



2023, 8(1), 62-72

## Aralıklı Açlık

### Intermittent Fasting

Betül Sarıdağ DEVRAN<sup>\*1</sup>, Mendane SAKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

#### Özet

Obezite ile birlikte insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom gibi birçok sağlık riskleri artmaktadır. Bu sağlık risklerinden korunmanın en etkili yolu diyet ile glikoz homeostazının iyileştirilmesidir. Metabolik hastalıklarının önlenmesi ve yönetilmesinde son yıllarda öne çıkan diyet müdahalesinden ikisi, aralıklı açlık (IF) ve enerji kısıtlaması (CR)'dir. Aralıklı açlık kişinin isteyerek günün ya da haftanın belli zaman dilimlerinde düzenli olarak yemek yemeden uzak kaldığı dönemi kapsamaktadır. Aralıklı açlıkla son yıllarda obez kişilerde vücut ağırlığı kaybı, yağ ve glikoz metabolizmasında iyileşmeler görülmüştür. Çalışmalarda IF'nin metabolizma üzerindeki etkisini; insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR), sirtuin sinyali ve insülin duyarlılığı gibi yollar üzerinden yaptığı belirtilmiş olsa da, bu konu ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu derlemede, IF'nin metabolizma üzerindeki faydalı etkilerini hangi yolla yaptığı incelenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Aralıklı açlık, enerji kısıtlaması, glukoz homeostazi

#### Abstract:

**Objective:** Many health risks such as insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome increase with obesity. The most effective way to avoid these health risks is to improve glucose hemostasis with diet. Two dietary interventions that have come to the fore in recent years in the prevention and management of metabolic diseases are intermittent fasting (IF) and caloria restriction (CR). Intermittent fasting covers the period in which the person voluntarily stays away from eating regularly for certain periods of the day or week. Weight loss and improvements in fat and glucose metabolism have been observed in obese people

\*Yazışma Adresi: Betül Sarıdağ Devran, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

E-posta adresi: betulsaridag@hotmail.com

Gönderim Tarihi: 28 Kasım 2022. Kabul Tarihi: 12 Nisan 2023.

Yazar sırasına göre ORCID: 0000-0003-4580-1998; 0000-0002-5516-426X

in recent years with intermittent fasting. Although it has been stated that IF affects metabolism through insulin-like growth factor (IGF), mammalian target of rapamycin protein complex (mTOR), sirtuin signaling and insulin sensitivity, more studies are needed on this subject. In this review, the way IF exerts its beneficial effects on metabolism is examined.

**Key words:** Intermittent fasting, calorie restriction, glucose hemostasis

© 2023 Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. Tüm Hakları Saklıdır.

## 1. Giriş

Obezite, aşırı yağ birikimi ve sağlık risklerinin artması ile ortaya çıkan kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Dönder ve Önalın, 2018). Obezite ile birlikte ortaya çıkan metabolik sendrom ve tip 2 diyabetin en önemli nedenleri kan glukozunun atması, glukoz toleransındaki bozukluk ve insülin duyarlılığındaki azalmadır. Ayrıca glukoz homeostazındaki bozukluk sıklıkla kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejenerasyona da neden olduğu bilinmektedir (Mezhnina ve Kondratov, 2020). Araştırmalar çeşitli patolojik hastalıkların tedavisi için glikoz metabolizmasının düzeltilmesinin faydalı olduğunu göstermiştir (Abdullah, Al-Habori, ve Al-Eryani 2020; Anton vd., 2018; Baumeier vd., 2015). Diyet, glikoz homeostazını etkilemenin en yaygın yollarından biridir ve metabolik bozukluklarla ilişkili hastalıkları önlemek ve yönetmek için çeşitli diyet müdahaleleri popülerlik kazanmıştır (Mezhnina ve Kondratov, 2020). Diyet ile fazla enerji alımı, insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür. İki diyet kısıtlaması prosedürü olarak bilinen enerji kısıtlaması (calorie restriction [CR]) ve aralıklı açlığın (intermittent fasting [IF]) lipid, glikoz metabolizmalarını iyileştirerek diyabete, oksidatif strese karşı koruyucu etki gösterdiği ve dolayısıyla yaşlanmayı da geciktirdiği belirtilmiştir (Baumeier vd., 2015; Hatchwell vd., 2020; Jamshed vd., 2019; Morales-Suarez-Varela, Collada Sánchez, Peraita-Costa, Llopis-Morales ve Soriano, 2021; Spezani vd., 2020 ).

Aralıklı açlık, kişilerin gönüllü olarak düzenli aralıklarla yemek öğünlerinden uzak durduğu yeme düzenin kapsar. Bireyin yemek yeme periyotları ile uzun süreli açlık periyodları arasındaki süreç olarak tanımlanmıştır. Aralıklı açlık, farklı toplumlar tarafından farklı formatlarda uygulanmış eski bir yöntemdir. Aralıklı açlık müdahalesi, birkaç saatten günlere kadar sürekli ya da kesintili olarak oruç tutmayı içerir. Bu dönemlerde enerji normal ya da azaltılmış olabilir (Rajpal ve Ismail-Beigi, 2020). İnsanlarda en çok çalışılan üç IF diyeti; güneşarı oruç, 5:2 aralıklı oruç (haftada 2 gün oruç) ve günlük zaman kısıtlamalı beslenmedir

(de Cabo ve Mattson, 2019). Katı gıda içermeyen 24 saatlik su orucundan sonra 24 saatlik normal beslenme ya da bir günde çok az enerji (normal alımın %25'i) ve ardından kısıtlama olmaksızın besin tüketimi olarak uygulanan alternatif-gün açlığı da IF'nin farklı diyet uygulamalarıdır (Di Francesco, Di Germanio, Bernier ve de Cabo, 2018) (Tablo 1).

Tablo 1

Aralıklı Açlık Türleri (Nowosad, K.ve Sujka M, 2021)

Alternatif gün orucunu tamamlama	Oruç günlerini (yüksek enerjili yiyecek ve içecekleri tüketmeden) yemek yeme günleriyle (ad libitum yeme ve içme) değiştirme
Alternatif gün orucu	Planlanan oruç günlerinde enerji talebinin %20 ile 25'inin tüketilmesine izin verir. Bu şema, haftada 2 kesintisiz gün şiddetli enerji kısıtlaması ve kalan 5 gün istenildiği kadar yemek yeme ile ilişkilendirilen popüler 5:2 diyetinin temelini oluşturur.
Zaman kısıtlamalı besleme	Birkaç saat süren "yemek penceresi" sırasında belirli bir enerji değerine sahip öğünler tüketilir. En yaygın değişiklik, 8 saat yemek yemek, ardından 16 saat aç kalmaktır. Açlık ve yemek yeme saatleri kısaltılabilir ve uzatılabilir
Dini oruç	Dini veya manevi amaçlarla çok çeşitli oruçlar tutulur.

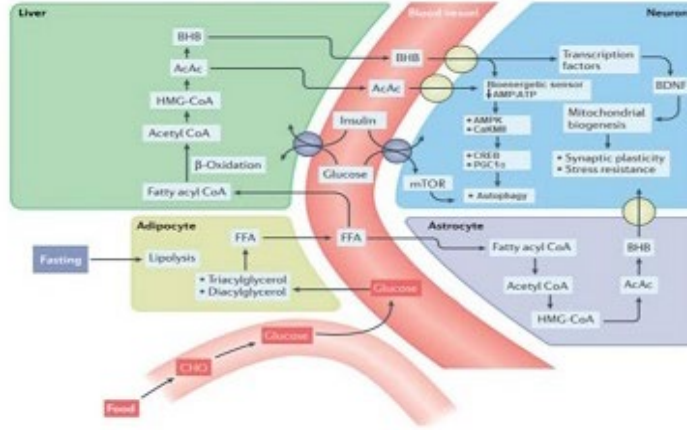
Aralıklı açlığın sağlıklı ve obez kişilerde vücut ağırlığını ve kardiyometabolik risk faktörlerini azalttığı, insülin duyarlılığını arttırdığı, çoklu sağlık indikatörlerin iyileşmesinde etkin olduğu kanıtlanmıştır. (Madkour vd., 2019; Patterson vd., 2015; Halberg vd., 2005). Aralıklı açlıkla ilgili mekanizmalar mitokondriyal sağlığın iyileştirmesi, DNA onarımı, otofaji, kök-hücre bazlı rejenerasyonun teşvik edilmesi ve uzun süreli metabolik etkiler ile ilişkilidir (Mattson, Longo ve Harvie, 2017; de Souza Marinho vd., 2019). Bu faydalı etkilerin çoğundan sorumlu anahtar mekanizma, vücudun enerji kaynağı olarak glikojenoliz ile glikoz kullanımı yerine, yağ asidi ve yağ asidi türevleri olan ketonların kullanılması olarak açıklanmaktadır. Her hafta bir

veya daha fazla enerji alımını önemli ölçüde azaltan diyetlerin (örneğin, günlük 500-700 kalori azaltılması) uygulandığı zamanlarda keton cisimlerin seviyesinde artış belirlenmiştir (de Cabo ve Mattson, 2019).

Uzun süreli açlık durumunda hepatositlerde glikojen depoları tükenmiş ve adipoz dokuda lipoliz hızlanarak serbest yağ asidi (FFA) ve gliserol miktarı artmıştır. Bu metabolik değişim; kişinin açlık durumunda karaciğer glikojen depoları içeriğine ve harcadığı enerji/egzersiz durumuna bağlı olarak gıda alımı durduktan 12 ile 36 saat sonra ortaya çıkmaktadır (Anton vd., 2018). Aralıklı açlık sırasında Şekil 1'de gösterildiği gibi; glikoz seviyeleri düşer ve lipoliz süreci boyunca yağlar FFA'ne metabolize edilir. Bu lipitler daha sonra  $\beta$ -oksidasyon süreci boyunca karaciğere taşınır ve karaciğerde ara aşamalar olan asetil CoA ve Hidroksi-metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) ketonlara ((Asetoasetat (AcAc) ve  $\beta$ -hidroksibutirat (BHB)) dönüştürülür ve BHB ve AcAc kandan beyne ve daha sonra nöronlara taşınır. Glikoz mevcudiyetindeki azalma ve ketonların yükselmesi, nöronlarda Adenozin monofosfat (AMP) Adenozin trifosfat (ATP) oranını düşürür, bu da aktive edici protein kinaz (AMPK) ve kalsiyum-kalmodulin bağlı protein kinaz II (CaMKII) ve sırayla cAMP'ye yanıt veren element bağlayıcı protein (CREB) ve peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör  $\gamma$  koaktivatörü-1 (PGC1)'in aktivasyonu yoluyla otofajiyi uyarır. Ayrıca açlık sırasında daha düşük glukoz seviyeleri, rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) yolunun aktivitesini azaltarak otofajiye yol açar. BHB ayrıca beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) ekspresyonunu yükseltebilir ve böylece mitokondriyal biyogenez, sinaptik plastisiteyi ve hücrel stres direncini destekleyebilir. IF, kanda daha düşük dolaşımdaki insülin seviyelerine yol açar, bu da nöroplastisiteyi ve insülin/IGF sinyal yoluyla metabolik ve oksidatif strese karşı korumayı artırır (Cahill, 2006; Gudden, Vasquez ve Bloemendaal, 2021; Mattson ve Wan, 2005).

Aralıklı oruç ve CR yaşlanma ve metabolizma üzerindeki mekanik etkisini insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), mTOR, AMPK ve sirtuin sinyali üzerinden (Velingkaar, vd., 2020; Opstad, Sundfør, Tonstad, ve Seljeflot, 2021), diyabeti önleme ve moleküler bazda insülinin kas, karaciğer ve muhtemelen nöronlar dahil diğer hücre tipleri tarafından glukoz alımını daha kolay olması için insülin alıcı sinyalinin duyarlılığını artırarak sağlamaktadır (Sequea, Sharma, Arias ve Cartee 2012). Velingkaar, Mezhina, Poe ve Kondratov'un (2021), ratlar üzerinde yürüttükleri bir çalışmada periyodik açlığın CR ile birlikte mTORC1 aktivitesinin aşağı doğru regülasyonuna katkıda bulunduğu belirlenmiştir. Sağlıklı bireyler üzerinde IF'nin etkileri incelendiğinde mTOR'un fosforilasyonunun önemli ölçüde düştüğü bildirilmiştir (Soeters vd., 2009).

Sonuç olarak IF'de mitokondriyal biyogenez, otofaji ve hücrel stres direncini destekleyen mevcut proteinlerin translasyonu ve gen ekspresyon programları modifikasyonları aktive olurken, mTOR ve genel protein sentezinin baskılandığı tespit edilmiştir (Anton vd., 2018).



Şekil 1. Metabolik geçişte yer alan biyokimyasal yollar (Gudden vd., 2021).

Metabolizma, kardiyovasküler ve yaşlanma üzerine besin kısıtlamasının olumlu etkilerine kısmen sirtuin sisteminin de aracılık ettiği belirlenmiştir (Opstad vd., 2021). Sirtuinler, protein asetilasyonu, metabolizma, yaşlanma ve yaşlılık hastalıklarıyla ilişkili nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) bağımlı protein deasetilazlardır. Sirtuinlerin küçük organizmalarda yaşlanmayı yavaşlattığı ve enerji kısıtlamasının metabolizma ve uzun ömür üzerindeki birçok etkisine aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu etkiyi SIRT1 enzim aktivasyonunun açlık ve enerji kısıtlamasıyla endojen reaktif oksijen türleri (ROS) süpürücüleri olarak hareket eden genlerin ekspresyonunu arttırdığı böylece hücreyi ROS'un zararlarından koruyarak hücre büyümesi gibi aktiviteleri ve hücre sağkalımını düzenlediği bildirilmiştir. (Guarente 2011; Madkour vd., 2019; Opstad vd., 2021; Pedersen, Ølholm, Paulsen, Bennetzen ve Richelsen, 2008). Ayrıca SIRT1, besin mevcudiyetine yanıt olarak enerji homeostazının önemli bir düzenleyicisidir (Opstad vd., 2021) ve ketogenezi indükleyerek, hepatik steatozu önleyerek ve enerji harcamasını kontrol ederek açlığa adaptif bir yanıtı koordine etmek için hepatosit türevli hormon fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) ile etkileşime girmektedir. SIRT1 ya da FGF21'i aktive etme stratejileri, yağlı karaciğer hastalığını ve obeziteyi tedavi etmek için kullanılabilir (Li vd., 2014)

Abdominal obezitesi olan 112 kişi üzerinde yürütülen bir çalışmada, kişiler bir yıl boyunca aralıklı (ICR) ya da sürekli enerji kısıtlamasına (CCR) maruz bırakılmıştır. ICR grubu birbirini takip etmeyen iki günde 400/600 kkal tüketirken, CCR grubu enerji alımını yedi gün boyunca eşit oranda azaltmış ve 12 ayın sonunda sonuçlar toplanmıştır. Aralıklı CR'nin, sürekli CR ye göre daha güçlü SIRT1 yanıtı oluşturduğu belirlenmiştir (Opstad vd., 2021). Ramazan orucu boyunca takip edilen 56 fazla kilolu ve obez bireyin, oruç öncesi ve sonrası elde edilen verileri analiz edilmiştir. Bu verilere göre antioksidan genlerin miktarında artış, fakat metabolizma kontrol geni olan SIRT3'te önemli derecede, SIRT1 de ise daha az bir düşüş bildirilmiştir (Madkour vd., 2019;). Kemirgenlerde SIRT1 ekspresyonu ve aktivitesinin incelendiği bir çalışmada ise enerji kısıtlaması sırasında yağ dokusu dahil çoğu dokuda SIRT1'in indüklendiği gösterilmiştir (Cohen vd., 2004). Boutant vd. (2016)'ye göre, aralıklı açlıkla uygulanan enerji kısıtlaması ve SIRT1'in aşırı ekspresyonunun ratlarda; glikoz metabolizması ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği fakat bu faydaların etiyolojilerinin büyük ölçüde farklı olduğunu rapor etmişlerdir.

Mitokondriyal SIRT3, açlık sırasında yağ asidi oksidasyonu ve ketogenez için kritik öneme sahiptir (Anton vd., 2018). Shimazu vd (2010)'ye göre, SIRT3'ten yoksun farelerin açlık sırasında azalmış  $\beta$ -hidroksibutirat seviyeleri gösterdiği, SIRT3'ün açlık sırasında vücutta keton üretimini düzenlediği ve protein asetilasyonunun enzimatik aktiviteyi nasıl düzenleyebileceğine dair moleküler içgörü sağladığını tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada da farelerde SIRT3'ün açlık sırasında mitokondriyal ara metabolizmayı ve yağ asidi kullanımını modüle ettiği belirtilmiştir (Hirschey vd., 2010).

Diyet kısıtlaması ve oruç, azalmış kan glukozu seviyeleri, IGF-1 sinyalizasyonu, enerji metabolizması, hücre büyümesini etkileyen stres direnci yolları ve oksidatif stres, inflamasyon ve hücre ölümüne karşı koruyucu yolların aktivasyonunu etkilemektedir. Besin açlığı, karaciğer ve kas gibi organlarda ve kültürlenmiş hücrelerin çoğunda stresli koşullara adaptif bir mekanizma olarak otofajiyi aktive eder. Aralıklı açlığın bunun dışında sağlıklı hücreleri antikanser ajanların toksisitesinden koruduğu, hastalar üzerindeki kötü etkileri azalttığı ve kemoterapi, radyoterapi gibi tedavilerin tümör hücreleri üzerindeki etkisini arttırdığı belirlenmiştir (Antunes, vd.,2018). Lee vd (2010)'nin yürüttüğü bir çalışmada, kanserli bir hayvan modelinde 72 saatlik açlığın ardından dolaşımdaki IGF seviyesinin %70, başka bir çalışmada ise sağlıklı kişilerde ramazan orucunun sonunda IGF'nin %30 civarında azaldığı bildirilmiştir (Faris, Jahrami, Obaideen ve Madkour 2019; Lee vd., 2010).

De Souza Marinho vd (2019) ratları, 8 hafta boyunca bir gün aç bırakıp, bir gün besleyerek yürüttükleri çalışmada, vücut ağırlıkları, toplam kolesterol, trigliserit, hepatik lipogenezisde azalma, insülin seviyelerinde iyileşme ve  $\beta$ -oksidasyon belirteçlerinde artma olduğunu saptamışlardır. Bir başka çalışma da, fareler üç gruba ayrılmış; kontrol grubu (%10 kkal yağ), yüksek yağlı diyet (%50 kkal yağ) ya da yüksek fruktozlu diyet (%50 kkal fruktoz) ile 8 hafta besletilmiş, sonrasında da her grubun yarısına 4 hafta aralıklı açlık (24 saat beslenme, 24 saat açlık) uygulanmıştır. Tüm IF uygulanmış gruplarda vücut ağırlığında, total kolesterol, triasilgliserol, açlık glukoz, insülin direnci ve plazma leptin düzeylerinde azalma, plazma adiponektin miktarında artma belirlenmiştir. Sonuç olarak IF'nin glukoz ve lipid metabolizmasını iyileştirdiği, insülin ve leptin direncini düzelttiği saptanmıştır (Spezani vd., 2020). Fareler üzerinde yürütülen başka bir çalışmada ise, IF ve CR'nin diyabete karşı koruyucu olduğu, IF uygulanmış farelerin karaciğerinde diasilgliserol (DAG'ler) birikiminin önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir (Baumeier vd., 2015). Aralıklı açlığın ratlarda, bağırsak mikrobiyotası ve obezite üzerindeki etkisini inceleyen Li, vd.,(2017), IF'nin beyaz yağ dokusundan bej yağ gelişimini uyardığı ve obezite, insülin direnci ve karaciğer yağlanmasını önemli ölçüde iyileştirdiğini belirtmişlerdir. Ramazan orucunun; sağlıklı, Tip 2DM ve Tip 2DM'li kişilerin yakınları üzerindeki olası etkileri incelendiğinde, HbA1c'de hafif bir iyileşme dışında, Tip 2DM kişilerin diğer glisemik parametreleri üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir (Abdullah vd., 2020).

## 2. Sonuç

Çalışmalardan elde edilen verilere bakıldığında aralıklı oruç ile birlikte enerji kısıtlamasının genel olarak vücut ağırlığında azalma, insülin duyarlılığında iyileşme gibi faydalı etkiler gösterdiği ve bu etkileri özellikle glukoz ve yağ metabolizması üzerinden sağladığı belirlenmiştir. Aralıklı açlık diyetlerinin sağlık üzerine etkilerinin daha iyi ve net anlaşılması için daha fazla sayıda çalışma yapılmasına ve literatüre yeni bilgiler kazandırılmasına ihtiyaç vardır.

**Kaynaklar**

- Abdullah, K., Al-Habori, M., ve Al-Eryani, E. (2020). Ramadan intermittent fasting affects adipokines and leptin/adiponectin ratio in type 2 diabetes mellitus and their first-degree relatives. *Bio Med Research International*, 1281792, 12. doi.org/10.1155/2020/1281792
- 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. doi: 10.1002/oby.22065
- 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, 814. doi: 10.6061/clinics/2018/e814s
- Baumeier, C., Kaiser, D., Heeren, J., Scheja, L., Johnc C., Weise C., ... Schürmann, A. (2015) Caloric restriction and intermittent fasting alter hepatic lipid droplet proteome and diacylglycerol species and prevent diabetes in NZO mice. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1851(5), 566–576.
- Boutant, M., Kulkarni, S. S., Joffraud, M., Raymond, F., Me´ tairon, S., Descombes, P., ve Canto, C. (2016). SIRT1 gain of function does not mimic or enhance the adaptations to intermittent fasting. *Cell Reports*, 14(9), 2068–2075. http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2016.02.007
- Cahill, G. F. (2006). Fuelmetabolism in starvation. *Annual Reviews Nutrition*, 26, 1–22. doi: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258
- Cohen, H.Y., Miller, C., Bitterman, K. J., Wall, N. R., Hekking, B., Kessler, B., ... Sinclair, D. A. (2004). Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science*, 305(5682), 390–392.
- de Cabo, R. ve Mattson, M.P. (2019). Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *New England Journal of Medicine*, 381(26), 2541-2551. doi: 10.1056/NEJMra1905136
- de Souza Marinho, T., Ornellas, F., Barbosa-da-Silva, S., Mandarim-de-Lacerda, C. A., ve Aguila, M. B. (2019). Beneficial effects of intermittent fasting on steatosis and inflammation of the liver in mice fed a high-fat or a high-fructose diet. *Nutrition*, 65, 103-112. https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.02.020
- Di Francesco, A., Di Germanio, C., Bernier, M. ve de Cabo, R. (2018). A time to fast. *Science*, 362(6416), 770-775. doi: 10.1126/science.aau2095



- Dönder, E. ve Önalın, E. (2018). Obezitenin tanımı, epidemiyolojisi ve klinik değerlendirmesi. *Fırat Tıp Dergisi/Fırat Med J*, 23, 1-4
- Faris, M. A. E, Jahrami, H. A., Obaideen, A. A., ve Madkour. M. I. (2019). Impact of diurnal intermittent fasting during Ramadan on inflammatory and oxidative stress markers in healthy people: systematic review and metaanalysis. *Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism*, 15, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jnim.2018.11.005>
- Guarente L. (2011). Sirtuins, aging, and metabolism. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol*, 76, 81-90. <https://doi.org/10.1101/sqb.2011.76.010629>
- Gudden, J., Vasquez, A. A., ve Bloemendaal, M. (2021). The effects of intermittent fasting on brain and cognitive function. *Nutrients*, 13, 3166. <https://doi.org/10.3390/nu13093166>
- Halberg, N., Henriksen, M., Soderhamn, N., Stallknecht, B., Ploug, T., Schjerling, P., ve Dela F. (2005). Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol*, 99(6), 2128-2136. doi:10.1152/jappphysiol.00683.2005.
- Hatchwell, L., Harney, D. J., Cieleish, M., Young, K., Koay, Y. C., O'Sullivan, J. F., ve Mark Larance. (2020). Multi-omics analysis of the intermittent fasting response in mice identifies an unexpected role for hnf4. *Cell Reports* 30(10), 3566–3582. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.051>
- Hirschey, M.D., Shimazu, T., Goetzman, E., Jing, E., Schwer, B., Lombard, D., ... Verdin, E. (2010). SIRT3 regulates mitochondrial fatty acid oxidation by reversible enzyme deacetylation. *Nature*, 464, 121-125
- Jamshed, H., Beyl, R. A., Della Manna, D. L., Yang, E. S., Ravussin, E., ve Peterson, C. M. (2019). Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients*, 11(6), 1234. doi:10.3390/nu11061234
- Lee, C., Safdie F. M., Raffaghello, L., Wei, M., Madia, F., Parrella, E., ...Longo, V. D. (2010). Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. *Cancer Res*, 70(4), 1564-72
- Li, G., Xie, C., Lu, S., Nichols, R. G., Tian, Y., Li, L., ... Gonzalez, F. J. (2017). Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell Metabolism*, 26(4), 672–685. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.019>

- Li, Y., Wong, K., Giles, A., Jiang, J., Lee, J. W., Adams, A. C., ... Zang, M. (2014). Hepatic SIRT1 attenuates hepatic steatosis and controls energy balance in mice by inducing fibroblast growth factor 21. *Gastroenterology*, 146(2), 39-549.
- Madkour, M. I., El-Serafi, A. T., Jahrami, H. A., Sherif, N. M., Hassan, R. E., Awaddallah, S. Ve Faris, MAE. (2019). Ramadan diurnal intermittent fasting modulates SOD2, TFAM, Nrf2, and sirtuins (SIRT1, SIRT3) gene expressions in subjects with overweight and obesity. *Diabetes research and clinical practise*, 155, 107801. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107801>
- Mattson M. P. ve Wan, R. (2005). Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 16(3), 129–137. doi: 10.1016/j.jnutbio.2004.12.007
- Mattson, M. P., Longo, V. D., ve Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews*, 39, 46–58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>
- Mezhnina, V. ve Kondratov, R. (2020). Regulation of glucose homeostasis by calorie restriction and periodic fasting. *Aging*, 12, 23
- Morales-Suarez-Varela, M., Collado Sánchez E., Peraita-Costa, I., Llopis-Morales A., ve Soriano, J. M. (2021). Intermittent fasting and the possible benefits in obesity, diabetes, and multiple sclerosis: a systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients*, 13(9), 3179. <https://doi.org/10.3390/nu13093179>
- Nowosad, K. ve Sujka M. (2021). Effect of Various Types of Intermittent Fasting (IF) on Weight Loss and Improvement of Diabetic Parameters in Human. *Current Nutrition Reports* 10:146–154. <https://doi.org/10.1007/s13668-021-00353-5>
- Opstad, T. B., Sundfør, T., Tonstad, S., ve Seljeflot, I. (2021). Effect of intermittent and continuous caloric restriction on Sirtuin1 concentration depends on sex and body mass index. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(6), 1871-1878. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.03.005>
- 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. *J Acad Nutr Dietetics*, 115(8), 1203–12. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.018>

- Pedersen, S. B., Ølholm, J., Paulsen, S. K., Bennetzen, M. F., ve Richelsen B. (2008) Low Sirt1 expression, which is upregulated by fasting, in human adipose tissue from obese women. *Int J Obes*, 32(8), 1250-5. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.78>.
- Rajpal, A. ve Ismail-Beigi, F. (2020). Intermittent fasting and “metabolic switch”: effects on metabolic syndrome, pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(9), 1496-1510. doi: 10.1111/dom.14080
- Sequea, D. A., Sharma, N., Arias, E. B. ve Cartee, G. D. (2012). Calorie restriction enhances insulin-stimulated glucose uptake and akt phosphorylation in both fast-twitch and slow-twitch skeletal muscle of 24-month-old rats. *J. Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67(12), 1279–1285
- Shimazu, T., Hirschey, M. D., Hua, L., Dittenhafer-Reed, K. E., Schwer, B., Lombard, D. B., ... Verdin, E. (2010). SIRT3 deacetylates mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl coa synthase 2 and regulates ketone body production. *Cell Metabolism* 12, 654–661. doi: 10.1016/j.cmet.2010.11.003
- Soeters, M. R., Lammers, N. M., Dubbelhuis, P. F., Ackermans, M., Jonkers-Schuitema, C. F., Fliers, E., ... Serlie, M. J. (2009). Intermittent fasting does not affect whole-body glucose, lipid, or protein metabolism. *Am J Clin Nutr*, 90(5), 1244–51. doi: 10.3945/ajcn.2008.27327.
- Spezani R., da Silva, R. R., Martins, F. F., de Souza Marinho, T., Aguila, M. B., ve Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2020). Intermittent fasting, adipokines, insulin sensitivity, and hypothalamic neuropeptides in a dietary overload with high-fat or high-fructose diet in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 83, 108419. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108419>
- Velingkaar, N., Mezhnina, V., Poe, A., Makwana, K., Tulsian, R., ve Kondratov, R. V. (2020). Reduced caloric intake and periodic fasting independently contribute to metabolic effects of caloric restriction. *Aging Cell*, 19(4), 13138. <https://doi.org/10.1111/accel.13138>
- Velingkaar, N., Mezhnina, V., Poe, A., ve Kondratov, R. V. (2021). Two-meal caloric restriction induces 12-hour rhythms and improves glucose homeostasis. *The FASEB Journal*, 35(2), 21342. doi: 10.1096/fj.202002470R