

TARTU ÜLIKOOL
Sporditeaduste ja füsioteraapia instituut

Kristin Lisette Jõgiste

**Intervallpaastumise mõju tervise- ja ülekaalu näitajatele
Impact of intermittent fasting on health and overweight factors**

Bakalaureusetöö

Füsioteraapia õppekava

Juhendaja: L. Medijainen, MSc

Tartu 2019

SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID	3
SISSEJUHATUS	4
1. NÄLGIMINE JA PAASTUMINE	5
1.1. Pikaajaline paastumine	5
1.2. Intervallpaastumine	6
2. NÄLGIMISE AJAL ORGANISMIS TOIMUVAD MUUTUSED.....	8
2.1. Muutused kudede energiaallikate osas	8
2.2. Ketoos.....	9
2.3. Autofaagia	11
2.4. Muutus insuliintundlikkuses.....	12
2.5. Oksüdatiivne stress ja põletikulised protsessid	13
3. INTERVALLPAASTUMISE MÕJU TERVISELE	14
3.1. Diabeet ning ülekaal	14
3.2. Põletikulised protsessid	17
3.3. Kardiovaskulaarsüsteemi haigused.....	18
3.4. Närvisüsteem	20
4. INTERVALLPAASTUMISE NEGATIIVSED MÕJUD	23
4.1. Hüpoglükeemia diabeedihaigetel	23
4.2. Menstruaaltsükli häired	23
4.3. Sportliku sooritusvõime langus	24
KOKKUVÕTE	26
KASUTATUD ALLIKAD	27
SUMMARY.....	31
LIHTLITSENTS.....	32

KASUTATUD LÜHENDID

AcAc – atsetoatsetaat

ADCR – *alternate day calorie restriction* ehk vahelduv kaloraaži piirang

ADF – *alternate day fasting* ehk vahelduv paastumine

Atsetüül CoA – atsetüül koensüüm A

BDNF – *brain derived neurotropic factor* ehk tserebraalne neurotroofne faktor

CMA - *chaperone-mediated autophagy* ehk tšeperonide poolt vahendatud autofaagia

DER – *daily energy restriction* ehk igapäevane kaloraaži piirang

DNA – desoksüribonukleiinhape

GH – *growth hormone* ehk kasvuhormoon

HDL – *high density lipoprotein* ehk kõrge tihedusega lipoproteiin

IF – *intermittent fasting* ehk intervallpaastumine

IGFBP-1 - *insulin-like growth factor-binding protein 1* ehk IGF-1 siduv valk

IGF-1 – *insulin like growth factor* ehk insuliinilaadne kasvufaktor 1

KMI – kehamassiindeks

LDL - *low density lipoprotein* ehk madala tihedusega lipoproteiin

NGF – *nerve growth factor* ehk närvikasvufaktor

TNF α – *tumor necrosis factor α* ehk tuumornekroosifaktor α

TRF – *time-restricted feeding* ehk ajaliselt piiratud toitumine

WDF – *whole day fasting* ehk kogu päeva paastumine

3OHB – 3-hüdroksübutüraat

SISSEJUHATUS

Maailma Terviseorganisatsiooni määratluse kohaselt on tervis täieliku füüsilise, vaimse ja sotsiaalse heaolu seisund, mitte ainult haiguste puudumine. Igal organismil on vaja olla terve, sest sellest sõltub tema toimetulek. Tervis mõjutab meie väljavaateid tulevikus. Nõrga tervise korral on täisväärtuslikult elamine raskendatud.

Tänapäeval on tervis paljude inimeste jaoks teisejärguline, olulisemal kohal on majanduslik ja sotsiaalne staatus ning perekond. Tervise tähtsust märgatakse tihti alles siis, kui on tekkinud juba tõsisemad probleemid, mille korral võib olla hilja profülaktiliselt tegutseda. Selliseid probleeme on võimalik ennetada, hoolitsedes pidevalt oma tervise eest.

Tervis sõltub geneetilistest faktoritest, harjumustest ja ümbritsevast keskkonnast. Üks osa tervisest on toitumine. Toit on eluks hädavajalik, sellest saame energiat põhiliste füsioloogiliste funktsioonide ning liikumise jaoks. Kaasaegses ühiskonnas esineb palju inaktiivsust ja toidu ületarbimist, mis pole tervisele kasulik. See viib ülekaaluni, mis on suur riskifaktor mitmetele kroonilistele haigustele.

Toitumise kontrolli all hoidmiseks ja seeläbi tervise parandamise nimel pööratakse üha rohkem tähelepanu erinevatele dieetididele. Üks järjest enam populaarsust koguv toitumisstiil on intervallpaastumine (*intermittent fasting* IF). Selle dieedi põhimõte on süüa pikkade pauside tagant, nii et organismil tekiksid kohanemisprotsessid nälgimisele. Tänapäeval rakendatakse seda toitumisstiili peamiselt kehakaalu langetamise eesmärgil.

Käesoleva töö probleemiks võib pidada pidevat võitlust tervise parandamise nimel. Kas IF on tervisele nii kasulik kui tundub? Kuidas mõjub IF terviseprobleemidele? Teema valisin seoses huviga tervisliku toitumise ja erinevate toitumisstiilide vastu ning ka ise olen intervallpaastumist kasutanud. Käesoleva töö eesmärgiks on teaduskirjandusele tuginedes tuua välja intervallpaastumise plussid ja miinused. Töös käsitletakse IF korral esinevaid füsioloogilisi muutusi, erinevate terviseprobleemide seoseid sellega ning ühtlasi ka intervallpaastumise negatiivseid külgi.

Märksõnad: nälgimine, intervallpaastumine, ketoos, kardiovaskulaarsed haigused, diabeet, rasvumine

Keywords: starvation, intermittent fasting, ketosis, cardiovascular diseases, diabetes, obesity

1. NÄLGIMINE JA PAASTUMINE

Nälginine on seisund, kus organism ei saa elutegevuseks piisavalt vajalikke toitaineid ning tekib ulatuslik energiavaegus. Toit on eluks hädavajalik, see aitab organismil kasvada ja areneda ning annab energiat eluliselt tähtsate füsioloogiliste funktsioonide ja liikumise jaoks.

Iidsetele esivanematele oli nälginine osa nende elust. Tihti tuli leppida pikkade toidupuuduse perioodidega. Nälg võib olla ajendiks, mis paneb inimese või looma tegutsema. Samas kohaneb organism toidupuudusega ning käivituvad ainevahetuslikud ellujäämise mehhanismid, tänu millele oli võimalik kauakestvaid nälginise perioode üle elada ja leida eluks toitu (Manning, 2013).

Ajaloo vältel on inimesed sunnitud mitmetel põhjustel nälgima. Suurte looduskatastroofide või ebasoodsate ilmastikutingimuste tõttu võib viljasaak kergesti hävida. Arengumaades võivad samuti inimesed jääda nälga, sest pole piisavalt toitu. Sõdade korral võib olla nälginine üks peamisemaks surma põhjuseks, kas siis piiratud toiduvarude või inimeste vangistuse näol.

Paastumine on teadlik mittetoitumine mingi ajaperioodi vältel. Nälginise ja paastumise peamiseks erinevuseks on teadlikkus. Nälginine on sunnitud, paastumine aga valitud tegevus. Paastu saaks inimene igal hetkel soovi korral lõpetada. Füsioloogiliselt toimuvad organismis sarnased protsessid ehk käivituvad ellujäämismehhanismid. Seega võib paastumisega seotud protsesse pidada pikemas perspektiivis tervisele ohtlikuks, sest toimub kohanemine nälginisega (Sainsbury *et al.*, 2018).

1.1. Pikaajaline paastumine

Paastuda võib mitmetel erinevatel eesmärkidel. Poliitilistel põhjustel kelduvad inimesed toidust äärmuslikel asjaoludel tähelepanu pälvimiseks või teistes süütunde tekitamiseks. Patoloogia korral võib aga esineda söömishäireid, nt anoreksia, mil hoidutakse toidust eesmärgiga näha visuaalselt "kena" välja, mis tegelikult väljendub tõsise alakaaluna.

Mõnede rahvaste puhul on paastumine osa kultuurist. Peamiselt seostatakse paastumist usuliste kommetega. Mitmetele religioonidele on see iseloomulik nii vaimsel kui ka kehalisel eesmärgil.

Islami usu viiest alussambast on üks sammas paast, kus täiskasvanud ja terve moslem peab Ramadani ajal paastuma koidust ehani. Ramadan on Islami kalendris üheksas kuu, mille vältel paastutakse. Olenevalt aastaajast ning geograafilisest asukohast võivad paastumised seefa

kesta 11-22 tundi. Sellel ajal ei tohi midagi süüa, juua, suitsetada ega ka ravimeid tarvitada (Patterson et al., 2015). Tänapäeval on paastumist hakatud kasutama toitumise reguleerimiseks ilma igasuguste usuliste eesmärkideta.

Paastumise ekstreemset toimet kirjeldasid Stewart ja Fleming (1973) teaduskirjanduses umbes 50 aastat tagasi, kui üks 27-aastane noormees paastus edukalt 382 päeva. Selle ajaga langes tema kaal 207 kg-lt 82 kg-le, seega kaotas ta paastudes 125 kg. Kogu protsess toimus meditsiinitöötajate järelvalve all ning kordagi ei tekkinud riskantset olukorda mehe tervisele. Patsiendile anti vahepeal juurde vitamiine, naatriumi ja kaaliumi lisandeid ning ta võis juua *ad libitum* kohvi, teed või vett. Viis aastat pärast paastu lõppemist oli mees suutnud endiselt säilitada saavutatud kehakaalu (Stewart & Fleming, 1973).

1.2. Intervallpaastumine

Intervallpaastumine on toitumisstiil, kus paastutakse mingi osa päevast või nädalast. Lühiajalise paastumise seisundiga kaasnevad mitmed kohanemisprotsessid organismis. Toitumise perioodil süüakse enda soovi järgi (*ad libitum*) ning paastumise ajal ei süüa midagi, kuid vee joomine on lubatud. Viimasel ajal kombineeritakse intervallpaastumist ka energia piiramisega, kus toitumise perioodil süüakse siiski vähem kui arvatav päevane kaloraaž ette näeb.

Intervallpaastumise võib jagada kolme alagruppi:

- Vahelduv paastumine ehk *alternate-day fasting* (ADF)
ADF korral toitutakse vaheldumisi üks päev *ad libitum* ja teine päev ei toituta üldse või piiratakse toitumine ühele toidukorrale päevas, mis on umbes 25% kogu päeva kaloraažist.
- Kogu päeva paastumine ehk *whole-day fasting* (WDF)
Terve päeva paastumine on intervallpaastumise kergeim vorm, kus nädalas paastutakse üks või kaks päeva ning ülejäänutel toimub *ad libitum* toitumine.
- Ajaliselt piiratud toitumine ehk *time-restricted feeding* (TRF)
Ajaliselt piiratud toitumine seisneb igapäevases ajalises rutiinis, kus peamine osa ööpäevast paastutakse ja toitumise “aken” on vaid mõned tunnid (Tinsley & La Bounty, 2015).

Ülevaate intervallpaastumise alaliikidest annab tabel 1.

Tavaühiskonnas kommertseesmärkidel kasutatakse IF alaliikide puhul ka teistsuguseid nimetusi. Vahelduvat paastumist nimetatakse veel 5:2 dieediks, mis viitab sellele, et viiel päeval nädalast toitutakse täiesti tavaliselt ning kahel päeval nädalas on kaloraaž oluliselt vähendatud.

Ajaliselt piiratud toitumise korral kasutatakse 16/8 meetodi nimetust: 16 tundi ööpäevast paastutakse ning ülejäänud kaheksa tunni ajal on toitumise periood. TRF puhul võib rääkida ka 20/4 dieedist, mille korral paastutakse 20h päevast ning söömise “aken” jääb vaid nelja tunni sisse. Kogu päeva paastumise teine nimetus on söö-peatu-söö (*eat-stop-eat*), mis vihjab mõnele korrale nädalas, mil paastutakse kogu ööpäeva vältel, pärast mida võib taas tavaliste harjumuste järgi toituda. On veel olemas ka sõdalase dieet (*the warrior diet*), kus paastutakse kogu päeva ning öhtul on vaid üks, kuid väga mahukas söögikord („6 Popular Ways to Do Intermittent Fasting“, 2017).

Tabel 1. IF alaliigid ühe nädala näitel (Tinsley & La Bounty, 2015)

	Päev 1	Päev 2	Päev 3	Päev 4	Päev 5	Päev 6	Päev 7
Vahelduv paastumine (ADF)	Ad libitum	Paast või 25% kaloraažist	Ad libitum	Paast või 25% kaloraažist	Ad libitum	Paast või 25% kaloraažist	Ad libitum
Ajaliselt piiratud toitumine (TRF)	16-20h paast, 4-8h toitumine	16-20h paast, 4-8h toitumine	16-20h paast, 4-8h toitumine	16-20h paast, 4-8h toitumine	16-20h paast, 4-8h toitumine	16-20h paast, 4-8h toitumine	16-20h paast, 4-8h toitumine
Kogu päeva paastumine (WDF)	Ad libitum	Ad libitum	Ad libitum	24h paast või ad libitum	Ad libitum	Ad libitum	24h paast

ADF – alternate-day fasting; WDF – whole day fasting; TRF – time-restricted feeding; *ad libitum* – soovi kohaselt

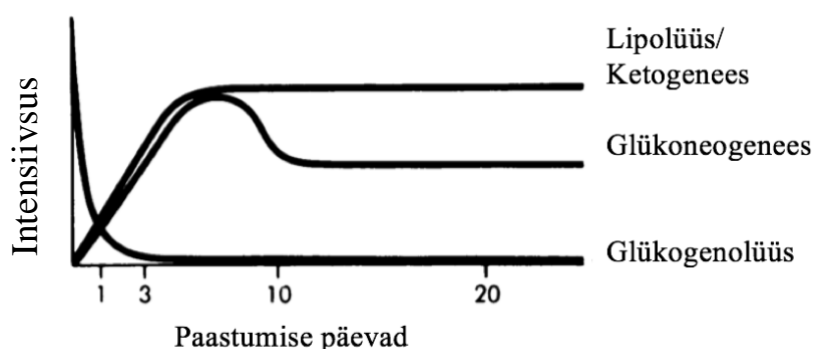
2. NÄLGIMISE AJAL ORGANISMIS TOIMUVAD MUUTUSED

Nälginisel/paastumisel käivituvad organismis mitmed füsioloogilised muutused, mida võib pidada ellujäämismehhanismiseks. Järgnevalt on välja toodud ja lahti seletatud paastumisega kaasnevad protsessid.

2.1. Muutused kudede energiaallikate osas

Mitu tundi pärast viimast söögikorda hakkab glükoosi tase veres langema, mis viib insuliini sekretsiooni vähenemiseni ning glükagooni sekretsiooni tõusuni. Glükagooni produtseeritakse pankrease α -rakkudes vastusena madalale veresuhkru tasemele. Selle ülesandeks on glükogeeni varudest glükoosi mobiliseerimine, kui toidust saadud glükoos on ammendunud. Glükagooni peamine sihtorgan on maks. See stimuleerib glükoneogeneesi ja glükogeeni lõhustumist ning pidurdab selle sünteesimist. Nii lihased kui ka maks kasutavad rasvhappeid energiana kui veresuhkru tase on madal. Glükoosi taseme säilitamisele veres aitavad kaasa kolm mehhanismi: (1) glükogeeni mobilisatsioon ja glükoosi vabastamine maksas, (2) rasvhapete vabastamine adipoosest koest, (3) lihastes ja maksas toimub energia tootmine glükoosi asemel rasvhapete arvelt (Berg *et al.*, 2002).

12 kuni 24 tundi kestva paastumisega, sõltuvalt kehalisest aktiivsusest, väheneb inimestel vere glükoositase vähemalt 20% ning maksa glükogeenivarud ammenduvad. Toimub metaboolne muutus (joonis 1), kus energiaallikana kasutatakse ketokehasid, vabu rasvhappeid ning glükoosi, mis ei pärine maksast. Kui enamus kudesid on pika paastumise ajal suutelised kasutama energiana rasvhappeid, siis aju sõltub vaid glükoosist ja ketokehadest (β -hüdrosübutüraat ja atsetoatsetaat) (Longo & Mattson, 2014).



Joonis 1. Glükogenolüüsi, glükoneogeneesi, lipolüüsi ja ketogeneesi intensiivsuses toimuvad muutused pikaajalisel paastumisel (Kerndt *et al.*, 1982)

Skeletilihastes, mis on samuti glükogeeni depood, puudub maksas esinev ensüüm glükoos-6-fosfataas. Seetõttu pole lihastest võimalik vabastada glükoosi otse vereringesse. Lihaste glükogeenist tekib anaeroobsel tööl laktaat, mis vabastatakse vereringesse ning resünteeritakse maksas ning neerudes glükoosiks. Adipoosne kude sisaldab triglütseriidide näol rasva, mis on keha energiavarude kogumise efektiivseim viis. Seal peitub 85% potentsiaalselt vabadest kaloritest (Kerndt *et al.*, 1982).

Rasvhapete β oksüdatsioonil vabanevad vereringesse rasvhapped, mis mobiliseeritakse maksa ning nendest sünteesitud atsetüül CoA-st toodetakse ketokehad. Kui maksa glükogeen on ammendunud, siis ketokehaded, rasvast pärit glütseroolist ning aminohapetest saab läbi glükoneogeneesi glükoos, mida kasutab peamiselt aju. Olenevalt kehakaalust ja rasvkoe hulgast suudab inimene ketokehade, vabade rasvhapete ja glükoneogeneesi abil ilma toiduta vastu pidada 30 või enam päeva (Longo & Mattson, 2014).

Kerndt uuris 1982. aastal kolleegidega täpsemalt, millised füsioloogilised protsessid paastudes käivituvad. Uuritavaks oli 41-aastane mees, kelle kehakaal uuringu alguses oli 68,6 kg ning pikkus 172 cm. Tegemist oli terve inimesega ning eksperiment oli meditsiinilise järelvalve all. Uuring kestis 36 päeva, kuni katseisiku igapäevategevused olid häiritud tõsise nõrkustunde tõttu ning esines posturaalse hüpotensiooni sümptomeid. Uuringu vältel kaotas mees 15,7 kg oma algsest kehakaalust ning selle langus jätkus veel edasi kaks päeva pärast uuringu lõpetamist, lõpptulemusena 16,6 kg kaalukaotust. Ka vererõhu näitajad langesid märgatavalt. Esimesel nädalal olid näitajad 110/66 mmHg ning viimase kaheksa päeva keskmine näit oli 92/53 mmHg. Uuringu algfaasis oli mehe kaalulangus keskmiselt – 0,9 kg päevas. Seda nähtust ei saa seletada negatiivse energiabilansiga, sest sellisel juhul oleks tema päevane energiakulu olnud 3150 kcal. Tegelikult hinnati selleks 1673 kcal päevas. Algfaasis esinenud intensiivse kaalulanguse põhjuseks peetakse organismi soolade ning vee eritumist uriiniga (Kerndt *et al.*, 1982).

2.2. Ketoos

Paastumise jätkudes hakkab organism rasvhappeid mobiliseerima ning oksüdeerima, mille tulemusena tekivad ketokehad. Seisundit, mida iseloomustab vereseerumi ketokehade hulga tõus, nimetatakse ketoosiks. Peamiselt on ketoos normaalne füsioloogiline vastus paastumisele, pikaegsele treeningule või ketogeensele (kõrge rasvasisalduse ja madala süsivesikutesisaldusega) dieedile, mille puhul tõuseb vereringes olevate ketokehade hulk keskmiselt kuni mõõdukalt normist kõrgemale (Laffel, 1999). Mida rohkem on veres ketokehi,

seada enam väheneb vajadus glükoneogeneesiks, sest aju on suuteline kasutama ketokehi energiaallikana (Kerndt *et al.*,1982).

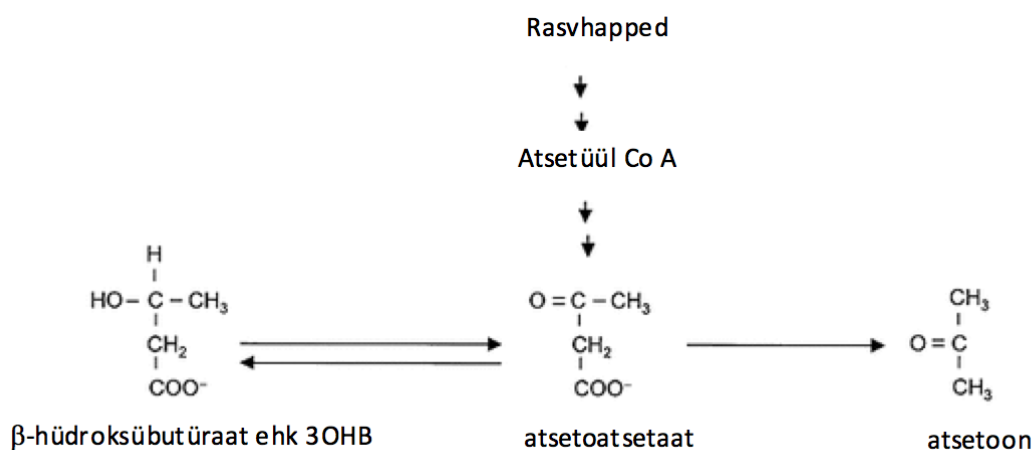
Ketokehadeks nimetatakse kolme erinevat molekuli:

- atsetoatsetaat (AcAc), mis koguneb rasvhapete ainevahetuse ajal, kui süsivesikud on ammendumas.
- 3-hüdroksübutüraat (3OHB), mis moodustub siis, kui AcAc hulk hakkab mitokondris vähenema.
- Atsetoon, mis tekib AcAc spontaanse dekarboksüülumise järel.

(Laffel, 1999)

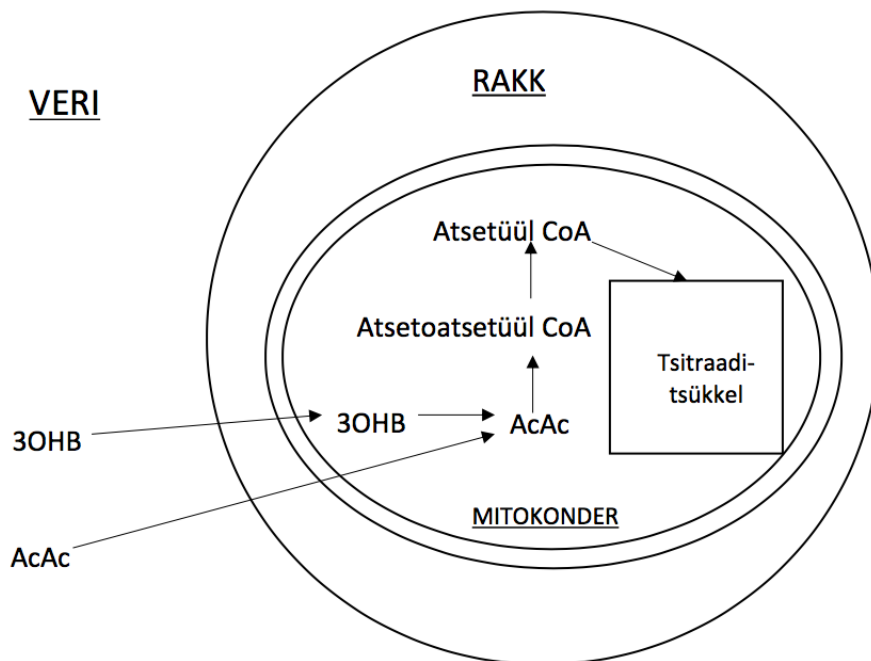
Ketoos võib olla ka patoloogiline protsess. Seda võib esineda endokriinhaiguste korral, näiteks *diabetes mellitus* ning kortisooli või kasvuhormooni puudulikkuse tõttu. Ühtlasi võib patoloogilise ketoosi esile kutsuda etanooli või salitsülaadi mürgitus või kaasasündinud ainevahetusehäire. Enamasti esineb siiski diabeetilist ning toksilist ketoatsidoosi, eriti kui tegemist on alkoholist võõrutamisega (alkohoolne ketoatsidoos) (Laffel, 1999).

Maksa mobiliseeritud rasvhapetest sünteesitakse atsetüül CoA. Sellest moodustavad maksarakud atsetoatsetaadi, millest on omakorda võimalik sünteesida 3-hüdroksübutüraati ning atsetooni (joonis 2). AcAc ja 3OHB on kaks peamist ketokeha, atsetoon on nendest kõige energiavaesem. Atsetoon põhjustab ketoatsidoosiga inimestel väga iseloomulikku lõhna hingeõhus (Laffel, 1999).



Joonis 2. Peamiste ketokehade molekulaarsed struktuurid (Laffel, 1999)

Ketokehad liiguvad maksast sihtorganite mitokondritesse. Seal lagundatakse 3OHB atsetoatsetaadiks, millest sünteesitakse atsetüül CoA. Seda saab edasi kasutada tsitraaditsükli ehk Krebse tsükli, kus atsetüül CoA oksüdatsiooni käigus tekib adenosiintrifosfaat (ATP), mida rakud saavad kasutada energiaallikana (joonis 3).



Joonis 3. Ketokehade sisenemine verest mitokondrisse ning lülitumine tsitraaditsükklisse (Laffel, 1999)

2.3. Autofaagia

Autofaagia (kreeka keelest “auto” ise, “phagy” sööma) viitab raku tasandil igasugusele degradatiivsele metabolismirajale, mille korral tuuakse tsütoplasmaatilised jäänused lüsoosoomi. See on protsess, kus rakk „seedib“ ise oma komponente. Selline süsteem tagab rakule vajalikud toitained eluliste funktsioonide täitmiseks nälgimise ajal ning aitab eemaldada üleliigsed või kahjustunud organellid, valesti kokku pakitud valgud ning rakku sissetungivad mikroorganismid (Levine & Kroemer, 2008).

Autofaagia aktiveerub adaptiivse kataboolse protsessina vastuseks erinevatele metaboolse stressi vormidele: toitainete puudus, kasvufaktori ammendumine, hüpoksia. See on adaptiivne muutus nälgimisele. Sellise mahuka lagundamise käigus tekivad vabad amino- ning rasvhapped, mida saab taaskasutada rakusiseselt või transporditakse organismi muudesse kudedesse (Levine & Kroemer, 2008).

Autofaagia käigus eraldub osa tsütoplasmast raku sees kahekordse membraaniga ümbritsetud vesiikuliks ehk autofagosoomiks. Ühendudes lüsoosoomiga vabaneb sisemise vesiikuli sisu ehk tsütoplasmaatilised jäänused lüsoosoomi, kus need lagundatakse. Autofaagia käigus tekkinud uued nn ehitusplokid vabastatakse tagasi tsütosooli, kus neid saab uuesti kasutada anaboolsete või kataboolsete reaktsioonide jaoks (Mizushima & Klionsky, 2007).

On olemas kolme tüüpi autofaagia vorme:

- Tšaperonide poolt vahendatud autofaagia (*chaperone-mediated autophagy* CMA)
- Mikroautofaagia
- Makroautofaagia

Kui kasutatakse sõna “autofaagia”, siis enamasti mõeldakse selle all makroautofaagiat, kui pole muid täpsustusi tehtud (Mizushima, 2007).

Nii mikro- kui ka makroautofaagia korral on võimalik “neelata” suuremaid struktuure kas siis selektiivse ning mitteselektiivse mehhanismi kaudu, seevastu CMA puhul “neelatakse” vaid lahustuvaid valke, seega toimub see selektiivselt. Võime lagundada suuremahulisi jäänuseid on autofaagia funktsiooni mõttes väga olulisel kohal, kuid siiski kaasneb sellega ka teatud risk. Reguleerimata tsütoplasma degradatsioon võib osutada ohtlikuks. Samas on autofaagia tähtis selleks, et säilitada normaalne tsellulaarne homöostaas (Mizushima *et al.*, 2008).

2.4. Muutus insuliintundlikkuses

Insuliin on pankrease Langerhansi saarekeste β -rakkudes sünteesitud peptiidhormoon. Selle funktsiooniks on säilitada normaalne glükoosi tase veres reguleerides niimoodi süsivesikute, lipiidide ja valgu ainevahetust ning aidates kaasa rakkude jagunemisele ja kasvule läbi oma mitogeensete efektide (Wilcox, 2005).

Insuliini süntees algab preproinsuliinina, mis muudetakse proinsuliiniks. Proinsuliinist saab seejärel insuliin ja C-peptiid ning need varutakse raku sees sekretoorsetesse graanulitesse selleks, et vajadusel oleks need võimalik kohe vabastada. Insuliini sekretsioon on dünaamiline protsess, mida reguleerivad keerulised mehhanismid. Seda mõjutavad toitainete kättesaadavus ning hormonaalsed ja neuraalsed faktorid (Fu *et al.*, 2013).

Rakkudel on insuliini jaoks spetsiaalsed retseptorid, tänu millele on võimalik omastada glükoosi. Retseptoreid võib raku pinnal olla palju või vähe. Kui retseptoreid on vähe, siis on rakk insuliinile tundetu ehk insuliiniresistentne ning ei võta insuliini vastu nii nagu peab. Rakud võivad insuliinresistentsed olla ka retseptorite häire tõttu, mil need ei seo millegipärast insuliini (Wilcox, 2005).

Kui glükoos ei pääse rakkudesse, jääb ta vereringesse. Insuliiniresistentsus põhjustab maksas glükoosi produktsiooni tõusu ning veresuhkru tase suureneb. See annab pankreasele signaali saata insuliini veel rohkem juurde, tekib hüperinsulineemia. Suureneva insuliini produktsiooni tõttu võib tekkida kõhunäärme β -rakkude kurnatus ning insuliini sekretsioon langeb. Pikas perspektiivis võib see olla diabeedi põhjustajaks. Insuliinitundlikkus on

insuliiniresistentsuse vastandiks. Mida vähem on veres glükoosi, seda vähem on vaja insuliini veresuhkru regulatsiooniks. Paastumise ajal langeb veres glükoosi hulk märgatavalt. Sellega kaasneb insuliini sekretsiooni langus. Seeläbi paraneb ka insuliintundlikkus – rakud ei vaja enam nii palju insuliini glükoosi omandamiseks (Freeman & Pennings, 2019)

2.5. Oksüdatiivne stress ja põletikulised protsessid

Johnson ja kolleegid uurisid 2007. aastal intervallpaastumise mõju ülekaalulistel kerge astmaga täiskasvanutel. Uuringus osales 10 inimest, kelle KMI oli üle 30 ning nad paastusid kaheksa nädalat ADF meetodiga, mis on vaheldumisi üle päeva ad libitum toitumine ning paastumine, mil tarbitakse vaid 20% päevasest kaloraažist. Uuringus selgus, et osalejatel oli märgata oksüdatiivse stressi ja põletikumarkerite vähenemist (Johnson et al., 2007)

Oksüdatiivse stressi all mõeldakse tasakaaluhäiret hapniku vabade radikaalide ning kaitsvate antioksidantide produktsioonis. Vabad radikaalid on mitmete biokeemiliste protsesside paratamatud kõrvalproduktid. Need võivad veel tekkida vastusena elektromagnetkiirgusele ja mõnede muudele mõjutustele. Kui antioksidantsed kaitsemehhanismid ei ole piisavalt tugevad, siis vabad radikaalid võivad põhjustada erinevates kudedes kahjustusi (Betteridge, 2000).

Põletikulised protsessid võivad organismile tuua kasu, aga ka kahju. See on keha immuunsüsteemi vastuseks mingile ärritajale, mis võib olla nt bakter või viirus. Kui tekib haav, siis see läheb punaseks, kuumaks ning tekib turse – see on immuunsüsteemi viis võidelda kehavõõraste ärritajate vastu. Põletikulised protsessid võivad põhjustada ka kroonilisi probleeme. Autoimmuunsuse korral võib immuunsüsteem eksida ning hakata ründama oma keha rakke pidades neid patogeenideks. Sellised haigused on näiteks psoriaas, reumatoidartriit ja põletikulised seedekulgla häired.

Paastumisel on mõju vananemisele ja haiguste ennetamisele läbi IGF-1, IGF1BP1 (IGF-1 inhibiitor valk), glükoosi ja insuliini tasemete muutuste. Paastumisega kaasneb insuliini ja glükoosi hulga vähenemine, samuti ka kiire IGF-1 taseme langus. Insuliini ja IGF-1 seostatakse kiirenenud vananemise ning vähkkasvajatega (Fontana *et al.*, 2010).

3. INTERVALLPAASTUMISE MÕJU TERVISELE

Uuringuid IF mõju kohta on tehtud palju, nii katseloomade kui ka inimestega. Eelkõige püütakse näidata IF tervisekasusid, kas siis võrrelduna pikema paastumisega või võrreldes igapäevase kaloraaži piiramisega just liigse kehakaalu alandamise eesmärgil. Uurijad on välja toonud ka iseseisvaid (st metaboolse sündroomi indikaatoritest erinevaid) tervisekasusid. Järgnevas peatükis käsitletakse IF mõjusid erinevatele tervise näitajatele.

3.1. Diabeet ning ülekaal

Diabetes mellitus on krooniline haigus, mida põhjustab pärilik ja/või omandatud insuliini produktsiooni defitsiit kõhunäärmes või sünteetitud insuliini toime ebaefektiivsus. Selle tagajärjeks on kõrgenenud glükoosi kontsentratsioon veres, mis omakorda kahjustab teisi organismi süsteeme, eriti veresooni ning närve (WHO Diabetes mellitus).

Perioodiline paastumine võib mõjutada mitmeid metaboolse sündroomi sümptomeid. Metaboolse sündroomi all mõeldakse mitmete faktorite hulka, mille esinemine koos on ohtlikum kui üksikult. Riskifaktoriteks peetakse hüpertensiooni, düslipideemiat (kõrge triglütseriidide tase, madal HDL kolesterooli tase), kõrget veresuhkru taset ning vistseraalset rasvumist. Intervallpaastumine parandab insuliinitundlikkust ja glükoosi ainevahetust, stimuleerib lipolüüsi, vähendab vererõhku ning keha rasva osakaalu (Klempel *et al.*, 2013; Varady *et al.*, 2009)

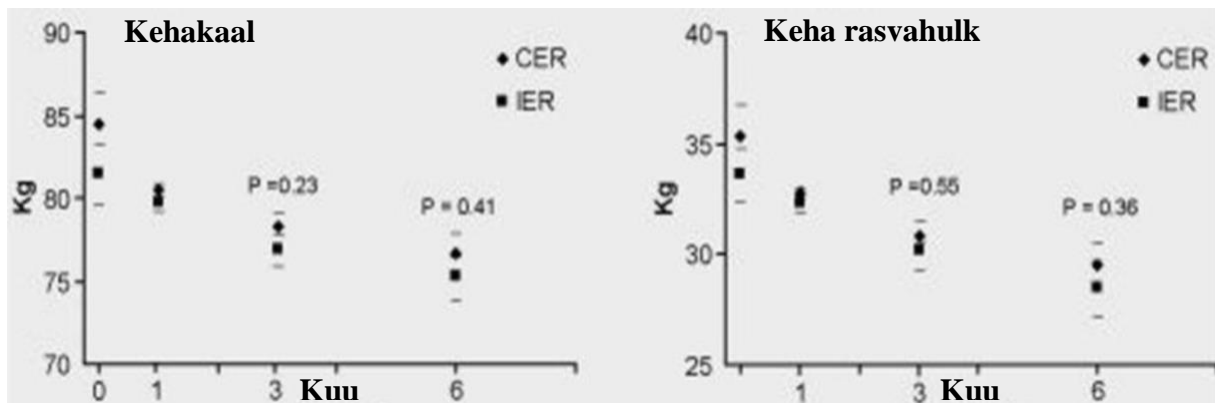
Metaboolse sündroomi vastast mõju intervallpaastumise korral näitas Halbergi ning kolleegide uuring 2005. aastal. Osalejateks olid noored terved mehed kehamassiindeksiga $25,7 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$, ning nad kasutasid vahelduvat paastumist 15 päeva järjest. Paastuti üle päeva, paastumise periood algas 22.00 ning lõppes järgmisel päeval kell 18.00. Paastumise ajal tohtisid osalejad juua vett. Uuringu jooksul pidid osalejad jätkama oma tavapärase treeninguga ning toitumise päevadel sööma piisavalt, et säilitada kehakaalu. Glükoosi omastamine paranes märgatavalt, mis tähendab, et insuliinitundlikkus paranes. Samuti tõusid ka ketokehade ja adiponektiini tasemed. Adiponektiin on hormoon, millel on insuliinitundlikkust parandavad, põletikuvastased ja kardioprotektiivsed toimed. Uuringu lõppedes ei esinenud muutusi uuritavate kehakaalus (Halberg *et al.*, 2005).

Harvie ja kaasautorite 2011. aasta uuringus võrreldi kaloraaži vähendamist intervallpaastumisel ja pideval energiapiirangul. Eksperiment kestis kokku kuus kuud ning seal osales 107 ülekaalulist või rasvunud naist vanuses 30 – 45 aastat, kelle KMI oli vahemikus 24 - 40 kg/m^2 . Ülekaal osalejatel pidi olema ilmnenu täiskasvanueas, pärast 20. aluaastat ning

kehakaal pidi normaalkaalu ületama vähemalt 10 kg võrra. Ükski osaleja ei suitsetanud, ei pidanud antud hetkel dieeti ning kõigi menstruaaltsüklid olid regulaarsed. Kellelgi ei kaasnud diabeeti, kardiovaskulaarseid haigusi ega vähktõbe. 54% osalejatest oli aga suguvõsas esinenud rinnavähki. Osalejad jaotati kahte gruppi: (1) pideva kaloraazipiiranguga rühm (*continuous energy restriction CER*), kelle toiduga saadav energiahulk on 75% päevasest kogusest ning nad toitusid niimoodi iga päev (2) intervallpaastumise rühm (*intermittent energy restriction IER*), kus kahel päeval nädalas tarbiti vaid 25% päevasest kaloraazist ning ülejäänutel tarbiti energiat sama palju kui kulutati. Uuringus mõõdeti mitmeid erinevaid tervisenäitajaid, sealhulgas ka diabeedi ja ülekaaluga seotud näite. Kehakaalu langus oli mõlemas rühmas suhteliselt võrdne: IER grupi keskmine kehakaal langes 81,5 kg-t 75 kg-le ning CER rühma keskmine kehakaal langes 84,4 kg-lt 78,7 kg-le. Mõlema grupi naistel vähenes oluliselt puusa-, rinna- ja reieümbermõõt ning keha rasvamass ja rasvavaba mass. Rasvamassi arvelt kaotatud kaalu osakaal kogu kaotatud kaalust oli mõlemal rühmal 79%. Ülevaate osalejate kehakaalu ja rasvamassi kaotusest annab joonis 4. Nii IER kui ka CER rühmas esines insuliini taseme langust ning insuliintundlikkuse paranemist, kuid suuremaid muutusi võis siiski märgata IER grupis. Insuliinresistentsust mõõdeti homeostaasi mudelit (*homeostasis model assessment HOMA*) kasutades, kus arvutati insuliini ja glükoosi vaheline suhe. IER rühmas võis täheldada ka kerget adiponektiini tõusu, mida CER grupis ei esinenud (tabel 4) (Harvie *et al.*, 2011).

Tabel 4. Insuliiniga seotud parameetrite muutused kuue kuu jooksul jooksul intervallpaastumise (IER) ja pideva kaloraazipiirangu (CER) korral. P väärtus toodud IER ja CER rühmade vahel (Harvie *et al.*, 2011)

Parameeter		baastase	1 kuu	3 kuud	6 kuud	P väärtus
Insuliin ($\mu\text{U/ml}$)	IER	7,3	6,4	5,6	5,2	0,04
	CER	7,4	6,5	6,3	6,3	
HOMA ($\mu\text{U/mmol/L}$)	IER	1,5	1,4	1,1	1,1	0,04
	CER	1,6	1,3	1,3	1,3	
Glükoos (mmol/L)	IER	4,8	4,8	4,7	4,7	0,034
	CER	4,8	4,7	4,7	4,7	
Adiponektiin ($\mu\text{g/ml}$)	IER	10,6	9,9	10,5	11,7	0,08
	CER	10,8	9,4	10,4	10,9	



Joonis 4. Osalejate kehakaalu ja rasvamassi muutused kuue kuu jooksul intervallpaastumise (IER) ja pideva kaloraažipiirangu (CER) korral (Harvie *et al.*, 2011)

Harvie ning kaasautorite 2013. aastal tehtud uuringus võrreldi samuti intervallpaastumist igapäevase kaloraaži piiranguga, seekord aga detailselt. Osalejad jaotati kolme rühma: (1) IF energia ja süsivesikute piiranguga (*intermittent energy and carbohydrate restriction* IECR); (2) IECR koos *ad libitum* valgu ja rasva osakaaluga: IECR+VR ; (3) igapäevane kaloraaži piirang (*daily energy restriction* DER). Osalejateks olid ülekaalulised naised vanusevahemikus 20–69 aastat, kelle KMI on 24–45 kg/m². IECR ja DER rühmas vähendati osalejate energiatarbimist 25% võrra. IECR grupp pidi paastuma nädalas kahel järjestikulisel päeval: 70% energia piirangut ning 40g süsivesikuid päevas. IECR + VR rühmal oli sarnane dieet, kuid nemad võisid paastumise päevadel tarbida piiramatult liha, kala, muna ning tofut. Uuring kestis kokku neli kuud, kolm kuud kehakaalu langetamiseks ning üks kuu säilitamiseks. Insuliinresistentsus vähenes mõlemas IECR grupis märgatavalt rohkem kui DER isikutel. Nii IECR kui ka IECR+VR rühmas vähenes ka keha rasvahulk oluliselt: IECR $P=0,007$ ning IECR+VR $P=0,019$ (Harvie *et al.*, 2013).

2018. aastal avaldatud Oh ning kolleegide uuringus keskenduti paastumise ning treeningu koosmõjule. Osalejateks oli 45 ülekaalulist või rasvunud täiskasvanut (naisi 26, mehi 19), kellel puudusid kaasuvad haigused, nende vanused jäid vahemikku 32-40 eluaastat. Uuring kestis kaheksa nädalat. Osalejad jaotati nelja gruppi: ADCR ehk vahelduv paastumine (n=13), treening (n=10), ADCR + treening (n=12) ning kontrollgrupp (n=10). ADCR-i korral tarbisid osalejad 25% päevasest kaloraažist (400-500 kcal) üle päeva, vaheldumisi *ad libitum* päevadega. Paastumise päevadel tohtisid osalejad süüa ajavahemikus 12.00-14.00. Treeningut hõlmavad rühmad kasutasid nii jõu- kui ka aeroobset treeningut vähemalt kolmel korral nädalas, iga osaleja pidi tegema treeningutest sissekandeid. Treeningu sessioon oli järgnev: 1) viis minutit soojendust; 2) 40 minutit jõutreeningut; 3) 20 minutit aeroobset treeningut; 4) viis minutit lõdvestust. Jõutreeningut sooritati jõumasinate, kangide ja hantlidega. Treeningute

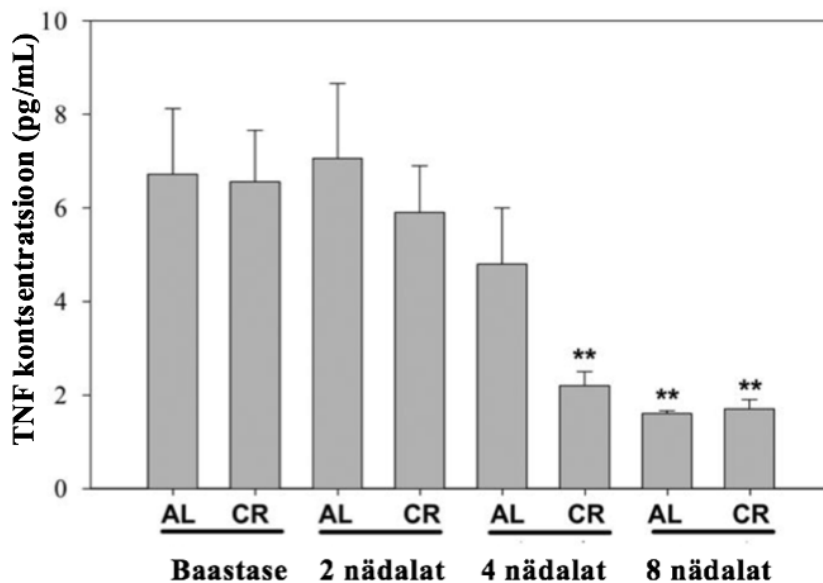
intensiivsus sõltus iga osaleja võimekusest. ADCR + treeningu rühmas tegid osalejad oma treeninguid *ad libitum* päevadel. Kõige märgatavamad muutused esinesid paastumise ja treeningu kombineeritud rühmas, kus muutus kehakaal, kehakoostis (*body composition*), vähenes insuliiniresistentsus ja triglütseriidide hulk veres ning suurenes HDL kolesterooli hulk. ADCR + treeningu rühm kaotas kaheksa nädalaga kesmiselt $3,2 \pm 2,4$ kg, KMI langes $1,3 \pm 1,0$ kg/m². ADCR rühm kaotas $2,4 \pm 3,1$ kg ning KMI langes $0,9 \pm 1,3$ kg/m². Rasvamass ADCR + treeningu rühmas vähenes $2,7 \pm 2,0$ kg. Pärast kaheksanädalast uuringut esines märgatavaid langusi insuliini ja glükoosi tasemes. ADCR + treeningu rühmas vähenes insuliin $2,9 \pm 4,1$ µIU/ml, glükoos $10,9 \pm 16,9$ mg/dl, HOMA ehk insuliiniresistentsus vähenes $0,9 \pm 1,3$; HDL-kolesterooli tase tõusis $5,3 \pm 8,1$ mg/dl (Oh *et al.*, 2018).

3.2. Põletikulised protsessid

24-tunnise paastumisega kaasneb neljakordne tõus IGFBP1 ehk IGF-1 inhibiitor valgu tasemes. Seda põhjustab peamiselt vähene valgu osakaal, täpsemalt asendamatute aminohapete puudus ning kindlasti ka üldine kaloraazi piirang, sest insuliini hulga vähenemine soodustab ka IGF-1 vähenemist (Thissen *et al.*, 1994a).

Paastumisel võib olla potentsiaalne mõju nii vähkkasvajate ennetusele kui ka ravile. Kuigi pole olemas andmeid inimuuringutest, kas intervallpaastumine mõjutab ennetavalt vähktõvele, võib arvata, et selle efekt, vähendades IGF-1, insuliini ja glükoosi tasemeid ning suurendades IGFBP1 ning ketokehade taset, võib luua organismis kaitsva keskkonna, mis vähendab DNA kahjustumist ning kantserogeneesi. Samas tekib ebasoodne keskkond kasvaja ning prekantseroosetele rakkudele (Longo & Mattson, 2014).

Johnson ja kolleegid uurisid intervallpaastumise mõju ülekaalulistel kerge astmaga täiskasvanutel. Uuringus osales 10 inimest, kelle KMI oli üle 30 ning nad paastusid kaheksa nädalat ADF meetodiga, mis on vaheldumisi üle päeva *ad libitum* toitumine ning paastumine, mil tarbitakse vaid 20% päevasest kaloraazist. Mõõdeti astma näitajaid ning võeti vereproove üldise tervise, oksüdatiivse stressi ja põletikuliste protsesside jälgimiseks. Esimese kahe nädalaga ei olnud suuri muutusi tuumornekroosifaktori (TNFα) hulgas, mis on üheks põletikuliste protsesside mediaatoriks. Neljandal nädalal oli siiski märgata TNFα taseme suurt langust paastumise päevadel ning kaheksandal nädalal olid muutused ilmsed ka *ad libitum* päevadel (Joonis 5) (Johnson *et al.*, 2007).



Joonis 5. Põletikuliste protsesside mediaatori tuumornekroosifaktori (TNF) langus astmaga inimestel vastusena ADL paastumisele, ad libitum (AL) päevadel ning paastumise (calorie restriction CR) päevadel kaheksa nädala jooksul. **P<0,01 (Johnson *et al.*, 2007)

Intervallpaastumine soodustab insuliintundlikkust lihastes ning maksarakkudes ning vähendab IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) tootmist. IGF-1 on hormoon, mis vahendab organismis kasvuhormooni (GH) toimet. Oksüdatiivse stressi ning põletikuliste protsesside tase langeb kogu kehas vastusena intervallpaastumisele. IF muudab aju neurokeemilisi protsesse ja neuraalse aktiivsuse taset parandades aju funktsiooni ja perifeerset ainevahetust (Longo & Mattson, 2014).

3.3. Kardiovaskulaarsüsteemi haigused

Kardiovaskulaarsete haiguste korral on tegemist südame ja veresoonte häiretega, kuhu alla kuulub koronaararterite ehk pärgarterite haigus, aju vereringe haigused, reumaatiline südamehaigus ning muud häired. Metaboolne sündroom on suureks riskifaktoriks selliste haiguste kujunemisele (WHO Cardiovascular diseases).

Varady koos kolleegidega uuris 2015. aastal IF mõju kardiovaskulaarsele tervisele. Haiguste riski seostatakse liigse kehakaalu ning vere kõrge vabade rasvhapete kontsentratsiooniga. Uuriti, kuidas üle päeva paastumine (25% päevasest kaloraažist) kombineerituna kõrge rasva (KR) või madala rasva (MR) sisaldusega, mõjutab vabade rasvhapete hulka veres ning muid kardiovaskulaarse tervisega seotud näitajaid. Pärast

kaheksanädalast ADF perioodi ei erinenud gruppide näitajad omavahel, võrreldes algtasemega langes mõlemas rühmas kehakaal, KMI, keha rasva osakaal ning vöökoha ümbermõõt oluliselt. Üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ning triglütseriidide tase langes samuti mõlemas rühmas, kuid HDL-kolesterooli tase ei muutunud. ADF-MR rühmas vähenes kõikide mõõdetud vabade rasvhapete tasemed, kuid ADF-KR rühmas oli muutusi näha vaid teatud rasvhapete osas (Varady *et al.*, 2015).

Eelpool käsitletud Harvie ja kolleegide 2011. aasta uuringus mõõdeti kardiovaskulaarsete haiguste riskifaktoreid. Nii intervallpaastumise kui ka igapäevase energiapiirangu rühmas olid tulemused sarnased. Triglütseriidide, LDL kolesterooli ning süstoolse ja diastoolse vererõhu väärtused langesid mõlemas grupis vähesel määral. Kummaski rühmas ei olnud muutusi HDL kolesterooli tasemes (tabel 5) (Harvie *et al.*, 2011).

Tabel 5. Kardiovaskulaarsete haigustega seotud parameetrite muutused kuue kuu jooksul intervallpaastumisel ning igapäevasel energiapiirangul. P väärtus toodud IER ja CER rühmade vahel (Harvie *et al.* järgi, 2011)

Parameeter		Baastase	1 kuu	3 kuud	6 kuud	P väärtus
Kolesterool (mmol/L)	IER	5,1	4,6	4,8	4,8	0,62
	CER	5,2	4,8	4,8	4,7	
Triglütseriidid (mmol/L)	IER	1,2	1,0	1,2	1,0	0,60
	CER	1,3	1,1	1,0	1,0	
HDL kolesterool (mmol/L)	IER	1,5	1,3	1,4	1,5	0,34
	CER	1,6	1,4	1,5	1,5	
LDL kolesterool (mmol/L)	IER	3,1	2,8	2,9	2,8	0,93
	CER	3,1	2,8	2,8	2,8	
Süstoolne vererõhk (mmHg)	IER	115,2	111,6	110,2	111,5	0,99
	CER	116,8	110,0	110,9	109,3	
Diastoolne vererõhk (mmHg)	IER	76,7	72,6	72,2	72,4	0,84
	CER	75,4	71,1	70,5	69,7	

HDL - *high density lipoprotein* ehk kõrge tihedusega lipoproteiin; LDL - *low density lipoprotein* ehk madala tihedusega lipoproteiin

3.4. Närvisüsteem

Vananedes suureneb risk aju degeneratiivsetele haigustele, mis tähendab, et aju kude hakkab kaduma. Kui see on juba toimumas, ei ole meditsiiniliselt enam midagi võimalik ette võtta. Siiski saab seda ennetada. Mõned inimesed elavad enam kui kaheksakümne aastaseks ilma neurodegeneratiivsete haigusteta. Võib järeldada, et aju vananemisega ei kaasne alati degeneratiivseid muutuseid (Hung *et al.*, 2010)

Toidupuudus või intensiivne kaloraaži piirang põhjustab imetajatel enamus organite suuruse vähenemist, välja arvatud ajul. Evolutsiooniliselt näitab see kõrge taseme kognitsiooni säilitamisele olukordades, kus toit pole kättesaadav ning selle leidmine on peamine eesmärk. Kõikide imetajate ühiseks jooneks on suurenenud aktiivsus näljatunde korral ning rahulikkus täis kõhu korral (Longo & Mattson, 2014). Samas kaasneb töö autori meelest pikaajalise nälgimisega ka energia kokkuhoid ja spontaanse liikumise vähenemine.

Peaajus on neli piirkonda, mis on eriti adaptiivsed IF-ga kaasnevatele muutustele:

- Hipokampus, mille ülesandeks on reguleerida kognitiivseid protsesse
- Striaatum, mis tagab liigutusliku kontrolli
- Hüpotalamus, mis kontrollib toidu tarbimist ning kehatemperatuuri
- Ajutüvi, mis kontrollib kardiovaskulaar- ja seedesüsteemi (Longo & Mattson, 2014)

Alzheimeri tõbi on progressiivne neurodegeneratiivne häire, see on dementsuse kõige sagedasem põhjus eakatel inimestel. Vananemine on keeruline protsess, mille puhul esineb mitokondriaalseid ja makromolekulaarseid kahjustusi. Vananemine toimub siis kui kahjustused ületavad pidevaid parandamise mehhanisme (Zhu *et al.*, 2013)

Alzheimeri tõve iseloomustab mälu ja kognitsiooni vähenemine. Seda põhjustavad valesti kokku pakitud valgud (beeta-amüloidne ja tau valk), mitokondriaalne düsfunktsioon, endoplasmaatilise retiikulumi stress. Need viitavad sellele, et vigane autofaagia võib olla Alzheimeri tõve patoloogia põhjuseks (Correia *et al.*, 2015). Autofaagia käivitub vastusena toidupuudusele, seega võib intervallpaastumine kaasa aidata selle haiguse ennetamisele, vähendades valesti kokku pakitud valkude hulka neuronites.

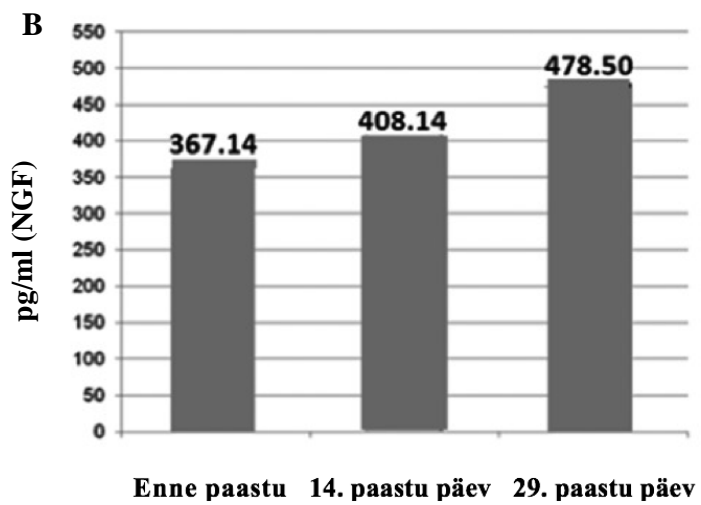
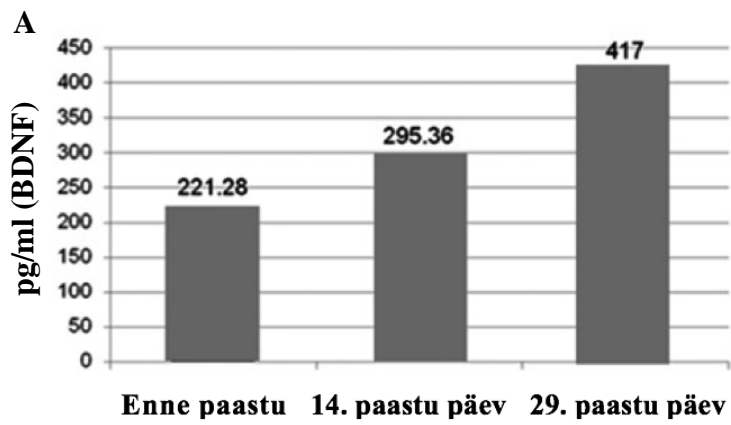
Kehaline aktiivsus ning intervallpaastumine soodustavad neuraalsete võrgustike aktiivsust ning ka mõõdukat energeetilist stressi organismis. See stimuleerib BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) produktsiooni, mis on neurotroofne faktor peaajus. BDNF aitab kaasa neuronite kasvamisele, parandab sünaptilist plastilisust ning suurendab nende vastupanu haigustele ja vigastustele. Mõned BDNF-i poolt mõjutatavad geenid närvirakkudes vastutavad antioksüdantsete ja DNA-d parandavate ensüümide sünteesil ning mitokondriaalse biogeneesi valkude moodustamisel. Hipokampuses aitab BDNF kaasa neuronite tekkimisele

tüvirakkudest, nende ellujäämisele ja nende liitumisele neuraalsetesse võrgustikesse. BDNF mõjutab peaaegu piirkondi, mis kontrollivad neuroendokriinseid tagasisidesüsteeme (hüpotalamus) ning autonoomset närvisüsteemi (ajutüve kolinergilised neuronid). Läbi nende avaldab BDNF läbi kehalise aktiivsuse ja energiapiirangu positiivset mõju glükoosi ainevahetusele, keha rasvamassi hulgale ning kardiovaskulaarsele tervisele (Rothman *et al.*, 2012).

Paastumise ja intensiivse kehalise aktiivsuse korral toimub muutus ajurakkude energia substraatide kasutamises. Glükoosi asemel hakkab aju kasutama ketokehasid, täpsemalt 3-hüdroksübutüraati (3OHB). Uuringud on näidanud, et 3OHB on võimeline kaitsma neuroneid oksüdatiivse stressi (Marosi *et al.*, 2016) ning eksitotoksilisuse eest, mis on glutamaadi liigse erituse tagajärjel tekkiv üleerutus närvirakus (Sattler & Tymianski, 2001). Neuronid, mille läheduses on rohkem 3OHB-d, on võimelised rohkem hapniku tarbima ning adenosiintrifosfaati (ATP) tootma. Selle ketokeha metabolism suurendab mitokondriaalset hingamist, mis toob neuronites kaasa muudatusi BDNF ekspressioonis (Marosi *et al.*, 2016).

Nii ajus kui ka perifeersetes kudedes parandab BDNF insuliinitundlikkust ning parasümpaatilist aktiivsust. BDNF reguleerib ka energia tasakaalu kontrollides toitumise ja kehalise aktiivsuse mustreid, ühtlasi mõjutab BDNF ka kognitsiooni ja meeleolu. Geneetilised faktorid, inaktiivne elustiil ning krooniline stress vähendavad BDNF funktsiooni, mis võib lõpptulemusena viia metaboolse sündroomini (Marosi & Mattson, 2014).

Bastani viis kolleegidega 2017. aastal läbi uuringu Ramadani paastumise mõjust neuroloogilistele näitajatele. Osalejateks oli 29 tervet inimest, kellest oli 22 naist ning 7 meest, keskmine vanus 38 ± 3 aastat. Vereproove võeti uuringu ajal kolm korda: kaks päeva enne Ramadani paastumise algust ning kuu 14. ja 29. päeval. Mõõdeti BDNF-I ning närvirakkude kasvufaktori (*nerve growth factor* NGF) hulka. NGF on neurotroopiline faktor ajus, millel on oluline osa immuun-, endokriin- ja närvisüsteemi vahelisel koostööl. Ühtlasi mõõdeti ka aju virgatsainete ehk neurotransmitterite, dopamiini ja serotoniini, tasemeid, millel on samamoodi neuroneid kaitsev efekt. Antud eksperimendiks olid uuritavateks vaid naised. BDNF tase oli Ramadani keskel ehk teisel mõõtmiskorral tõusnud alghindamisest 25% võrra. Kolmandal mõõtmiskorral ehk paastumise lõpuks olid tulemused teisest korrast paranenud 29% võrra ning paastumise-eelsete näitude suhtes 47% võrra (joonis 6A). NGF näitades esines sarnaselt olulisi muutusi (joonis 6B) (Bastani *et al.*, 2017).



Joonis 6. BDNF (brain-derived neurotropic factor) (A) ja NGF (nerve growth factor) (B) kontsentratsiooni muutused IF korral Ramadani paastumisel: enne paastumist, 14. ja 29. paastumise päeval. $P < 0,05$ (Bastani *et al.*, 2017)

4. INTERVALLPAASTUMISE NEGATIIVSED MÕJUD

4.1. Hüpoglükeemia diabeedihaigetel

Paastumisega kaasneb veresuhkru taseme oluline langus. See võib põhjustada hüpoglükeemiat, mis on vere glükoosisisalduse langus alla normi. Peamiselt esineb seda diabeetikutel, sümptomiteks võib olla higistamine, värisemine, iiveldus, letargia, pearinglus, kõne- ja/või nähemishäire, teadvuse kadumine (Desimone & Weinstock, 2000). Väga madala veresuhkruga diabeetikud võivad abi saamata langeda isegi hüpoglükeemilisse koomasse. Intervallpaastumine võib küll kasulik olla II tüüpi diabeedi ennetamiseks, kuid juba välja kujunenud diabeediga patsientidele võib see osutada ohtlikuks, sest see kutsus esile hüpoglükeemilist seisundit.

2004. aastal viidi läbi uuring, mis keskendus Ramadani paastumise mõjudele diabeetikutel 13 erinevas Islami riigis. Igas riigis kogusid andmeid valitud spetsialistid, kes tegelevad diabeedi patsientidega. Osalejaid jälgiti kogu aasta ning võrreldi tavalisi ehk mittepaastumise kuid Ramadani ehk paastumise kuuga. Kokku osales 12243 diabeetikut, sellest 1070 (8,7%) inimesel esines I tüüpi diabeeti ning 11173 (91,3%) inimesel II tüüpi diabeeti. Osalejate vanus jäi vahemikku 31-54 eluaastat. Keskmise KMI I tüüpi diabeetikutel oli 24 kg/m² ning II tüüpi diabeetikutel 27,2 kg/m². 42,8% I tüüpi ning 78% II tüüpi diabeetikutest paastusid Ramadani ajal vähemalt 15 päeva. Islam ei kohusta haigeid inimesi paastuma, kuid suhkruhaiged siiski üritavad seda järgida. Kui tervislik seisund läheb liiga halvaks, soovivad arstid neil paastumise lõpetada. Tõsiste hüpoglükeemiliste episoodide hulk võrreldes ülejäänud kuudega tõusis Ramadani ajal märgatavalt. Uuringus selgus, et diabeetikutel tõuseb Ramadani paastumise ajal hüpoglükeemia risk 7,5 kordselt. Eriti tõusis oht neil patsientidel, kes olid muutnud oma ravimi annust või kehalist aktiivsust (Salti *et al.*, 2004).

4.2. Menstruaaltsükli häired

Paastumisel käivituvad organismi ellujäämismehanismid. Sellises seisundis on keha peamine eesmärk energia tootmine. Tahaplaanile jäävad organismi jaoks teisejärgulised protsessid näiteks soo jätkamine. Kui mõelda evolutsioonile, siis suurem tõenäosus edukalt järglasi saada on hästi toidetud organismidel, alatoidetud seisundis on rasedus ning sünnitamine ohtlik nii vanemale kui ka järglasele.

Naiste menstruaaltsükli kontrollib hüpotalamus ning endokriinsüsteem. Hüpotalamus peatab tsükli kui toitumine on puudulik või kui esineb kokkupuude mõningate toksiliste ainetega. Mitte ainult inimese, vaid kõikide imetajate endokriinsüsteem reageerib üpris kiiresti toidupuudusele, et soo jätkamine peatada (Wynn & Wynn, 1993).

Intervallpaastumise puhul võib esineda pigem viljatuse ja viljakuse vahepealset seisundit. Toitumine on küll piiratud, kuid siiski mitte ebapiisav. Hormoonide tasemed on mõõdukalt vähenenud. Menstruatsioon ei jää ära, kuid tsüklid võivad olla pikemad ning ebaregulaarsed, luteaalfaas (periood ovulatsioonist menstruatsioonini) võib olla lühem ning valmivad vigased munarakud (Wynn & Wynn, 1993).

Harvie ja kaasautorite 2011. aasta uuring noorte ülekaaluliste naistega näitas, et naistel, kes järgisid intervallpaastumist kuus kuud järjest, kestis menstruaaltsükkel märgatavalt kauem kui naistel, kes kasutasid igapäevast energiapiirangut (29,7 [\pm 3,8] vs. 27,4 [\pm 2,7] päeva) (Harvie *et al.*, 2011)

4.3. Sportliku sooritusvõime langus

Kehalisel aktiivsusel suureneb teatavasti organismi energiavajadus, lihased vajavad liikumiseks rohkem energiat. Suurenenud energiavajadust aitab reguleerida kiiresti imenduv glükoos. Tänu selle lihtsale struktuurile toimub glükoosi lagundamine energiaks kiiresti. Kui veres on glükoosi vähe, sünteesitakse seda maksa glükogeeni arvelt. Mõõdukas kuni intensiivne vastupidavustreening ning ka jõutreening sõltuvad oluliselt glükoosist kui peamistest energiaallikast, tähtsal kohal on ka glükogeenivarud (Murray & Rosenbloom, 2018)

Intervallpaastumise puhul ammenduvad glükogeenivarud ning energiat toodetakse peamiselt rasvkoe arvelt. Treeningul suurenenud energiavajaduse korral peaks seega glükoneogenees intensiivistuma. See aga ei ole nii lihtne protsess kui glükolüüs.

Zerguini ja kaasautorid uurisid Ramadani paastumise mõju kahe Alžeeria professionaalse jalgpallitimi meeskondadel. Uuring kestis kuu aega ja osalejateks oli 55 meest. Testiti erinevaid spordispetsiifilisi oskusi: plahvatuslik alajäsemete jõud vertikaalsel hüppel, väledust (*4-line* testiga), triblamist, kiirust, kiirendust, vastupidavust ning taastumist. Sportlasi testiti kaks nädalat enne Ramadani algust, viimasel Ramadani nädalal ning kaks nädalat pärast paastumise lõpetamist. Sellel ajal kestis päev päikesetõusust loojanguni ~11h, mille ajal oli ette nähtud paastumine. Osalejaid küsitleti paastumise perioodil igapäevaselt enesetundega seoses. Ramadani paastumise neljandal nädalal oli märgata sooritusvõime langust mitmete testide

puhul: jooksu kiirus, kiiruse peale triblamine, väledus, vastupidavus ning taastumine. Ülevaate testide tulemustest annab tabel 8 (Zerguini *et al.*, 2007).

Tabel 8. Spordispetsiifiliste testide tulemused jalgpalluritel Ramadani tüüpi intervallpaastumisel (Zerguini *et al.*, 2007)

	Enne Ramadani	Pärast Ramadani	2 nädalat pärast Ramadani	P väärtus
Kiirus (m/s)	7,31	6,92	7,02	0,010
Vertikaalne hüpe (cm)	52,3	52,5	50,44	0,069
Triblamine (s)	18,79	20,55	19,26	<0,001
5 m (s)	1,02	0,95	0,9	0,021
10 m (s)	1,76	1,86	1,7	0,033
20 m (s)	3,09	3,12	3,05	0,117
4-line test (s)	14,69	15,69	15,39	0,001
12 min jooks (m)	2839,6	2387,5	2631,7	0,001
Südamelöögisagedus pärast 12 min jooksu (lööki/min)	134,75	165,33	167,75	<0,001

Ligikaudu 70% jalgpalluritest väitis, et paastumise perioodil tundsid nad oma treeningute kvaliteedi langust ning veidi üle 75% tunnistasid, et nende sooritusvõime võistlustel on paastu tõttu langenud. Une kestvus vähenes osalejatel 30 minuti võrra, peaaegu ¾ sportlastest ütlesid, et nende une kvaliteet on samuti langenud, seda seostati öise toitumisperioodiga. Ramadani ajal tunnistasid sportlased ka rohkem peavalu ning pearinglust. Kaks nädalat pärast paastu lõppu tundsid enamus osalejaid, et nende treeningu ja võistluste sooritusvõime on paranenud ja paastueelsete tulemustega peaaegu võrdsed (Zerguini *et al.*, 2007).

KOKKUVÕTE

Maailma Terviseorganisatsiooni määratluse kohaselt on tervis täieliku füüsilise, vaimse ja sotsiaalse heaolu seisund, mitte ainult haiguste puudumine. Toitumine on üks olulisemaid tervise aspekte. Toit annab energiat põhiliste füsioloogiliste funktsioonide ning liikumise jaoks. Tänapäeval tarbivad inimesed toitu vajatud kogustest rohkem, mis võib viia ülekaalu ning rasvumiseni. See on suureks riskifaktoriks mitmetele kroonilistele haigustele, näiteks diabeet, kardiovaskulaarsed või neurodegeneratiivsed haigused.

Toitumise kontrollimiseks on mitmeid dieete. Üks nendest on intervallpaastumine. Selle põhimõtteks on süüa pikkade pausidega, mille käigus organismil tekiks kohanemisprotsessid nälgimisele. Paastumise ja nälgimise peamine erinevus on teadlikkus: paastumine on valitud tegevus ning seda saab igal hetkel lõpetada, kuid nälgimine on sunnitud.

Uuringuid intervallpaastumise kohta on tehtud palju nii inimeste kui ka närilistega. Kõige rohkem on uuritud IF mõju kasutades vahelduvat paastumist. Kui võrrelda intervallpaastumist pideva energia piiranguga, siis on saadud mõlemas rühmas sarnaseid muutusi. Ülekaalus osalejatel vähenes kehakaal, rasvahulk, insuliiniresistentsus, paranesid kardiovaskulaarse tervisega seotud näitajad. Normaalkaalulistel vaatlusalustel keha mass ei vähenenud, aga toimusid positiivsed muutused insuliinitundlikkuses ning adiponektiini ja ketokehade tasemes.

Arvukalt on läbi viidud vaatlusuuringuid Ramadani-aegse paastumise tingimustes. Olulisi muutusi võib märgata aju biokeemilistes protsessides: IF kutsub esile kasulike neurotroopsete faktorite produktsiooni tõusu. Seeläbi muudab IF aju neurokeemilisi protsesse ja parandab neuraalse aktiivsuse taset.

Sportlastele pole intervallpaastumine soovitatav, sest see võib vähendada sportlikku sooritusvõimet. Lihastööl kasutatav energia tuleneb olulisel määral glükoosist ning glükogeenivarudest, paastudes glükogeeni reservid aga ammenduvad.

Intervallpaastumine võib avaldada negatiivset mõju diabeedihaigetele. Väga madal veresuhkru tase põhjustab diabeetikutel hüpoglükeemiat, mis mõnel juhul võib viia hüpoglükeemilise koomani. Intervallpaastumine võib küll olla kasulik II tüüpi diabeedi ennetamiseks, kuid juba välja kujunenud diabeedi puhul on see eluohtlik.

KASUTATUD ALLIKAD

1. 6 Popular Ways to Do Intermittent Fasting. (2017, juuni 4). Salvestatud 13. mai 2019, Healthline website: <https://www.healthline.com/nutrition/6-ways-to-do-intermittent-fasting>
2. Bastani, A., Rajabi, S., & Kianimarkani, F. (2017). The Effects of Fasting During Ramadan on the Concentration of Serotonin, Dopamine, Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor. *Neurology International*, 9(2).
3. Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Stryer, L. (2002). Food Intake and Starvation Induce Metabolic Changes. *Biochemistry. 5th Edition*.
4. Betteridge, D. J. (2000). What is oxidative stress? *Metabolism*, 49(2), 3–8.
5. Correia, S. C., Resende, R., Moreira, P. I., & Pereira, C. M. (2015). Alzheimer's Disease-Related Misfolded Proteins and Dysfunctional Organelles on Autophagy Menu. *DNA and Cell Biology*, 34(4), 261–273.
6. Desimone, M. E., & Weinstock, R. S. (2000). Hypoglycemia. K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, K. Dungan, A. Grossman, ... D. P. Wilson (Toim), *Endotext*.
7. Fontana, L., Partridge, L., & Longo, V. D. (2010). Dietary Restriction, Growth Factors and Aging: from yeast to humans. *Science (New York, N.Y.)*, 328(5976), 321–326.
8. Freeman, A. M., & Pennings, N. (2019). Insulin Resistance. *StatPearls*.
9. Fu, Z., Gilbert, E. R., & Liu, D. (2013). Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Current diabetes reviews*, 9(1), 25–53.
10. Halberg, N., Henriksen, M., Söderhamn, N., Stallknecht, B., Ploug, T., Schjerling, P., & Dela, F. (2005). Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *Journal of Applied Physiology*, 99(6), 2128–2136.
11. Harvie, M. N., Pegington, M., Mattson, M. P., Frystyk, J., Dillon, B., Evans, G., ... Howell, A. (2011). The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomised trial in young overweight women. *International journal of obesity (2005)*, 35(5), 714–727.
12. Harvie, M., Wright, C., Pegington, M., McMullan, D., Mitchell, E., Martin, B., ... Howell, A. (2013). The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *The British journal of Nutrition*, 110(8), 1534–1547.

13. Hung, C.-W., Chen, Y.-C., Hsieh, W.-L., Chiou, S.-H., & Kao, C.-L. (2010). Ageing and neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews*, 9, S36–S46.
14. Johnson, J. B., Summer, W., Cutler, R. G., Martin, B., Hyun, D.-H., Dixit, V. D., ... Mattson, M. P. (2007). Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radical Biology & Medicine*, 42(5), 665–674.
15. Kerndt, P. R., Naughton, J. L., Driscoll, C. E., & Loxterkamp, D. A. (1982). Fasting: The History, Pathophysiology and Complications. *Western Journal of Medicine*, 137(5), 379–399.
16. Klempel, M. C., Kroeger, C. M., & Varady, K. A. (2013). Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 62(1), 137–143.
17. Laffel, L. (1999). Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 15(6), 412–426.
18. Levine, B., & Kroemer, G. (2008). Autophagy in the Pathogenesis of Disease. *Cell*, 132(1), 27–42.
19. Longo, V. D., & Mattson, M. P. (2014). Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell metabolism*, 19(2), 181–192.
20. Manning, B. D. (2013). Adaptation to starvation: translating a matter of life or death. *Cancer Cell*, 23(6), 713–715.
21. Marosi, K., Kim, S. W., Moehl, K., Scheibye-Knudsen, M., Cheng, A., Cutler, R., ... Mattson, M. P. (2016). 3-hydroxybutyrate regulates energy metabolism and induces BDNF expression in cerebral cortical neurons. *Journal of Neurochemistry*, 139(5), 769–781.
22. Marosi, K., & Mattson, M. P. (2014). BDNF Mediates Adaptive Brain and Body Responses to Energetic Challenges. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 25(2), 89–98.
23. Mizushima, N. (2007). Autophagy: process and function. *Genes & Development*, 21(22), 2861–2873.
24. Mizushima, N., & Klionsky, D. J. (2007). Protein Turnover Via Autophagy: Implications for Metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 27(1), 19–40.
25. Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A. M., & Klionsky, D. J. (2008). Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*, 451(7182), 1069–1075.

26. Murray, B., & Rosenbloom, C. (2018). Fundamentals of glycogen metabolism for coaches and athletes. *Nutrition Reviews*, *76*(4), 243–259.
27. Oh, M., Kim, S., An, K.-Y., Min, J., Yang, H. I., Lee, J., ... Jeon, J. Y. (2018). Effects of alternate day calorie restriction and exercise on cardio-metabolic risk factors in overweight and obese adults: an exploratory randomized controlled study. *BMC Public Health*, *18*.
28. Patterson, R. E., Laughlin, G. A., LaCroix, A. Z., Hartman, S. J., Natarajan, L., Senger, C. M., ... Gallo, L. C. (2015). Intermittent fasting and human metabolic health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *115*(8), 1203–1212.
29. Rothman, S. M., Griffioen, K. J., Wan, R., & Mattson, M. P. (2012). Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1264*(1), 49–63.
30. Sainsbury, A., Wood, R. E., Seimon, R. V., Hills, A. P., King, N. A., Gibson, A. A., & Byrne, N. M. (2018). Rationale for novel intermittent dieting strategies to attenuate adaptive responses to energy restriction: Using energy balance to improve weight loss. *Obesity Reviews*, *19*, 47–60.
31. Salti, I., Bénard, E., Detournay, B., Bianchi-Biscay, M., Le Brigand, C., Voinet, C., ... EPIDIAR study group. (2004). A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care*, *27*(10), 2306–2311.
32. Sattler, R., & Tymianski, M. (2001). Molecular mechanisms of glutamate receptor-mediated excitotoxic neuronal cell death. *Molecular Neurobiology*, *24*(1–3), 107–129.
33. Stewart, W. K., & Fleming, L. W. (1973). Features of a successful therapeutic fast of 382 days' duration. *Postgraduate Medical Journal*, *49*(569), 203–209.
34. Zerguini, Y., Kirkendall, D., Junge, A., & Dvorak, J. (2007). Impact of Ramadan on physical performance in professional soccer players. *British Journal of Sports Medicine*, *41*(6), 398–400.
35. Zhu, X.-C., Yu, J.-T., Jiang, T., & Tan, L. (2013). Autophagy Modulation for Alzheimer's Disease Therapy. *Molecular Neurobiology*, *48*(3), 702–714.
36. Tinsley, G. M., & La Bounty, P. M. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition Reviews*, *73*(10), 661–674.
37. Varady, K. A., Bhutani, S., Church, E. C., & Klempel, M. C. (2009). Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and

- cardioprotection in obese adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(5), 1138–1143.
38. Varady, K. A., Dam, V. T., Klempel, M. C., Horne, M., Cruz, R., Kroeger, C. M., & Santosa, S. (2015). Effects of weight loss via high fat vs. low fat alternate day fasting diets on free fatty acid profiles. *Scientific Reports*, 5.
39. WHO (World Health Organization). Cardiovascular diseases (CVDs)
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/, 17.04.2019
40. WHO (World Health Organization). Diabetes mellitus
<https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/en/>, 17.04.2019
41. Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *Clinical Biochemist Reviews*, 26(2), 19–39.
42. Wynn, A., & Wynn, M. (1993). The effects of food shortage on human reproduction. *Nutrition and Health*, 9(1), 43–52.

SUMMARY

Impact of intermittent fasting on health and overweight factors

According to World Health Organization, health is a state of complete physical, mental and social well-being and not only the absence of disease or infirmity. Eating is one of the most important aspects of health. Food gives energy for basic physiological functions and moving. Nowadays, people tend to eat more food than needed, which leads to overweight and obesity. This may be a risk factor for other chronic diseases, such as diabetes, cardiovascular or neurodegenerative diseases.

There are many diets to control overeating. One of them is intermittent fasting. It has many different forms, but its main principle is to eat in a certain time and enter into short-term starvation state during a day or a week. Fasted state triggers body's adaptive mechanisms to survival as an answer to starvation. Difference between fasting and starving is the awareness, fasting can be stopped at any time, but starving is not controllable.

A lot of research has been done on intermittent fasting with humans and also rodents. The most used form of IF in research is alternate day fasting. When comparing intermittent fasting to continuous energy restriction, the results do not differ between these groups. There were decreases in bodyweight, fat mass and insulin resistance for overweight subjects, also enhanced cardiovascular markers. There were no changes in body weight for non-obese subjects, although positive changes occurred in insulin sensitivity, adiponectin and ketone levels.

There are many observational studies on intermittent fasting during Ramadan. Important changes occur in brain's biochemistry, fasting promotes the production of beneficial neurotropic factors. Thus, IF changes brain's neurochemistry and enhances its neural activity.

Intermittent fasting may not be beneficial for athletes, to the contrary, research shows that it decreases sports performance. Athletes depend much on glucose and glycogen, but in a fasted state, these stores are very limited

Intermittent fasting may have negative effects on diabetics. Very low blood glucose levels cause hypoglycemia, which in some cases leads to hypoglycemic coma. Intermittent fasting may be beneficial for preventing the development of diabetes, but when already diagnosed, it can be dangerous.

LIHTLITSENTS

Lihlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, _____ Kristin Lisette Jõgiste _____,
(*autori nimi*)

annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihlitsentsi) minu loodud teose

_____ ”Intervallpaastumise mõju tervise- ja ülekaalu näitajatele” _____
_____ (lõputöö pealkiri)

mille juhendaja on _____ Luule Medijainen _____,
(*juhendaja nimi*)

reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

Kinnitan, et lihlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Kristin Lisette Jõgiste
13.05.2019