

Aralıklı Oruç Kavramının Moleküler ve Hücresel Temelleri: Geleneksel Derleme

Molecular and Cellular Basics of Intermittent Fasting: Traditional Review

¹Melike ÖZDER^a, ²Yüce ERÇETİN^b, ³Hasan AKBABA^b

^aEge Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Doktora Programı, İzmir, Türkiye

^bEge Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Biyoteknoloji ABD, İzmir, Türkiye

ÖZET İçinde bulunduğumuz sanayi, bilgi, teknoloji ve internet çağı insanlar için büyük konfor ve kolaylıklar sağlamaktadır. Bu konforla gelen yaşam tarzı ve yaşam standartları değişiklikleri, geçtiğimiz dönemlere göre daha uzun yaşam süresi gibi belirgin farklılıklar göstermesine karşılık obezite, diyabet, Alzheimer gibi rahatsızlıkları da beraberinde getirmiştir. Günümüzün gelişmiş sağlık teknolojisinin verdiği avantajlar ile insanlık, yaşam kalitesini artırmanın ve hastalıklardan kaçınmanın yollarını aramaktadır. Bu derleme, bunlardan biri olan ve günümüzde gittikçe popülerleşen aralıklı oruç kavramının tanımını, aralıklı orucun tiplerini, bu kavram ile ilişkili öğeleri, aralıklı orucun çeşitli hastalıkların patofizyolojisine etkisini, yapılan prelinik ve klinik deneyleri ile moleküler ve hücresel düzeyde ele almaktadır. Aralıklı oruç kavramı, birkaç saatten birkaç güne kadar süren ve bu süre zarfında çok az veya hiç kalori tüketilmeyen farklı beslenme rejimlerinin adı olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada aralıklı oruç, otofaji, sirkadiyen ritim, moleküler mekanizmalar ve hücresel yollar başlıkları altında ele alınmıştır. Aralıklı orucun rolü, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, yaşlanma, beyin fonksiyonları, obezite ve diyabet gibi hastalıklar için değerlendirilmiştir. Aralıklı oruç diyetlerine tabi tutulanlarda sağlık göstergelerinin olumlu yönde etkilendiği ve hastalıkları önleme veya tedavi etme bağlamında umut verici sonuçlar sunduğu, moleküler mekanizmalar ile ilişkilendirilerek aktarılmıştır. Aralıklı orucun profilaktik veya terapötik yaklaşımlarda uygun maliyetli ve düşük yan etkili bir destekleyici mekanizma olduğu ortaya konmuştur.

ABSTRACT The industry, information, technology, and internet age that we are in provide great comfort and convenience for people. The lifestyle and living standards of the past century show distinct differences, such as longer life expectancy compared to previous periods. These differences have brought along diseases such as obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. With the advantages of today's advanced health technology, humanity has sought ways to increase the quality of life and avoid diseases. This study deals with the definition of the concept of intermittent fasting -which is becoming increasingly popular today- the types of intermittent fasting, the elements associated with this concept, and the effect of intermittent fasting on the pathophysiology of various diseases including clinical, molecular, and cellular levels with the clinical and pre-clinical trials. The concept of intermittent fasting is defined as the name of different types of eating regimes that last from a few hours to a few days, in which little or no calories are consumed. Intermittent fasting has been discussed under the headings of autophagy, circadian rhythm, molecular mechanisms, and cellular pathways. The role of intermittent fasting has been evaluated for diseases such as cancer, cardiovascular diseases, aging, brain functions, obesity, and diabetes. It has been reported that intermittent fasting diets positively affect health indicators that subjected to intermittent fasting diets and offer promising results in the context of preventing or treating diseases, in relation to molecular mechanisms. Intermittent fasting has been shown to be a cost-effective and low side-effect supportive mechanism in prophylactic or therapeutic approaches.

Anahtar Kelimeler: Kalori kısıtlaması; aralıklı oruç; otofaji; sirkadiyen ritim

Keywords: Caloric restriction; intermittent fasting; autophagy; circadian rhythm

Beslenme, doğumdan önce başlayan ve ölene kadar devam eden, yaşamı fazlasıyla etkileyen önemli bir davranıştır. Günümüzde beslenme alışkanlıklarının çeşitli etmenlerce değişmesi sebebiyle sağlıklı beslenme rutinlerinin hayatımızdaki yeri gi-

derek azalmıştır. Aralıklı oruç diyeti, kalori kısıtlaması ile karşılaştırıldığında hasta uyumu daha fazla olduğundan, sağlığı korumak ve var olan olumsuzluklardan arınmak adına son zamanlarda popülerleşen uygulamalarından biri hâline gelmiştir.

Correspondence: Hasan AKBABA

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Biyoteknoloji ABD, İzmir, Türkiye

E-mail: hasan.akbaba@ege.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 23 Dec 2022

Received in revised form: 06 Apr 2023

Accepted: 14 Apr 2023

Available online: 25 Apr 2023

2630-5569 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Aralıklı oruç, birkaç saat ile birkaç gün arasında değişen ve bu günlerde çok az kalori veya hiç kalori alınmayan farklı yeme türlerinin adıdır. Vücutta açlık meydana gelen metabolik değişimlerle yağ depolanması azalır, yağ mobilizasyonu ve oksidasyonuna öncelik verilir.

Metabolik değişimlerle birlikte aralıklı açlık;

- İnsülin ve leptin seviyelerini azaltır.
- Keton seviyelerini yükseltir.
- Sitokin ve oksidatif stres belirteçlerini ve inflamasyonu azaltır.
- Parasempatik aktiviteyi artırır.
- İnsülin duyarlılığını artırır.
- İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyini azaltır.¹

Açlık, vücudumuzda farklı organlarda farklı düzenleme reaksiyonları ile sonuçlanır. Bu reaksiyonlar,

sub-moleküler bileşiklerin yardımıyla çeşitli genlerin modüle etmesini ve bunun sonucu olarak hücrelerde farklı sinyal molekülleri ile değişiklikler meydana gelmesini kapsar. Bilim ilerledikçe aydınlatılan bu reaksiyonlara, açlık kaynaklı olarak gerçekleşen moleküler mekanizmalar olan otofaji örnek verilebilir.

ARALIKLI ORUÇ UYGULAMALARI

Aralıklı oruç; komple aralıklı oruç, modifiye aralıklı oruç, zaman kısıtlı beslenme ve Buchinger oruç periyodu olmak üzere 4 gruba ayrılır. **Tablo 1**'de anlatılanlar dışında kalan Buchinger oruç periyodu ise kişinin belli periyotlarda katı gıdadan uzak durduğu bir aralıklı oruç şeklidir.

OTOFAJİ KAVRAMI

Otofaji, gelişimdeki kritik zamanlarda ve besin stresine yanıt olarak enerji kaynaklarını dengelemek için önemli olan, kendi kendini parçalayan bir süreçtir.

TABLO 1: Yaygın oruç tipleri.⁶

		1. Gün	2. Gün	3. Gün	4. Gün	5. Gün	6. Gün	7. Gün	Kalori kısıtlaması ya da oruç	Kalori kısıtlaması yok
Aralıklı Oruç	Kalori Kısıtlımalı Diyet (CR)	%10-40 CI	%10-40 CI	%10-40 CI	%10-40 CI	%10-40 CI	%10-40 CI	%10-40 CI	Geçici kısıtlama yok ama öğün miktarında devamlı bir kısıtlama var	
	Komple Alternatif Diyet		%0-25 CI		%0-25 CI		%0-25 CI		Bazı günler ad libitum, bazı günler 0 kalori beslenmeyi içerir.	
	Modifiye Alternatif Diyet			%0-25 CI	%0-25 CI				Ardışık olmayan iki günde (5-2 orucu) günlük alınması gereken kalori miktarının %20 ile %25'i arası alınırken, geri kalan günler normal beslenir.	
	Zaman Kısıtlımalı Oruç (TRF)								Gün içerisinde sadece belirli zamanlarda ad libitum beslenir. Kalori kısıtlamasından çok beslenme zamanı kısıtlaması vardır.	
	Uzun Süreli Oruç								Çok uzun süre kalori almamayı gerektiren oruçlardır. Genellikle dini inanışlar gereği yapılır.	
	CR-Benzeri Diyetler								Kalori kısıtlama diyetinin modifiye edilmiş halleridir. (Makro besin diyeti, ketojenik diyet,...)	

CI: Kalori.

Otofaji ayrıca yanlış katlanmış veya kümelenmiş proteinlerin çıkarılmasında, mitokondri, endoplazmik retikulum ve peroksizomlar gibi hasarlı organellerin temizlenmesinde ve ayrıca hücre içi patojenlerin ortadan kaldırılmasında bir temizlik rolü oynar. Otofaji, hücre içi bileşenleri bozunma için lizozoma ileten fizyolojik yolları içerir. Aralıklı oruç ise otofajiyi tetiklemenin yollarından biridir. Normal koşullar altında, hücre yeterli besin maddesine sahip olduğunda otofaji, hücredeki hasarlı bileşenleri bozarken; açlık durumunda otofaji, hayatta kalmak için gerekli enerjiyi sağlamak üzere bazı hücre bileşenlerinin sindirilmesine yardımcı olur. Böylece hücre yeniden modelleme ve organellerin kalite kontrolünde önemli bir rol oynar.²

Japon bilim insanı Prof. Yoshinori Ohsumi, oruç ile tetiklenen otofajinin moleküler mekanizmasını aydınlatığı için 2016 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür.³ Yoshinori Ohsumi, otofaji için gerekli olan genleri tanımlamak için maya hücreleri otofajinin altında yatan mekanizmaları aydınlattı ve hücrelerimizde de benzer karmaşık mekanizmaların varlığını gösterdiği için bu ödüle layık görülmüştür.

Yapılan bazı çalışmalarda, açlık müdahalesinin hem prelinik ve klinik modellerinde hastalık koşullarını hafifletecek otofajiye neden olabileceği gösterilmiştir. Zhang ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada, erkek fare karaciğer hücrelerinde perilipin 5 (PLIN5) indüklenerek oruç ile otofaji aktive edilmiş ve bu işlemin yağ asidi kaynaklı iltihaplanmayı önlediği sonucuna varılmıştır.⁴ Yapılan bir diğer çalışmada, cinsiyet farkı olmaksızın obez diyabetik farelerin pankreas adacıklarında, otofajik aktivitenin downregüle olduğu ve beta hücre ölümünün arttığı saptanmıştır. Aralıklı oruç uygulamasında ise otofajinin aktive edildiği ve beta hücrelerin hayatta kalmasını artırdığı, böylece adacık rejenerasyonunu sağladığı ve glukoz metabolizmasında iyileşmelere yol açtığı belirlenmiştir.⁵

SİRKADİYEN RİTİM

Sirkadiyen ritim, organizmaların 24 saatlik süreçte ritmik olarak gerçekleştirdikleri biyokimyasal, fizyolojik, davranışsal tekrarlara verilen addır.⁶

Sirkadiyen ritimler, 24 saatlik aydınlık-karanlık saat döngülerinde meydana gelir. Beyindeki suprakiazmatik çekirdek ana saatinin senkronizasyonunun bozulması ve karaciğer, yağ ve iskelet kası hücrelerindeki periferik sirkadiyen saatlerde meydana gelen bozulmalar kronik hastalık riskini artırabilir.⁷

Gece geç saatlerde yemek gibi normal beslenme döngüsünün dışında enerji tüketmek de enerji dengesini bozabilir. Sirkadiyen ritmin metabolizma üzerindeki etkisi, davranışsal müdahale ile değiştirilebilir. Örneğin insülin duyarlılığı gün ve gece boyunca değişir. Akşamları enerji alımını hariç tutan veya önemli ölçüde azaltan ve gece boyunca enerji alımını hariç tutan oruç rejimleri, gıda alımını optimal postprandiyal hormonal tepki zamanlarıyla senkronize etmektedir.⁸

Aynı zamanda aralıklı orucun, sirkadiyen genlerin ekspresyonunda ve çeşitli metabolik süreçlerde yer alan transkripsiyon faktörlerinde değişimlere yol açarak sirkadiyen ritme katkıda bulunduğu saptanmıştır.¹

ARALIKLI ORUCUN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

ADENOZİN MONOFOSFAT AKTİVE EDİCİ PROTEİN KİNAZ/RAPAMİSİNİN HEDEF YOLAĞI SİNYAL YOLAĞI

Adenozin monofosfatca [adenosine monophosphate (AMP)] aktive edilmiş protein kinaz (AMPK), özellikle AMP/adenozin trifosfat [adenosine triphosphate (ATP)] oranının arttığı durumlarda ya da açlık durumunda ortaya çıkan aldolazın aktif bölgesindeki 1,6-bifosfat kaybının algılanmasıyla aktive edilmektedir. AMPK yoluyla indüklenen otofaji, farelerde hipoglisemiyi önlemek adına kas proteinlerinin parçalanmasını teşvik edebilir.⁹ AMPK-memelilerde rapamisin hedefi [mammalian target of rapamycin (mTOR)] yollarını incelenen farelerde ve zebra balığı modellerinde, 12-48 saat arasında süren açlığa tepki olarak, AMPK aktivasyonu artarken, mTOR aktivitesinin düştüğü ve bu aktivasyon regülasyonunun Unc-51 benzeri kinazın (ULK1) ve otofajinin aktivasyonu ile sonuçlandığı belirtilmiştir (Şekil 1).¹⁰

Mekanizma olarak açlık, Thr172'de fosforilasyon yoluyla AMPK'yi aktive eder ve AMPK,

Ser757'de (p-S757-ULK1) tarafından katalize edilen fosforilasyon reaksiyonunu baskılayan Ser555'te (p-S555-ULK1) ULK1 fosforilasyonunu ortaya çıkarır. mTOR, p-S555-ULK1 aktive olduğundan ve p-S757-ULK1 inhibitör olduğundan AMPK, otofajinin düzenlenmesinde mTOR'a karşı koymaktadır (Şekil 1).^{11,12}

mTORC1'in, (rapamisin kompleksi 1'in memeli hedefi) Ser395'te WD tekrar bölgesi-fosfoinositid etkileşimi 2'yi (WIPI2) fosforile ettiği, WIPI2'yi ubikitinasyon ve proteazomal bozulma için E3 ubikitin ligaz HECT UBA ve WWE domaini içeren E3 ubikitin protein ligaz 1 (HUWE1) bağlanmasına maruz bıraktığı belirtilmiştir (Şekil 1). WIPI2 proteini, açlık veya mTORC1 inhibitörü ile tedavi edilen C57BL/6J türü farelerin hücrelerinde önemli ölçüde artarken, otofajik mekanizmanın ve HUWE1'in diğer bileşenleri değişmediği belirtilmiştir. HUWE1'in ablasyonunun, açlığın veya mTOR inhibitörünün WIPI2 protein seviyesi üzerindeki etkilerini ortadan kaldırdığı bildirilmiştir.¹³

IIS-FOXO SİNYAL YOLAĞI

Memelilerde hipofiz bezinden salgılanan büyüme hormonu [growth hormone (GH)], insülin/insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IIS) gibi bir aşağı akış hormonal sinyal kaskadını aktive ederek somatik büyümeyi destekler. GH tarafından etkinleştirilen IIS

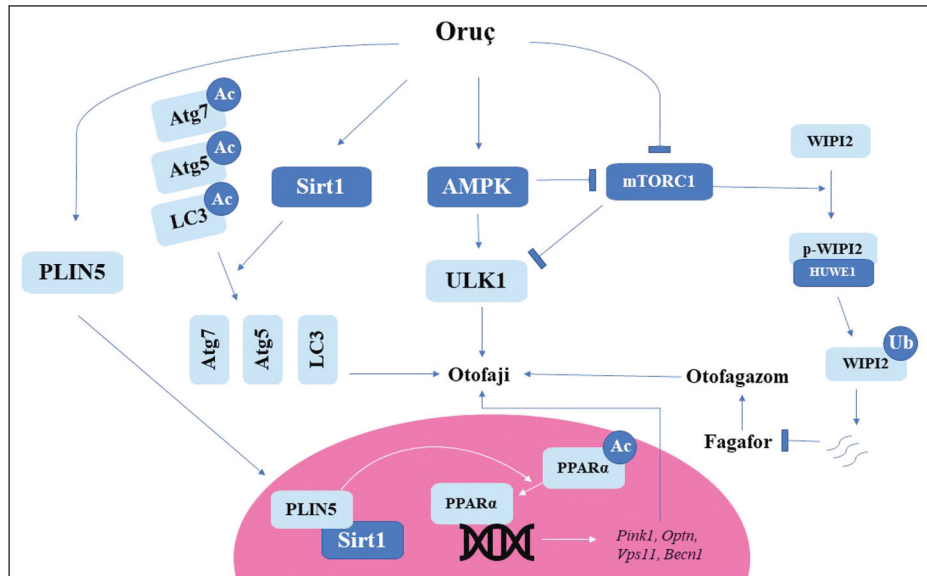
sinyal kaskadı, Forkhead box-O'nun (FoxO) ana sinyallerinin çekirdekte sitoplazmaya yönelmesine aracılık etmektedir.

GH/IIS sinyallerinin yokluğunda veya azalması, FoxO transkripsiyon faktörleri, çekirdekte hücrenin yaşam döngüsü süresini artırmaya yönelik pozitif etkilerde bulunan ekspresyonları tetiklemektedir.

Son 20 yılda rapor edilen gözlemlere göre maya, kurtçuklar ve sinekler gibi daha düşük organizmalarda GH'ye eşdeğer bir sistem bulunmamasına karşın IIS ve FoxO transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunun bu hayvan modellerinde ömrü uzattığı şeklindedir.¹⁴⁻¹⁷ Yaşam süresinin uzatılması konusunda genel kanı, kalori kısıtlaması uygulamasının GH/IIS sinyal yolağını limitleyerek ve FoxO transkripsiyon genlerini aktive ederek yaşam süresinin uzatılmasıdır.¹⁸

Yani kısaca beslenmeyle tetiklenen GH yokluğunda cüceliğe yol açsa da büyümeyi etkilemeden yapılan besin kısıtlaması aşağı akışta IIS'nin azalmasını ve FoxO'nun aktifleşmesini sağlar. Bu da yaşam döngüsünün uzamasını sağlayan proteinlerin ekspresyonlarına sebep olur.¹⁹

Kalori kısıtlamasıyla oluşturulan bu modifikasyonların, son çalışmalarca aralıklı oruç yoluyla da gerçekleştirilebileceği gösterilmiş ve aralıklı orucun,



ŞEKİL 1: Moleküler düzeyde otofaji ve oruç korelasyonu.⁵⁵

Ac: Asetil; Ub: Ubikitinasyon; p-WIPI2: Fosfo-WIPI2.

IIS-FoxO sinyal yolağı ile yaşam süresini artırdığı belirtilmiştir.²⁰

SİRTUİNLER

Nikotinamid adenin dinükleotit (NAD⁺) ve indirgenmiş formu olan nikotinamid adenin dinükleotit hidrit (NADH) ve birçok önemli hücrenel metabolik yola dâhil olan sirtuinler, metabolik sensörler olarak işlev görür. NAD⁺ beslenme stresi altında biriktikçe sirtuinleri etkinleştirir. Sirtuinlerin muhtemelen kalori kısıtlaması ve/veya aralıklı oruç ile ömrü uzatan mekanizmalar aracılığıyla aktivasyonunun ise ömrü uzatabileceği gösterilmiştir.

Fareler üzerinde yapılan deneyde, denek hayvanlarında resveratrol ile beslenerek sirtuinlerin aktivasyonu sağlanmış ve bu denek hayvanlarının yaşam süresinin arttığı gözlemlenmiştir.^{21,22}

Yakın zamanda yapılan araştırmalarda, aralıklı oruç tutmanın oluşturduğu açlığın mitokondride lokalize olmuş bir *Drosophila* sirtuin ailesi üyesi olan dSirt4'ü indüklediği ortaya çıkmıştır.²³ Ancak sirtuin seviyelerinin yaşam süresinde zıt sonuçlara yol açabileceği gerçeği göz önüne alındığında, farklı kalori kısıtlama ve aralıklı oruç tiplerinin sirtuinlerin ekspresyonuna etkisinin daha fazla araştırılması gerektiği açıkça belirtilmiştir.²⁰

SİRT1 YOLAĞI

Bir deasetilaz olan sitrülin türevi Sirt 1 (NAD bağımlı deasetilaz sirtuin-1) açlık veya kalori kısıtlaması ile indüklenebilmektedir. Spesifik olarak açlık, sırayla Perilipin-5'i (PLIN5) fosforile eden ve onun çekirdeğe translokasyonunu ve Sirt1 ile etkileşimini destekleyen siklik adenosin monofosfat [cyclic adenosine monophosphate (cAMP)]/protein kinaz A (PKA) yolağı sinyalleşme kaskadını tetikler. Farelerde yapılan bir çalışmada, PLIN5-Sirt1 etkileşimi, transkripsiyonel ağları -[peroksizom proliferatör aktive edici reseptör [peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)] gama koaktivatör-1 alfa/peroksizom proliferatör aktif reseptör-alfa (PGC1 α /PPAR) gibi- teşvik edebileceği ve fare karaciğerlerinde otofajiyi indükleyebileceği ve inflamasyonu azaltabileceği saptanmıştır (Şekil 1).^{4,24}

FoxO1 gibi transkripsiyon faktörlerinin ve otofaji ilişkili gen 5 (*Atg5*), otofaji ilişkili gen 7 (*Atg7*),

Atg6'nın memeli homologu (Beclin1) ve mikrotübül ilişkili protein 1A/1B-hafif zincir 3-fosfatidiletanolamin konjugatı (LC3) gibi otofaji ile ilgili proteinlerin Sirt1 aracılı deasetilasyonu, otofajinin düzenlenmesinde rol oynayan bir faktördür (Şekil 1).²⁵⁻²⁷

Sirt1'in fare embriyonik fibroblastlarında, fare miyokardında ve ayrıca insan HeLa (en eski ve en yaygın olarak kullanılan insan hücre dizisi) hücrelerinde *Atg5*, *Atg7* ve LC3'ü deasetillediği ve bazal otofaji için vazgeçilmez olduğu belirtilmiştir.²⁸

Ek olarak Sirt1, fare kardiyomiyositlerinde Rab7'nin (geç otofagozom-lizozom füzyonunun bir aracısı olan Rab7'yi kodlayan gen) ekspresyonunu indüklemek için FoxO1 transkripsiyon faktörünü deasetile edip aktifleştirir. Böylece açlık sırasında sol ventrikül fonksiyonunu korumak için otofajik akışı artırır. Tutarlı şekilde, Sirt1 eksikliği olan farelerde miyokarda kusurlu otofaji ve hasarlı organel birikmesi görülmüş, miyokarda enerji homeostazının bozulması ve erken perinatal ölüm saptanmıştır.²⁹

FGF21 ARACILI YOLAKLAR

Fibroblast büyüme faktörü [fibroblast growth factor (FGF)], karaciğer, yağ dokusu, kas, kalp ve pankreas dâhil olmak üzere çeşitli organlar tarafından sentezlenen bir hormondur. Bu hormon, dokular arası metabolizmayı düzenler ve enerji homeostazını destekler.

Hormon üzerinde yapılan bir araştırmada, 24 saat aç bırakılan farelerin, lipidoksidasyonu ve otofajide karaciğerde plazma FGF21'in önemli bir artış gösterdiği gözlemlenmiştir.³⁰ Açlık koşulları altında FGF21 indüklenir. Bu indüklenme de endoplazmik retikulumdan fosfoinositide özgü fosfolipaz C'yi ve inositol trifosfat reseptör (InsP3R) sinyalleşmesine bağlı olarak sitoplazmaya kalsiyum mobilizasyonunu tetikler.

Fare karaciğer ve hepatositleriyle insan HepG2 (insan karaciğer kanseri hücre hattı) ve HEK293T (insan embriyonik böbrek 293 hücreleri) hücrelerinde InsP3R sinyali, Mid1'in (E3 ligazı kodlayan gen, Midline-1) ekspresyonunu azaltan transkripsiyon baskılayıcısı DREAM'i (aşağı akış düzenleyici eleman antagonist modülatörü) aktive eder. Böylece

Mid1 ve Mid1 aracılı protein fosfatase 2A degradasyonunu (özellikle PPP2CA katalitik alt ünitesini - Serin/treonin-protein fosfatase 2A katalitik alt birim alfa izoformu-) fare karaciğer ve hepatositlerinde ve insan HepG2 ve HEK293T hücrelerinde downregüle eder. Sonuç olarak PPP2CA, Tfeb'i (transkripsiyon faktörü EB) çekirdeğe yerleştiren ve Tfeb hedef genlerini yukarı regüle eden defosforilasyon yoluyla transkripsiyon faktörü Tfeb ile etkileşime girip onu aktive eder (Şekil 2). FGF21, kontrol lizozomal fonksiyonu ile uyumlu olarak, FGF21 eksikliği olan farelerde vahşi tip farelere kıyasla açlık sırasında lizozomun bir başka anahtar düzenleyicisi olan Lamp1'in (lizozom ile ilişkili membran glikoprotein 1) ve otofajik aktivitenin önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (Şekil 2).³¹⁻³³

FGF21-Jumonji bölgesi içeren protein-3 (FGF21-JMJD3) kaskadı, FGF21, otofajiyi Jumonji-D3/Lizin demetilaz 6B (JMJD3/KDM6B) içeren epigenetik yol aracılığıyla düzenler. FGF21, sırasıyla Thr-1044'te JMJD3'ü fosforile eden ve JMJD3'ü çekirdeğe yer değiştiren PKA'yı aktive eder, burada PPAR- α (peroksizom proliferatörü ile aktive olan alfa reseptörü) ile bir kompleks oluşturur ve fare karaciğerlerinde PTEN (Fosfatase ve tensin homologu) ile indüklenen kinaz 1, Vps11 (vakuolar protein sıralama ile ilişkili protein-11) ve Beclin1 gibi otofajik ağ gen-

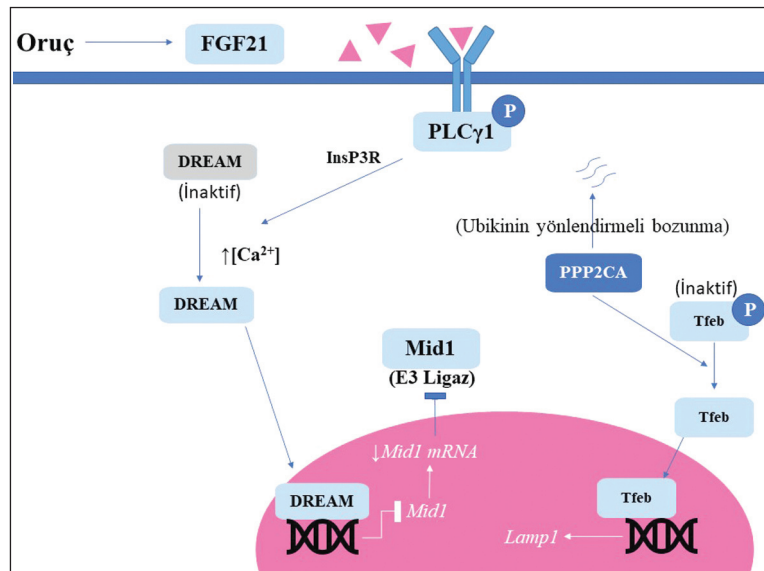
lerini transkripsiyonel olarak aktive eder.³⁴ İlginç bir şekilde, JMJD3 ayrıca FGF21 ekspresyonunu da düzenler, çünkü JMJD3'ün susturulması bir geri besleme döngüsü ortaya çıkaran FGF21'i aşağı regüle eder (Şekil 3).

Ek olarak, JMJD3 histon, H3K27-me3'ün (Histon H3 proteini üzerinde lizin 27'nin tri-metilasyonu) demetilasyonu yoluyla diğer otofajik aktivatörleri üzerinde etkili olabilir, JMJD3'ün susturulması ULK1, Atg3, Atg7, Atg1, Map1LC3 (mikrotübülle ilişkili proteinler 1A/1B hafif zincir 3B) ve Tfeb dâhil 846 genin ekspresyonunu azaltır.³⁴ JMJD3'ün aşırı ekspresyonu, otofajik aktiviteyi artırıp hepatik lipid seviyelerini azaltır. PPAR- α 'nın FGF21-JMJD3 kademesinin aşağı akışında olmasıyla paralel olarak, FGF21 veya JMJD3 ekspresyonunu manipüle etmesinin hepatik otofajik üzerindeki etkileri ortadan kaldırdığı saptanmıştır.³⁴

AÇLIK UYGULAMALARININ KLİNİK ETKİLERİ

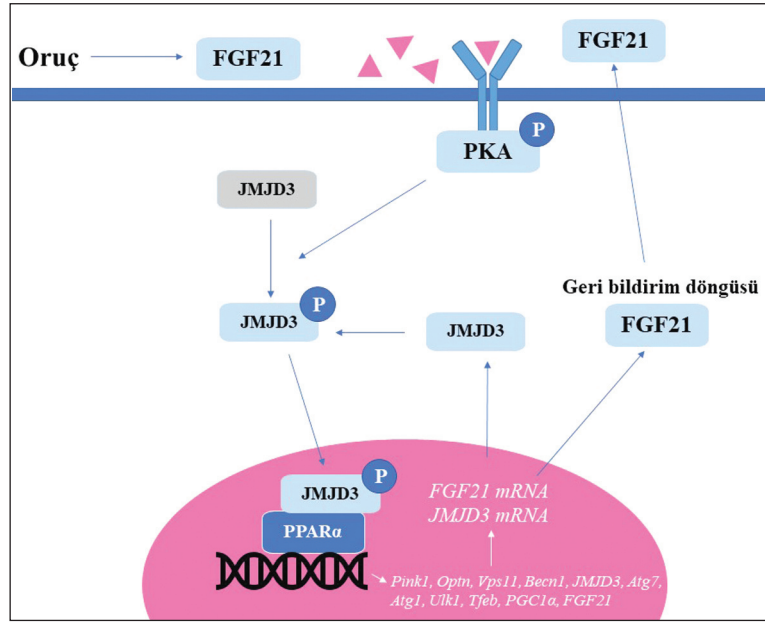
ARALIKLI ORUÇ DİYETİNİN KANSER İLE İLİŞKİSİ

Moreschi ve Rous, 1 asırdan fazla bir süre önce, hayvanlarda tümörlere karşı mücadelede açlık ve kalori kısıtlamasının faydalı etkilerini tanımladılar.³⁵ O zamandan beri çok sayıda hayvan çalışması, günlük kalori kısıtlamasının veya gün aşırı aç kalmanın



ŞEKİL 2: Oruç ile FGF21 aracılı yolların tetiklenmesi.⁵⁵

PLC: Fosfatidilinositol-spesifik fosfolipaz C γ1.



ŞEKİL 3: Oruç ile gerçekleşen otofajide geri bildirim mekanizması.⁵⁵

P: Fosfat; Pink1: PTEN ile indüklenmiş kinaz 1; Optn: Optinörin; PGC1α: Peroksizom proliferatör-aktif reseptör gama koaktivatör 1-alfa; Becn1: Beclin 1.

kemirgenlerde normal yaşlanma sırasında spontan tümör gelişimini azalttığını, indüklenmiş birçok tümör tipinin büyümesini engellediğini ve kemoterapi ve kemoterapiye tümör yanıtını artırdığını göstermiştir.³⁶

Potansiyel mekanizmalar, insülin ve GH reseptörleri yoluyla sinyal aktarımının azaltılmasını ve FoxO ve nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (NRF2) transkripsiyon faktörlerinin artırılmasını içerir. NRF2, FoxO1, FoxO3 gibi transkripsiyon faktörlerinin ve aşağı akış hedeflerinin aralıklı oruç ile oluşturulan açlık ile aktivasyonu, normal hücrelerin stres direncini artırır ve potansiyel anti-kanser etkiler oluşturmada yardımcı olur.^{37,38}

Yapılan bir çalışmada, prostat kanseri hastalarında 1 günlük kalori kısıtlaması denemesi, hiçbir yan etki olmaksızın yüksek uyum (%95) göstermiştir.³⁹ Glioblastoma hastalarını içeren birkaç vaka çalışması, aralıklı orucun tümör büyümesini engellediğini ve hastanın yaşam süresini artırdığını öne sürmektedir.⁴⁰

ARALIKLI ORUÇ DİYETİNİN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ

Bir çalışmada, obez ve aşırı kilolu insanlar üzerinde bir dizi deneyler yaparak, modifiye edilmiş alternatif

gün orucunun [alternate day fasting (ADF)] kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisini gözlemlemişlerdir.⁴¹ Başka bir çalışmada, 2 ay boyunca yapılan ADF sonucunda, kardiyovasküler hastalık oluşturma oranını azaltan faktörlere rastlanmıştır.⁴²

Bunlar:

- Uyandıktan sonraki 1-2 dk'da ölçülen, dinlenmiş kalp ritminin azalması,
- Dolaşımdaki düşmüş kan glukoz, insülin ve homosistein seviyesidir.

Başka bir çalışmada, 2 ay boyunca yapılan aralıklı oruç uygulamasının sonucunda, 2 ay öncesine göre saptanan sonuçlar:⁴³

- Azalmış yağ kütlesi,
- Azalmış total kolesterol seviyesi (yotal K),
- Azalmış düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü seviyesi,
- Artmış yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü seviyesi,
- Azalmış trigliserid konsantrasyonudur.

ARALIKLI ORUÇ DİYETİNİN YAŞLANMA VE BEYİN FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİ

Diyet kısıtlamalarının bir türü olan aralıklı oruç, bozulan homeostaziye yeniden sağlamayı hedefleyen bi-

yogerontolojinin en önemli araştırmalarından biri olmuştur. Diyet kısıtlamalarının nöron disfonksiyonu veya nöronal dejenerasyon kaynaklı Alzheimer, Parkinson ve felç gibi hastalıklarda faydalı olduğu saptanmıştır.^{44,45}

İnsanların ve farelerin de dâhil olduğu memelilerde, yaşlanma, oksitlenmiş protein reaktif karbonil türevlerinin fazlaca birikmesinin yaşlanmayı saptamada bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir.⁴⁶ Protein oksidasyonunun sebebinin, yaşlanmayla miktarı azalan oksidatif fosforilasyondaki elektron transport zinciri (ETC) ile mitokondride oluşan oksijen türevleriyle alakalı olduğu düşünülmektedir.⁴⁶ İskelet kaslarında yaratılan oksidatif zararın, yaşam süresi ile alakalı olduğunu ve bu hasarın uzun dönem yapılan kalori kısıtlamasıyla azaltılabileceği ortaya atılmıştır.⁴⁷

Öğrenim ve hafıza, kognitif becerilerin ölçülmesinde iyi bir ölçüttür ve sinaptik plastisite burada önemli bir rol oynar. Sinaptofizin sayısı ve yoğunluğundaki azalma, uzamsal zekânın azaldığının bir göstergesi olarak görülür. Ca^{+2} 'ye bağımlı sinaptik plastisite serin/treonin protein fosfataz, kalsinörin (CaN) ve Kalmodulin (CaM) bağımlı protein kinaz tarafından düzenlenir. CaN, Ca^{+2} regülasyonu, sinaptik plastisite, hücrenin hayatta kalması ve bilişsel hareketler arasında kritik bir köprü görevi görmektedir. CaM aktivasyonu, sinaps formasyonunda, nörotransmitter salınımında, nöroplastisitede, hafızada ve öğrenmede anahtar bir rol oynamaktadır. Önceki birçok çalışmada, erken erişkinlikte başlatılan yaşam boyu diyet kısıtlamasının yaşam süresini uzatmanın ve yaşa bağlı hastalıkların başlamasını geciktirmenin tek yolu olduğunu bildirmektedir.⁴⁷

ARALIKLI ORUÇ DİYETİNİN OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ

Aralıklı orucun morbid obez ve inatçı obez bireylerde faydalı olduğu bilinmektedir. Obez bireylerde 8 haftalık müdahale süresince komple aralıklı orucun; standart enerji kısıtlamasına kıyasla 376 kcal/gün daha fazla enerji açığı oluşturduğu, vücut ağırlığı değişiminde, vücut kompozisyonunda ve insülin duyarlılığında bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir.⁴⁸

Yapılan bir deneyde bir grup denek aralıklı oruca tabi tutulurken, diğer grupta enerji kısıtlamasına gidilmiş, 24 haftalık gözlem sonucunda, aralıklı oruca maruz bırakılan deney grubunun enerji kısıtla-

ması yapılan gruba göre vücut ağırlığı geri kazanımında herhangi bir fark olmadığı, ancak aralıklı oruç grubunun yağ kütlesi ve yağsız kütlelerinde daha olumlu değişiklikler olduğu saptanmıştır.⁴⁹

Farklı çalışmalarda gözlenen zaman kısıtlamalı oruçlarda;⁵⁰

■ Dört saatlik zaman kısıtlamalı beslenme [time restricted feeding (TRF)]: Halberg ve ark. tarafından yapılan deneyde, denekler gün aşırı şekilde 4 saatlik TRF'ye maruz bırakılmıştır.⁵¹ Deneklere, vücut ağırlıklarını korumak için yeterli miktarda besin tüketmeleri söylenmiştir, dolayısıyla vücut ağırlıklarında herhangi bir değişiklik meydana gelmemiştir. Soeters ve ark. tarafından aynı protokole (gün aşırı, 4 saatlik TRF), maruz bırakılan normal kilolu deneklerde de aynı sonuç kayıt altına alınmış, vücut ağırlıklarında herhangi bir değişiklik meydana gelmemiştir.⁵²

■ Yedi-8 saatlik TRF: Bu metodun normal kilolu erkek ve kadınlarda yapıldığı 3 deneme kayıt altına alınmıştır. Bunlardan 2'sinde herhangi bir kilo değişikliği gerçekleşmez iken, Temizhan ve ark.nın yaptığı çalışmada, 4 haftalık bir müdahale sonrası deneklerde %5'lik bir kilo kaybı gözlemlenmiştir.⁵³

■ On-12 saatlik TRF: Dikkat çekici bir şekilde bu metodun uygulandığı deneylerde, birbiriyle örtüşen sonuçlar vererek, denekler %1-3 arası kilo kaybı yaşamıştır. Kayıt altına alınan ve çoğu ramazan orucu olan bu deneylerde ve TRF penceresinin ortalama 7 ila 8 saati uykudan oluşmaktadır.⁵⁰

ARALIKLI ORUÇ DİYETİNİN TİP 2 DİYABET İLE İLİŞKİSİ

Aralıklı orucun glukoz düzenleyici faktörler üzerine etkisini ölçmek adına, insülin, insülin duyarlılığı ve açlık glukozunun ölçüldüğü 8 deney gerçekleştirilmiştir. Bunlardan 2'sinde deneklere 4 saatlik TRF, 2'sine 7-8 saatlik TRF, son olarak da 4'üne 10-12 saatlik TRF uygulanmıştır (Tablo 2).

Dört saatlik TRF: Halberg ve ark.nın yaptığı deneyde, 2 hafta boyunca 4 saatlik TRF uygulanan sağlıklı erkeklerde, insülin aracılı vücut glukoz alım oranı %16 artmıştır. İnsüline bağlı adipoz dokudaki lipolizin de arttığı bildirilmiştir.⁵¹

Yedi-8 saatlik TRF: Yedi-8 saat TRF yapan deneklerin kan glukoz seviyesi bir deneyde %27 düşüş

TABLO 2: İnsanlarda zaman kısıtlı beslenmenin vücut ağırlığı ve kardiyometabolik risk faktörleri üzerindeki etkisi.⁵⁰

Referans	Denekler	Çalışma süresi	Müdahale	Ağırlık % Değişim	Total K	Lipit Faktörler (% Değişim)			TG	Glukoregülatuar Faktörlerde Değişiklik	İnflamatuvar Faktörlerde Değişiklik
						LDL-K	HDL-K				
4 saat beslenme aralığı											
Halberg ve ark. (2005)	n=8, E 25±1 yaş Aşırı kilolu	2 hafta	4 sa TRF 2 günde bir	Ø	-	-	-	-	-	Glukoz alımı ↑ İnsülinin lipolizi baskılaması ↑	IL-6 Ø TNF α Ø
Soeters ve ark. (2009)	n=8, E 20-30 yaş Normal kilolu	2 hafta	4 sa TRF 2 günde bir	Ø	-	-	-	-	-	İnsülin duyarlılığı Ø İnsülinin lipolizi baskılaması Ø	
7-8 saat beslenme aralığı											
Ravanshad ve ark. (1999)	n=91, E 16-76 yaş Normal kilolu	4 hafta	7 sa TRF	Ø	Ø	-	-	Ø	Ø	Glukoz %27 ↓	
Aksungar ve ark. (2007)	n=40, K-E 20-39 yaş Normal kilolu	4 hafta	8 sa TRF	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	-	
Temizhan ve ark. (2000)	n=52, K-E 30±10 yaş Normal kilolu	4 hafta	8 sa TRF	E: %5↓ K: %5↓	E: %8↓ K: %10↓	E: %11↓ K: %12↓	E: %3↑ K: %2↑	E: %19↓ K: %19↓	E: Glukoz %18 ↑ K: Glukoz %22↑		
10-12 saat arası beslenme aralığı											
Nemaly ve ark. (2012)	n=82, K-E 29-70 yaş Aşırı kilolu	4 hafta	10 sa TRF	%2↓	%5↓	%12↓	%11↓	%19↓	Ø	Ø	Ø
LeCheminant ve ark. (2013)	n=29, E 23±1 yaş Normal kilolu	2 hafta	12 sa TRF	%1↓	-	-	-	-	-	-	-
Adlouni ve ark. (1997)	n=32, E 25-50 yaş Normal kilolu	4 hafta	12 sa TRF	%3↓	%8↓	%12↓	%14↑	%30↓	Ø	Glukoz %14↓	
Fakhrzadeh ve ark. (2003)	n=91, K-E 30±4 yaş Normal kilolu	4 hafta	12 sa TRF	E: %2↓ K: %2↓	E: %24↓ K: %29↓	E: %37↓ K: %35↓	E: %21↑ K: %31↑	E: %37↓ K: %19↓	E: Glukoz %31↓ K: Glukoz %27↓		
Zare ve ark. (2011)	n=32, E 23-37 yaş Sağlıklı	4 hafta	12 sa TRF	%2↓	%6↓	%9↓	%15↑	%4↓	-	-	
Ziaee ve ark. (2006)	n=81, K-E 20-35 yaş Normal kilolu	4 hafta	12 sa TRF	%2↓	Ø	%4↑	%9↓	Ø	Ø	Glukoz %10↓	

gösterirken, diğer deneyde %20 artış gösterdiğinden, bu metodun kan glukoz seviyesi üzerindeki etkileri net anlaşılammıştır. Çalışmaya bakıldığında, glukoz seviyesindeki bu değişiklikler kilo kaybından bağımsız şekilde gerçekleşmiştir. Çünkü açlık glukozundaki yükseliş olduğunu kaydeden bir çalışmada, %5 oranında kilo kaybı bildirilmiştir. Temizhan ve ark.nın yaptığı çalışmada, glukoz seviyesindeki artışın, kısa zamanlı yapılan TRF'nin glukogenezi artırmasından ya da değişen sirkadiyen ritim sebebiyle GH ve kortizol seviyelerindeki değişimler olduğu düşünülmektedir.⁵³

On-12 saatlik TRF: Diğer 2 kısıtlı pencerenin aksine, bu zaman penceresinde kısıtlama yapılan deneylerde, denekler birbiriyle örtüşen şekilde açlık glukozlarında tutarlı düşüşler yaşamışlardır. Orta yaşta ve sağlıklı her iki cinsiyetten de insanlarla yapılan bu deneyde, 4 haftalık müdahalenin sonunda, açlık glukozlarında %10-30 arası azalma gözlemlenmiştir. Nematy ve ark.nın yaptığı deneyde, %2 kilo kaybı yaşanırken kan glukozunda herhangi bir değişim olmamasının sebebinin, deneyin yapıldığı süre zarfında deneklerde, birbirinden farklı uyku düzenlerini de çalışmış olması olduğu düşünülmektedir.⁵⁴ Düzensiz bir uyku düzeni kan glukoz seviyesinde olumsuz etkiler yaratabilir, dolayısıyla TRF yapan deneklerde, kayıt altına alınan değişmemiş kan glukoz sebebinin bu olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

Yapılan prelinik ve klinik deneyler göstermiştir ki aralıklı oruç grubu diyetlerine tabi tutulan insanlarda ve laboratuvar hayvanlarında çok sayıda sağlık göstergesi iyileşmiştir. Aralıklı orucun moleküler mekanizmaları ve sirkadiyen saat arasında koordineli gerçekleşen regülasyon sayesinde aralıklı oruç diyetleri, değişen yaşam tarzına adapte olamama kaynaklı metabolik sendromlar dâhil günümüz hastalıklarına

karşı koruyucu olma ya da tedavi etme bağlamında umut verici sonuçlar vermektedir.

Sonuç olarak, ilaçtan önce ya da ilaçlarla birlikte aralıklı orucun, medikal tedavinin bir parçası hâline getirildiğinde, bu metodolojinin başarılı sonuçlar sunabileceği saptanmıştır. Profilaktik ya da tedaviye destek amaçlı yapılacak aralıklı oruç diyetinin, uygun maliyetli ve yan etkilerinin düşük olmasıyla uygulaması dikkat çekmektedir.

Yapılan araştırmalar ve çalışma konusu ile literatürün sayısındaki ivmeli artış, konu hakkında ilginin yıldan yıla arttığını, hâlâ birçok araştırma yapıldığını ve kümülatif bilgiler ışığında devam eden araştırmalar sonuçlandıkça yakın gelecekte konu hakkında daha sağlıklı ve detaylı sonuçlar elde edeceğimizi göstermektedir.

Finansal Kaynak

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

Çıkar Çatışması

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

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Hasan Akbaba, Melike Özder, Yüce Erçetin; **Tasarım:** Hasan Akbaba, Melike Özder, Yüce Erçetin; **Denetleme/Danışmanlık:** Hasan Akbaba; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Hasan Akbaba, Melike Özder, Yüce Erçetin; **Analiz ve/veya Yorum:** Hasan Akbaba, Melike Özder, Yüce Erçetin; **Kaynak Taraması:** Hasan Akbaba, Melike Özder, Yüce Erçetin; **Makalenin Yazımı:** Hasan Akbaba, Melike Özder, Yüce Erçetin; **Eleştirel İnceleme:** Hasan Akbaba, Melike Özder; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Hasan Akbaba.

KAYNAKLAR

1. Yücesoy B. Aralıklı oruç ve atletik performans [Intermittent fasting and athletic performance]. *Fenerbahçe Üniversitesi Spor Bilim Derg.* 2021;1(1):53-65. [[Link](#)]
2. Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective. *Cell.* 2019;176(1-2):11-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
3. Van Noorden R, Ledford H. Medicine Nobel for research on how cells 'eat themselves'. *Nature.* 2016;538(7623):18-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Zhang E, Cui W, Lopresti M, Mashek MT, Najt CP, Hu H, et al. Hepatic PLIN5 signals via SIRT1 to promote autophagy and prevent inflammation during fasting. *J Lipid Res.* 2020;61(3):338-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
5. Liu K, Liu B, Heilbronn LK. Intermittent fasting: what questions should we be asking? *Physiol Behav.* 2020;218:112827. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Patterson RE, Sears DD. Metabolic effects of intermittent fasting. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:371-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(11):4453-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
8. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(8):466-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Lin SC, Hardie DG. AMPK: sensing glucose as well as cellular energy status. *Cell Metab.* 2018;27(2):299-313. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Lu DL, Ma Q, Wang J, Li LY, Han SL, Limbu SM, et al. Fasting enhances cold resistance in fish through stimulating lipid catabolism and autophagy. *J Physiol.* 2019;597(6):1585-603. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol.* 2011;13(2):132-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Bujak AL, Crane JD, Lally JS, Ford RJ, Kang SJ, Rebalka IA, et al. AMPK activation of muscle autophagy prevents fasting-induced hypoglycemia and myopathy during aging. *Cell Metab.* 2015;21(6):883-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Wan W, You Z, Zhou L, Xu Y, Peng C, Zhou T, et al. mTORC1-regulated and HUWE1-mediated WIPI2 degradation controls autophagy flux. *Mol Cell.* 2018;72(2):303-15.e6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Pan H, Finkel T. Key proteins and pathways that regulate lifespan. *J Biol Chem.* 2017;292(16):6452-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Altintas O, Park S, Lee SJ. The role of insulin/IGF-1 signaling in the longevity of model invertebrates, *C. elegans* and *D. melanogaster*. *BMB Rep.* 2016;49(2):81-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. van Heemst D. Insulin, IGF-1 and longevity. *Aging Dis.* 2010;1(2):147-57. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Singh R, Lakhanpal D, Kumar S, Sharma S, Kataria H, Kaur M, et al. Late-onset intermittent fasting dietary restriction as a potential intervention to retard age-associated brain function impairments in male rats. *Age (Dordr).* 2012;34(4):917-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Jiang Y, Yan F, Feng Z, Lazarovici P, Zheng W. Signaling network of forkhead family of transcription factors (FOXO) in dietary restriction. *Cells.* 2019;9(1):100. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Bonkowski MS, Rocha JS, Masternak MM, Al Regaiey KA, Bartke A. Targeted disruption of growth hormone receptor interferes with the beneficial actions of calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(20):7901-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Hwangbo DS, Lee HY, Abozaid LS, Min KJ. Mechanisms of lifespan regulation by calorie restriction and intermittent fasting in model organisms. *Nutrients.* 2020;12(4):1194. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. North BJ, Verdin E. Sirtuins: Sir2-related NAD-dependent protein deacetylases. *Genome Biol.* 2004;5(5):224. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Satoh A, Brace CS, Rensing N, Cliften P, Wozniak DF, Herzog ED, et al. Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metab.* 2013;18(3):416-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Wood JG, Schwer B, Wickremesinghe PC, Hartnett DA, Burhenn L, Garcia M, et al. Sirt4 is a mitochondrial regulator of metabolism and lifespan in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(7):1564-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Lee JM, Wagner M, Xiao R, Kim KH, Feng D, Lazar MA, et al. Nutrient-sensing nuclear receptors coordinate autophagy. *Nature.* 2014;516(7529):112-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Cheng Z. The foxO-autophagy axis in health and disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30(9):658-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Lee IH, Cao L, Mostoslavsky R, Lombard DB, Liu J, Bruns NE, et al. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(9):3374-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Esteves AR, Filipe F, Magalhães JD, Silva DF, Cardoso SM. The role of beclin-1 acetylation on autophagic flux in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2019;56(8):5654-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Gallardo-Montejano VI, Saxena G, Kusminski CM, Yang C, McAfee JL, Hahner L, et al. Nuclear Perilipin 5 integrates lipid droplet lipolysis with PGC-1 α /SIRT1-dependent transcriptional regulation of mitochondrial function. *Nat Commun.* 2016;7:12723. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Huang R, Xu Y, Wan W, Shou X, Qian J, You Z, et al. Deacetylation of nuclear LC3 drives autophagy initiation under starvation. *Mol Cell.* 2015;57(3):456-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Chen L, Wang K, Long A, Jia L, Zhang Y, Deng H, et al. Fasting-induced hormonal regulation of lysosomal function. *Cell Res.* 2017;27(6):748-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Rhee SG. Regulation of phosphoinositide-specific phospholipase C. *Annu Rev Biochem.* 2001;70:281-312. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Owen BM, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Tissue-specific actions of the metabolic hormones FGF15/19 and FGF21. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(1):22-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Angelin B, Larsson TE, Rudling M. Circulating fibroblast growth factors as metabolic regulators--a critical appraisal. *Cell Metab.* 2012;16(6):693-705. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Byun S, Seok S, Kim YC, Zhang Y, Yau P, Iwamori N, et al. Fasting-induced FGF21 signaling activates hepatic autophagy and lipid degradation via JMJD3 histone demethylase. *Nat Commun.* 2020;11(1):807. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. O'Flanagan CH, Smith LA, McDonnell SB, Hursting SD. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Med.* 2017;15(1):106. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Martinez-Outschoorn UE, Peiris-Pagés M, Pestell RG, Sotgia F, Lisanti MP. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(1):11-31. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14 (2):113. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Pearson KJ, Lewis KN, Price NL, Chang JW, Perez E, Cascajo MV, et al. Nrf2 mediates cancer protection but not prolongevity induced by caloric restriction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(7):2325-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Yamaza H, Komatsu T, Wakita S, Kijogi C, Park S, Hayashi H, et al. FoxO1 is involved in the antineoplastic effect of calorie restriction. *Aging Cell.* 2010;9(3):372-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

39. Demark-Wahnefried W, Nix JW, Hunter GR, Rais-Bahrami S, Desmond RA, Chacko B, et al. Feasibility outcomes of a presurgical randomized controlled trial exploring the impact of caloric restriction and increased physical activity versus a wait-list control on tumor characteristics and circulating biomarkers in men electing prostatectomy for prostate cancer. *BMC Cancer*. 2016;16:61. Erratum in: *BMC Cancer*. 2017;17(1):71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2541-51. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020;382(3):298. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020;382(10):978. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Klempel MC, Kroeger CM, Bhutani S, Trepanowski JF, Varady KA. Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. *Nutr J*. 2012;11:98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Varady KA, Dam VT, Klempel MC, Horne M, Cruz R, Kroeger CM, et al. Effects of weight loss via high fat vs. low fat alternate day fasting diets on free fatty acid profiles. *Sci Rep*. 2015;5:7561. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*. 2017;39:46-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Maswood N, Young J, Tilmont E, Zhang Z, Gash DM, Gerhardt GA, et al. Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(52):18171-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Mattson MP. Gene-diet interactions in brain aging and neurodegenerative disorders. *Ann Intern Med*. 2003;139(5 Pt 2):441-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Grune T, Shringarpure R, Sitte N, Davies K. Age-related changes in protein oxidation and proteolysis in mammalian cells. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(11):B459-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Zainal TA, Oberley TD, Allison DB, Szweda LI, Weindruch R. Caloric restriction of rhesus monkeys lowers oxidative damage in skeletal muscle. *FASEB J*. 2000;14(12):1825-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(9):1874-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Sundfør TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: a randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(7):698-706. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P, Varady KA. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. *Nutr Rev*. 2014;72(5):308-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Halberg N, Henriksen M, Söderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P, et al. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;99(6):2128-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Soeters MR, Lammis NM, Dubbelhuis PF, Ackermans M, Jonkers-Schuiterna CF, Fliers E, Sauerwein HP, Aerts JM, Serlie MJ. Intermittent fasting does not affect whole-body glucose, lipid, or protein metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(5):1244-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Temizhan A, Tandogan I, Dönderici O, Demirbas B. The effects of Ramadan fasting on blood lipid levels. *Am J Med*. 2000;109(4):341-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Nematy M, Alinezhad-Namaghi M, Rashed MM, Mozhdehifard M, Sajjadi SS, Akhlaghi S, et al. Effects of Ramadan fasting on cardiovascular risk factors: a prospective observational study. *Nutr J*. 2012;11:69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Tao Z, Aslam H, Parke J, Sanchez M, Cheng Z. Mechanisms of autophagic responses to altered nutritional status. *J Nutr Biochem*. 2022;103:108955. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]