

Kanserin Önlenmesi ve Tedavisinde Aralıklı Açlığın Etkisi

Effect of Intermittent Fasting on Cancer Prevention and Cancer Treatment

Betül ŞEREF^{1 A,B,D,E,F}, Gamze AKBULUT^{2 B,D,G}

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Karaman, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZ

Kanser, hem ülkemiz hem de dünyada en önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Bu nedenle mevcut tedavilerin yanında kanserin önlenmesi ve tedavisinde yeni arayışlara girilmiştir. İnsan vücudunda pek çok mekanizmayı etkileyerek etki gösteren ve enerji kısıtlaması ile birlikte öğün zamanlamasını da içeren aralıklı açlık, günümüzde vücut ağırlığı kaybının yanı sıra pek çok hastalığın tedavisi ve sağlığın korunmasında tercih edilebilmektedir. Aralıklı açlık, temelde oksidatif stres, inflamasyon, DNA hasarı ve büyüme faktörleri gibi pek çok metabolik yolak üzerinden etki gösterebilmektedir. Bu durum aralıklı açlığın hem kanserin önlenmesi hem de kemoterapi yan etkilerinin azaltılması ve metabolik parametrelerin iyileşmesi gibi etkileri nedeniyle kanser tedavisinde de kullanılabilirliğini göstermiştir. Fakat aralıklı açlık ile birlikte enerji alımında oluşan azalmanın kanserli bireylerde ağırlık kaybına neden olmasının bununla birlikte metabolik ve oksidatif stres durumunun yaşanmasının olumsuz etkiye neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca aralıklı açlık ve kanser ilişkisinin netleşmesi için yeterli klinik düzeyde çalışmanın bulunmadığı da bildirilmektedir. Bu derlemede aralıklı açlık ve kanser ilişkisinde güncel literatürün özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Tümör, Aralıklı açlık, Diyet.

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death both in our country and in the world. For this reason, new searches have been made in the prevention and treatment of cancer in addition to existing treatments. Intermittent fasting, which affects many mechanisms in the human body and includes energy restriction and meal timing, can be preferred for the treatment of many diseases and protection of health, as well as body weight loss. Intermittent fasting can affect many metabolic pathways such as oxidative stress, inflammation, DNA damage and growth factors. This has shown that intermittent fasting can also be used in prevention of cancer and cancer treatment because of its effects such as reduction of chemotherapy side effects and improvement of metabolic parameters. However, it is thought that the decrease in energy intake with intermittent fasting causes weight loss in individuals with cancer, and metabolic and oxidative stress may cause negative effects. It is also reported that there are not enough clinical studies to clarify the relationship between intermittent fasting and cancer. In this review, it is aimed to summarize the current literature on the relationship between intermittent fasting and cancer.

Key Words: Cancer, Tumor, Intermittent fasting, Diet.

1. GİRİŞ

Kontrolsüz hücre çoğalması olarak bilinen kanser, gelişen sağlık teknolojileri ve tedavilere rağmen artış göstermekte, 2040 yılında toplam prevalansın yaklaşık 30 milyon

Sorumlu Yazar: Betül ŞEREF

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Karaman, Türkiye
betulseref@kmu.edu.tr

Geliş Tarihi: 29.08.2022 – Kabul Tarihi: 19.10.2022

Yazar Katkıları: A) Fikir/Kavram, B) Tasarım, C) Veri Toplama ve/veya İşleme, D) Analiz ve/veya Yorum, E) Literatür Taraması, F) Makale Yazımı, G) Eleştirel İnceleme

olacağı tahmin edilmektedir (1). Artan kanser prevalansı dünya genelinde hastalık yükünü de artırmaktadır. Bu durum, kansere neden olan risk faktörlerinin önlenmesi veya kontrol altına alınması ve kanser tedavisinin etkinliğinin artırılmasına yönelik yapılan uygulamaların önemini ortaya koymaktadır (2).

Kanser; beslenme, fiziksel aktivite, obezite, kimyasal radyasyona maruziyet, sigara ve alkol kullanımı gibi yaşamsal ve çevresel etkenleri içeren değiştirilebilir ve/veya genetik yatkınlık, cinsiyet, yaş, etnik köken gibi değiştirilemeyen pek çok faktörün etkisi ile gelişebilmektedir (3). Kansere neden olan risk faktörlerinin üçte birinden fazlası, sağlıklı beslenmeyi de içeren önlenebilir yaşam tarzı risk faktörlerinden kaynaklanmaktadır (4). Genetik faktörler oldukça küçük bir etkiye sahipken kanserin daha çok çevresel etkenler ile geliştiği bilinmektedir (5).

Birçok hastalığın temelinde önemli bir rol oynayan beslenme, kanserin önlenmesi ve tedavisinde de oldukça önemli bir yere sahiptir. Sağlıksız bir beslenme kalıbı olarak nitelendirilen ve işlenmiş et, rafine karbonhidrat, şekerle tatlandırılmış içecek tüketimi, tuzlu atıştırmalıkların tüketimi, vitamin ve minerallerden yetersiz beslenme ile sigara ve alkol kullanımı, kanser riski ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca tüm bu alışkanlıklara bağlı yüksek enerji alımı ve sonucunda görülen vücut ağırlığı artışı ve obezite de kanser risk faktörlerindedir (6).

Kanser tedavisinde en sık kemoterapi, radyoterapi, cerrahi yöntemler ve immünoterapi yöntemleri kullanılmaktadır (7). Bununla birlikte günümüzde farklı tedavi arayışları sonucunda hem bilinen tedavilere destek hem de hastalığın ve uygulanan tedavilerin yan etkilerini azaltmak ve yaşam kalitesini yükseltmek amaçlı alternatif ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin kullanımında da artış görülmektedir (7,8). Bu derleme çalışmasında da kanserin önlenmesi ve tedavisinde yardımcı bir yöntem olarak kullanılmaya başlanılan aralıklı açlığın potansiyel etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Aralıklı Açlık

Birbirini takip eden açlık ve yeme periyotlarını içeren bir beslenme döngüsünü kapsayan aralıklı açlık, günümüzde obezite başta olmak üzere pek çok sağlık sorununun önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilmektedir (9). Aralıklı açlık, enerji kısıtlamasının ötesinde öğün zamanlamasını da içermektedir. Literatürde en çok tercih edilen ve bilinen aralıklı açlık türleri; alternatif gün orucu, zaman kısıtlı beslenme, periyodik açlık veya 5:2 diyet düzeni ve ramazan orucudur (10). Günaşırı açlık periyotlarını ifade eden alternatif gün orucunda bireylerin açlık günlerinde enerji gereksiniminin %25'i veya daha azını almalarına izin verilir. Diğer günlerde kısıtlama olmaksızın tüketimin olduğu dönüşümlü bir açlık türüdür. Zaman kısıtlı beslenme düzeninde, gün içerisinde belirli zamanlarda açlık ve besin alımının olduğu bir düzen vardır. Gün içerisinde 4-8 saatlik beslenme, 16-20 saatlik açlık periyotlarını içermektedir (11). Periyodik açlık veya 5:2 düzeninde ise haftada 2 gün 500-600 kkal enerji alımının olduğu açlık periyotları ile 5 gün alışılan beslenme düzeninin olduğu döngü uygulanmaktadır (12). Dini temellere dayanan ramazan orucu ise mevsim ve coğrafi koşullara göre değişiklik göstermekle birlikte 9-20 saatlik açlık süresini içeren, herhangi bir enerji kısıtlamasının olmadığı bir modeldir (13). Aralıklı oruç, hücre düzeyinde inflamasyon ve oksidatif hasarı azaltarak (14); sirkadiyen ritim, enerji alımı ve harcamasını da içeren değiştirilebilir yaşam tarzı davranışları

ve mikrobiyota yolları ile metabolik biyobelirteçlerde olumlu etkiler gösterebilmekte, sağlığın korunması ve hastalıkların tedavisinde alternatif bir yol olarak tercih edilebilmektedir (9).

Kanserin Önlenmesinde Aralıklı Açlığın Rolü

Beslenmenin kanser ile olan ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Dengesiz ve sağlıksız bir beslenme düzeni ile görülen aşırı yağlanma ve bunun sonucu olarak gelişen obezite, kanser riskini ve kanser mortalite oranlarını artırmaktadır (15-17). Obezite ve kanser arasındaki ilişki pek çok metabolik yolağın ve hormonların da etki ettiği karmaşık bir mekanizma ile açıklanabilmektedir (17). Abdominal yağlanma başta olmak üzere artan yağlanmanın inflamasyon, oksidatif stresin artışı, genomik kararsızlıkların etkisi ile apoptozun azalması ve hormonal değişiklikler sonucu gelişebildiği bilinmekte, obezitenin kanser üzerindeki bu rolü beslenme ve kanser ilişkisinin önemini artırmaktadır (18).

Beslenme ve kanser arasındaki ilişki daha çok tüketimi önerilen veya önerilmeyen besin öğeleri ve diyet kalıpları üzerine kurulmuş olsa da son zamanlarda bu ilişkinin ötesinde besinlerin tüketim zamanının da metabolik sağlık ile ilişkili olabileceği görülmüştür (9,19,20). Enerji kısıtlaması ve aralıklı oruç uygulamalarının etkilerinin incelendiği hayvan çalışmalarında kanser gelişim riski dahil pek çok hastalığı önleyebileceği gösterilmiştir (21-23). Kanser ve enerji kısıtlaması arasındaki bu ilişkinin tümör üzerindeki artmış apoptoz, azalmış anjiyogenez, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), metabolik ve inflamatuvar süreçleri kapsayan sistemik sinyallerin modülasyonu mekanizmaları ile gerçekleştiği düşünülmektedir (24).

Hasarlı hücrel proteinlerin ortadan kaldırılmasını sağlayan ve hem hayvan hem de insanlarda fizyolojik süreçleri, hücrel yenilenmeyi ve hastalıkları yöneten bir süreç olan otofajinin kanserin önlenmesi ve tedavisi aşamalarında da farklı yollarla inhibe edici veya destekleyici olduğu bilinmektedir (25). Otofaji eksikliğinin artan DNA hasarı, oksidatif stres ve inflamasyonun etkisi ile tümör oluşumuna neden olabileceği; otofajinin varlığı ile bu hasarların önlenerek tümör oluşumunu önleyebileceği düşünülmektedir (26). Ramazan açlığının serum proteom belirteçleri ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada kanser gelişimi, metastazı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilen biyobelirteçlerde anlamlı bir azalma; antikanser belirteçlerinde ise anlamlı bir artış görülmüştür (27). Hücre proliferasyonu ve apoptozunda anahtar düzenleyici rolü üstlenen IGF-1, meme kanseri başta olmak üzere pek çok kanser türünün gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (28). Aralıklı açlık uygulamalarının ise IGF-1 düzeylerini azaltıp, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeylerini artırarak kanser gelişim riskini düşürebileceği belirtilmektedir (21). Wei ve ark. (2017)'nin yaptıkları çalışmada, aralıklı açlık uygulanan müdahale grubunda vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ oranı ve bel çevresi ile kan glikozu, kan basıncı ve IGF-1 düzeylerinde anlamlı azalmaların olduğu, 3 ay sonraki kontrollerde de bu etkilerin halen devam ettiği belirtilmiştir (20). Aralıklı açlık uygulamasının etkisinin incelendiği bir çalışmada ise müdahale grubunda kontrol grubuna kıyasla IGF-1 düzeylerinde ve kanser gelişiminde yer alan protein kinaz A (PKA) aktivitesi ile neoplazi insidansında da anlamlı bir azalma saptanmıştır (29).

Otofajinin bu olumlu etkilerinin yanı sıra metabolik stres, hipoksik koşullar, oksidatif stres aracılığı ya da tümörlerin dolaşım sisteminde aktif kalmasını destekleyerek malign

dönüşüme ya da metastaz oluşturarak tümör gelişimini hızlandırıcı etkilerinin olabileceği de belirtilmiştir (30).

Kanser Tedavisinde Aralıklı Açlığın Rolü

Aralıklı açlığın farklı mekanizmalar aracılığı ile kanserin önlenmesi üzerindeki etkisinin yanı sıra kanser tedavisinde de olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir. Aralıklı açlıkla oluşturulan enerji kısıtlaması ya da açlık durumu tümör hücrelerinde tümör gelişimini aktive eden yolları baskılayıp tümör gelişimini inhibe eden yolları aktive ederek kanser gelişimini ve tümör büyümesini durdurmakta, hastalık prognozunu kötüleşmesini önlemektedir. Ayrıca bilinen kanser tedavilerinin yan etkilerinin azaltılması, hastalık prognozunu kötüleşmesinin önlenmesi ve antitümör bağışıklığının kazanılması ile etki gösterdiği düşünülmektedir (31). Aralıklı açlığın kanser tedavisindeki bu etkileri normal hücre ve kanser hücrelerinin açlığa verdiği tepkilerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Hücre büyümesinde rolü olan IGF-1, PKA, protein kinaz B (PKB/AKT) ve rapamisin memeli hedefi (mTOR) gibi protein ve enzimler açlığın etkisi ile azalır. Bu durum sağlıklı hücrelerde büyümenin durmasına, hücrenin hayatta kalmasına ve hücrenin kemoterapik ajanlara karşı korumaya alınmasına yol açar. Diferansiyel stres direnci olarak açıklanan bu durum kanser hücrelerinde ise açlığın etkisi ile diferansiyel stres duyarlılığı oluşturarak bu hücreleri kemoterapik ajanlara duyarlı hale getirerek hücre ölümünü artırıcı yönde etki göstermektedir (32,33). Aralıklı açlık ile birlikte gelişen otofajinin, kanser üzerine olan çift yönlü etkisi nedeni ile kanser tedavisinde de farklı uygulamaları düşündürmektedir. Kanser tedavisinde tümörün tipi, ilerleme durumu gibi çeşitli etkenlere göre otofajinin baskılanması veya aktivasyonunun artırılması yönünde tedaviler tercih edilebilmektedir (30,34).

Kemoterapi öncesi ve sonrası açlık uygulamasının kemoterapi yan etkilerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla müdahale grubunda yorgunluk, halsizlik ve gastrointestinal semptomlarda anlamlı bir azalmanın olduğu saptanmıştır (35). Benzer nitelikteki bir çalışmada da kemoterapi öncesi ve sonrası açlık uygulanan grupta kemoterapiden bir hafta sonra eritrosit ve trombosit sayılarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede arttığı ve açlığın tolere edildiği bildirilmiştir (36). Bauersfeld ve ark.'nın (37) randomize kontrollü ve çaprazlama olarak yürüttüğü çalışmasında, katılımcılar altı kürlük kemoterapi dönemleri süresince bir grup ilk üç kürde kısa süreli açlık müdahalesine diğer grup ise ikinci üç kürde kısa süreli açlık müdahalesine dahil olmuş, müdahale yapılmayan kürlerde normokalorik diyet uygulanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre her iki grupta da açlık uygulamalarının yapıldığı dönemlerde normokalorik beslenen gruba kıyasla kemoterapi öncesine göre yaşam kalitesinde anlamlı derecede daha az değişim görülmüş, vücut ağırlıklarında ise anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Vernieri ve ark. (2022) tarafından yürütülen çalışmada da kemoterapi ile birlikte beşer günlük iki periyot halinde uygulanan açlığı taklit eden diyetin güvenilir ve tolere edilebilir olduğu görülmüştür. Uygulanan müdahale ile baş ağrısı, mide bulantısı ve ağırlık kaybı gibi yan etkilerin katılımcıların çoğunda hafif düzeyde görüldüğü, ciddi düzeyde görülme oranının %12,9 olduğu ve çalışmanın ileri faz denemelerinin devam ettiği bildirilmiştir (38). Farklı kanser türlerinde kemoterapi ile açlık uygulamalarının etkilerinin incelendiği bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kemoterapi ile birlikte uygulanan açlığın, tümör büyümesini ve organ metastazını yavaşlattığı ve yaşam süresinde anlamlı derecede artış

sağladığı belirtilmiştir (39). Jinekolojik kanserli hastalarda modifiye edilmiş aralıklı açlık, kontrol ve modifiye açlık ile birlikte ketojenik diyetin etkilerinin incelendiği çapraz tasarımlı bir çalışmada ise kemoterapinin toksisitesini ve yan etkilerini azalttığı, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörünün düştüğü, ancak açlık ile birlikte gelişen anlamlı vücut ağırlığı kaybının çalışma sonunda halen devam ettiği tespit edilmiştir. Ketojenik diyetle desteklenen aralıklı açlık grubunda ise açlık grubuna kıyasla ek avantajlar sağlamadığı bildirilmiştir (40). Meme kanserli hastalarda açlığı taklit eden diyetin kemoterapinin T lenfositler üzerinde oluşturduğu DNA hasarına etkisini inceleyen başka bir çalışmada ise açlığın, T lenfositlerdeki DNA hasarını önemli ölçüde azalttığı; toplam yaşam kalitesi ve genel sıkıntı parametrelerinde ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılığın olmadığı saptanmıştır (41).

2. SONUÇ

Kanserin önlenmesi ve tedavisinde beslenmenin önemi hem diyet modelleri hem de besin ögeleri kapsamında uzun yıllardır bilinmektedir. Bununla birlikte son yıllarda aralıklı açlık uygulamalarının pek çok sağlık etkisinin yanı sıra kanserin önlenmesi ve tedavisinde de rolü olabileceği düşünülmektedir. Aralıklı açlık uygulamalarının kanserin önlenmesinde etkili olan mekanizmaları henüz netleşmese de makrootofaji, IGF-1 düzeylerinin azalması, inflamasyon ve oksidatif hasarın önlenmesi ile etki gösterebileceği düşünülmektedir. Kanser tedavisinde ise bilinen tedavilerin yan etkilerinin azaltılması, DNA hasarının onarılması, tümör büyümesinin ve metastazın azaltılması gibi avantajlar sağladığı bildirilmiştir. Fakat bu etkiler tümör türü, evresi ve uygulanan tedaviye göre değişiklik gösterebilmektedir. Kanserde aralıklı açlık ile ilgili bir diğer soru ise kanser tedavisinde sık karşılaşılan vücut ağırlığı kaybı ve kaşeksi durumlarıdır. Ayrıca çalışmalar çoğunlukla hayvansal deney düzeyinde olmakla birlikte klinik çalışmalar halen devam etmektedir. Bu nedenle aralıklı açlık uygulamalarının özellikle kanserin tedavisindeki etkisinin netleştirilmesi için daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışmada yazarların çıkar çatışması durumları yoktur.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Cancer Tomorrow. IARC. <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=population>. (Erişim Tarihi: 20 Mayıs 2022)
2. Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M., Jemal, A. (2016). Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 25(1), 16-27.
3. Yıldırım Kahrıman, Ş. (2021). Non-intrinsic cancer risk factors. *Experimental Oncology*, 43, 290-297.
4. Poirier, A. E., Ruan, Y., Volesky, K. D., King, W. D., O'Sullivan, D. E., Gogna, P., et al. (2019). The current and future burden of cancer attributable to modifiable risk factors in Canada: summary of results. *Prev Med*, 122, 140–147.

5. Anand, P., Kunnumakara, A. B., Sundaram, C., Harikumar, K. B., Tharakan, S. T., Lai, O. S., et al. (2008). Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical Research*, 25(9), 2097-2116.
6. Grosso, G., Bella, F., Godos, J., Sciacca, S., Del Rio, D., Ray, S., et al. (2017). Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutrition Reviews*, 75(6), 405-419.
7. Güveli, H., Uzsoy, A., Özlü, T., Kenger, E. B., & Ergün, C. (2021). Onkoloji hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanım sıklığının ve diyet yaklaşımlarının belirlenmesi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 21, 307-312.
8. Kav, S., Hanoğlu, Z., & Algier, L. (2008). Türkiyede kanserli hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerinin kullanımı: literatür taraması. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*, 18(1), 32-38.
9. Patterson, R. E., Laughlin, G. A., Sears, D. D., LaCroix, A. Z., Marinac, C., Gallo, L. C., et al. (2015). Intermittent fasting and human metabolic health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(8), 1203.
10. Freire, R. (2019). Scientific evidence of diets for weight loss: different macronutrient composition, intermittent fasting and popular diets. *Nutrition*, 110549.
11. Tinsley, G. M., La Bounty, P. M. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*. 73, 661–674.
12. Harris, L., Hamilton, S., Azevedo, L. B., Olajide, J., De Brún, C., Waller, G., et al. (2018). Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults. *JBI Database Syst Rev Implement Rep*. 16, 507–547.
13. Mazidi, M., Rezaie, P., Chaudhri, O., Karimi, E., & Nematy, M. (2015). The effect of Ramadan fasting on cardiometabolic risk factors and anthropometrics parameters: a systematic review. *Pak J Med Sci*, 31(5), 1250–1255.
14. Stockman, M. C., Thomas, D., Burke, J., & Apovian, C. M. (2018). Intermittent fasting: is the wait worth the weight?. *Current Obesity Reports*, 7(2), 172-185.
15. Kolb, R., Sutterwala, F. S., & Zhang, W. (2016). Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Current Opinion in Pharmacology*, 29, 77-89.
16. Picon-Ruiz, M., Morata-Tarifa, C., Valle-Goffin, J. J., Friedman, E. R., Slingerland, J. M. (2017). Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(5), 378-397.
17. Gallagher, E. J., LeRoith, D. (2015). Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiological Reviews*, 95(3), 727-748.
18. Lohmann, A. E., Goodwin, P. J., Chlebowski, R. T., Pan, K., Stambolic, V., & Dowling, R. J. (2016). Association of obesity-related metabolic disruptions with cancer risk and outcome. *J Clin Oncol*. 34, 4249-4255.
19. Mattson, M. P., Allison, D. B., Fontana, L., Harvie, M., Longo, V. D., Malaisse, W. J., et al. (2014). Meal frequency and timing in health and disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 111(47), 16647–16653.
20. Wei, M., Brandhorst, S., Shelehchi, M., Mirzaei, H., Cheng, C. W., Budniak, J., et al. (2017). Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Science Translational Medicine*, 9(377), eaai8700.
21. Salvadori, G., Mirisola, M. G., Longo, V. D. (2021). Intermittent and periodic fasting, hormones, and cancer prevention. *Cancers*, 13(18), 4587.
22. Harvie, M. N., & Howell, T. (2016). Could intermittent energy restriction and intermittent fasting reduce rates of cancer in obese, overweight, and normal-weight subjects? A summary of evidence. *Advances in Nutrition*, 7(4), 690-705.

23. Berrigan, D., Perkins, S. N., Haines, D. C., & Hursting, S. D. (2002). Adult-onset calorie restriction and fasting delay spontaneous tumorigenesis in p53-deficient mice. *Carcinogenesis*, *23*, 817-822.
24. O'Flanagan, C. H., Smith, L. A., McDonnell, S. B., & Hursting, S. D. (2017). When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Med.* *15*, 106.
25. Onorati, A. V., Dyczynski, M., Ojha, R., & Amaravadi, R. K. (2018). Targeting autophagy in cancer. *Cancer*, *124(16)*, 3307-3318.
26. White, E. (2015). The role for autophagy in cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, *125(1)*, 42-46.
27. Mindikoglu, A. L., Abdulsada, M. M., Jain, A., Choi, J. M., Jalal, P. K., Devaraj, S., et al. (2020). 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. *Journal of Proteomics*, *217*, 103645.
28. Fetti, L. M., & Yee, D. (2020). Advances in insulin-like growth factor biology and -directed cancer therapeutics. *Advances in Cancer Research*, *147*, 229-257.
29. Brandhorst, S., Choi, I. Y., Wei, M., Cheng, C. W., Sedrakyan, S., Navarrete, G., et al. (2015). A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metab.* *22(1)*, 86-99.
30. Kocaturk, N. M., Akkoc, Y., Kig, C., Bayraktar, O., Gozuacik, D., Kutlu, O. (2019). Autophagy as a molecular target for cancer treatment. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *134*, 116-137.
31. Zhao, X., Yang, J., Huang, R., Guo, M., Zhou, Y., Xu, L. (2021). The role and its mechanism of intermittent fasting in tumors: friend or foe?. *Cancer Biology & Medicine*, *18(1)*, 63-73.
32. Raffaghello, L., Lee, C., Safdie, F. M., Wei, M., Madia, F., Bianchi, G., et al. (2008). Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. *105(24)*, 8215-8220.
33. Buono, R., & Longo, V. D. (2018). Starvation, Stress Resistance, and Cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, *29(4)*, 271-280.
34. Amaravadi, R., Kimmelman, A. C., & White, E. (2016). Recent insights into the function of autophagy in cancer. *Genes & Development*, *30(17)*, 1913-1930.
35. Raffaghello, L., Safdie, F., Bianchi, G., Dorff, T., Fontana, L., & Longo, V. D. (2010). Fasting and differential chemotherapy protection in patients. *Cell Cycle*, *9(22)*, 4474-4476.
36. De Groot, S., Vreeswijk, M. P., Welters, M. J., Gravesteijn, G., Boei, J. J., Jochems, A., et al. (2015). The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer*, *15*, 652.
37. Bauersfeld, S. P., Kessler, C. S., Wischnewsky, M., Jaensch, A., Steckhan, N., Stange, R., et al. (2018). The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer*. *18(1)*, 476.
38. Vernieri, C., Fucà, G., Ligorio, F., Huber, V., Vingiani, A., Iannelli, F., et al. (2022). Fasting-mimicking diet is safe and reshapes metabolism and antitumor immunity in patients with cancer. *Cancer Discovery*, *12(1)*, 90-107.
39. Lee, C., Raffaghello, L., Brandhorst, S., Safdie, F. M., Bianchi, G., Martin-Montalvo, A., et al. (2012). Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med.* *4(124)*, 124ra27.

40. Zorn, S., Ehret, J., Schäuble, R., Rautenberg, B., Ihorst, G., Bertz, H., et al. (2020). Impact of modified short-term fasting and its combination with a fasting supportive diet during chemotherapy on the incidence and severity of chemotherapy-induced toxicities in cancer patients-a controlled cross-over pilot study. *BMC Cancer*, 20(1), 1-14.
41. De Groot, S., Lugtenberg, R. T., Cohen, D., Welters, M., Ehsan, I., Vreeswijk, M., et al. (2020). Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nature Communications*, 11(1), 3083.