rehberlik sağlar.

Bitki bazlı besin ve gıdaların diyet lifi, kuruyemişler, meyveler ve sebzeler dahil olmak üzere daha fazla alımının ve tuz, doymuş yağ asitleri, şekerli içecekler, kırmızı et ve işlenmiş et alımının düşük olduğu bir diyet, KVH riskinin azalmasıyla bağlantılıdır. Dahası, bitki bazlı yağlar ve proteinler KVH'nin birincil ve ikincil önlenmesinde önemli bir faktör olabilir. Özellikle, vitamin ve mineral takviyesinin kardiyoprotektif faydalarını destekleyen kanıtlar yetersizdir. Et tüketimiyle ilgili olarak, özellikle balık olmak üzere beyaz et, ancak kırmızı et ve işlenmiş et yüksek kaliteli bir protein kaynağı için daha iyi bir seçim olabilir. Buna göre, dengeli, çeşitlendirilmiş bir bitki bazlı diyete uymak, kardiyovasküler sağlığı desteklemek için uzun vadeli bir yaklaşımdır.

Dikkat çekici olan, besinlerin izole olarak değil, bir gıda matrisinin parçası olarak tüketilmesidir. Bu nedenle, bir gıdanın sağladığı diğer besin maddelerinin potansiyel etkilerini kontrol etmek zordur. Son zamanlarda, KVH için beslenme araştırmalarının odak noktası tek besin öğelerinden ve belirli gıdalardan diyet kalıplarına kaymıştır. Tam gıda kalıplarının incelenmesi, tek besin öğelerine veya gıdalara odaklanan analizlerden daha önemli ve daha yorumlanabilir olabilir. Bu, kısmen makro besinlerin bireysel bileşenleri ile KVH riski arasındaki birçok ilişkinin doğrusal olmamasından ve mevcut diyet önerileriyle tutarlı olmayan kafa karıştırıcı ve çelişkili bulgulara yol açmasından kaynaklanıyor olabilir. Ultra işlenmiş gıda tüketimi ile KVH riski arasında ortaya çıkan bir ilişki olmasına rağmen, Akdeniz diyeti KVH önlenmesi için faydalı olan en kanıta dayalı diyet kalıbı gibi görünmektedir. Ultra işlenmiş gıdaların ve Akdeniz diyetlerinin belirli faktörlerinin kardiyovasküler sağlığı nasıl etkilediğini açıklığa kavuşturmak ve böylece KVH riskini azaltmak için yüksek kaliteli sağlıklı bir diyetin makul yönergelerini oluşturmaya yardımcı olmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Etik

### Yazarlık Katkıları

Konsept: S.Ç., C.K., Dizayn: S.Ç., C.K., Veri Toplama veya İşleme: S.Ç., C.K., Analiz veya Yorumlama: S.Ç., C.K., Literatür Arama: S.Ç., C.K., Yazan: S.Ç., C.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Herhangi bir kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

## References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021.

2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: a report from the American heart association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
3. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Women 2011, 47, 2562–2563.
4. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014;371(9):818-827.
5. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;393(10184):1958-1972.
6. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995 Jun;61(6 Suppl):1402S-1406S.
7. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779-785.
8. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*. 2009;119(8):1093-1100.
9. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*. 2011;124(9):841-851.
10. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, García-Ríos A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10338):1876-1885.
11. Galbete C, Schwingshackl L, Schwedhelm C, Boeing H, Schulze MB. Evaluating Mediterranean diet and risk of chronic disease in cohort studies: an umbrella review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(10):909-931.
12. Tognon G, Lissner L, Sæbye D, Walker KZ, Heitmann BL. The Mediterranean diet in relation to mortality and CVD: a Danish cohort study. *Br J Nutr*. 2014;111(1):151-9.
13. Rosato V, Temple NJ, La Vecchia C, Castellan G, Tavani A, Guercio V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr*. 2019;58(1):173-191.
14. Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scalfi L, et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(15):3218-3232.
15. Becerra-Tomás N, Blanco Mejía S, Vigiouk E, Khan T, Kendall CWC, Kahleova H, et al. Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(7):1207-1227.
16. Leitzmann C. Vegetarian nutrition: past, present, future. *Am J Clin Nutr*. 2014;100 Suppl 1:496S-502S.
17. Van Horn L, Carson JA, Appel LJ, Burke LE, Economos C, Karmally W, et al. Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(22):e505-e529.
18. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet*. 2019;393(10170):447-492.
19. Huang T, Yang B, Zheng J, Li G, Wahlqvist ML, Li D. Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: a meta-analysis and systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(4):233-240.
20. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(17):3640-3649.
21. Kwok CS, Umar S, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Vegetarian diet, seventh day adventists and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):680-686.
22. Dybvik JS, Svendsen M, Aune D. Vegetarian and vegan diets and the risk of cardiovascular disease, ischemic heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Nutr*. 2023;62(1):51-69.
23. Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D, Chiuve SE, Manson JE, Willett W, et al. Healthful and unhealthful plant-based diets and the risk of coronary heart disease in U.S. adults. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):411-422.
24. Baden MY, Liu G, Satija A, Li Y, Sun Q, Fung TT, et al. Changes in plant-based diet quality and total and cause-specific mortality. *Circulation*. 2019;140(12):979-991.
25. Khosravi-Boroujeni H, Mohammadifard N, Sarrafzadegan N, Sajjadi F, Maghroun M, Khosravi A, et al. Potato consumption and cardiovascular disease risk factors among Iranian population. *Int J Food Sci Nutr*. 2012;63(8):913-920.
26. Baden MY, Shan Z, Wang F, Li Y, Manson JE, Rimm EB, et al. Quality of plant-based diet and risk of total, ischemic, and hemorrhagic stroke. *Neurology*. 2021;96(15):e1940-e1953.
27. Chiu THT, Chang HR, Wang LY, Chang CC, Lin MN, Lin CL. Vegetarian diet and incidence of total, ischemic, and hemorrhagic stroke in 2 cohorts in Taiwan. *Neurology*. 2020;94(11):e1112-e1121.
28. Kaiser J, van Daalen KR, Thayyil A, Cocco MTARR, Caputo D, Oliver-Williams C. A systematic review of the association between vegan diets and risk of cardiovascular disease. *J Nutr*. 2021;151(6):1539-1552.
29. Desmond MA, Sobiecki JG, Jaworski M, Płudowski P, Antoniewicz J, Shirley MK, et al. Growth, body composition, and cardiovascular and nutritional risk of 5- to 10-y-old children consuming vegetarian, vegan, or omnivore diets. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(6):1565-1577.

30. Weikert C, Trefflich I, Menzel J, Obeid R, Longree A, Dierkes J, et al. Vitamin and mineral status in a vegan diet. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(35-36):575-582.
31. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* 2018;21(1):5-17.
32. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr.* 2019;22(5):936-941.
33. Monteiro CA. Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public Health Nutr.* 2009;12(5):729-731.
34. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ.* 2019;365:11451.
35. Juul F, Vaidean G, Lin Y, Deierlein AL, Parekh N. Ultra-processed foods and incident cardiovascular disease in the framingham offspring study. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(12):1520-1531.
36. Suksatan W, Moradi S, Naeini F, Bagheri R, Mohammadi H, Talebi S, et al. Ultra-processed food consumption and adult mortality risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of 207,291 participants. *Nutrients.* 2021;14(1):174.
37. Bonaccio M, Costanzo S, Di Castelnuovo A, Persichillo M, Magnacca S, De Curtis A, et al. Ultra-processed food intake and all-cause and cause-specific mortality in individuals with cardiovascular disease: the Moli-sani Study. *Eur Heart J.* 2022;43(3):213-224.
38. Kim H, Hu EA, Rebholz CM. Ultra-processed food intake and mortality in the USA: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-1994). *Public Health Nutr.* 2019;22(10):1777-1785.
39. Honicky M, Cardoso SM, Kunradi Vieira FG, Hinnig PF, Back IC, Moreno YMF. Ultra-processed food intake is associated with children and adolescents with congenital heart disease clustered by high cardiovascular risk factors. *Br J Nutr.* 2023;129(7):1163-1171.
40. Ciaffi J, Mitselman D, Mancarella L, Brusi V, Lisi L, Ruscitti P, et al. The effect of ketogenic diet on inflammatory arthritis and cardiovascular health in rheumatic conditions: a mini review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:792846.
41. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev.* 2012;13(11):1048-1066.
42. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2013;110(7):1178-1187.
43. Cicero AF, Benelli M, Brancaleoni M, Dainelli G, Merlini D, Negri R. Middle and long-term impact of a very low-carbohydrate ketogenic diet on cardiometabolic factors: a multi-center, cross-sectional, clinical study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2015;22(4):389-394.
44. Naude CE, Schoonees A, Senekal M, Young T, Garner P, Volmink J. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(7):e100652.
45. Valsdottir TD, Henriksen C, Odden N, Nellemann B, Jeppesen PB, Hisdal J, et al. Effect of a low-carbohydrate high-fat diet and a single bout of exercise on glucose tolerance, lipid profile and endothelial function in normal weight young healthy females. *Front Physiol.* 2019;10:1499.
46. Burén J, Ericsson M, Damasceno NRT, Sjödin A. A Ketogenic low-carbohydrate high-fat diet increases ldl cholesterol in healthy, young, normal-weight women: a randomized controlled feeding trial. *Nutrients.* 2021;13(3):814.
47. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Cardiometabolic benefits of intermittent fasting. *Annu Rev Nutr.* 2021;41:333-361.
48. de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2541-2551.
49. Kroeger CM, Klempel MC, Bhutani S, Trepanowski JF, Tangney CC, Varady KA. Improvement in coronary heart disease risk factors during an intermittent fasting/calorie restriction regimen: Relationship to adipokine modulations. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9(1):98.
50. 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-E405.
51. Patikorn C, Roubal K, Veettil SK, Chandran V, Pham T, Lee YY, et al. Intermittent fasting and obesity-related health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of randomized clinical trials. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12):e2139558.
52. Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, et al. 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(1):290.
53. Schroder JD, Falqueto H, Mânica A, Zanini D, de Oliveira T, de Sá CA, et al. Effects of time-restricted feeding in weight loss, metabolic syndrome and cardiovascular risk in obese women. *J Transl Med.* 2021;19(1):3.
54. Jamshed H, Steger FL, Bryan DR, Richman JS, Warriner AH, Hanick CJ, et al. Effectiveness of early time-restricted eating for weight loss, fat loss, and cardiometabolic health in adults with obesity: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2022;182(9):953-962.
55. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE, et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and Obesity: the TREAT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1491-1499.
56. Guo Y, Luo S, Ye Y, Yin S, Fan J, Xia M. Intermittent fasting improves cardiometabolic risk factors and alters gut microbiota in metabolic syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):64-79.
57. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Haus JM, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2013;12(1):146.
58. 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.
59. Park J, Seo YG, Paek YJ, Song HJ, Park KH, Noh HM. Effect of alternate-day fasting on obesity and cardiometabolic risk: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2020;111:154336.
60. Templeman I, Smith HA, Chowdhury E, Chen YC, Carroll H, Johnson-Bonson D, et al. A randomized controlled trial to isolate the effects of fasting and energy restriction on weight loss and metabolic health in lean adults. *Sci Transl Med.* 2021;13(598):eabd8034.
61. O'Hearn M, Lara-Castor L, Cudhea F, Miller V, Reedy J, Shi P, et al. Incident type 2 diabetes attributable to suboptimal diet in 184 countries. *Nat Med.* 2023;29(4):982-995.
62. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337.
63. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, et al. 2021 Dietary guidance to improve cardiovascular health: a scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2021;144(23):e472-e487.