




Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi

Aralıklı Açlık ve İlişkili Bazı Etmenler

Tuğba TATAR^{1*}, Nilüfer ACAR TEK²

¹ Burdur Mehmet Akif Ersoy Üni. Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Böl.  0000-0002-6030-3033

² Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Böl.  0000-0002-8772-9608

Geliş Tarihi / Received
29.01.2020

Kabul Tarihi / Accepted
07.07.2020

Yayın Tarihi / Published
11.09.2020

Özet: Obezite dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu sorunun tedavisi için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlardan biri de aralıklı açlıktır. Aralıklı açlık; kalori kısıtlamasının yapılmadığı ancak belirli süreler boyunca aç kalmayı gerektiren bir ağırlık yönetimi metodudur. Bununla birlikte sağlığa yönelik çeşitli etmenlerle de ilişki içerisinde. Aralıklı açlığın; bireylerin sirkadiyen ritimlerinde değişiklikler oluşturduğu, bağırsak mikrobiyotasında olumlu gelişmeler sağladığı, metabolik sendrom, kanser ve yaşlanma üzerinde olumlu ve olumsuz olmak üzere çeşitli etkileri olduğu bildirilmektedir. Bu diyet türü uygulanmadan önce olumlu ve olumsuz etkileri hesaba katılarak bir öneri oluşturulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aralıklı açlık, sirkadiyen ritim, mikrobiyota, metabolik sendrom, kanser, yaşlanma

Intermittent Fasting and Some Related Factors

Abstract: Obesity continues to be an important public health problem worldwide. There are several methods to treat this problem. One of them is intermittent fasting. Intermittent fasting; it is a weight management method that does not have calorie restriction but requires fasting for certain periods. However, it is also about to various health-related factors. Intermittent fasting; is reported that create changes in circadian rhythms, provide positive improvements in intestinal microbiota, and have various positive and negative effects on metabolic syndrome, cancer and aging. Before applying this type of diet, a suggestion should be made taking into account its positive and negative effects.

Keywords: Intermittent fasting, circadian rhythm, microbiota, metabolic syndrome, cancer, aging

Sorumlu yazar: Tuğba TATAR

Adres: Burdur Mehmet Akif Ersoy Üni. Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Böl. Burdur

e-posta: dyt.tugba@hotmail.com

GİRİŞ

Fazla kiloluluk ve obezite; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sağlık için risk teşkil edecek şekilde anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (Dünya Sağlık Örgütü, 2018). Dünya genelinde 1975 yılından bu yana obezitenin 3 kat artış gösterdiği, WHO 2016 yılı verilerine göre 18 yaş ve üstü 1,9 milyardan fazla yetişkinin fazla kilolu olduğu, 650 milyondan fazla yetişkinin ise obez olduğu belirtilmektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2016). Sağlık bakanlığı tarafından yapılan "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010" ön çalışma raporuna göre Türkiye'de obezite sıklığı; erkeklerde % 20.5, kadınlarda % 41.0, toplamda ise % 30.3 olarak bulunmuştur (Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, 2010).

Obezite prevelansındaki bu artış, sağlık harcamalarına da yansımaktadır. (Tremmel ve ark., 2017). 2030 yılına kadar beden kütle indeksi (BKİ) seviyelerinde % 5'lik bir düşüşün, 20 yıl boyunca obeziteye bağlı doğrudan sağlık hizmetlerine yapılan harcamalarda 495 milyon Avro düşüşe neden olacağı tahmin edilmektedir (Keaver ve ark., 2013). Obezite prevelansındaki artış ve meydana getirdiği ekonomik yükler, obezite tedavisinin önemini ortaya koymaktadır.

Obez hastalara ağırlık kaybı için önerilen birinci basamak tedavi yöntemi günlük enerji kısıtlamasıdır. Bununla birlikte, birçok hasta yiyecek alımının sınırlandırıldığı günlük enerji kısıtlanan diyetlere uymayı zor bulmaktadır. Dolayısıyla uygulanan bu diyetle bağlılık bir müddet sonra azalmaktadır. Bu nedenle, bireylerin ağırlık kayıpları için her gün enerji sınırlamalarını değiştiren başka yaklaşımlar

geliştirilmiştir (Trepanowski ve ark., 2017). Obezitenin tedavisinde kullanılan alternatif yöntemlerden birisi de aralıklı açlıktır (Varady ve ark., 2008). Bu çalışmanın amacı aralıklı açlık ve ilişkili bazı etmenleri incelemektir.

Aralıklı açlığın tanımı ve türleri

Eski dönemlerden beri çeşitli biçimlerde uygulanan ve günümüzde popülerlik kazanan aralıklı açlık temelinde; enerji kısıtlama modelinin veya yiyecek alım zamanlamasının bireylerin tekrarlanan "açlık" dönemlerine gireceği şekilde değiştirildiği diyet stratejilerini kapsamaktadır. Aralıklı açlık diyetleri; bireylerin enerji tüketimini azaltması için sadece açlığın uygulandığı günlere odaklanılmasını gerektiren ve potansiyel olarak uygulaması daha kolay bir yaklaşımdır (Anastassiou ve ark., 2015).

Fazla kilolu ve obez hastaların yanı sıra normal vücut ağırlığına sahip kişiler de aralıklı açlık diyetlerini sağlıklarını optimize etmek amacıyla uygulamaktadır. Enerji kısıtlaması sonucu oluşan ağırlık kaybı ile kardiyovasküler hastalıkların, diyabetin ve tümörlerin önlenmesi gibi pek çok yararlı metabolik etki ortaya çıkmaktadır. Bireylerin negatif enerji dengesinde olmadığı durumlarda, ortaya çıkabilecek olan bu yararlı metabolik etkiler azalmaktadır. Dolayısıyla normal kilolu bireyler de bu olumlu metabolik etkilerden yararlanmak için açlık diyetlerini uygulayabilmektedir (Henry ve ark., 1985, Wing ve ark., 1994).

Ağırlık kaybetmek veya olumlu sağlık etkilerinden yararlanmak amacıyla uygulanan aralıklı açlık dışında farklı amaçlarla da açlık uygulanabilmektedir. Bazı insanlar dini

nedenerle belirli sürelerde gönüllü bir şekilde aç kalabilmektedir. Ramazan ayında güneşin doğuşundan batışına kadar oruç tutan Müslümanlar ve geleneksel olarak haftanın belirli günlerinde oruç tutan Hristiyanlar gibi pek çok dini grup çeşitli oruç tutma dönemlerine sahiptir (Persynaki ve ark., 2017). Aralıklı açlık da benzer şekilde yiyecek ve içeceklerden gönüllü olarak uzak durma dönemleri içermektedir. Aralıklı açlık; ad libitum beslemenin 24 saatlik aralıklarını içermektedir. Aralıklı açlık; enerji kısıtlamasının fizyolojik yararlarının çoğunu hızlandırır ve çoğaltır (Antoni ve ark., 2017, Patterson ve Sears, 2017).

Bu yaklaşımın çeşitli modelleri mevcut olmakla birlikte en sık uygulanan üç türü bulunmaktadır. Bunlardan birincisi 5:2 diyeti veya düzenlenmiş aralıklı açlık olarak isimlendirilir. Bu uygulamada, bireyler haftanın 5 günü kısıtlama olmaksızın normal beslenme düzenine devam etmektedir. Haftanın 2 günü ise sınırlamaya gidilir ve günlük kadınlar maksimum 500 kkal, erkekler maksimum 600 kkal enerji olacak şekilde diyetleri düzenlenir (Harris ve ark., 2018). İkincisi, zaman kısıtlı beslenme/aralıklı açlık (TRF)'dir. Bu uygulamada yiyecek alımının her gün 8 saat veya daha az bir zaman dilimi ile sınırlandırıldığı bir beslenme düzeni bulunmaktadır (Mattson ve ark., 2017). Üçüncüsü ise alternatif gün aralıklı açlık olarak isimlendirilmektedir. Bu uygulama günlük enerji ihtiyacının % 0-25'inin karşılandığı açlık günleri ve ad libitum beslenen günleri içermektedir. Bunların dışında periyodik açlık (PF), aralıklı enerji kısıtlaması (IER) vb.

isimlerle anılan çeşitli aralıklı açlık modelleri de mevcuttur (Harris ve ark., 2018, Catenacci ve ark., 2016).

Aralıklı Açlık ve İlişkili Bazı Etmenler

Sirkadiyen ritim

Sirkadiyen ritim; metabolizmanın kendi içinde oluşturduğu döngü olarak tanımlanmaktadır. Aralıklı açlık modellerinde besin tüketimi gün içinde döngüsel bir şekilde sınırlandırıldığı için sirkadiyen ritim ile ilişkilidir. Organizmalar, fizyolojik işlemlerin en uygun zamanda yapılmasını sağlamak için endojen sirkadiyen saat geliştirerek etkinliklerini gece veya gündüz ile sınırlandırmaktadır (Panda ve ark., 2002). Gün içindeki zaman dilimi; metabolizma ve enerjinin entegrasyonunun yanı sıra hormon salgısı, fiziksel koordinasyon ve uyku gibi fizyolojik indekslerde de önemli bir rol oynamaktadır (Froy ve Miskin, 2010).

Çeşitli hayvan araştırmalarında besin sinyallerinin ve besin tüketiminin zamanlanmasının sirkadiyen ritmi olduğu gösterilmiştir (Eckel-Mahan ve ark., 2013, Sensi ve ark., 1993). Günlük açlık ve tokluk durumları, ana sirkadiyen saat olan suprakiazmatik çekirdek ve periferik sirkadiyen saat ile etkileşime girerek hücre-otonom enerji algılama yollarını etkilemektedir (Mohawk ve ark., 2012). Suprakiazmatik çekirdek ile periferik sirkadiyen saatler arasındaki senkronizasyonun bozulmasının enerji dengesini bozduğu (Challet, 2013) ve kronik hastalık riskini artırdığı varsayılmaktadır (Scheer ve ark., 2009). İnsanlar ile yapılan çalışmalarda, vardiyalı çalışma sonucu besin tüketiminin zamanlanmasının değişmesinin sirkadiyen

ritimleri bozduğu ve obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ile kanser riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Grundy ve ark., 2013, Savvidis ve Koutsilieris, 2012, Stevens ve Rea, 2001, Stevens ve ark., 2007, Straif ve ark., 2007). Besin tüketiminin zamanlaması aralıklı açlıkta da önem arz etmektedir. Dolayısıyla bazı aralıklı açlık modelleri, besin alımında günlük bir ritim oluşturabilmektedir. Bu da enerji metabolizmasının moleküler mekanizmalarını ve vücut ağırlığı düzenlemesini yeniden programlayan sirkadiyen saat gen ekspresyonlarında artışa neden olabilmektedir (Hatori ve ark., 2012).

Bağırsak mikrobiyotası

Gastrointestinal sistemin birçok fonksiyonu sıkı bir şekilde sirkadiyen ritimlerle uyumludur. Mide boşalması ve kan akışının gündüzleri geceden daha fazla olması ve glikoz yüküne metabolik yanıtların akşamları sabahdan daha yavaş olması bu durumun örnekleridir (Sanders ve Moore, 1992). Beslenme açısından ise sadece diyet içeriği değil, aynı zamanda besin tüketiminin zamanlaması ve yeme alışkanlıkları sirkadiyen ritimler ile etkileşerek bağırsak mikrobiyotası üzerinde değişimlere neden olabilir (Kaczmarek ve ark., 2017). Bu nedenle, kronik olarak bozulmuş bir sirkadiyen ritmin gastrointestinal fonksiyonu etkileyebileceği, metabolizmayı ve sağlığı bozabileceği düşünülebilir (Ekmekcioglu ve Touitou, 2011). Aralıklı açlık, bağırsak sisteminde bulunan karmaşık, çeşitli ve geniş mikrobiyal topluluk olan bağırsak mikrobiyotasını doğrudan etkileyebilir. Fareler üzerinde yapılan

çalışmalar, diyet bileşimi ile açlık/tokluk zaman dilimlerindeki değişimlerin bağırsak mikrobiyomu üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (Hass ve Staels, 2017, Zarrinpar ve ark., 2014, Turnbaugh ve ark., 2006).

Deney tasarımıdaki zorluklar nedeniyle, literatürde insan deneklerde aralıklı açlık ve bağırsak mikrobiyotası ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (Remely ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada zaman kısıtlı aralıklı açlık kapsamında değerlendirilebilen ramazan orucundan sonra sağlıklı bağırsak mikrobiyomunun ana üyeleri olarak kabul edilen *A. muciniphila* ve *B. fragilis* grubu üyelerinde büyük oranda artış gösterilmiştir (Özkul ve ark., 2019). Bununla birlikte, sonuçlar kısa süreli bir mikrobiyota gelişimini göstermektedir. Alışılmış diyete döndükten sonra ramazan orucunun oluşturduğu etkinin geçtiği ve oruçtan önceki haline geri dönüldüğü düşünülmektedir (Sadeghirad ve ark., 2014). Mikrobiyal iyileşmenin dayanıklılığı için mikrobiyom konusu üzerinde uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Metabolik sendrom

Metabolik sendrom; abdominal obezite ile birlikte insülin direnci, yüksek trigliserit düzeyi ve hipertansiyonun varlığı olarak tanımlanmaktadır. Aralıklı açlığın, kemirgenlerde abdominal obezite, inflamasyon ve kan basıncını azalttığı, insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (Castello ve ark. 2010). Yapılan bir çalışmada haftada 2 kez aralıklı açlığın uygulandığı ve açlık günlerinde sadece 500-600 kkal tüketilen diyete 6 ay devam eden fazla kilolu bireylerde, abdominal obezitede

azalma, insülin duyarlılığında artış ve kan basıncında düşüş gözlenmiştir (Harvie ve ark., 2011). Yapılan başka bir çalışmada ise obez kişilerde alternatif gün aralıklı açlığa yanıt olarak vücut yağı ve kan basıncı azalmıştır. Ayrıca glikoz metabolizması iyileşmeler gözlenmiştir (Klempel ve ark., 2013).

Metabolik sendromun patogeneğinde hormonal değişiklikler de bulunmaktadır. Metabolik sendrom insülin ve leptin seviyelerindeki yükseklik ile adiponektin ve ghrelin seviyelerindeki düşüklük gibi çoklu hormonal değişiklikler ile karakterizedir (Milanski ve ark., 2012). Aralıklı açlık; insülin ve leptin seviyelerinin düşmesine ve adiponektin ve ghrelin seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır. Ayrıca, insülin ve leptin duyarlılığını artırıp, inflamasyonu baskılamakta ve otofajiyi uyararak metabolik sendromun tüm önemli anormalliklerini tersine çevirmektedir. Dolayısıyla aralıklı açlığın metabolik sendrom üzerinde olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir (Singh ve ark., 2009, Wan ve ark., 2010).

Kanser

Kanserin önlenmesinde açlığın olumlu etkilerinin olabileceği öngörülmektedir. Açlığın; kanserin önlenmesinde rolü olan insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP1), insülin, glikoz ve keton seviyeleri üzerindeki etkileri aracılığıyla, DNA hasarını ve karsinogenezi azaltan koruyucu bir ortam oluşturabileceği ve tümör ile prekanseröz hücrelerin gelişimini önleyen koşullar yaratabileceği düşünülmektedir. (Chan ve ark.,

2000). Dolayısıyla açlık; hücresel hasarı, DNA hasarını azaltarak ve prekanseröz hücrelerin ölümünü artırarak kanserden koruyabilmektedir. Yapılan bir çalışmada haftada 1 gün uygulanan açlığın, tümör oluşumunu bastıran p53 geni eksikliği olan farelerde spontan tümör oluşumunu geciktirdiği gözlenmiştir (Berrigan ve ark., 2002). Farelerde yapılan başka bir çalışmada da alternatif gün aralıklı açlığın lenfoma insidansında önemli bir azalma sağladığı belirlenmiştir (Descamps ve ark., 2005).

Kanserin önlenmesinde olumlu etkilerinin yanı sıra açlığın kanserin tedavisinde de olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Doğru uygulandığı takdirde kanserojenlerin varlığında bile, açlığın kanseri önleyici etkilere sahip olması beklenmektedir. Periyodik açlığın çoklu döngülerinin farelerde bazı kanserlerin tedavisinde toksik kemoterapi kadar etkili olabileceği bulunmuştur. Farklı stres direnci (DSR); onkojenlerin stres direncini olumsuz olarak düzenlediği için kanser hücrelerinin korunamamasıdır. Farelerde yapılan bir çalışmada 2-3 gün boyunca uygulanan periyodik açlığın çeşitli kemoterapi ilaçlarının oluşturduğu DSR etkisine karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Periyodik açlık, kemoterapinin neden olduğu stres koşulları ile birlikte zorlu bir ortam oluşturduğu için çeşitli kanser hücrelerinin kimyasal ilaçlarla tedavisinde büyük bir duyarlılaşmaya neden olmaktadır. Kanser hücrelerinin geçirdikleri birçok mutasyondan dolayı zorlu koşullara adaptasyonda etkinlikleri azalmaktadır. Bu nedenle açlık sırasında normal hücreler tarafından girilen korunmuş duruma kanser

hücreleri uyum sağlayamamaktadır. Bu duruma diferansiyel stres duyarlılığı (DSS) adı verilmektedir (48). Metastatik tümörlü fare modellerinde açlık ve kemoterapi kombinasyonu ile tedavi uygulamasının DSR ve DSS'nin ortaya çıkmasına daha fazla ortam hazırlayarak sadece açlık veya sadece kemoterapi uygulanmasına kıyasla % 20-60 oranında daha başarılı olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark., 2012, Shi ve ark., 2012). Açlığın sadece kanserin tedavisinde değil oluşturduğu yan etkilerin önlenmesi üzerinde de olumlu etkileri bulunmaktadır. Yapılan bir ön çalışmada çeşitli maligniteleri olan 10 bireyde, açlık ile birlikte kemoterapi uygulanması, standart bir diyetle birlikte kemoterapi uygulanan aynı bireylerde kemoterapi sebebiyle sıklıkla ortaya çıkan yan etkilerde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Safdie ve ark. 2009).

Açlığın kanserin tedavisinde olumlu etkilerinin yanı sıra olumsuz etki gösterdiğine dair görüşler de mevcuttur. Kanser belirlenmiş süre aç kalınarak tedavi edilebileceği düşüncesi bazı kanser türleri için kısmen doğru olsa da birçok kanser türü için etkisiz veya kısmen etkili olduğu düşünülmektedir. Açlığın kanserin tedavisinde oluşturduğu olumsuz mekanizma şu şekilde açıklanmaktadır. Açlık döneminde glikoz, insülin ve IGF-1 düzeylerinde büyük bir düşüş gözlenmektedir. Buna karaciğer ve böbrekler de dahil olmak üzere çok çeşitli doku ve organlarda hücre ölümü ve/veya atrofi eşlik edebilmektedir. Uygulanan kısmen açlık periyodundan sonra tekrar beslenmeye başlanmasıyla (refeeding) büyüme faktörleri yenilenmekte ve dokularda anormal derecede yüksek bir hücresel proliferasyon dönemi

başlamaktadır. Refeeding sırasında artan bu proliferatif etki; karaciğer ve kolonun da dahil olduğu dokularda kanserojen ve/veya prekanseröz lezyonları artırabilmektedir. Dolayısıyla aralıklı açlığın kanser üzerindeki olumlu veya olumsuz etkilerinin tümü göz önüne alınarak uzmanlar tarafından bir planlama yapılması gerekmektedir (Tessitore ve ark., 1996).

Yaşlanma

Klinik ve epidemiyolojik veriler açlığın; yaşlanma sürecini ve ilişkili hastalıkları geciktirmeye yönelik etkilerini ortaya koymaktadır. Enerji tüketiminin fazla olduğu yaşam tarzı yaşlanmayı hızlandırmakta, enerji kısıtlaması ise yaşlanmayı yavaşlatmaktadır (Fontana ve Klein, 2007).

Açlığın yaşlanma ve hastalıklarla ilgili başlıca etkileri arasında IGF-1, IGFBP1, glikoz ve insülin seviyelerindeki değişiklikler vardır. İnsülin ile birlikte IGF-1'deki artış; hızlı yaşlanma ile ilişkilidir. Dolayısıyla hızlı yaşlanmanın önlenmesinde IGF-1 ve insülin düzeylerinin azalması önem arz etmektedir. Üç veya üç günden daha uzun süre aç kalmak, dolaşımdaki insülin ve glikoz seviyelerinde % 30'un üzerinde azalmaya neden olmaktadır (Fontana ve ark., 2010).

Aralıklı açlığın uygulandığı yaşa bağlı olarak hayvanlar üzerindeki etkileri değişkenlik göstermektedir. Olumsuz etkilerinin olduğunu öne süren çalışmalar olduğu gibi yaşama süresini % 30 oranında artıracak kadar olumlu etkilerinin olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (Arum ve ark., 2009, Goodrick ve ark., 1990). Hayvanlar üzerinde yapılan

çalışmalarda genç ve orta yaştaki laboratuvar kemirgenlerinde açlık olumlu etki göstermiştir. Ancak yaşlı hayvanlarda uygulanan açlık; insanlara benzer şekilde ağırlık kaybına sebebiyet vererek zararlı etkilere yol açabilmektedir (Longo ve Mattson, 2014). Yaşlılık döneminde hafif şişmanlık (25-30 BKİ); normal vücut ağırlığına kıyasla genel mortalite riskini azaltabilmektedir (Flegal ve ark., 2013). Dolayısıyla ileri yaşlarda görülen ağırlık kaybı uzun süre aç kalma dayanıklılığını daha kötü bir hale getirebilmektedir (Longo ve Mattson, 2014).

Aralıklı açlık uygulaması düşünölen bireylerde bahsedilen olumlu etkilerin görölebilmesi için bu bireylerin genel sağlık durumu hesaba katılarak bir planlama yapılması gerekmektedir. Ağırlık kaybını sağlamak amacıyla aralıklı açlık uygulanacak ise genç ve orta yaştaki bireyler ile yaşlı bireyler arasında bu uygulamanın farklılık göstermesi gerekmektedir. Yaşlılarda katı diyet müdahalelerinin yaşa bağlı hastalıklardan koruma ihtimali olsa da bu müdahaleler; bağışıklık sistemi üzerinde zararlı etkilere sebep olabilmektedir. Bağışıklık sisteminin bozulması ise bazı bulaşıcı hastalıklara, yaralara ve diğer problemlere yanıt verme yeteneğine zarar verebilmektedir. Kısacası aralıklı açlığın genç veya orta yaşlı bireylerde yaşlanma sürecini geciktirme açısından olumlu etkileri gözlenmektedir. Ancak yaşlı bireylerde aralıklı açlık uygulanması istenmeyen ağırlık kayıplarına, bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve bazı olumsuz sağlık etkilerine yol açabilmektedir (Kristan, 2008).

SONUÇ

Sağlığın geliştirilmesi ve yaşam kalitesinin artması için obezite ile mücadele önem arz etmektedir. Vücut kompozisyonunu ve diğer sağlık belirteçlerini iyileştirmenin bir yolu olarak sürekli enerji kısıtlaması içeren geleneksel diyetlere alternatif ve eşdeğer bir seçenek olarak aralıklı açlık sunulmaktadır. Çeşitli zaman aralıkları boyunca uygulanan aralıklı açlığın insölin/açlık glikoz düzeylerini, vücut ağırlığını ve yağ kütlesini azaltabildiği belirtilmektedir. Ayrıca insölin duyarlılığını ve lipit profillerini iyileştirebileceği düşünölmektedir. Bununla beraber bağışsak mikrobiyotası üzerinde olumlu ancak geçici etkileri, kanser üzerinde olumlu ve olumsuz etkileri bulunmakta ve yaşlı bireylerde uygulanması tavsiye edilmemektedir.

KAYNAKLAR

Anastasiou CA, Karfopoulou E, Yannakoulia M (2015) Weight regaining: from statistics and behaviors to physiology and metabolism. *Metabolism*, 64(11), 1395-1407.

Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD (2017) Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. *Proc Nutr Soc*, 76(3), 361-368. doi:10.1017/s0029665116002986

Arum O, Bonkowski MS, Rocha JS, Bartke A (2009) The growth hormone receptor gene-disrupted mouse fails to respond to an intermittent fasting diet. *Aging cell*, 8(6), 756-760.

Berrigan D, Perkins SN, Haines DC ve Hursting SD (2002) Adult-onset calorie restriction and fasting delay spontaneous tumorigenesis in p53-deficient mice. *Carcinogenesis*, 23(5), 817-822.

Castello L, Froio T, Maina M, Cavallini G, Biasi F, Leonarduzzi G, Chiarpotto E (2010) Alternate-day fasting protects the rat heart against age-induced

inflammation and fibrosis by inhibiting oxidative damage and NF- κ B activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(1), 47-54.

Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, Troy Donahoo W (2016) A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 24(9), 1874-1883. doi:10.1002/oby.21581

Challet E (2013) Circadian clocks, food intake, and metabolism. In *Progress in molecular biology and translational science* (Vol. 119, pp. 105-135): Elsevier.

Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ma J, Pollak M (2000) Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-3 and prostate cancer risk: epidemiological studies. *Growth hormone ve IGF research: official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 10, S32-33.

Descamps O, Riondel J, Ducros V, Roussel AM (2005) Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting. *Mechanisms of ageing and development*, 126(11), 1185-1191.

Dünya Sağlık Örgütü (2018) Obesity. <https://www.who.int/topics/obesity/en/> 2018 (Erişim tarihi: 3 Nisan 2020)

Dünya Sağlık Örgütü (2016) Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> 2016 (Erişim tarihi: 3 Nisan 2020)

Eckel-Mahan KL, Patel VR, De Mateo S, Orozco-Solis R, Ceglia NJ, Sahar S, Sassone-Corsi P (2013) Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge. *Cell*, 155(7), 1464-1478.

Ekmekcioglu C, Touitou Y (2011) Chronobiological aspects of food intake and metabolism and their relevance on energy balance and weight regulation. *Obesity reviews*, 12(1), 14-25.

Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI (2013) Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 309(1), 71-82.

Fontana L, Klein S (2007) Aging, adiposity, and calorie restriction. *Jama*, 297(9), 986-994.

Fontana L, Partridge L, Longo VD (2010) Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science*, 328(5976), 321-326. doi:10.1126/science.1172539

Froy O, Miskin R (2010) Effect of feeding regimens on circadian rhythms: implications for aging and longevity. *Ageing (Albany NY)*, 2(1), 7.

Goodrick C, Ingram D, Reynolds M, Freeman J ve Cider N. (1990) Effects of intermittent feeding upon body weight and lifespan in inbred mice: interaction of genotype and age. *Mechanisms of ageing and development*, 55(1), 69-87.

Grundty A, Richardson H, Burstyn I, Lohrisch C, SenGupta SK, Lai AS, Aronson KJ (2013) Increased risk of breast cancer associated with long-term shift work in Canada. *Occup Environ Med*, 70(12), 831-838.

Haas JT, Staels B (2017) Fasting the Microbiota to Improve Metabolism? *Cell metabolism*, 26(4), 584-585.

Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brún C, Waller G, Hankey C (2018) Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of systematic reviews and implementation reports*, 16(2), 507-547.

Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, Cutler RG (2011) The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *International journal of obesity*, 35(5), 714-727.

Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, Fitzpatrick JA (2012) Time-

restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell metabolism*, 15(6), 848-860.

Henry R, Scheaffer L, Olefsky J (1985) Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology ve Metabolism*, 61(5), 917-925.

Kaczmarek JL, MUSAAD SM, Holscher HD (2017) Time of day and eating behaviors are associated with the composition and function of the human gastrointestinal microbiota. *The American journal of clinical nutrition*, 106(5), 1220-1231.

Keaver L, Webber L, Dee A, Shiely F, Marsh T, Balanda K, Perry IJ (2013) Application of the UK foresight obesity model in Ireland: the health and economic consequences of projected obesity trends in Ireland. *PLoS One*, 8(11), e79827. doi:10.1371/journal.pone.0079827

Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA (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*, 62(1), 137-143.

Kristan DM (2008) Calorie restriction and susceptibility to intact pathogens. *Age*, 30(2-3), 147.

Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, Safdie FM, Bianchi G, Martin-Montalvo A, Merlino A (2012) Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Science translational medicine*, 4(124), 124ra127-124ra127.

Longo VD, Mattson MP (2014) Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell metabolism*, 19(2), 181-192.

Mattson MP, Longo VD, Harvie M (2017) Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing research reviews*, 39, 46-58.

Milanski M, Arruda AP, Coope A, Ignacio-Souza LM, Nunez CE, Roman EA, Torsoni MA (2012) Inhibition of hypothalamic inflammation reverses

diet-induced insulin resistance in the liver. *Diabetes*, 61(6), 1455-1462.

Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS (2012) Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual review of neuroscience*, 35, 445-462.

Özkul C, Yalınay M, Karakan T (2019) Islamic fasting leads to an increased abundance of *Akkermansia muciniphila* and *Bacteroides fragilis* group: A preliminary study on intermittent fasting. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(12), 1030.

Panda S, Hogenesch JB Kay SA (2002) Circadian rhythms from flies to human. *Nature*, 417(6886), 329-335.

Patterson RE, Sears DD (2017) Metabolic effects of intermittent fasting. *Annual review of nutrition*, 37.

Persynaki A, Karras S, Pichard C (2017) Unraveling the metabolic health benefits of fasting related to religious beliefs: a narrative review. *Nutrition*, 35, 14-20.

Remely M, Hippe B, Geretschlaeger I, Stegmayer S, Hoefinger I, Haslberger A (2015) Increased gut microbiota diversity and abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia* after fasting: a pilot study. *Wiener klinische Wochenschrift*, 127(9-10), 394-398.

Sadeghirad B, Motaghipisheh S, Kolahdooz F, Zahedi MJ, Haghdoost AA (2014) Islamic fasting and weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Public health nutrition*, 17(2), 396-406.

Safdie FM, Dorff T, Quinn D, Fontana L, Wei M, Lee C, Longo VD (2009) Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Ageing (Albany NY)*, 1(12), 988.

Sanders S, Moore J (1992) Gastrointestinal chronopharmacology: physiology, pharmacology and therapeutic implications. *Pharmacology ve therapeutics*, 54(1), 1-15.

Savvidis C, Koutsilieris M (2012) Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Molecular medicine*, 18(9), 1249-1260.

- Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA (2009)** Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(11), 4453-4458.
- Sensi S, Pace VP, Guagnano MT (1993)** Chronobiology in endocrinology. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 29(4), 613-631.
- Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, Czaja MJ (2009)** Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature*, 458(7242), 1131-1135.
- Shi Y, Felley-Bosco E, Marti TM, Orlowski K, Pruschy M, Stahel RA (2012)** Starvation-induced activation of ATM/Chk2/p53 signaling sensitizes cancer cells to cisplatin. *BMC cancer*, 12(1), 571.
- Stevens RG, Rea MS (2001)** Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. *Cancer Causes ve Control*, 12(3), 279-287.
- Stevens RG, Blask DE, Brainard GC, Hansen J, Lockley SW, Provencio I, Reinlib L (2007)** Meeting report: the role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases. *Environmental health perspectives*, 115(9), 1357-1362.
- Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Group W. I. A. f. R. o. C. M. W. (2007)** Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. In: Elsevier.
- Tessitore L, Tomasi C, Greco M, Sesca E, Laconi E, Maccioni O, Pani P (1996)** A subnecrogenic dose of diethylnitrosamine is able to initiate hepatocarcinogenesis in the rat when coupled with fasting/refeeding. *Carcinogenesis*, 17(2), 289-292.
- Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, Saha S (2017)** Economic burden of obesity: a systematic literature review. *International journal of environmental research and public health*, 14(4), 435.
- Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, Varady KA (2017)** Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 177(7),930-938.
doi:10.1001/jamainternmed.2017.0936
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI (2006)** An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027.
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (2010)** Obezitenin görülme sıklığı. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html> (Erişim tarihi: 3 Nisan 2020)
- Varady KA, Rookh D, McEvoy Hein B, Gaylinn B, Thorner M, Hellerstein M (2008)** Modified alternate-day fasting regimens reduce cell proliferation rates to a similar extent as daily calorie restriction in mice. *The FASEB Journal*, 22(6), 2090-2096.
- Wan R, Ahmet I, Brown M, Cheng A, Kamimura N, Talan M, Mattson MP (2010)** Cardioprotective effect of intermittent fasting is associated with an elevation of adiponectin levels in rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 21(5), 413-417
- Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN (1994)** Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes care*, 17(1), 30-36.
- Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S (2014)** Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell metabolism*, 20(6), 1006-1017.