DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/healthsci.2020-80090

Aralıklı Oruç ve Bazı Hastalıklar Üzerine Etkileri

Intermittent Fasting and Its Effects on Some Diseases

Seda Nur KÖKTÜRK[a], Hülya YARDIMCI[a]

[a]Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Beslenme ve sağlık, birbirinden ayrılmaz bir bütündür. Ayrıca bireylerin diyete uyumu, diyetin içeriğinden daha fazla önem taşımaktadır. Aralıklı oruç, çeşitli protokollere sahip olan ve temelde komple aralıklı oruç, modifiye edilmiş aralıklı oruç, zaman kısıtlı aralıklı oruç ve Buchinger oruç periyodu olmak üzere 4 başlıkta incelenen bir diyet modelidir. Başlangıçta artan obezite prevalansına yönelik obez bireylerde vücut ağırlığı kaybı stratejisi olarak uygulanan alternatif bir diyet yöntemi olarak ortaya çıkmış olsa da aralıklı orucun, klinik öncesi ve klinik çalışmalarda çeşitli metabolik yollarla glukoz, lipid, protein metabolizmasını etkilemesinin yanı sıra sirkadiyen ritim, oksidatif stres, inflamasyon gibi faktörleri de etkileyerek diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıklarda olumlu etkiler sağladığı ve bunun yanında aralıklı oruç protokolünü uygulayan bireylerin diyete uyumunun, günlük enerji kısıtlaması içeren diyetlere uyumu ile benzer olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede; farklı aralıklı oruç modellerinin çeşitli hastalık durumlarında oynadığı rollerin ele alınması amacıyla güncel literatürün taranarak özetlenmesi amaçlanmıştır. Literatürdeki bilgiler ışığında, sağlıklı beslenme ilkelerinden uzaklaşmadan uygulanan aralıklı orucun, profilaktik veya terapötik olumlu etkilere sahip olabileceği düşünülebilir fakat insanlara yönelik çalışmalar, çoğunlukla fazla kilolu ve obez erişkin bireylerle yürütüldüğü için aralıklı oruç protokollerinin her yaş grubunda uygulanmasının güvenli olup olmadığı tartışmalıdır. Ayrıca literatürde, birçok aralıklı oruç protokolünün yer alması ve oruç protokollerinin standartlaştırılamamış olması önemli bir sorundur. Daha net ve kesin sonuçlar için bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Aralıklı oruç; perhiz; diyet; diyet tedavisi; obezite

ABSTRACT Nutrition and health are inseparable from each other. In addition, compliance with the diet is more important than the content of the diet. Intermittent fasting is a diet model that has various protocols and is mainly examined under four headings: complete intermittent fasting, modified intermittent fasting, time-limited intermittent fasting, and Buchinger fasting period. Although it initially emerged as an alternative diet method applied as a weight loss strategy in obese individuals for increasing obesity prevalence, it affects glucose, lipid and protein metabolism through various metabolic pathways, as well as by affecting factors such as circadian rhythm, oxidative stress, inflammation in preclinical and clinical studies. It has been shown that it provides positive effects in various diseases such as diabetes, cardiovascular diseases, neurological diseases and cancer, and that the compliance of individuals who follow the intermittent fasting protocol is similar to their compliance with diets containing daily energy restriction. In this review; it is aimed to summarize the current literature by reviewing the roles of various intermittent fasting models in health and illness. In the light of the information in the literature, it can be thought that intermittent fasting applied without departing from the principles of healthy eating may have prophylactic or therapeutic positive effects, but it is controversial whether intermittent fasting is safe in all age groups since intervention studies on humans are mostly conducted with overweight and obese adults. More studies are needed on this subject for clearer and more precise results.

Keywords: Intermittent fasting; fasting; diet; diet therapy; obesity

Fiziksel aktivite ve diyet modifikasyonları ile vücut ağırlığı kaybı ve vücut kompozisyonunun iyileştirilmesi, obezite ile ilgili hastalık oluşma riskini azaltmaya yardımcı olabilir.[1] Birçok vücut ağırlığı kaybı programı, günlük enerji kısıtlamasından oluşsa da aralıklı enerji kısıtlaması, alternatif bir yaklaşım olarak görülmektedir.[2] Günlük enerji kısıtlamasının (~%30), insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu gösterilse de iştahın artması, enerji harcamasının azalması ve tekrar vücut ağırlığı kazanımı ile sonuçlanan diyete zayıf uyuma neden olabilmekte, vücut ağırlığı yönetiminde zaman zaman yetersiz kalabilmektedir.[3] Enerji kısıtlamasının alternatif bir yöntemi olarak belirli protokollere sahip olan aralıklı oruç kavramı ortaya çıkmıştır. Bu diyet modelinin önemi, geleneksel diyetlerden çok daha az dikkat gerektirmesidir. Bireyler sadece belirli günlerde/belirli zamanlarda yiyecek alımını izler ve

Correspondence: Seda Nur KÖKTÜRK
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: kokturksedanur@gmail.com

Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Health Sciences.

Received: 24 Nov 2020 ***Received in revised form:*** 26 Dec 2020 ***Accepted:*** 30 Dec 2020 ***Available online:*** 03 Mar 2021

2536-4391 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

bu zamanlarda, genellikle hiçbir şey tüketmez veya sadece küçük bir öğün veya öğünler tüketir, böylece yiyecek ve içecek seçiminde zorlanmazlar ve oruç günlerinde besin tüketmemek dışında herhangi bir kurala uymazlar.[4] Aralıklı oruç, vücut ağırlığı kaybı sağlamanın dışında çeşitli hastalıkları önlemekte veya çeşitli hastalıkların tedavisinde terapötik amaçlı kullanılabilmektedir. Bu derlemenin amacı; aralıklı orucun bazı hastalıklar üzerine etkilerini değerlendirmektir.

ARALIKLI ORUÇ TÜRLERİ

Oruç, kısa vadede, uzun vadede veya aralıklı bir düzende tipik olarak bir süre için yiyecek ve/veya içeceklerin gönüllü olarak tüketiminin azaltılması veya hiç tüketilmemesidir. Gönüllü olarak yiyecek ve içeceklerden uzak durmak, en eski antik çağlardan beri farklı dini disiplinlerdeki bireyler tarafından uygulanmaktadır.[5] Son yıllarda enerji kısıtlaması üzerine yapılan çok sayıdaki deneysel araştırmaların sonucunda, bazı alternatif veya aralıklı oruç yöntemleri oluşturulmuş, klinik araştırmalara ve tıbbi uygulamalara dönüştürülmüştür.[6]

Aralıklı oruç alanındaki önemli bir sorun, farklı aralıklı enerji kısıtlamasını tanımlamak için terminolojinin standartlaştırılmamış olmasıdır. Başlıca incelenen aralıklı oruç türleri; komple aralıklı oruç, modifiye aralıklı oruç, zaman kısıtlı beslenme, Buchinger oruç periyodudur.

a. Komple aralıklı oruç; haftada 1 kez 24 saatlik açlık şeklinde uygulanabilir ancak bazı protokollerde, her hafta birden fazla kez 24 saat veya daha uzun süreden oluşan oruç günlerini içermektedir.[7] Genelde ilk hafta art arda gelmeyen 3 gün oruç günü iken, 2. hafta oruçlu geçirilen gün sayısı 4'tür.[8] Oruçlu olunmayan günler (feast day), isteğe bağlı miktarlarda yiyecek-içecek tüketimini içerir.[9] Sıfır kkal'lik diyet içeren oruç günlerinde, sadece su, enerji içermeyen tatlandırıcılı içecekler ve stok/bulyon içeren çorbalar tüketilmektedir.[10] Komple aralıklı oruç, günlük hayatta uygulanması zor olduğu için bireye az miktarda enerji sağlayacak şekilde modifiye edilmiştir.

b. Modifiye aralıklı oruç; oruç günlerinde günlük enerji gereksiniminin %0-25'inin alınmasına izin vermektedir.[11] En sık kullanılan oruç tipi olan 5:2 aralıklı oruç, 5-40 gün arasında değişen sürelerde uygulanabilir. Bu aralıklı oruç planına göre haftanın 5 günü besin tüketimi serbest iken, 2 günü oruç tutulmaktadır.[12]

c. Zaman kısıtlı aralıklı oruç; "besin alımının her gün 8 saat veya daha kısa bir zaman aralığıyla sınırlı olduğu bir beslenme düzeni" olarak tanımlanmaktadır. Bu tür oruçta, gündüz-gece beslenme terimi önem kazanmaktadır.[13] Zaman kısıtlı orucun, enerji kısıtlamasını desteklemediğini, aslında alışılmış diyet alımını sürdürmenin ve sadece enerji alımının zamanlamasını kısıtlamanın teşvik edilmesi gerektiğini belirtmek önemlidir.[14] En sık uygulanan zaman kısıtlı oruç türü, Ramazan orucu olarak bilinen dini oruçtur.[15] Oruç süresinin uzunluğu, yılın zamanına ve bulunulan lokasyona bağlı olarak 12-22 saat arasında değişir.

d. Buchinger oruç periyodu; Avrupa'da uzun süredir uygulanan tıbbi bir oruç protokolüdür. Bu terapötik yöntemin geliştiricisi olan Buchinger (1878-1966), bu diyeti "Heilfasten" yani "oruç iyileşmesi, oruç tedavisi" olarak tanımlamıştır. Tıbbi, psikososyal ve manevi olmak üzere 3 boyutta tıbbi olarak denetlenen, genelde yatarak tedavi gören bireylerde disiplinli bir oruç rejiminden oluşmaktadır. Buchinger yöntemine göre oruç programı, orta derecede enerji kısıtlaması içeren 2 ön oruç gününden sonra, 7 gün modifiye edilmiş oruç uygulamaktadır. Ön oruç günleri; yaklaşık 1.000 kkal içeren, kafein-alkol, nikotin gibi uyaranları içermeyen vejetaryen diyet ile hafif-orta fiziksel aktivite ve bilişsel-duygusal hazırlık aşamasından oluşmaktadır. Buchinger oruç periyodunun modifiye edilmiş oruç döneminde bireyler sınırsız miktarda su, maksimum 2-3 çay kaşığı bal eklenmiş bitki çayı (siyah veya yeşil çay hariç), 250 mL taze sıkılmış organik meyve suyu ve yaklaşık 250 mL hafif sebze çorbası ile protein katabolizmasının önlenmesi için günlük ortalama 300 kkal enerji tüketmekte ve bireylere günlük 2,5 litre sıvı tüketmesi önerilmektedir. Modifiye edilmiş oruç günlerini, 4 gün süren düşük enerji içeren bireyin katı besinlerle tekrar tanışma süreci takip etmektedir. "Yeniden beslenme" diyeti, bireysel toleransa göre düzenlenir, enerji içeriği kademeli olarak artan lakto-vejetaryen diyettir. Normokalorik sürece geçildiğinde ise bireylere "Akdeniz diyeti" tavsiyelerine

uymaları önerilmektedir. Buchinger'e göre optimal terapötik oruç süresi, her zaman bireyin başlangıç durumu ve oruç sırasındaki değişimi göz önüne alındığında 2-4 haftadır.[6,16]

ARALIKLI ORUÇ VE BAZI HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

OBEZİTE

Obezite, salgın seviyelerine ulaşan metabolik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi; erişkinlerde artan beslenme bozukluğundan daha ciddi bir soruna dönüşen en büyük küresel kronik sağlık sorunu olarak ilan etmiştir. Günlük enerji kısıtlaması, diyet kısıtlama yöntemlerinin en yaygın biçimi olmakla birlikte alternatif bir seçenek olarak diğer yöntemler de ortaya çıkmıştır.[7]

Obez bireylerde 8 haftalık müdahale süresince komple aralıklı orucun; standart enerji kısıtlamasına kıyasla 376 kkal/gün daha fazla enerji açığı oluşturduğu, vücut ağırlığı değişimi, vücut kompozisyonu ve insülin duyarlılığı arasında bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir. Yirmi dört haftalık gözetimsiz takip sürecinde ise vücut ağırlığı geri kazanımının, standart enerji kısıtlaması ve komple aralıklı oruç grubunda farklılık göstermediği ancak, aralıklı oruç grubunda yağ kütlesi ve yağsız kütlede daha olumlu değişiklikler olduğu bildirilmiştir.[10] Obez bireylerin dâhil edildiği çalışmada, 6 aylık vücut ağırlığı kaybı döneminde, standart enerji kısıtlaması ve aralıklı oruç grubu arasında vücut ağırlığı kaybı sonuçlarının benzer olduğu saptanmış, aralıklı oruç grubunda yüksek yoğunluklu lipoprotein [high-density lipoprotein (HDL)] seviyesinde artış olduğunu bildirilmiştir.[17] Bir başka araştırmada; dolaşımdaki leptin seviyelerinin 2 müdahale grubunda da anlamlı olarak azaldığı belirtilmiştir.[18]

Modifiye edilmiş aralıklı orucun 5:2 düzeninde; toplam enerji alımı, bel çevresi, kan basıncı, trigliseridler ve HDL kolesterolde olumlu gelişmeler sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca modifiye edilmiş aralıklı orucun, standart enerji kısıtlaması uygulayanlara kıyasla vücut ağırlığı korunumu döneminde açlık hissinin daha az olduğu belirlenmiştir.[19] Üniversite öğrencileri ile yürütülen bir araştırmada; Ramazan ayı öncesinde, sırasında veya sonrasında vücut kompozisyonu parametrelerinde önemli bir değişiklik saptanmazken, Ramazan orucu boyunca düşük yoğunluklu lipoprotein [low-density lipoprotein (LDL)] seviyesinde azalma gözlemlenmiştir. Metabolik sendrom bileşenlerinden olan açlık kan glukozu; Ramazan ayı öncesine göre Ramazan ayının 3. haftası ve Ramazan ayı sonrasında artmıştır.[20]

DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus, ana bulgusu kronik hiperglisemi olan heterojen metabolik bozukluklar için kullanılan ortak bir terimdir. Nedeni, bozulmuş bir insülin sekresyonu ya da bozulmuş insülin duyarlılığıdır. Fakat genellikle 2 faktör birlikte diyabete sebep olmaktadır.[21]

Obez bireylerden oluşan ve enerji gereksiniminin %70'ini ve %100'ünü içeren 2 komple aralıklı oruç (IF70 ve IF100), günlük enerji kısıtlaması (DR70) ve kontrol grubu olmak üzere 4 grup, 8 hafta boyunca izlenmiş, IF70 grubunda IF100 ve DR70 gruplarına göre vücut ağırlığı, yağ kütlesi, toplam kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve esterlenmemiş yağ asitlerinde daha fazla azalma olduğu bildirilmiştir. IF100 grubu, kontrol grubuna kıyasla daha fazla vücut ağırlığı ve yağ kütlesi kaybederken, açlık insülin seviyesi artmıştır. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp ölçümüne göre insülin duyarlılığı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Sonuç olarak enerji kısıtlaması içeren aralıklı orucun, günlük enerji kısıtlamasına göre daha olumlu etkilerinin olduğu, aralıklı orucun negatif enerji dengesi durumunda metabolik sağlıkta önemli iyileşmeler gösterdiği bildirilmiştir.

Obez bireylerde; modifiye edilmiş aralıklı oruç (5:2) ve günlük enerji kısıtlamasının (1.500 kkal/gün), 6 aylık müdahale sonunda vücut ağırlığı kaybında benzer sonuçlar gösterdiği, açlık insülini ve HOMA-IR değerinin 2 grupta da azaldığı ancak bu azalmanın modifiye aralıklı oruç grubunda daha fazla olduğu bildirilmiştir.[22]

İnsülin direncine sahip fazla kilolu ve obez erişkinlerde, aralıklı oruç ve günlük enerji kısıtlamasının vücut ağırlığı ve glukoregülatör faktörlere etkisinin incelendiği bir çalışmada; aralıklı oruç grubuna dahil edilen bireylere oruç günlerinde günlük enerji gereksiniminin %25'i tek öğünde verilirken, beslenme gün-

lerinde ise %125'i 3 öğünde verilmiştir. Günlük enerji kısıtlaması grubuna dâhil edilen bireyler ise enerji gereksinimlerinin %75'ini 3 öğünde almıştır. Altı aylık süreçte 2 grup arasında vücut ağırlığı kaybı benzer bulunmuştur. Aralıklı oruç grubunun 12. aydaki insülin seviyeleri ve insülin direnci, diğer gruba göre daha fazla azalma göstermiştir. Bu bulgular, vücut ağırlığında benzer azalmalar olmasına rağmen aralıklı orucun, insülin direnci olan katılımcılarda daha olumlu etkiler sağlayabileceğini göstermektedir.[23]

Aralıklı orucun kardiyometabolik olumlu etkilerinin olduğu bilinirken, bu olumlu etkilerin vücut ağırlığı kaybından dolayı meydana gelip gelmediği bilinmemektedir. Vücut ağırlığı kaybı dışlanarak, sirkadiyen ritimler aracılığı ile erken zaman kısıtlı beslenmenin [early time-restricted feeding (eTRF)] prediyabet tanılı erkeklerde metabolik etkilerinin incelenmesinin amaçlandığı bir çalışmaya, 12 erkek dâhil edilmiş, eTRF ve kontrol grubundan oluşan çapraz geçişli bir araştırma yürütmüştür. eTRF döneminde bireylere sabah 06.00 ve öğle 14.00 arasında; kontrol grubuna 06.00-20.00 arasında olmak üzere kahvaltı, öğle ve akşam öğünü olmak üzere 3 izokalorik öğün verilmiştir. Diyetler, günlük enerji gereksiniminin %50'si kadar karbonhidrat, %35'i kadar yağ ve %15'i kadar protein içerecek şekilde formüle edilmiş ve bireylerden saat 22.00'da uyumaları istenmiştir. Beş haftalık müdahale sonunda eTRF uygulanan prediyabetli erkeklerde insülin seviyelerinin, insülin duyarlılığının, β hücre duyarlılığının, kan basıncı ve oksidatif stres seviyelerinin iyileştiği saptanmıştır. Sonuç olarak ilk kez vücut ağırlığı kaybından bağımsız olarak aralıklı orucun, metabolik parametrelerde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir.[24]

Li ve ark., oral hipoglisemik ajan veya insülin tedavisi alan, abdominal obeziteye sahip olan Tip 2 diyabetli 46 bireyde, Buchinger oruç periyodu protokolünün; kontrol grubuna kıyasla etkilerini karşılaştırmayı amaçlamış ve katılımcıları 2 gruba randomize bir şekilde atamıştır.[16] Oruç grubu 1 haftalık Buchinger oruç periyodunun ardından Akdeniz diyeti uygularken, kontrol grubu 4 aylık müdahale süresi boyunca Akdeniz diyeti önerilerine uymuştur. Müdahale sonunda oruç grubunda vücut ağırlığı, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve DSÖ-5 kriterlerine göre iyilik durumu indeksinde iyileşmeler gözlemlenmiştir. Akdeniz diyeti grubunda ise hiçbir parametrede, müdahale başlangıcına göre farklılık gözlemlenmemiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında Buchinger oruç periyodu vücut ağırlığı, beden kitle indeksi (BKİ-kg/m^2), bel çevresi, kan basıncı ve iyilik durumu indeksi daha olumlu sonuçlar vermiştir. Buchinger orucunun, metabolik parametreleri iyileştirdiği gösterilmiş ve daha belirgin etkiler elde etmek için daha uzun dönemde oruç periyodunun tekrarlanması gerektiği belirtilmiştir.[16]

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Artmış vücut ağırlığı, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir ve fazla vücut ağırlığı erken ölümlere neden olabilmektedir. Gözlemsel araştırmalar ve randomize kontrollü çalışmalarda, vücut ağırlığında %5 azalmanın kardiyovasküler hastalık insidansını ve progresyonunu azalttığı gösterilmiştir.[25] Ayrıca kardiyovasküler hastalık riski, yüksek plazma serbest yağ asidi konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Plazmadaki yüksek serbest yağ asidi konsantrasyonları; ateroskleroz, tromboz ve hipertansiyon riskini artırmaktadır.[26] Vücut ağırlık kaybının sağlanmasında, diyetin olumlu etkileri olmasına rağmen diyete uyumun azlığı dikkat çeken bir sorundur. Bu nedenle günlük enerji kısıtlaması yönteminin yanında alternatif diyet yöntemleri önem kazanmıştır.

Sağlıklı ve normal vücut ağırlıklı bireyleri içeren; Ramazan orucundan önceki ve sonraki serum lipid seviyelerinin karşılaştırıldığı 22 çalışmanın dâhil edildiği bir metaanalizde, hem kadınlarda hem de erkeklerde LDL seviyelerinin Ramazan ayı sonrası düştüğü, alt grup analizlerinde, kadınlarda vücut ağırlığında, toplam kolesterol ve trigliserid seviyelerinde bir değişim olmamasına rağmen HDL kolesterol seviyelerinin arttığı bildirilmiştir.[27]

Komple aralıklı orucun, kardiyovasküler hastalık riskini artıran trimetilamin N-oksitin (TMAO) de dâhil olduğu 75 metabolik parametreye etkilerinin incelendiği bir araştırmada; TMAO seviyesinin başlangıçta 27,1 ng ve açlıkta 14,3 ng olduğu bildirilmiştir. Ayrıca açlık döneminde plazma prolin, tirozin, galaktitol ve üre düzeylerinde de akut değişiklikler gözlenmiştir. Meydana gelen akut değişikliklerin, aralıklı oruç ile sağlığın iyileştirilmesini ve kardiyovasküler hastalık riskinin azalmasını sağlayan

kısa vadeli mekanizmalara katkı sağladığı ifade edilmiştir.[28]

BKİ 20,0-29,9 kg/m^2 olan bireylerde, 12 haftalık müdahale sonunda modifiye edilmiş aralıklı oruç grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında; vücut ağırlığı, vücut yağ dokusu, CRP, leptin ve serum trigliserid konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra LDL partikül boyutu, plazma adiponektin seviyeleri artarken, LDL kolesterol, toplam kolesterol, homosistein ve rezistin konsantrasyonları 12 hafta boyunca değişmeden kalmıştır. Sonuç olarak obez olmayan bireylerde, kardiyovasküler hastalık riskine sebep olabilecek parametrelerde, aralıklı oruç grubunda olumlu etkiler gözlemlenmiştir.[29] Yirmi altı obez birey ile yürütülen bir araştırmada; komple aralıklı orucun ve standart enerji kısıtlamasının, HDL kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde azalma sağladığı bildirilirken, trigliserid seviyesinde sadece aralıklı oruç grubunda azalma olduğu bildirilmiştir.[10] Obez kadınların dâhil edildiği düşük yağlı (günlük toplam enerjinin %25'i) ve yüksek yağlı (günlük toplam enerjinin %45'i) modifiye edilmiş aralıklı orucun etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 8 haftalık müdahale sonunda her 2 grupta da vücut ağırlığı, BKİ değeri, toplam yağ kütlesi, toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları azalmıştır. Ayrıca düşük yağlı diyet grubunda plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunda, yüksek yağlı diyet grubuna göre daha büyük düşüşler gözlemlenirken, yüksek yağlı diyet grubunda serbest yağ asidi konsantrasyonları bel çevresi ile pozitif korelasyonlar göstermiştir. Bu sonuçların, aralıklı orucun makro besin ögesi bileşimine bağlı olarak antropometrik ölçümlerde ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olan parametreler üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir.[30]

Hoddy ve ark., oruç günlerinde alınan toplam enerjinin (günlük enerji gereksiniminin %25'i), farklı öğünlerde alınmasının vücut ağırlığı kaybı ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine etkisini incelemiştir.[31] Bu bağlamda 74 obez katılımcı, 8 haftalık müdahale süresince oruç günlerinde; sadece öğle öğününde besin tüketiminin (500 kkal) olduğu ADF-L, sadece akşam yemeğinde besin tüketiminin (500 kkal) olduğu ADF-D ve sabah 06.00-08.00 arasında 100 kkal'lik bir öğün, öğle 12.00-14.00 arasında 300 kkal'lik öğün ve akşam 18.00-20.00 arasında 100 kkal'lik öğün içeren ADF-SM grubuna randomize edilmiştir. Müdahale sonunda tüm gruplarda vücut ağırlığı kaybı, viseral yağ doku kütlesinde azalma, LDL partiküllerinde küçülme gözlenirken; bu değişiklikler 3 grup arasında farklılık göstermemiştir. Bu bulgular, oruç günlerinde öğünün verilme zamanının ve şeklinin, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini önemli ölçüde etkilemediğini göstermiştir.[31]

Yirmi dört sağlıklı bireyde Ramazan orucunun (12 saat); HDL kolesterol, LDL kolesterol, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, plazma fibrinojen, D-dimer ve homosistein seviyeleri üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada; erkeklerde ve kadınlarda Ramazan ayının öncesine kıyasla hem orucun 21. gününde hem de Ramazan ayı sonrasında HDL kolesterol seviyesinin anlamlı olarak arttığı, fibrin yıkım ürünü olan D-dimerin ve homosistein seviyesinin Ramazan ayı öncesine kıyasla 21. günde azaldığı bildirilmiş; aralıklı orucun serum HDL, plazma homosistein düzeylerinde ve pıhtılaşma durumunda olumlu değişiklikler sağladığı düşünülmüştür.[32]

Prehipertansiyon ve hipertansiyon tanısını yeni almış antihipertansif ilaç kullanmayan ortalama BKİ değeri 30,5±5,87 kg/m^2 olan 60 erişkinin dâhil edildiği bir araştırmada, aralıklı oruç öncesinde ve süresince evde, ofiste katılımcıların kan basıncı ölçülmüş ve 24 saatlik idrar örnekleri toplanmıştır. Aralıklı oruçta, ofis kan basıncı değerlerinde ve sürekli kan basıncı ölçüm sistemi ölçümlerinde önemli bir azalma gözlemlenirken, ev ölçümlerinde önemli değişikliklere rastlanmamıştır. Yirmi dört saatlik idrar örneği analizinde ise sodyum atımının azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca güneş doğmadan önce uyanıp-beslenen hastalarda kan basıncı değişkenliği daha yüksek bulunurken, BKİ değeri yüksek olanlarda düşük bulunmuştur.[33]

NÖROLOJİK HASTALIKLAR

Oruç tutmak, nöronları etkileyebilecek birçok metabolik ve transkripsiyonel mekanizmanın koordineli olarak değişikliğini indüklemektedir. Meydana gelen değişiklikler nöron biyoenerjetiğini, nöroplastisiteyi (beynin yapısal veya fizyolojik değişikliklere uğrama yeteneği) ve strese karşı dayanıklılığı optimize eden

sürdürülen hatta artmış bilişsel performansla sonuçlanan bir metabolik durum üretir.[34]

Açlığın 12-36. saatinde meydana gelen ketozis; düşük glukoz konsantrasyonu, tükenmiş karaciğer glikojen deposu ve beyin için büyük bir enerji kaynağı görevi gören ketonların hepatik üretimi ile karakterizedir. Karaciğer ketogenezin birincil bölgesidir, ancak beyin astrositleri de keton üretebilmektedir. Oruç başladıktan birkaç gün sonra ketonlar, beynin tercih edilen yakıt kaynağı hâline gelir ve enerji gereksinimlerinin %70'ini sağlar.[35] Ketonlar, muhtemelen beyinde birim oksijen başına daha verimli bir enerji kaynağı oluşturur ve nöron biyoenerjetiğini ve bilişsel performansı artırır. Ancak ketonlar, nöronlar için bir enerji kaynağından daha fazlasıdır; kanda en fazla bulunan keton olan ß-hidroksibutirat, aynı zamanda önemli sinyal fonksiyonlarında da rol oynar.[36] ß-hidroksibutirat, hipokampal ve kortikal nöronlarda histon deasetilazlar yoluyla beyin türevli nörotrofik faktörün [brain-derived neurotrophic factor (BDNF)] ekspresyonunu baskılayan enzimleri inhibe ederek ve BDNF transkripsiyonunu indükleyerek hayati bir sinyal rolü oynar.[37] BDNF; sinaptik aktiviteye sahip, egzersize ve açlığa yanıt olarak nöronlardan üretilen ve salınan bir proteindir. Sinaptik plastisite ve hücresel stres direncini artırmada rol oynar.[38] ß-hidroksibutirat ve BDNF'ye ek olarak oruç, mitokondrinin ana regülatörü olan peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama koaktivatör 1α [peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1α (PGC-1α)] transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu indükler.[38] PGC-1α, mitokondri biyogenezinin merkezi bir indükleyicisidir ve mitokondri biyokütlesini artırır, bu da nöron biyoenerjetiğini artırır ve sinaptik plastisiteyi sağlar.[39]

Demans hastalarında, serebrovasküler disfonksiyon yaygın olarak görülmektedir. Serebrovasküler disfonksiyon; kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olur, amiloid öncü proteinini etkiler, beta sekretaz ve tau protein fosforilasyonunu artırarak, amiloid plak üretimini tetikleyerek, beyindeki nöroinflamasyona ve oksidatif strese yol açar, nöronal hasara neden olur. Enerji kısıtlaması ve aralıklı oruç, bu durumların oluşmaması yönünde olumlu etkiler gösterebilmektedir.[40]

Beyin gelişimi ve nörogenezi sırasında hücre kaderinin belirlenmesinde karmaşık bir şekilde yer alan Notch sinyal yolunun; aralıklı oruç ile indüklenen nörogenezde yer alan olası bir moleküler süreç olabileceği düşünülmektedir. Özellikle Notch aktivasyonuna odaklanarak; hipokampal bölgenin moleküler ve hücresel bileşenlerinin ekspresyon seviyeleri, BDNF ve siklik adenozin monofosfat yanıt elemanı bağlanma proteini (CREB) gibi hipokampal nörogenezi desteklediği bilinen ilişkili proteinler ile aralıklı oruç ilişkisini belirlemeyi amaçlayan Baik ve ark., 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık periyotta, %58 karbonhidrat, %24 protein ve %18 yağ ile beslenen ratları 3 aylık olduklarında; ad libitum beslenme, 12 saatlik oruç (IF12, 19.00-07.00 arasında), 16 saatlik oruç (IF16, 15.00-07.00 arasında) ve 24 saatlik oruç [every other day (EOD); bir gün açlık bir gün beslenme] olmak üzere 4 gruba randomize etmiştir.[41] Üç aylık müdahale sonunda hipokampüs dokusu, tüm beyinden izole edilmiş ve immünoblot analizi için toplanmıştır. Oruç gruplarının 3'ü de ad libitum grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla vücut ağırlığı kaybetmiştir. Ayrıca IF16 ve EOD grubu arasında vücut ağırlıkları benzer bulunmuştur. Aralıklı orucun, erişkin hipokampal beyinde artmış nörogenez düzeylerine yol açan BDNF'yi up-regülasyonunu sağlayan CREB sinyal yolağının aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Aralıklı orucun, hipokampal nörogenezi Notch1 yolağı ile artırdığı ifade edilmiştir.[41]

KANSER

Postmenopozal meme kanseri, kolon, endometriyum, özofagus, böbrek ve pankreas kanserlerinin, adipozite, vücut ağırlığı artışı ve vücut ağırlığı kaybının etkilerinin kapsamlı incelemelerine dayanarak, obezite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[42]

Diyet ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler, kanser geliştirme riskinin kilit belirleyicileri olup, bazı kanserler beslenme alışkanlıkları ile daha fazla ilgilidir.[43] Bir asırdan daha uzun bir süre önce Moreschi ve Rous, oruç tutmanın ve enerji kısıtlamasının hayvanlardaki tümörler üzerindeki yararlı etkisini tanımlamıştır. Kanser hücrelerinin besin yoksunluğuna karşı savunmasızlığı ve spesifik metabolitlere bağımlılıkları, kanserin belirleyici özelliklerinden biridir. Oruç veya oruç taklit eden diyet-

ler, büyüme faktörlerinde ve metabolit seviyelerinde geniş değişikliklere yol açarak, kanser hücrelerinin uyum sağlama ve hayatta kalma kabiliyetini azaltabilen ortamlar oluşturur ve böylece kanser tedavilerinin etkilerini geliştirir. Ayrıca oruç veya oruç taklit eden diyetler, sağlıklı hücrelerin kemoterapiye direncini artırır ve tedavilerin zararlı ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden yan etkilerini önlemeye yardımcı olabilecek normal dokularda rejenerasyonu teşvik eder.[44]

On dört sağlıklı erişkinde enerji kısıtlaması olmadan 30 günlük Ramazan orucunun (günlük ortalama 14 saat) antikanser etkilerinin incelendiği bir araştırmada, katılımcıların Ramazan ayından önce, Ramazan ayının başlangıcından ortalama 28 gün sonra ve Ramazan ayının bitiminden ortalama 8,5 gün sonra kan örnekleri alınmış ve serum proteomik ve metabolik parametreleri incelenmiştir. Değerlendirmeler sonucunda 14 saatlik aralıklı orucun; antikanser serum proteomik parametreler, protein, glukoz ve lipid metabolizmasında düzenleyici anahtar proteinleri, sirkadiyen saat, deoksiribonükleik asit ve hücre iskeleti onarımını iyileştirdiği ve kanser, obezite, diyabet, metabolik sendrom, inflamasyona karşı koruyucu bir etkisinin olduğu bildirilmiştir.[45]

İki bin yüz kırk üç erken evre meme kanseri tanılı, 27-70 yaş aralığındaki kadınlar üzerinde yürütülen kohort araştırmada, zaman kısıtlı aralıklı oruç bazında gece açlığının meme kanseri üzerine etkileri incelenmiş, gece açlığı 13 saatten az veya fazla olacak şekilde gruplandırılmıştır. Müdahalenin sonunda gece açlığı 13 saatten fazla olan katılımcılarda meme kanserine bağlı olayların gelişme riskinin %36 daha az olduğu bildirilirken, meme kanseri sebepli mortalite veya tüm mortalite sebepleri 2 grup arasında farklılık göstermemiştir. Meme kanseri riskini ve prognozunu etkilediği düşünülen uzamış gece açlığı ilişkili besin tüketimi davranışlarının etkileri incelendiğinde; HbA1c ve glikoregülasyonun gece açlığı süresi ile kronik inflamasyon belirteçlerinin akşam 20.00'dan sonra besin tüketimi ve gün içerisindeki öğün sayısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışma; yeni bir diyet müdahale stratejisi getirmiş ve gece oruç aralığının uzatılmasının, meme kanseri tekrarını azaltmak için basit ve uygulanabilir bir strateji olabileceğini göstermiştir.[46]

SONUÇ VE ÖNERİLER

Beslenme ve sağlık, ayrılmaz bir bütündür ve diyete uyum, diyetin içeriğinden daha fazla önem taşımaktadır. Yapılan araştırmalarda, erişkin grupta aralıklı oruç uygulayan bireylerin diyete uyumunun yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu da aralıklı orucun en güçlü yönüdür. Bireyin, günlük enerji kısıtlaması içeren diyetlere uyumu az olduğunda veya azaldığında; aralıklı orucun güvenle tolere edilebilir bir alternatif olarak uygulanabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Klinik öncesi çalışmalar ve klinik çalışmalar, aralıklı oruç tutmanın obezite, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, kanserler ve nörolojik bozukluklar gibi birçok sağlık durumu için geniş spektrumlu faydaları olduğunu göstermiştir. Aralıklı orucun olumlu etkilerini sağlayan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olsa da özellikle stres direncini artırarak, olumlu metabolik etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan müdahale çalışmaları, genelde fazla kilolu ve obez erişkin bireylerle yürütüldüğü için aralıklı orucun her yaş grubunda güvenli olup olmadığı tartışmalıdır.

Sağlıklı beslenme ilkelerinden uzaklaşmadan, aralıklı orucun alternatif bir yöntem olarak sağlıklı erişkinlerde profilaktik, çeşitli hastalık durumlarında ise terapötik amaçla kullanabileceği düşünülmeli ve aralıklı orucun etkilerinin açıklığa kavuşturulması için bu alanda daha çok araştırma yürütülmelidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Seda Nur Köktürk, Hülya Yardımcı;* ***Tasarım:*** *Seda Nur Köktürk, Hülya Yardımcı;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Hülya Yardımcı;* ***Kaynak Taraması:*** *Seda Nur Köktürk;* ***Makalenin Yazımı:*** *Seda Nur Köktürk;* ***Eleştirel İnceleme:*** *Hülya Yardımcı.*

KAYNAKLAR

1. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. Med Sci Sports Exerc. 2009;41(2):459-71. Erratum in: Med Sci Sports Exerc. 2009;41(7):1532. [Crossref] [PubMed]
2. Johnstone A. Fasting for weight loss: an effective strategy or latest dieting trend? Int J Obes (Lond). 2015;39(5):727-33. [Crossref] [PubMed]
3. Liu K, Liu B, Heilbronn LK. Intermittent fasting: What questions should we be asking? Physiol Behav. 2020;218:112827. [Crossref] [PubMed]
4. Appleton KM, Baker S. Distraction, not hunger, is associated with lower mood and lower perceived work performance on fast compared to non-fast days during intermittent fasting. J Health Psychol. 2015;20(6):702-11. [Crossref] [PubMed]
5. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM, et al. Intermittent fasting and human metabolic health. J Acad Nutr Diet. 2015;115(8):1203-12. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Wilhelmi de Toledo F, Buchinger A, Burggrabe H, Hölz G, Kuhn C, Lischka E, et al; Medical Association for Fasting and Nutrition (Ärztegesellschaft für Heilfasten und Ernährung, ÄGHE. Fasting therapy - an expert panel update of the 2002 consensus guidelines. Forsch Komplementmed. 2013;20(6):434-43. [Crossref] [PubMed]
7. Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. Nutr Rev. 2015;73(10):661-74. [Crossref] [PubMed]
8. Kuchkuntla AR, Limketkai B, Nanda S, Hurt RT, Mundi MS. Fad diets: hype or hope? Curr Nutr Rep. 2018;7(4):310-23. [Crossref] [PubMed]
9. Patterson RE, Sears DD. Metabolic effects of intermittent fasting. Annu Rev Nutr. 2017;37:371-93. [Crossref] [PubMed]
10. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. Obesity (Silver Spring). 2016;24(9):1874-83. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Tripolt NJ, Stekovic S, Aberer F, Url J, Pferschy PN, Schröder S, et al. Intermittent fasting (alternate day fasting) in healthy, non-obese adults: protocol for a cohort trial with an embedded randomized controlled pilot trial. Adv Ther. 2018;35(8):1265-83. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Ismail S, Manaf RA, Mahmud A. Comparison of time-restricted feeding and Islamic fasting: a scoping review. East Mediterr Health J. 2019;25(4):239-45. [Crossref] [PubMed]
13. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. Nutrients. 2019;11(10):2442. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. McAllister MJ, Pigg BL, Renteria LI, Waldman HS. Time-restricted feeding improves markers of cardiometabolic health in physically active college-age men: a 4-week randomized pre-post pilot study. Nutr Res. 2020;75:32-43. [Crossref] [PubMed]
15. Trepanowski JF, Bloomer RJ. The impact of religious fasting on human health. Nutr J. 2010;9:57. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Li C, Sadraie B, Steckhan N, Kessler C, Stange R, Jeitler M, et al. Effects of a one-week fasting therapy in patients with type-2 diabetes mellitus and metabolic syndrome - a randomized controlled explorative study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2017;125(9):618-24. [Crossref] [PubMed]
17. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2017;177(7):930-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
18. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel M, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: Secondary analysis of a randomized controlled trial. Clin Nutr. 2018;37(6 Pt A):1871-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Sundfør TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: a randomized 1-year trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018;28(7):698-706. [Crossref] [PubMed]
20. Al-Barha NS, Aljaloud KS. The effect of Ramadan fasting on body composition and metabolic syndrome in apparently healthy men. Am J Mens Health. 2019;13(1):1557988318816925. [Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019;127(S 01):S1-7. [Crossref] [PubMed]
22. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, Fleischer JG, Wittert GA, Panda S, et al. Time-restricted feeding improves glucose tolerance in men at risk for type 2 diabetes: a randomized crossover trial. Obesity (Silver Spring). 2019;27(5):724-32. [Crossref] [PubMed]
23. Gabel K, Kroeger CM, Trepanowski JF, Hoddy KK, Cienfuegos S, Kalam F, et al. Differential effects of alternate-day fasting versus daily calorie restriction on insulin resistance. Obesity (Silver Spring). 2019;27(9):1443-50. [Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. Cell Metab. 2018;27(6):1212-21.e3. [Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Lindström J, Uusitupa M. Lifestyle intervention, diabetes, and cardiovascular disease. Lancet. 2008;371(9626):1731-3. [Crossref] [PubMed]
26. Pilz S, Scharnagl H, Tiran B, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, et al. Elevated plasma free fatty acids predict sudden cardiac death: a 6.85-year follow-up of 3315 patients after coronary angiography. Eur Heart J. 2007;28(22):2763-9. [Crossref] [PubMed]
27. Kul S, Savaş E, Öztürk ZA, Karadağ G. Does Ramadan fasting alter body weight and blood lipids and fasting blood glucose in a healthy population? A meta-analysis. J Relig Health. 2014;53(3):929-42. [Crossref] [PubMed]
28. Washburn RL, Cox JE, Muhlestein JB, May HT, Carlquist JF, Le VT, et al. Pilot study of novel intermittent fasting effects on metabolomic and trimethylamine N-oxide changes during 24-hour water-only fasting in the FEELGOOD trial. Nutrients. 2019;11(2):246. [Crossref] [PubMed] [PMC]
29. 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. [Crossref] [PubMed] [PMC]
30. Varady KA, Dam VT, Klempel MC, Horne M, Cruz R, Kroeger CM, et al. Effects of weight loss via high fat vs. low fat alternate day fasting diets on free fatty acid profiles. Sci Rep. 2015;5:7561. Erratum in: Sci Rep. 2015;5:8806. [Crossref] [PubMed] [PMC]
31. Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky A, Bhutani S, Varady KA. Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults. Obesity (Silver Spring). 2014;22(12):2524-31. Erratum in: Obesity (Silver Spring). 2015;23(4):914. [Crossref] [PubMed]

32. Aksungar FB, Eren A, Ure S, Teskin O, Ates G. Effects of intermittent fasting on serum lipid levels, coagulation status and plasma homocysteine levels. Ann Nutr Metab. 2005;49(2):77-82. [Crossref] [PubMed]
33. Erdem Y, Özkan G, Ulusoy Ş, Arıcı M, Derici Ü, Şengül Ş, et al; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. The effect of intermittent fasting on blood pressure variability in patients with newly diagnosed hypertension or prehypertension. J Am Soc Hypertens. 2018;12(1):42-9. [Crossref] [PubMed]
34. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. Nat Rev Neurosci. 2018;19(2):63-80. Erratum in: Nat Rev Neurosci. 2020;21(8):445. [Crossref] [PubMed] [PMC]
35. White H, Venkatesh B. Clinical review: ketones and brain injury. Crit Care. 2011;15(2):219. [Crossref] [PubMed] [PMC]
36. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. Cell Metab. 2017;25(2):262-84. [Crossref] [PubMed] [PMC]
37. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. Trends Endocrinol Metab. 2014;25(2):89-98. [Crossref] [PubMed] [PMC]
38. Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. Cell Metab. 2018;27(6):1176-99. [Crossref] [PubMed] [PMC]
39. St-Pierre J, Lin J, Krauss S, Tarr PT, Yang R, Newgard CB, et al. Bioenergetic analysis of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivators 1alpha and 1beta (PGC-1alpha and PGC-1beta) in muscle cells. J Biol Chem. 2003;278(29):26597-603. [Crossref] [PubMed]
40. Yoon G, Song J. Intermittent fasting: a promising approach for preventing vascular dementia. J Lipid Atheroscler. 2019;8(1):1-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Baik SH, Rajeev V, Fann DY, Jo DG, Arumugam TV. Intermittent fasting increases adult hippocampal neurogenesis. Brain Behav. 2020;10(1):e01444. [Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Thompson HJ, McTiernan A. Weight cycling and cancer: weighing the evidence of intermittent caloric restriction and cancer risk. Cancer Prev Res (Phila). 2011;4(11):1736-42. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. Lancet Oncol. 2017;18(8):e457-71. [Crossref] [PubMed]
44. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. Nat Rev Cancer. 2018;18(11):707-19. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Mindikoglu AL, Abdulsada MM, Jain A, Choi JM, Jalal PK, Devaraj S, et al. Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anticancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system and cognitive function in healthy subjects. J Proteomics. 2020;217:103645. [Crossref] [PubMed] [PMC]
46. Marinac CR, Nelson SH, Breen CI, Hartman SJ, Natarajan L, Pierce JP, et al. Prolonged nightly fasting and breast cancer prognosis. JAMA Oncol. 2016;2(8):1049-55. [Crossref] [PubMed] [PMC]