

Aralıklı açlık ve metabolik etkileri

Metabolic effects of intermittent fasting

Açelya Gül¹, Elvan Yılmaz Akyüz²

¹ Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul/Türkiye, acelya.gul@yeditepe.edu.tr, 0000-0003-1776-1829

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul/ Türkiye, elvan.yilmazakyuz@sbu.edu.tr, 0000-0002-1878-9412

Anahtar Kelimeler:
Aralıklı Açlık, Açlık, Metabolik Hastalıklar, Obezite.

Key Words:
Intermittent Fasting, Fasting, Metabolic Diseases, Obesity.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul/Türkiye

DOI:
10.52880/sagakaderg.1035023

Gönderme Tarihi/Received Date:
10.12.2021

Kabul Tarihi/Accepted Date:
31.01.2022

Yayımlanma Tarihi/Published Online:
01.03.2022

ÖZ

Giriş-Amaç: Aralıklı açlık, beslenme ve açlık dönemlerini içeren bir beslenme şeklidir. Alternatif gün açlıkları ve dini oruçlar aralıklı açlık modellerini oluşturur. Değiştirilmiş açlık ve zaman kısıtlı beslenme olarak uygulanan alternatif gün oruçları beslenme günleri ile açlık günlerinden oluşmaktadır. Aralıklı açlık, vücut kompozisyonunu ve bazı metabolik belirteçleri olumlu yönde değiştirme potansiyeline sahiptir, ancak uygulanan yönetime göre sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Bu çalışmanın amacı aralıklı açlığın metabolik etkilerini ve bazı hastalıklardaki uygulama sonuçlarını incelemektir. **Gereç-Yöntem:** Pubmed, Science Direct, Web Of Science veri tabanlarında "aralıklı açlık, açlık, metabolik hastalıklar, obezite" anahtar kelimeleri kullanılarak güncel çalışmalar taranmıştır. **Sonuç:** Aralıklı açlık, obezite başta olmak üzere metabolik sendrom ve bazı diyabet türleri için potansiyel bir tedavi yöntemi olabilir. Obezite ve ilişkili bozuklukların insidansını azaltabilir. Vücut bileşimini iyileştirebilir, kardiyovasküler risk faktörlerini azaltabilir ve normogliseminin sağlanmasına yardımcı olabilir.

ABSTRACT

Introduction-Purpose: Intermittent fasting is a diet that includes periods of feeding and fasting. Alternate-day fasting and religious fasting form intermittent fasting. Alternate fasting, which is applied as modified fasting and time-restricted feeding, consists of feeding days and fasting days. Intermittent fasting has the potential to positively alter body composition and some metabolic markers, but results vary according to the method used. The goal of this study is to scope the metabolic effects of intermittent fasting and the results of its application in some diseases. **Materials-Methods:** Current studies were analysed using the keywords "intermittent fasting, hunger, metabolic diseases, obesity" in Pubmed, Science Direct, and Web of Science databases. **Conclusion:** Intermittent fasting may be a potential treatment method for obesity, metabolic syndrome and some types of diabetes. It may reduce the incidence of obesity and obesity-related disorders. It can improve body composition, reduce cardiovascular risk factors, and help maintain normoglycemia.

ARALIKLI AÇLIK

Aralıklı açlık, beslenme ve açlık dönemlerini içeren beslenme şeklidir. Tarihte çok eski yıllardan beri açlık uygulanmaktadır. Farklı şekilde uygulanan aralıklı açlık modelleri mevcuttur (1). Alternatif gün açlıkları bunlardan biridir. Değiştirilmiş açlık rejimleri ve zaman kısıtlı besleme modelleri alternatif gün açlıklarını

oluşturur. Dini oruçlar da aralıklı açlık modelinin diğer türüdür (2).

Alternatif Gün Açlıkları

Alternatif gün açlıklarında yiyecek ve içecek tüketiminin serbest olduğu günler ile birlikte aç kalınan günler mevcuttur. Alternatif gün açlıkları farklı formlarda uygulanabilir. İlki değiştirilmiş açlıktır. Değiştirilmiş

açlıkta planlanan açlık günlerinde enerji gereksiniminin yaklaşık %25'i karşılanır (3) ve 5:2 diyet modeli en bilinen formlardan biridir. 5:2 diyet modelinde haftanın ardışık olmayan 2 günü ciddi enerji kısıtlaması içeren diyet ile birlikte geri kalan 5 gün ad libitum beslenme uygulanır. Bu açlık modelinde sınırlı miktarda enerji alınır (2). Diğer bir alternatif gün açlığı olan zaman kısıtlı beslenme modelinde ise, bireylerin besin tüketimleri belirli bir zaman aralığında gerçekleşir. Gündüz 8 saat boyunca besin tüketilir sonrasında 16 saat süren açlık uygulanır. Bu açlık modelinde genellikle enerji kısıtlanması uygulanmaz (4). Periyodik uzun süreli açlık olarak bilinen ye dur ye modeli ise haftada bir veya iki kez 24 saate kadar süren açlık ile birlikte kalan diğer günler ad libitum beslenmeyi içerir (5).

Dini Oruçlar

Yüzlerce yıldır sağlık ve dini nedenlerle çeşitli oruç türleri kullanılmıştır. Dini oruçlar temel olarak çeşitli seviyelerde enerji kısıtlaması ve besin maddelerinin sınırlanmalarına dayanır (6). Ramazan orucu bunlardan biridir ve yıla göre 28-30 gün sürer. Ramazan orucunun süresi, iklimet edilen coğrafi bölgeye ve mevsimlere göre değişir (7). Oruç süresi 11-22 saat arasında değişiklik gösterebilir. Genellikle Ramazan orucu biri şafaktan önce diğeri de gün batımından sonra olmak üzere iki ana öğün içerir (2). Kutsal Ramazan ayı boyunca şafaktan gün batımına kadar tüm yiyecek ve içeceklerin tüketimi yasaktır (6). Ramazan orucu enerji kısıtlaması gerektirmez; ancak yiyecek ve sıvı alımı kısıtlı bir süre içerisinde gerçekleştiği için vücut ağırlığında değişiklikler oluşabilir. Diğer dini oruçlara Azizlerin takipçileri ve bazı Yedinci Gün Adventistlerinin tuttuğu oruçlar örnek gösterilebilir. Yedinci Gün Adventistleri genellikle uzun bir gece orucunun ardından öğleden sonra iki öğün ile beslenirler (2).

ARALIKLI AÇLIK VE SİRKADYEN RİTİM

Sirkadiyen ritim yaklaşık 24 saatlik bir döngü uzunluğu ile davranışsal, fizyolojik ve moleküler değişiklikleri ifade eder. Sirkadiyen saat, uyku-uyanıklık döngüsü, hormon salgılanması, kardiyovasküler sağlık, glikoz homeostazi, vücut ısısının ve enerji dengesinin düzenlenmesi gibi birçok biyolojik süreçte çok önemli bir rol oynar (8). Gıda yoksunluğu ve alımının zamanlaması gibi belirli davranışlar sirkadiyen ritimleri etkileyebilir. Kortizol, melatonin, ghrelin ve leptin seviyeleri sirkadiyen ritmiklik ile yüksek oranda ilişkilidir; bu hormonlar aydınlık-karanlık döngüsüne göre dalgalanır ve uyku, beslenme genel davranışlardan etkilenir (9).

Besin alımını gündüz saatlerinde kısıtlayan aralıklı açlık modeli metabolik faaliyetleri için biyolojik saatten yararlanır. Canlılar, metabolik fonksiyonlarını

devam ettirebilmek için biyolojik saatlerini gündüz-gece döngüsüne göre sınırlamaktadır (10). Günün zamanı, hormonal salınım, fiziksel koordinasyon, enerji, metabolizma ve uyku dahil birçok metabolik fonksiyonların sürdürülmesinde etkilidir (2).

Bazı aralıklı açlık modellerinin, enerji metabolizmasında moleküler mekanizmaları ve ağırlık yönetimini yeniden programlayan sirkadiyen gen osilasyonlarını geliştirdiği belirtilir (10). Yapılan bir çalışmada, gece yemenin uyku kalitesini azalttığı belirtilmiştir (11). Anormal sirkadyen zamanlarında yemek yemek sirkadyen desenkronizasyona yol açarak uyku düzeninin bozulmasına neden olacağı düşünülmektedir. Buna bağlı olarak obezite, diyabet, kanser gibi hastalıkların artan riski ile ilişkilendirilmektedir (2).

ARALIKLI AÇLIK VE METABOLİZMA

Öğün sonrası, tokluk durumunda kan glikozu yükselir. Pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılanır ve karaciğerde glikoz glikojen olarak depolanır. Açlık durumunda ise tam tersi kan glikozu düşer, pankreastan glukagon salınımı artar ve karaciğerdeki depo glikojenler glikojenoliz ile glikoza dönüşür. Depolanan glikojenler açlık durumunda 8 ile 12 saat içerisinde tükenir (12). Fakat sık yemek yiyen bireylerin vücudu sürekli glikojen depolayacağından bu bireylerin glikojen rezervleri tükenemeyecektir. Bu yüzden de vücutları enerji sağlamak için yağ depoları yerine glikojen depolarını yakmaya çalışır (2). Aralıklı açlık ile vücut kompozisyonunu olumlu yönde değiştirme potansiyeline sahip metabolik kayma indüklenir (4). Metabolik kayma, karaciğerdeki glikojen depoları tükendiğinde, genellikle besin alımının kesilmesinden 12 saat sonra ortaya çıkar (13). Yağ dokusunda lipoliz hızlanır, yağ asidi mobilizasyonu, oksidasyonu, plazmada serbest yağ asitleri ve keton cisimleri artar (4, 13). Bu sayede yağ kaynaklarından enerji elde edilir ve vücut ağırlığında azalma görülür (2). Şekil 1'de aralıklı açlık modelinde birkaç temel metabolik değişiklik gösterilmiştir (14). Bu sayede aralıklı açlık, diyabet ve metabolik sendrom dahil olmak üzere obezite ve ilgili metabolik durumlar için potansiyel bir tedavi yöntemi olabilir (4).

ARALIKLI AÇLIK VE BAZI HASTALIKLARA ETKİSİ

Aralıklı Açlık ve Obezite

Aralıklı açlık, bazı metabolik değişikliklere neden olur. Bu açlık modeli ile vücutta yağ depolanması azalır, yağ mobilizasyonu, oksidasyonu ve keton cisimleri artar, buna bağlı vücut ağırlığı kaybı gerçekleşir (14). Uygulanan açlık modeline ve süresine bağlı olarak vücut ağırlığında azalma ve vücut bileşiminde değişiklik



Şekil 1. Aralıklı Açlık Modelinde Temel Metabolik Değişiklikler (14).

oluşur. 5:2 aralıklı açlık modeli vücut ağırlığında ve bileşiminde olumlu değişikliklere neden olabilir. Aralıklı açlık uygulanan bir çalışmada bireylerin ağırlığında azalma ve bel çevresinde inceleme gözlemlenmiştir (15).

Zaman sınırlı beslenme, diğer aralıklı açlık modellerine göre vücut ağırlığında daha düşük azalmaya neden olabilir. On iki haftalık zaman kısıtlı aralıklı açlık (16/8) uygulanan obez bireylerde kontrol grubuna göre %2.6 kilo kaybı saptanmış ancak yağ kütlesinde önemli bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (16).

Üç ay boyunca 5:2 aralıklı açlık modeli ile (ardışık olmayan iki günde %30 oranında azalan enerji alımı) düşük enerji diyetler (her gün %25 oranında azalan enerji alımı) arasındaki farkı inceleyen bir çalışmada vücut ağırlığında benzer düşüşler bulunmasına rağmen, aralıklı açlık grubunda yağ kütlesinde azalma daha fazla olmuştur (4). Benzer şekilde, çeşitli aralıklı açlık ve çok düşük enerji içeren diyet müdahalelerini karşılaştıran bir meta-analiz çalışmasında, aralıklı açlığın yağ kütlesinde daha yüksek, yağsız vücut kütlesinde daha düşük azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (17). Alternatif gün oruçları uygulanan hayvan çalışmasında özellikle visceral yağ dokusunda azalma olmuştur. Ek olarak enerji kısıtlaması ile beslenenlere kıyasla yağsız kütle / yağ kütle oranı %30-40 daha yüksek bulunmuştur (18).

Uyarlanabilir Termojenezi En Aza İndirme ve Obezite Ribaundunu Devre Dışı Bırakma (MATADOR) çalışması ile aralıklı enerji kısıtlamasının ve sürekli enerji kısıtlamasının ağırlık kaybı verimliliği üzerine etkisi karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda aralıklı enerji kısıtlaması ile daha fazla ağırlık ve yağ kaybı gözlemlenmiştir (19). Aralıklı açlık ile elde edilen vücut ağırlığı kaybı, uygulanan diyetle ilgili olarak değişebilir. Ayrıca, düşük

enerji diyetlere kıyasla yağ kütlesinde daha fazla azalma sağlanabilir (4).

Aralıklı Açlık ve Diyabet/Glisemik Kontrol

İnsülin kan şekeri seviyesine bağlı olarak değişen miktarlarda ve sıklıkta salgılanır. Açlık sırasında pulsatil insülin salımı devam eder, ancak salınan hormon miktarı düşük glisemi seviyelerinden dolayı daha azdır (4). İnsülin direncinin enerji kısıtlamasıyla iyileştiği uzun süredir bilinmektedir. Açlık döneminden sonra insülin duyarlılığı artar ve insülin seviyeleri düşer. Açlık ve postprandial glikoz seviyelerinde iyileşme sağlanır (13). Aralıklı açlığın diyabet veya ilişkili komplikasyonları için risk faktörlerini azaltmada etkili olabileceği düşünülmektedir (4).

Altı aylık 5:2 aralıklı açlık modeli uygulanan bir çalışmada obez bireylerin glukozlarında %3.4 azalma görülmüş fakat enerji kısıtlaması uygulanan bireylerde farklılık gözlenmemiştir (4). Başka bir çalışmada aşırı kilolu veya obez kadınlara 3 ay boyunca 5:2 aralıklı açlık ve günlük enerji kısıtlaması uygulanmıştır. Çalışma sonucunda aralıklı açlık grubunda açlık insülin konsantrasyonunda %19.4'lük bir azalma olmuş, HOMA-IR değerleri, %25 azalmıştır. Günlük enerji kısıtlamasının ise insülin konsantrasyonunu veya HOMA-IR'yi etkilemediği gözlenmiştir (20). Aşırı kilolu veya obez ve prediyabetli erkeklerde yapılan başka çalışmada beş hafta boyunca zaman kısıtlı beslemenin, açlık insülin konsantrasyonunu azalttığını ve kilo kaybı olmadan da oral glikoz tolerans testinden türetilmiş β -hücreli yanıt indekslerini ve insülin direnci endekslerini geliştirdiğini göstermiştir (21).

Diyabetli veya prediyabetli hastalarda aralıklı açlığın glisemik kontrol üzerindeki etkileri hakkında veriler net değildir, fakat aralıklı açlık HbA1c'nin düşük konsantrasyonu ile yansıtılan plazma glikoz seviyeleri üzerine olumlu etki göstermektedir. Tip 2 diyabetli üç hastada yapılan vaka çalışmasında, haftada üç kez 24 saat açlıktan oluşan aralıklı bir açlık rejimi uygulandıktan sonra tüm hastalarda HbA1c'de düşüş ve vücut ağırlığı kaybı gözlemlenmiştir. Hastaların insülin tedavileri sonlandırılmıştır (22). Tip 2 diyabetli 137 yetişkinin katıldığı bir çalışmada da iki gruba ayrılan bireylerden birine aralıklı enerji kısıtlaması (haftada 2 gün süreyle 500-600 kcal/gün ve gün aşırı normal diyet) ve diğerine sürekli enerji kısıtlaması (1200 1500 kcal/gün) uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda aralıklı enerji kısıtlamasının, tip 2 diyabetli hastalarda sürekli enerji kısıtlamasına kıyasla HbA1c seviyesinin düşürülmesi için etkili bir alternatif diyet stratejisi olabileceği belirtilmiştir (23).

Sonuç olarak diyabetik olmayan, aşırı kilolu veya obezitesi olan kişilerde, aralıklı açlık kan şekeri ve insülin

konsantrasyonlarını azaltır veya hiçbir etkisi olmayabilir (4). Tip 2 diyabetli çoğu hasta için aralıklı enerji kısıtlaması kabul edilebilir bir strateji olabilir (23) ve ağırlık kaybı sağlayarak insülin gereksinimini azaltabilir (4). Ancak aralıklı açlığın antidiyabetik ilaçlar, özellikle insülin ve sülfonilüreler (kısa etkili meglitinidler dahil) kullanan hastalarda hipoglisemiye neden olabileceği göz ardı edilmemelidir (13). Hipoglisemiye neden olması muhtemel bu ajanları kullanmayan hastalar için önerilebilir. Sülfonilüreler ve/veya insülin kullanan hastalar için düzenli izleme çok önemlidir (23).

Aralıklı Açlık ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Aralıklı açlık, toplam kolesterol, LDL ve HDL kolesterole etki ederek plazma lipit profilini iyileştirir ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltır (4). Obez yetişkinlerde sekiz hafta uygulanan alternatif gün orucunun, kan serumunda total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (15).

Kardiyovasküler hastalıkların bir diğer risk faktörü, uzun süre devam ederse hipertansiyona yol açabilen yüksek kan basıncıdır. Aşırı kilolu veya şişman kişilerde 6-12 hafta boyunca alternatif gün orucunu kapsayan bazı müdahaleler, sistolik kan basıncında düşüşe neden olmuştur (4). Prediyabetli erkeklerde zaman kısıtlı beslenme uygulandığında, ağırlık kaybı olmamasına rağmen beş haftalık bir müdahalenin ardından sistolik ve diyastolik kan basıncının önemli ölçüde düştüğü gözlenmiştir (21). Sonuç olarak aralıklı açlık, plazma lipit profilindeki iyileşmeler nedeniyle kalp atım hızı ve kan basıncını azaltarak kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir (4).

Aralıklı Açlık ve Otofaji /Kanser

Otofaji, hücrelerin hücre içi endojen (hasarlı organeller, yanlış katlanmış veya mutant proteinler ve makromoleküller) ve eksojen (virüsler ve bakteriler) bileşenlerini hücresel homeostazı korumak için parçaladığı ve geri dönüştürdüğü evrimsel olarak korunmuş bir lizozomal katabolik süreçtir (24). Otofaji, fizyolojik koşullar altında bazal seviyelerde ortaya çıkar ve hipoksi, açlık, DNA hasarı ve sitotoksik ajanlar gibi stresli uyaranlara tepki olarak yukarı regüle edilebilir (25).

Otofajinin kanserdeki rolü karmaşıktır. İşlevi, onkogen aktivasyonu ve tümör baskılayıcı inaktivasyonu ile birlikte tümör tipi, ilerleme aşaması ve genetik manzara dahil üzere çeşitli biyolojik faktörlere göre değişebilir (26). Bu nedenle otofaji, tümör oluşumunun önlenmesi veya kanser hücresi adaptasyonu, proliferasyon, sağ kalım ve metastazın sağlanması ile

ilişkili olabilir (27). Diyet kısıtlamalarının diyabet, kanser, nörodejeneratif gibi hastalıkların gelişiminin azaldığı ve yaşamı uzattığı bilinir (28). Diyet kısıtlaması sayesinde hücresel değişiklikler oluşur (29). Aralıklı açlığın sağlığı iyileştirdiği ve hastalık süreçlerine karşı oluşturduğu hücresel ve moleküler mekanizmalar arasında, mitokondriyal sağlık, DNA onarımı ve otofajiyi geliştiren uyarlanabilir hücresel stres yanıtı sinyal yollarının aktivasyonu vardır (1). Besin açlığı, stresli koşullara uyarlanabilir bir mekanizma olarak karaciğer ve kas gibi kültürlenmiş hücrelerin ve organların çoğunda otofajiyi de aktive eder (28). Çalışmalar, diyet müdahalelerinin tümör insidansını azaltabildiğini ve farklı tümör modellerinde kemo ve radyoterapinin etkinliğini artırabildiğini ve diyet manipülasyonunu standart kanser tedavilerine olası bir yardımcı olarak vurguladığını belirtir (1, 28). Aralıklı açlığın ayrıca farelerde meme kanserinin radyosensitivitesini artırdığı belirtilmiştir (30). İlginç bir şekilde, sitotoksik ajanlarla kombinasyon halinde aç kalmak, normal ve kanser hücrelerinde diferansiyel stres direnci olarak bilinen farklı yanıtlar ortaya çıkarmıştır. Diferansiyel stres direnci için normal hücreler, bakım yollarına öncelik verir ve besin maddeleri olmadığında büyüme faktörü sinyalini etkisiz hale getirir. Aksine, kanser hücreleri, onkogen aktivasyonu nedeniyle, stres direnci yollarını engellemez, böylece sitotoksik tedaviye karşı savunmasız hale gelir (29). Ayrıca açlık, normal hücreleri antikanser ajanların toksisitesinden koruyabilir, hastalarda yan etkileri azaltabilir ve kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedavinin tümör hücreleri üzerindeki zararlı etkilerini artırabilir (29). Aralıklı açlık diyetlerinin, kemoterapötik ajanların metabolizmasını etkileyip etkilemediğini belirlemek bu ilaç tedavisinin kanser hücreleri üzerindeki etkisini görebilmek için önemlidir (1). Bununla birlikte, açlığın kanser tedavisine ek olarak faydalı olabileceğini söyleyebilmek ve açlık tarafından uyarılan moleküler mekanizmaları daha iyi anlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (29).

SONUÇ

Aralıklı açlığın özellikle yağsız vücut kütlelerini koruyarak yağ kütlelerini azaltabildiği ve bu sayede vücut bileşimini iyileştirdiğinin bildirilmektedir. Bu sebeple son yıllarda obezite tedavisinde ilgi gören bir yöntem haline gelmiştir. Ek olarak diyabet, metabolik sendrom ve kanser dahil olmak üzere bazı metabolik durumlar için potansiyel bir tedavi yöntemi olabileceği yönünde çalışmalar da mevcuttur; fakat sonuçları net değildir. Fazla kilolu veya obez bireyler için optimal düşük enerjili diyet seçimi konusunda da kesin bir sonuç çıkarmak mümkün değildir. Aralıklı açlığın hipoglisemik bireyler, sirkadyen ritim sorunu yaşayanlar, gebe ve emzirenler için uygun olmadığı, sürdürülebilirliğinin

güç olduğu unutulmamalı ve bireysel ayrıcalıklara göre alanında uzman bir sağlık profesyoneli gözetiminde uygulanmalıdır.

Sonuç olarak, aralıklı oruç olumlu metabolik değişiklikler ile ilerisi için umut veren bir yaklaşım olsa da kanıt düzeyi yüksek daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAÇA

- Mattson, M. P., Longo, V. D., & Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing research reviews*, 39, 46-58.
- Patterson, R. E., Laughlin, G. A., LaCroix, A. Z., Hartman, S. J., Natarajan, L., Senger, C. M., ... & Gallo, L. C. (2015). Intermittent fasting and human metabolic health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(8), 1203-1212.
- Santos, H. O., & Macedo, R. C. (2018). Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weight loss. *Clinical nutrition ESPEN*, 24, 14-21.
- Zubrzycki, A., et al., (2018), The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes, *J Physiol Pharmacol*, 69.5: 663-683
- 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.
- 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.
- Bahijri, S. M., Ajabnoor, G. M., Borai, A., Al-Aama, J. Y., & Chrousos, G. P. (2015). Effect of Ramadan fasting in Saudi Arabia on serum bone profile and immunoglobulins, *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 6(5), 223-232.
- Serin, Y., & Tek, N. A. (2019). Effect of circadian rhythm on metabolic processes and the regulation of energy balance. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 74(4), 322-330.
- Mo'ez Al-Islam, E. F., Jahrami, H. A., Obaideen, A. A., & Madkour, M. I. (2019). Impact of diurnal intermittent fasting during Ramadan on inflammatory and oxidative stress markers in healthy people: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, 15, 18-26.
- Longo, V. D., & Panda, S. (2016). Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell metabolism*, 23(6), 1048-1059.
- St-Onge, M. P., Mikic, A., & Pietrolungo, C. E. (2016). Effects of diet on sleep quality. *Advances in nutrition*, 7(5), 938-949.
- Anton, S. D., Moehl, K., Donahoo, W. T., Marosi, K., Lee, S. A., Mainous III, A. G., ... & Mattson, M. P. (2018). Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity*, 26(2), 254-268.
- Grajower, M. M., & Horne, B. D. (2019). Clinical management of intermittent fasting in patients with diabetes mellitus. *Nutrients*, 11(4), 873.
- Rynders, C. A., Thomas, E. A., Zaman, A., Pan, Z., Catenacci, V. A., & Melanson, E. L. (2019). Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. *Nutrients*, 11(10), 2442.
- Sundfør, T. M., Svendsen, M., & Tonstad, S. (2018). Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: a randomized 1-year trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 28(7), 698-706.
- Gabel, K., Hoddy, K. K., Haggerty, N., Song, J., Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F., ... & Varady, K. A. (2018). Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutrition and healthy aging*, 4(4), 345-353.
- Alhamdan, B. A., Garcia-Alvarez, A., Alzahrnai, A. H., Karanxha, J., Stretchberry, D. R., Contrera, K. J., ... & Cheskin, L. J. (2016). Alternate-day versus daily energy restriction diets: which is more effective for weight loss? A systematic review and meta-analysis. *Obesity science & practice*, 2(3), 293-302.
- Gotthardt, J. D., Verpeut, J. L., Yeomans, B. L., Yang, J. A., Yasrebi, A., Roepke, T. A., & Bello, N. T. (2016). Intermittent fasting promotes fat loss with lean mass retention, increased hypothalamic norepinephrine content, and increased neuropeptide Y gene expression in diet-induced obese male mice. *Endocrinology*, 157(2), 679-691.
- Byrne, N. M., Sainsbury, A., King, N. A., Hills, A. P., & Wood, R. E. (2018). Intermittent energy restriction improves weight loss efficiency in obese men: the MATADOR study. *International journal of obesity*, 42(2), 129-138.
- Harvie, M., Wright, C., Pegington, M., McMullan, D., Mitchell, E., Martin, B., ... & Howell, A. (2013). The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *British Journal of Nutrition*, 110(8), 1534-1547.
- Sutton, E. F., Beyl, R., Early, K. S., Cefalu, W. T., Ravussin, E., & Peterson, C. M. (2018). Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell metabolism*, 27(6), 1212-1221.
- Furmli, S., Elmasry, R., Ramos, M., & Fung, J. (2018). Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *Case Reports*, 2018, bcr-2017.
- Carter, S., Clifton, P. M., & Keogh, J. B. (2018). Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized noninferiority trial. *JAMA network open*, 1(3), e180756-e180756.
- Galluzzi, L., Baehrecke, E. H., Ballabio, A., Boya, P., Bravo-San Pedro, J. M., Cecconi, F., ... & Kroemer, G. (2017). Molecular definitions of autophagy and related processes. *The EMBO journal*, 36(13), 1811-1836.
- Kaur, J., & Debnath, J. (2015). Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism. *Nature reviews Molecular cell biology*, 16(8), 461-472.
- Amaravadi, R., Kimmelman, A. C., & White, E. (2016). Recent insights into the function of autophagy in cancer. *Genes & development*, 30(17), 1913-1930.
- Sharifi, M. N., Mowers, E. E., Drake, L. E., Collier, C., Chen, H., Zamora, M., ... & Macleod, K. F. (2016). Autophagy promotes focal adhesion disassembly and cell motility of metastatic tumor cells through the direct interaction of paxillin with LC3. *Cell reports*, 15(8), 1660-1672.
- 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 medicine*, 15(1), 1-9.
- Antunes, F., Erustes, A. G., Costa, A. J., Nascimento, A. C., Bincoletto, C., Ureshino, R. P., & Smaili, S. S. (2018). Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy?. *Clinics*, 73.
- Caffa, I., D'Agostino, V., Damonte, P., Soncini, D., Cea, M., Monacelli, F., ... & Nencioni, A. (2015). Fasting potentiates the anticancer activity of tyrosine kinase inhibitors by strengthening MAPK signaling inhibition. *Oncotarget*, 6(14), 11820.