

Aralıklı Açlık (IF) ve Kanser: Literatürün Gözden Geçirilmesi

Intermittent Fasting (IF) and Cancer: A Review of the Literature

Büşra Yurt Türer¹, Pınar Göbel²

Geliş tarihi/Received: 29.05.2023 • Kabul tarihi/Accepted: 27.11.2023

ÖZET

Günümüzde tüm dünyada yaşanan ölümlerde payı yüksek olan kanser, bulaşıcı olmayan kronik hastalıklardan biridir. Bunun yanında kanser insidansı ve buna bağlı ölüm oranı her geçen gün artmaktadır. Kanser hastalığından ölen insan sayısı 2018 yılında 9.6 milyon iken tahminler 2030 yılında bu sayının 13.2 milyona ulaşacağını göstermektedir. Kanser, genetik yatkınlık, ırk, cinsiyet gibi değiştirilemeyen faktörlerin yanı sıra sedanter yaşam, obezite, sağlıksız beslenme gibi değiştirilebilen faktörlerden kaynaklı ortaya çıkabilen çok faktörlü bir hastalıktır. Günümüzde kansere karşı henüz kesin tedavi bulunamaması ve kansere yönelik uygulanan tedavi yöntemlerinin yan etkilere yol açması farklı stratejilere ihtiyacı arttırmıştır. Bu derlemede kansere karşı potansiyel bir strateji olarak açlık (F) ve aralıklı açlık (IF) incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda; aralıklı açlığın, sağlıklı hücreleri yavaş bir büyümeye sevk ettiği, sağlıklı hücreleri antikanser ilaçların toksik etkisine karşı koruduğu ve farklı kanser hücrelerini bu terapötiklere karşı daha duyarlı hale getirdiğinden bahsedilmektedir. Yapılan çalışmalar açlığın ve aralıklı açlığın kansere karşı terapötik etkileri konusunda umut vericidir. Fakat çalışmalardan elde edilen sonuçlar aralıklı açlığın oldukça riskli ve hassas bir grup olan kanser hastalarında klinik uygulama için yeterli olmadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kanser, açlık, aralıklı açlık, terapötik, tedavi

ABSTRACT

Cancer, which has a high share in deaths all over the world today, is one of the non-communicable diseases. In addition, the incidence of cancer and the associated mortality rate are increasing day by day. While the number of people who died from cancer was 9.6 million in 2018, predictions show that this number will reach 13.2 million in 2030. Cancer is a multifactorial disease that can occur due to non-modifiable factors such as genetic predisposition, race, and gender, as well as modifiable factors such as sedentary life, obesity, unhealthy diet. Due to the fact that there is no definitive treatment for cancer and the treatment methods applied for cancer cause side effects the need for different strategies have increased. This review examines fasting (F) and intermittent fasting (IF) as a potential strategy against cancer. In the studies carried out it is mentioned that intermittent fasting induces a slow growth in healthy cells, protects healthy cells against the toxic attack of anticancer drugs, and makes different cancer cells more sensitive to these therapeutics. Studies are promising about the therapeutic effects of fasting and intermittent fasting against cancer. However, the studies are not sufficient for the clinical application of intermittent fasting in cancer patients, which is a very risky and sensitive group.

Keywords: Cancer, fasting, intermittent fasting, therapeutic, cure

1. **İletişim/Correspondence:** Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: busyrt@gmail.com • <https://orcid.org/0000-0002-1290-9049>

2. Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0001-7152-1581>

GİRİŞ

Günümüzde kanser gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların tüm dünyada yaşanan ölümlerde payı yüksektir. Veriler 2018 yılında dünya çapında 18.1 milyon yeni kanser vakasının meydana geldiğini ve yaklaşık 9.6 milyon insanın kanserden öldüğünü göstermiştir. Bunun yanında kanser insidansı ve buna bağlı ölüm oranı her geçen gün artmaktadır. Bununla birlikte tahminler 2030 yılına kadar kanserden ölümlerin yılda 13.2 milyona ulaşacağını göstermektedir (1). Kanser; genetik yatkınlık, yaş, ırk, cinsiyet gibi değiştirilemeyen ve sağlıklı beslenme, sedanter yaşam, obezite, alkol tüketimi, sigara kullanımı, radyasyona maruziyet gibi değiştirilebilen faktörlerden kaynaklı ortaya çıkabilen çok faktörlü bir hastalıktır (2).

Kanser tedavisinde birçok kanser hastasının tedavi sürecinde akut veya kronik olarak yaşadığı yan etkiler, tıbbi onkolojideki en önemli engellerdendir (3). Kanser tedavisinde, tümör kitlesinin çıkarılması için cerrahi ile kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisinin kombinasyonu standart ve en sık kullanılan yöntemler olmasına rağmen başka tedavi yöntemleri de denenmektedir (4). Kemoterapi, hastalarda yaşam süresinin uzamasını sağlarken, miyelosupresyon gibi normal dokular üzerindeki yıkıcı etkileri nedeniyle ciddi yan etkilere de sebep olabilir. Alopesi, gastrointestinal mukozal hasar, diyare, bulantı, yorgunluk, kusma, şiddetli kas kaybı, artan vücut ağrısı, kısırlık, psikolojik problemler kanser tedavisi sürecinde yaşanan yan etkilere dendir (5). Geçtiğimiz on yılda kanser tedavisinde dikkate değer ilerlemeler bulunmasına rağmen tümörler için daha etkili ve muhtemelen iyileştirici yaklaşımlara ve aynı zamanda en az bir o kadar önemli kanseri azaltacak stratejilere yönelik hayati bir yaklaşıma da ihtiyaç devam etmektedir (6). Yapılan çalışmalarda; oruç tutmanın, sağlıklı hücreleri yavaş bir büyümeye sevk ettiği, antikanser ilaçların toksik saldırısına karşı koruduğu ve farklı kanser hücrelerini bu terapötiklere karşı daha duyarlı hale getirdiğinden bahsedilmektedir (7). Bu doğrultuda bu derlemenin

amacı; açlık ve aralıklı açlığın kanser ile ilişkisini literatür ışığında incelemektir.

ARALIKLI AÇLIK

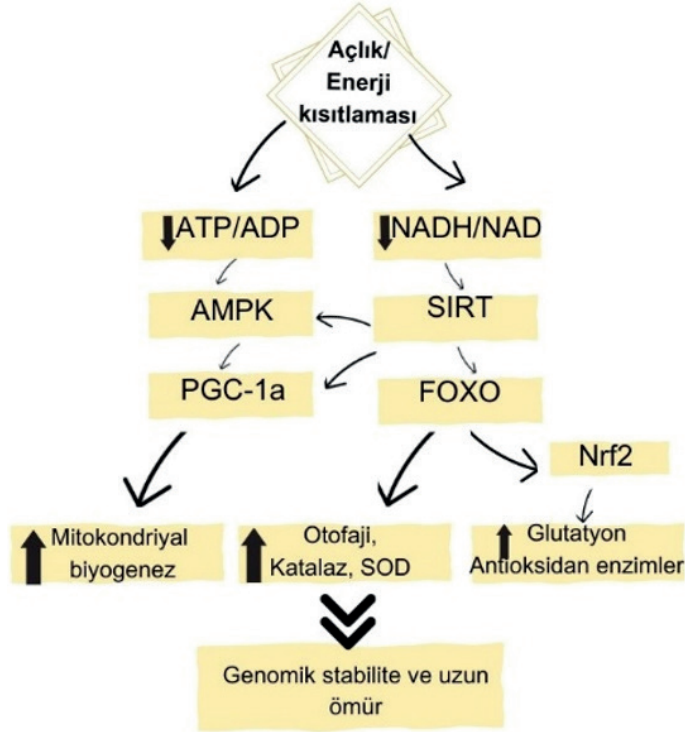
Enerji kısıtlaması; yaşam süresinin uzatılması, hastalıkların önlenmesi ve tedavisi süreçlerini olumlu etkilemesi gibi yararlı etkilerinden dolayı araştırmacıların ve klinisyenlerin ilgisini çekmektedir (8). Fakat enerji kısıtlamasının (enerjinin %20-40 azaltılması) uzun süre uygulanmasının zorluğu, araştırmacıları alternatif olarak enerji kısıtlamasıyla benzer biyolojik yolları uyardığı gösterilen aralıklı beslenmeye yöneltmiştir (2). Oruç, temelleri dini geleneklere uzanan zengin bir geçmişe sahip olup binlerce yıldır uygulanmaktadır. İslam, Hıristiyanlık, Musevilik ve Budizm gibi farklı dinler çeşitli oruç biçimlerini savunmuştur. İslami ramazan orucu aralıklı oruca daha çok benzemektedir (9). Oruç tıp camiası tarafından 1900'lü yılların başından beri çeşitli hastalıklar üzerinde incelenmekte olup son zamanlarda tüm dünyada popüleritesi artmıştır (10).

Aralıklı açlık, enerji alımının sınırlandırıldığı veya çok az olduğu epizodik dönemleri ifade etmektedir. Aralıklı açlığın uygulanan çeşitli varyasyonları vardır. Varyasyonlar, tipik olarak sırasıyla 6:1 ve 5:2 diyetleri olarak anılan, gün aşırı tam 24 saatlik oruç tutmayı veya haftada birbirini takip etmeyen 1 veya 2 gün oruç tutmayı içerir (11). Aralıklı açlık sırasında su, soda, şekersiz sütsüz kahve, kemik suyu gibi enerji içeriği olmayan içecekler serbesttir. Aralıklı orucun bir diğer yöntemi olan zaman kısıtlı beslenmede (TRF-time restricted fasting) ise; besin tüketimi günde 4- 12 saat arasında sınırlanmaktadır (12).

KANSER VE ARALIKLI AÇLIK İLİŞKİSİ

Oksidatif Stres

Yaşlanmanın oksidatif hasar hipotezi, besin tüketiminin artmasıyla faaliyeti artan metabolizmanın, hücresel lipitlere, proteinlere ve deoksiribonükleik asit (DNA)



Şekil 1. Açlık ve enerji kısıtlamasının oksidatif stres ve uzun ömür üzerine etkileri (8)

AMPK, AMP ile aktive olan protein kinaz; FOXO, çatal uçlu kutu proteini O; Nrf2, nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2; PGC-1a, peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör y koaktivatörü la; SIRT, sirtuinler; SOD, Süperoksit dismutaz.

moleküllerine zarar verebilecek reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna yol açtığı bunların da hücre fonksiyonlarının bozulmasını tetiklediği ileri sürülmektedir. Bunların da sonuçta kanser oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir (8). Tersine, Şekil 1’de gösterildiği gibi enerji kısıtlaması veya açlık nedeniyle besin tüketimini azaltmanın ROS ile ilişkili hasarı geciktirdiği veya önlediği, böylece hücre fonksiyonları ve genom stabilitesini koruduğu, kanser gelişimini önlediği ve sağlıklı yaşam süresini uzattığı düşünülmektedir (11).

Yapılan araştırmalar, enerji kısıtlamasının sağlık ve yaşam süresi üzerindeki olumlu etkisinin zararlı ROS türevlerine karşı koruma sağlayan enzimlerin ekspresyonunda artışa sebep olmasından kaynaklı olduğunu ileri sürmektedir (8). Yakın zamanda insanlarla yapılan çalışmalarda aralıklı açlık, TRF (13-15), 10 gün uygulanan uzun süreli açlık (16) ve

%25 enerji kısıtlamasından (17) sonra oksidatif stres belirteçlerinde önemli azalma olduğu bulunmuştur.

Sistemik ve Hücrel Açlık Tepkisi

Açlık, birincil olarak yağ dokusundan ve kısmen kastan salınan karbon kaynaklarını kullanarak, enerji ve metabolitlerin üretilmesini sağlayan metabolik yolların değişikliğine yol açar. Dolaşımdaki hormon ve metabolitlerin seviyelerinde meydana gelen değişiklikler, hücre büyümesi ve normal hücrelerin metabolik aktivitelerini azaltarak onları kemoterapötik hasardan korumaktadır (7).

Açlığa Sistemik Yanıt

Açlığa verilen sistemik yanıt, dolaşımdaki glikoz, insülin, glukagon, büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1), glukokortikoidler ve adrenal seviyeleri tarafından düzenlenmektedir. Açlığa karşı erken yanıtta (6-24 saat sonra) insülin seviyeleri düşmeye başlar ve glukagon seviyeleri yükselir. Bu durum da yaklaşık 24 saat sonrasında tükenen karaciğerdeki glikojen depolarının parçalanarak enerji için glikoz salınımını teşvik eder. Bunun sonucunda trigliseritler serbest yağ asitleri ve gliserole parçalanır (9). Açlık durumunda çoğu doku enerji ihtiyacını yağ asitlerinden karşılar. Beyin ise hepatositlerde asetil-CoA’dan üretilen glikoz ve keton cisimciklerine bağımlı olduğu için istisnadır. Böylelikle karaciğer kaynaklı glikozdan yağ hücresi kaynaklı ketonlara bir “metabolik geçiş” gerçekleşir (18).

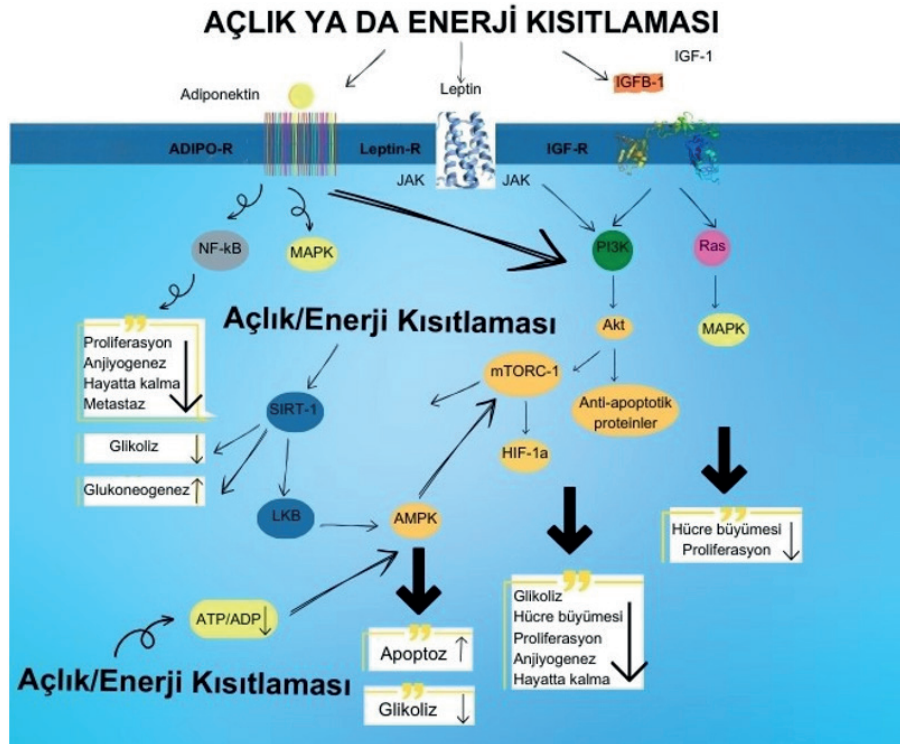
Glukokortikoidler ve adrenal oruç tutmaya destek olur. Kan şekeri seviyelerinin korunmasına yardımcı olarak lipolizi uyarır. Bu durum tipik olarak açlığın başlangıcından 2-3 gün sonra başlamaktadır. Gliserol, amino asitler ve keton cisimcikleri, glikoz seviyelerini koruyan glikoneogenezi uyarmaktadır (7). Dolaşımdaki amino asitlerin azalması, hücre büyümesinin azalmasına, otofajinin artmasına ve inflamatuvar süreçlerde azalma ile nükleer faktör kappa B (NF-κB) yolunun aşağı regülasyonuna neden olur (16). Açlık, glikoneogenezi ve lipolizi arttırmak ve

periferik glikozu azaltmak için geçici olarak büyüme hormonunu (GH) arttırmaktadır. Fakat açlık, hücre proliferasyonunu ve genomik istikrarsızlığı artırarak apoptozun inhibisyonu yoluyla kanser gelişimini teşvik eden IGF-1 düzeylerini azaltmaktadır. Yapılan araştırmalarda IGF-1 seviyelerinin yüksekliği ile meme, prostat ve kolon kanseri arasında ilişki bulunmuştur (19). İlâveten açlık, daha çok adipozitler tarafından yapılan ve açlık hissini bastıran bir hormon olan dolaşımdaki leptin seviyelerini azaltırken, yağ asidi yıkımını arttıran adiponektin seviyelerini arttırmaktadır. Yani; memelilerin açlığa sistemik tepkisinin ayırt edici özellikleri, glikoz, insülin, IGF-1 ve leptinin düşük olması; glukagon, keton cisimcikleri ve adiponektin seviyelerinin yüksek olmasıyla karakterizedir (7).

Açlığa Hücresel Tepkiler

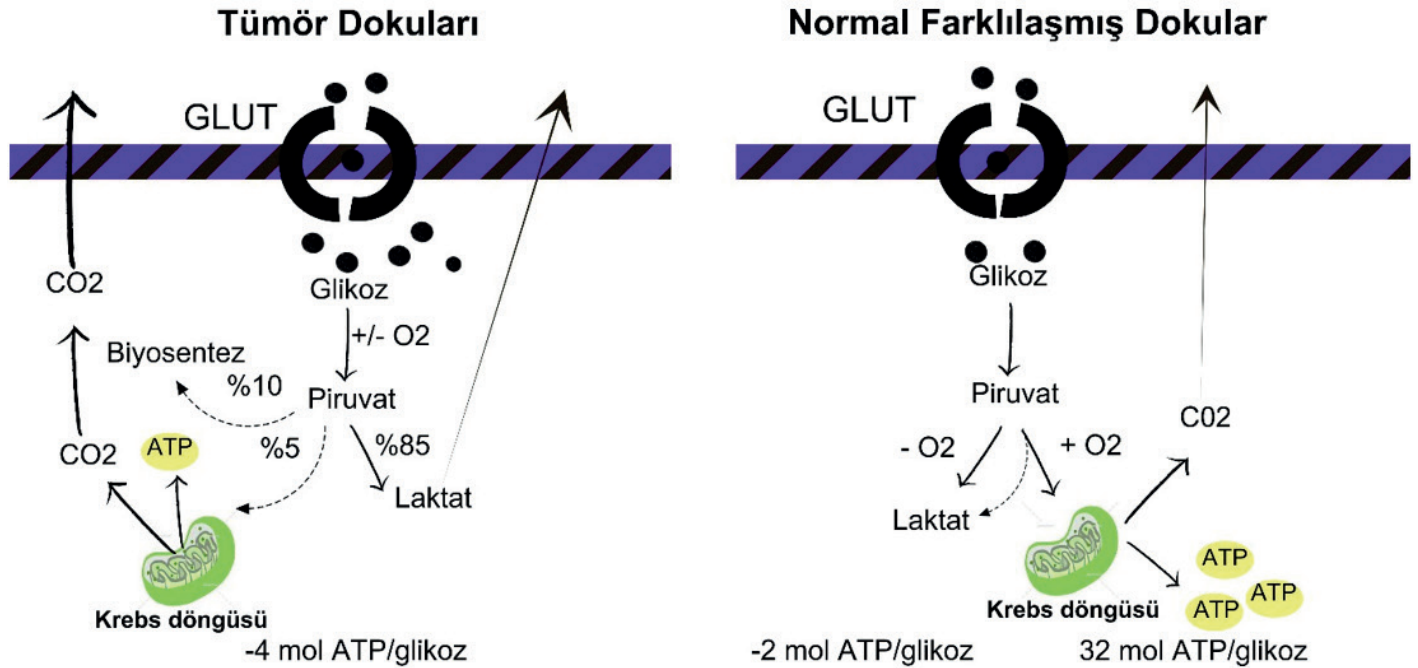
Birçok araştırma, enerji kısıtlaması ve açlığın yaşam süresini ve sağlık süresini artırdığını ve IGF-1 sinyal zincirinin bu etkilerde yer alan çok önemli bir yol olduğunu göstermektedir (8, 20). Bu yolu gösteren açlık ve enerji kısıtlamasına yanıt olarak önerilen tümör büyümesini sınırlayan ve tümöral hücre ölümünü indükleyen moleküler mekanizma Şekil 2’de şematize edilmiştir.

Şekil 3’te şematize edildiği gibi normal farklılaşmış dokularda ATP üretimi için aerobik koşullar altında mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve anaerobik koşullar altında sitozolik glikoliz tercih edilen yollardır. Tümör hücrelerinde ise, ana ATP kaynağı aerobik koşullar altında dahi sitozolik glikozdur. Glikozun kanser hücrelerinde büyüme ve hayatta kalmayı



Şekil 2. Açlık ve enerji kısıtlamasına yanıt olarak önerilen tümör büyümesini sınırlayan ve tümöral hücre ölümünü indükleyen moleküler mekanizma (8)

ADIPO-R, adiponektin reseptörü; AMPK, AMP ile aktive olan protein kinaz; FA, yağ asidi; HIF-1a, hipoksi ile indüklenebilir faktör 1- alfa; SIRT-1, sirtuin-1; IGF-1, insülin benzeri büyüme faktörü 1; IGF-R, insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü; IGF1BP-1, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1; Leptin-R, Leptin reseptörü; NF-κB, nükleer faktör kappa B; LKB, karaciğer kinaz B; MAPK, mitojenle aktive olan protein kinaz; mTORC1, rapamisin kompleksi 1'in memeli hedefi; PI3K, fosfoinositid 3-kinaz.



Şekil 3. Tümör dokuları ve normal farklılaşmış dokuların enerji metabolizması (8)

ATP, adenozin trifosfat; CO₂, karbonhidroksit; GLUT, glikoz taşıyıcı; O₂, oksijen.

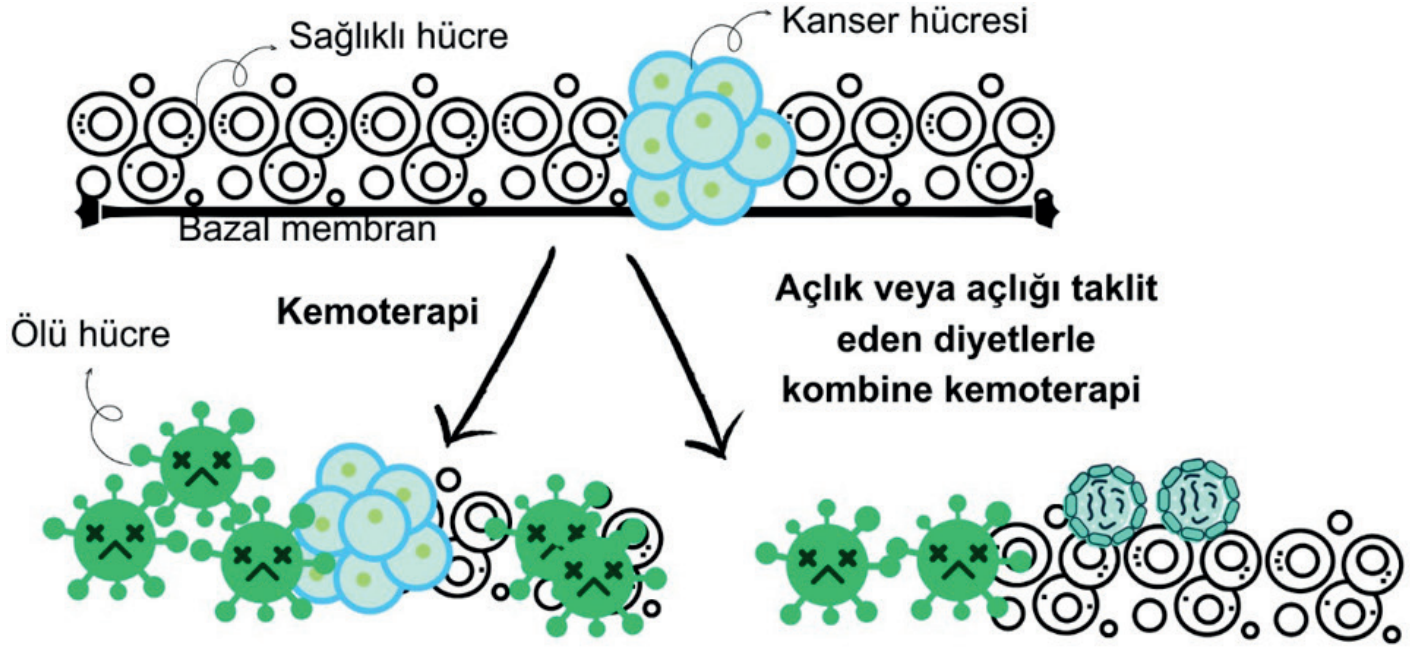
sağlayacak şekilde ayarlanmış olması Warburg etkisi olarak bilinir. İnsulin ve IGF-1'in reseptörlere bağlanarak glikozun artması tümör hücrelerinde proliferasyonun artmasına ve apoptozun azalmasına neden olur. Bu etkilerin ise açlık ve enerji kısıtlaması ile önlenebileceği düşünülmektedir (15).

Açlığın Hormon ve Metabolit Seviyeleri Üzerindeki Etkileri

Keton cisimlerinin açlığa bağlı artışı, keton cisimleri histon deasetilazları (HDAC'ler) inhibe edebildiğinden, tümör büyümesinin yavaşlamasına yardımcı olabilir ve epigenetik mekanizmalar yoluyla farklılaşmayı teşvik edebilir. Fakat keton cisimciklerinden asetoasetatın, mutasyona uğramış BRAF 123 içeren melanomlar gibi belirli tümörlerin büyümesini azaltmak yerine hızlandırdığı gösterilmiştir (2). IGF-1 ve glikoz seviyelerindeki azalma, açlığın kanser hücrelerinin üzerindeki yararlarına dair en güçlü kanıtlardır. Moleküler düzeyde, açlık veya açlığı taklit eden diyetlerin hücre içi sinyal kaskadlarını azaltıp, otofajiyi arttırarak normal hücrelerin strese dayanmasına yardımcı olduğuna ve antikanser bağışıklığını desteklediğine dair çalışmalar vardır (3).

Kemoterapi hem kanser hücrelerine hem de normal hücrelere etki ederek tümörün küçülmesine neden olur. Ancak neredeyse kaçınılmaz olarak birçok epitelyal ve epitelyal olmayan dokuya verdiği hasar nedeniyle ciddi ve hatta hayatı tehdit edici yan etkilere sahiptir. Açlık veya açlığı taklit eden bir diyet modeli (FMD), kemoterapinin ve diğer yeni kanser ilaçlarının normal hücreler ve kanser hücreleri üzerindeki etkilerini ayırmada yararlı olabileceği düşünülmektedir (4). Bu ilişki şekil 4'te şematize edilmiştir. Kanser hücreleri onkojenik mutasyonlardan kaynaklı olarak açlık koşullarına uyum gösteremez. Birçok kanser hücresi türü, fonksiyonel dengesizlikler yaşayarak kemoterapi (diferansiyel stres duyarlılığı) dahil olmak üzere toksik maddelere karşı duyarlı hale gelirken normal hücrelerde bu durum gözlenmez. Bu durumun, aralıklı açlık diyetinin antitümör etkisinin altında yatan anahtar bir mekanizma ve antikanser tedavide yararlı bir potansiyel olduğu düşünülmektedir (7).

Açlık veya açlığı taklit eden diyetler, glikoz mevcudiyetini azaltarak ve yağ asidi β-oksidadasyonunu artırarak, kanser hücrelerinde aerobik glikolizden (Warburg etkisi) mitokondriyal



Şekil 4. Diferansiyel stres direncine karşı diferansiyel stres duyarlılığı (7)

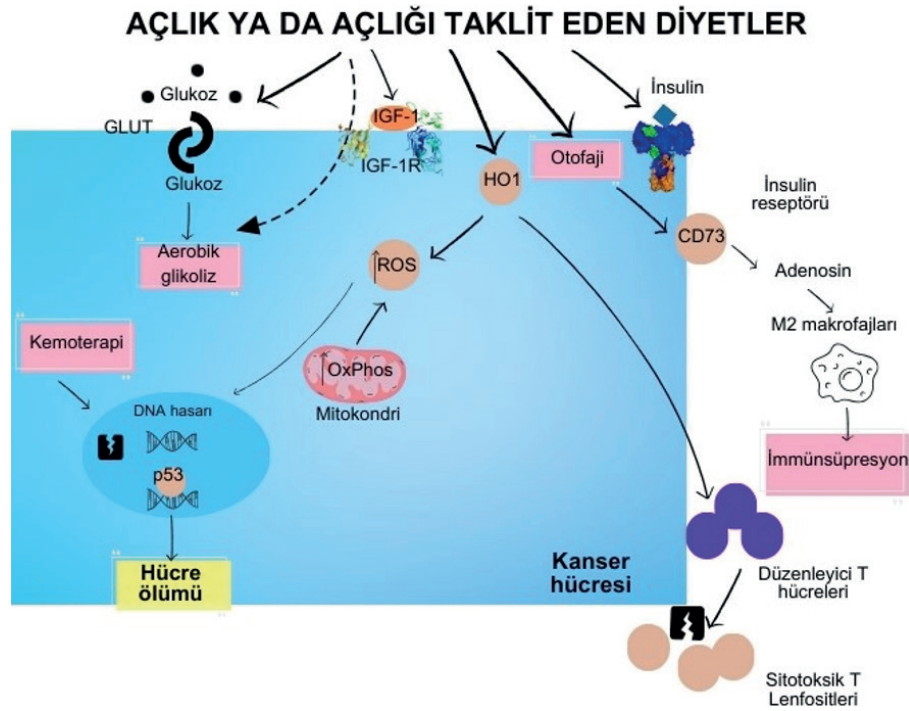
oksidatif fosforilasyona geçişi de teşvik edebilir. Bu, kanser hücresinin besin açısından en fakir ortamda bile büyümesi için elzemdir. Bu geçiş, mitokondriyal solunum aktivitesinin artmasının sonucu olarak, ROS üretiminin artmasına sebep olur. İlaveten glikolizden ve pentoz fosfat yolundan glutatyon sentezinin azalmasından kaynaklı olarak redoks potansiyelinde azalma meydana gelebilir (21).

Kanser hücrelerinde ROS'ta artış ve antioksidan savunmada azalma, oksidatif stresin artmasına ve kemoterapötiklerin aktivitesinde artışa yol açar. Yüksek glikolitik aktivite, kanser hücrelerinde metastatik eğilime sebep olduğundan, açlık ve açlığı taklit eden diyetlerin anti-Warburg etkilerinin özellikle metastatik kanserlere karşı etkili olacağı düşünülmektedir (7). Şekil 5'te solid tümörlerde kanser hücrelerinin açlık veya açlığı taklit eden diyetlere bağlı olarak hücre ölümü mekanizmaları gösterilmiştir.

Klinik öncesi ve ilk klinik veriler, aç kalma veya açlığı taklit eden diyetlerin (FMD'ler) glikoz, IGF1 ve insülin dahil olmak üzere tümör büyümesini destekleyen besinlerin ve faktörlerin seviyelerini azalttığını göstermektedir. Açlık, glikoz taşıyıcılarını (GLUT'lar)

ve aerobik glikoliz ile glikoz üretimini azaltarak ayrıca kanser hücrelerini oksidatif fosforilasyonu (OxPhos) arttırmaya teşvik ederek anti-Warburg ekileye yol açar. Anti-Warburg etki, kanser hücrelerinde ROS üretimini ve oksidatif DNA hasarını, p53 aktivasyonunu arttırarak hücre ölümüne sebep olur (15).

Diğer taraftan aralıklı açlığın kanser hücrelerini etkileyebileceği düşünülen bir başka mekanizma otofajidir (22). Otofaji sonucunda hücre tarafından tekrar kullanılabilen nükleotidler, amino asitler, şekerler ve yağ asitleri üretilir (23). Otofaji hem onkogenleri hem de tümör baskılayıcı genleri düzenleyen hem prokarsinojenik hem de antikanserojenik süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Bundan dolayı otofaji ve kanser arasındaki ilişki karmaşıktır (24). Otofaji düzensizliğinin, tümör hücrelerinin stres dönemlerinde hayatta kalmasına izin veren bir dizi mekanizma yoluyla tümör oluşumuna katkıda bulunabileceği varsayılmıştır (25). Diğer taraftan açlık, otofajiyi aktive ederek bazı kanser hücrelerinde CD73 seviyesini azaltabilir, bu da hücre dışı ortamda adenozin üretiminin azalmasına yol açarak makrofajların immünoşüpresif bir M2 fenotipine kaymasına engel olabilir. Açlıkla ilgili



Şekil 5. Solid tümörlerde kanser hücrelerinin açlık veya açlığı taklit eden diyetlere bağlı olarak öldürülme mekanizmaları (7)

CD73, OxPhos, oksidatif fosforilasyon; GLUT, glikoz taşıyıcı; HO1, oksijenaz 1; IGF-1, insülin benzeri büyüme faktörü 1; IGF-1R, insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü; ROS, reaktif oksijen türleri.

otofajinin kanser hücrelerini kemoterapiye daha duyarlı hale getirdiği gösterildiği için, kanser tedavisini etkileyebileceği düşünülmektedir (7).

Açlık ve Kanserle İlgili Preklinik Çalışmalar

Kolon kansinomu ile yapılan bir çalışmada, açlığın tümör hacmini önemli seviyede azalttığı ve hayatta kalma durumunu artırdığı tespit edilmiştir (26). Benzer şekilde Sun ve arkadaşlarının araştırmasında gün aşırı tutulan orucun vücut ağırlığında önemli bir azalma olmaksızın kolon tümör büyümesini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (27).

Hayvan Modellerinde Aralıklı Açlık ve Kanser

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar, zaman kısıtlı beslenmenin (TRF) sirkadiyen ritmin senkronizasyonu yoluyla kanser riskini modüle etmedeki bağımsız etkilerini değerlendirmemiştir. Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar ise sınırlıdır (10). Yüksek yağ kaynaklı, menopoz sonrası meme kanserli fare modelleriyle ilgili yakın tarihli bir çalışmada, TRF'nin

tümör başlangıcını, ilerlemesini ve metastazını belirgin şekilde inhibe ettiği gözlenmiştir (28). Meme kanserli farelerle yapılan bir başka çalışmada, TRF'nin yüksek yağlı diyetin prokarsinojenik etkilerini engellediği ortaya konmuştur (29). Başka bir çalışmada TRF'nin deri altından enjekte edilen bir Lewis akciğer kanseri fare modelinde yüksek yağlı diyetle geliştirilmiş metastazı önlediğini göstermiştir (30). Buna karşılık, TRF, renal kanserin yüksek yağlı diyet uygulayan fare modelinde tümör büyümesinde, ağırlığında veya metastazında azalma göstermemiştir (31).

İnsanlarda Aralıklı Açlık ve Kanser

Sitokinler, inflamasyon ile ilgili moleküller; insülin, leptin ve adiponektin gibi adipozit belirteçleri ve aşırı enerji alımının insanlarda kanser gelişimi ve büyümesi üzerindeki etkilerine aracılık ettiği düşünülen bir dizi kanser riski biyo-belirteçlerinden elde edilen kanıtlar, aralıklı açlığın kanser riskini azaltabileceğini işaret etmektedir (18, 32).

Tablo 1. Hayvan modellerinde aralıklı açlık ve kanser ile ilgili yapılan çalışmaların özeti

Yazar ve Yıl	Popülasyon	Çalışma Türü	Diyet (Müdahale)	Sonuçlar
Das ve ark. 2021 (28)	Obez postmenopozal meme kanserli fareler	Deneysel hayvan çalışması	Kalori kısıtlaması ve ağırlık kaybı olmaksızın TRF uygulaması	1) İki ortotopik modelde, meme tümör büyümesinde engellenme ve meme kanserinin akciğere metastazında azalma 2) Obezitenin başlamasından önce transgenik bir meme tümör oluşumu modelinde tümör başlangıcında gecikme 3.Vücut insülin duyarlılığında artış, hiperinsülinemide azalma
Sundaram ve ark. 2018 (29)	Meme tümörlü fareler	Deneysel hayvan çalışması (kontrollü)	8 hafta boyunca bir gruba yüksek yağlı diyet uygulanırken diğer gruba yüksek yağlı diyete ilaveten TRF uygulaması	1) Meme tümörü ilerlemesi sadece yüksek yağlı diyet uygulanan grupta %241 daha yüksek 2) TRF uygulanan yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde meme tümörü oluşumunda azalma
Yan ve ark. 2019 (30)	Lewis akciğer kanserli fareler	Deneysel hayvan çalışması (kontrollü)	10 hafta boyunca 3 gruptan biri normal diyet, diğeri TRF (12 saat), diğeri de yüksek yağlı beslendi	1) Yüksek yağlı diyetle metastaz sayısı ve boyutu, TRF ve normal beslenmeye göre daha fazlaydı. 2) TRF, yüksek yağlı diyetin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olduğu glikoz, insülin, proinflamatuvar sitokinlerde (leptin, monosit kemotaktik protein-1, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve anjiyojenik faktörlerde (angiopoietin-2, hepatik büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü) artış önledi.
Turbitt ve ark. 2020 (31)	Renal tümörlü fareler	Deneysel hayvan çalışması (kontrollü)	7 hafta ve 27 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen farelere böbrek tümör hücreleri enjekte edildi. Tümör oluşumunun ardından bir grup alternatifli gün açlığı ile diğer grup ise TRF beslenme olarak rastgele ayrıldı.	1) TRF, 7 hafta boyunca yüksek yağlı beslenen grupta tümör kaynaklı yağsız ve yağ kütlesi kayıplarını azalttı. 2) TRF, 27 hafta boyunca yüksek yağlı diyet uygulanan farelerde böbrek tümör biyoluminesansını azaltırken 7 hafta boyunca beslenenlerde bu etki görülmedi. 3) TRF, çıkarılan böbrek tümör ağırlıklarını veya intratumoral immün yanıtları değiştirmede ve hiçbir farede anti-CTLA sonuçlarını iyileştiremedi.

Anti-CTLA: Anti- sitotoksik t lenfosit ilişkili antijen 4

Jinekolojik kanserli hastalarda kemoterapi sırasında kısa süreli açlığın yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştıran yakın tarihli randomize, çapraz geçişli bir çalışmada 34 hastaya, kemoterapiden 36 saat önce başlayıp 24 saat sonra (60 saat açlık süresi) sona eren açlık ve ardından normokalorik Akdeniz diyeti uygulanmıştır. Kısa süreli açlığın kemoterapi sırasında yaşam kalitesi ve yorgunluk üzerinde yararlı etkileri olduğu görülmüştür (33).

Zaman kısıtlı beslenmeyle ilgili yapılan sınırlı araştırma insülin duyarlılığı ve oksidatif stres gibi ağırlıklı ilişkili metabolik parametrelerde önemli değişiklikler elde etmiştir. Ayrıca zaman kısıtlı beslenmenin olumlu etkilerinin yalnızca vücut ağırlık kaybına bağlı olmadığı gösterilmiştir (15). Buna karşılık 116 fazla kilolu ve obez erkek ve kadında yapılan büyük, randomize kontrollü bir zaman kısıtlı beslenme (TRF) çalışmasında, TRF protokolüne (8

Tablo 2. İnsanlarda aralıklı açlık ve kanser ile ilgili yapılan çalışmaların özeti

Yazar ve Yıl	Popülasyon	Çalışma Türü	Diyet (Müdahale)	Sonuçlar
Sutton ve ark. 2018 (15)	Prediyabetik erkekler	Randomize kontrollü çalışma	Beş hafta boyunca TRF (6 saatlik beslenme)	TRF grubunda insülin duyarlılığında, β hücre duyarlılığında kan basıncında, oksidatif strese ve iştahta iyileşme
Bauersfeld ve ark., 2018 (33)	Jinekolojik kanserli hastalar	Randomize çapraz geçişli çalışma	Kemoterapiden 36 saat önce başlayıp kemoterapi sonrası 24 saat devam eden (60 saatlik) açlık ardından normokalorik Akdeniz diyeti uygulaması	1) Hastaların çoğunluğunda açlık sonrası kemoterapiye daha iyi tolerans bildirimi 2) Yaşam kalitesi ve yorgunlukta iyileşme
Lowe ve ark. 2020 (34)	Fazla kilolu ve obez bireyler	Prospektif randomize klinik çalışma	On iki hafta boyunca TRF (12.00-20.00) uygulaması	1) TRF grubunda ağırlıkta önemli azalma 2) Açlık glikozu, açlık insülini, HOMA-IR, HbA1C, trigliseritler, toplam kolesterol, LDL veya HDL düzeylerinde grup içi veya gruplar arası anlamlı fark bulunamadı.
Omar ve ark. 2022 (35)	Meme kanserli bireyler	Klinik çalışma	Haftada üç gün olarak üç hafta boyunca 750kcal'i aşmayacak şeker ve yağ kısıtlı TRF (12.00-18.00) uygulaması	1) TRF grubunda gastrointestinal sistem ile ilgili toksisitede azalma 2) TRF grubunda medyan insülin seviyesinde (P=0,002) önemli azalma
Kleckner ve ark. 2021 (19)	Meme kanserinden iyileşen bireyler	Klinik çalışma	İki hafta boyunca TRF uygulaması (14 saat açlık)	1) Katılımcılar müdahaleyi uygulamaya istekli olması 2) Yorgunlukta azalma
Zorn ve ark. 2020 (20)	Jinekolojik kanserli bireyler	Çapraz kontrollü pilot çalışma	Kemoterapi sikluslarının yarısında 96 saat açlık diğer yarısında ise normokalorik diyet uygulaması	1) Keton cisimciklerinde artış 2) IGF-1 ve insulin düzeylerinde önemli azalma 3) Baş ağrısı, halsizlik ve toksisite puanında önemli azalma

saatlik beslenme) yüksek düzeyde bağlı kalınmasına rağmen, kontrole kıyasla vücut ağırlığında, açlık insülini veya açlık glikoz seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Ayrıca veriler, aralıklı beslenmenin (IF) metabolik adaptasyonlarının ağırlık değişiminden bağımsız olduğu kemirgenlerden farklı olarak, insanlarda metabolik sağlığı iyileştirmek için ağırlık kaybının gerekli olduğunu göstermektedir (34).

Meme kanserli bireylerle yapılan bir çalışmada, şeker ve yağın kısıtlandığı, art arda üç gün boyunca gün boyunca uygulanan TRF'nin (12.00-18.00) güvenli ve uygulanabilir olduğunu ayrıca kontrol grubuna kıyasla ishal, kusma ve mide bulantısında daha fazla azalma yaşandığı gözlenmiştir (35). Jinekolojik kanserli bireylerle yapılan bir çalışmada, 96 saat

açlığın kemoterapinin sebep olduğu toksisiteyi azaltabildiği ve kemoterapi toleransını arttırabildiği gösterilmiştir (20). Kanser hastalığından iyileşen bireylere uygulanan iki haftalık zaman kısıtlı beslenme (14 saat açlık) müdahalesine karşı katılımcıların istekli olduğu ve müdahale sonucunda orta ve büyük etki boyutlarında yorgunlukta azalma yaşandığı gözlenmiştir (19).

Sirkadiyen Ritim, Aralıklı Açlık ve Kanser

Sirkadiyen ritim, yaklaşık 24 saatlik bir süre ile aydınlık ve karanlığa verilen fiziksel, davranışsal ve çevresel döngülerdir (24). Sirkadiyen ritimdeki bozulmalar, meme, karaciğer, kolon, akciğer, deri ve prostat kanserleri riskiyle ilişkili metabolik bozukluklardaki artışlarla ilişkilendirilmiştir (3, 12). Gece vardiyasında çalışan kadınlarla yapılan

bir meta-analizde; 5 yıl boyunca gece vardiyasında çalışmanın meme kanseri riskini %3,3 oranında yükselttiği tespit edilmiştir (36). Sirkadiyen ritimdeki bozulmanın, metabolizma, DNA hasarının onarılması ve otofaji genlerinde ekspresyonun bozulmasından kaynaklı olarak tümör oluşumuna yol açtığı varsayılmaktadır. Yapılan çalışmalar beslenme süresine bağlı olmasına rağmen, aralıklı beslenmenin (IF) sirkadiyen ritimleri sıfırlayabildiğini göstermiştir (12). “Prospektif Kadınlar için Sağlıklı Beslenme ve Yaşam Çalışmasının” bir parçası olarak, meme kanseri öyküsü olan ancak diyabet öyküsü olmayan 2413 kadından 24 saatlik geriye dönük diyet hatırlatma yöntemi ile veriler toplanmıştır. İkincil bir analizde, günde 13 saatin altında açlık ile 13 saat ve üzeri açlık karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda günde 13 saatin altında açlık, 13 saat ve üzeri açlığa kıyasla %36 oranında daha fazla meme kanseri nüksü ile ilişkilendirilmiştir (37).

Klinikteki Zorluklar

Kanser hastalarında açlık uygulamalarının kaşeksiye yatkınlık yaratıp yaratmadığı veya yetersiz beslenmeyi kötüleştirip kötüleştirmediği belirsizliğini korumaktadır. Özellikle hastalık sonrası anoreksi varlığının olduğu zayıf hastalarda malnütrisyon, sarkopeni ve kaşeksiyi hızlandırma olasılığıyla ilgili olarak endişe duyulmaktadır (22). Bununla birlikte IF hastalarında normal diyet uygulayan hastalara kıyasla daha yüksek kabızlık insidansı rapor edilmiştir (35). Kemoterapiye bağlı toksisite üzerine yapılan dokuz çalışmadaki 348 kanser hastasından elde edilen verileri içeren meta analizde, birkaç açlık benzeri uygulamanın mide bulantısı, kusma, zayıflık ve hematolojik toksisite gibi yan etkileri azaltmada net etkisi bulunmamıştır (6). Bunlara karşın şimdiye kadar yayınlanan kemoterapi ve aralıklı açlıkla ilgili klinik çalışmalarda ciddi (3. derecenin üzerinde) ağırlık kaybı veya yetersiz beslenme vakası bildirilmemiştir (38). Benzer şekilde meme kanseriyle ilgili 468 makaleyi kapsayan sistematik bir incelemede açlığa bağlı hiçbir ciddi yan etki

bildirilmemiştir ve açlığın neden olduğu ağırlık kaybı çoğu hasta tarafından hızla geri kazanılmıştır (39). Ayrıca jinekolojik kanser hastalarının IF diyetine karşı bakış açılarını ve potansiyel engelleri araştıran bir çalışmada, hastalarının hepsinin IF ile ilgili biraz bilgi sahibi olduğu ve IF diyetini denemeye karşı istekli olduğu saptanmıştır (40).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatürde açlık ve aralıklı açlığın kanser ile ilişkisi incelendiğinde; bazı gözlemsel çalışmalar ve birkaç küçük çaplı klinik çalışma, kemoterapi tedavisi uygulanan kanser hastalarında açlığın güvenli, uygulanabilir ve potansiyel olarak kemoterapiyle ilişkili toksisiteyi ve tümör büyümesini azaltabileceğini düşündürmektedir. Fakat bunun yanında klinik öncesi veriler ile insanlarla yapılan klinik çalışmalar tutarlı değildir. Literatürdeki bu belirsizlikten dolayı aralıklı beslenmenin yol açacağı otofajinin kanserli hastalarda olası yararları ve zararlarını daha iyi çözümlenebilmek gerekmektedir. Bu nedenle, oldukça riskli ve hassas bir grup olan kanserli hastaların tedavisinde aralıklı beslenmeyi önerebilmek için; aralıklı açlığın hangi tür kanser hastalarında fayda sağlayıp sağlamadığı, fayda sağlıyorsa nasıl ve ne kadar süre uygulanması gerektiğini belirlemek için daha ayrıntılı ve uzun süreli insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Sonuçta; klinik bir araştırmanın parçası olmadığı sürece, aktif kanser tedavisi gören hastalara aralıklı açlık tavsiyesinde bulunmak uygun ve uygulanabilir bir beslenme tedavisi değildir. Bu nedenle kanser hastalarının beslenmelerinin daha iyi analiz edildiği ve diyetisyen gözetiminde hastaya uygulanan, bireyselleştirilmiş öneriler içeren tıbbi beslenme tedavileri göz önüne alınarak yeterli ve dengeli beslenmenin sağlandığı tedavilerin günümüz koşullarında en güvenilir beslenme yaklaşımı olduğu düşünülmektedir.

Yazarlık katkısı • Author contributions: Çalışmanın tasarımı: BYT, PG; İlgili literatürün taranması: BYT; Makale

taslağının oluşturulması: BYT; İçerik için eleştirel gözden geçirme: BYT, PG; Yayınlanacak versiyonun son onayı: BYT, PG. ▪ Study design: BYT, PG; Literature review: BYT; Draft preparation: BYT; Critical review for content: BYT, PG; Final approval of the version to be published: BYT, PG.

Çıkar çatışması ▪ Conflict of interest: *Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. ▪ The authors declare that they have no conflict of interest.*

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, de Cabo R. A time to fast. *Science.* 2018;362(6416):770-5.
3. Sulli G, Lam MTY, Panda S. Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. *Trends Cancer.* 2019;5:475-94.
4. Buch K, Gunmalm V, M. Andersson, P. Schwarz, C. Brøns, Effect of chemotherapy and aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer on glucose and insulin metabolism-a systematic review. *Cancer Med.* 2019;8(1): 238-45.
5. Chen MC, Hsu WL, Chou TC, Anti-cachectic effect of *Antrodia cinnamomea* extract in lung tumor-bearing mice under chemotherapy. *Oncotarget.* 2018;9(28):19584-96.
6. Ferro Y, Maurotti S, Tarsitano MG, Lodari O, Pujia R, Mazza E, Montalcini T. therapeutic fasting in reducing chemotherapy side effects in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2023;15(12):2666.
7. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nature Reviews Cancer.* 2018;18(11):707-19.
8. Alidendi M, Banach M, Guest PC, Bo S, Jamialahmadi T, Sahebkar A. The effect of caloric restriction and fasting on cancer. In *Seminars in Cancer Biology.* Academic Press. 2021;73:30-44.
9. Hoddy KK, Marlatt KL, Cetinkaya H, Ravussin E. Intermittent fasting and metabolic health: from religious fast to time- restricted feeding. *Obesity.* 2020;28:29-37.
10. Clifton KK, Ma CX, Fontana L, Peterson LL. Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. *CA: Cancer J Clin.* 2021;71(6):527-46.
11. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent fasting: is the wait worth the weight?. *Current obesity reports.* 2018;7:172-85.
12. Kouw IW, Heilbronn LK, Van Zanten AR. Intermittent feeding and circadian rhythm in critical illness. *Current Opinion in Critical Care.* 2022;28(4):381-8.
13. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, Ezpeleta M, Wiseman E, Pavlou V. Effects of 4-and 6-h time-restricted feeding on weight and cardiometabolic health: a randomized controlled trial in adults with obesity. *Cell Metab.* 2020;32(3):366-78.
14. Madkour MT, El-Serafi A, Jahrami HA, Sherif NM, Hassan RE, Awadallah S, et al. Ramadan diurnal intermittent fasting modulates SOD2, TFAM, Nrf2, and sirtuins (SIRT1, SIRT3) gene expressions in subjects with overweight and obesity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;155:107801.
15. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab.* 2018;27(6):1212-21.
16. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Goutzourelas N, Tekos F, Vassi E, Mesnage R, et al. Influence of long-term fasting on blood redox status in humans. *Antioxidants.* 2020;9(6):496.
17. Il'yasova D, Fontana L, Bhapkar M, Pieper CF, Spasojevic I, Redman LM, et al. Effects of 2 years of caloric restriction on oxidative status assessed by urinary F2-isoprostanes: The CALERIE 2 randomized clinical trial. *Ageing Cell.* 2018; 17(2):12719.
18. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous III AG, et al. Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obezite.* 2018;26(2):254-68.
19. Kleckner A, Reschke JE, Altman BJ, Belcher E, Dunne RF, Fleming FJ, et al. A 10-hour time-restricted eating intervention to address cancer-related fatigue among cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2021;39:12109.
20. Zorn S, Ehret J, Schäuble R, Rautenberg B, Ihorst G, Bertz H, Raynor A. Impact of modified short-term fasting and its combination with a fasting supportive diet during chemotherapy on the incidence and severity of chemotherapy-induced toxicities in cancer patients-a controlled cross-over pilot study. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1-14.
21. Tiwari S, Sapkota N, Han Z. Effect of fasting on cancer: A narrative review of scientific evidence. *Cancer Sci.* 2022;113(10):3291.
22. Antunes F, Erustes AG, Costa AJ, et al. Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy?. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73(1):814.
23. Bagherniya M, Butler AE, Barreto GE, Sahebkar A. The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: a review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2018;47:183-97.

24. Wang X, Xu Z, Cai Y, Zeng S, Peng B, Ren X, et al. Rheostatic balance of circadian rhythm and autophagy in metabolism and disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:616434.
25. Amaravadi R, Kimmelman AC, White E. Recent insights into the function of autophagy in cancer. *Genes Dev*. 2016; 30:1913-30.
26. Weng ML, Chen WK, Chen XY, Lu H, Sun ZR, Yu Q, et al. Fasting inhibits aerobic glycolysis and proliferation in colorectal cancer via the Fdft1-mediated AKT/mTOR/HIF1 α pathway suppression. *Nat Commun*. 2020;11(1):1869.
27. Sun P, Wang H, He Z, Chen X, Wu Q, Chen W, et al. Fasting inhibits colorectal cancer growth by reducing M2 polarization of tumor-associated macrophages. *Oncotarget*. 2018;8(43):74649-60.
28. Das M, Ellies LG, Kumar D, Saucedo C, Oberg A, Gross E, et al. Time-restricted feeding normalizes hyperinsulinemia and inhibits breast cancer in obese postmenopausal mouse models. *Nat Commun*. 2021;12:565.
29. Sundaram S, Yan L. Time-restricted feeding mitigates high-fat diet-enhanced mammary tumorigenesis in MMTV- PyMT mice. *Nutr Res*. 2018;59:72-9.
30. Yan L, Sundaram S, Mehus AA, Picklo MJ. Time-restricted feeding attenuates high-fat diet-enhanced spontaneous metastasis of Lewis lung carcinoma in mice. *Anticancer Res*, 2019;39(4):1739-48.
31. Turbitt WJ, Orlandella RM, Gibson JT, Peterson CM, Norian LA. Therapeutic time-restricted feeding reduces renal tumor bioluminescence in mice but fails to improve anti-CTLA-4 efficacy. *Anticancer Res*. 2020;40:5445-56.
32. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing research reviews*. 2017;39:46-58.
33. Bauersfeld SP, Kessler CS, Wischnewsky M, Jaensch A, Steckhan N, Stange, R, Michalsen A. The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1-10.
34. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE, et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: the TREAT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1491-9.
35. Omar EM, Omran GA, Mustafa MF, El-Khodary NM. Intermittent fasting during adjuvant chemotherapy may promote differential stress resistance in breast cancer patients. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2022;34(1):38.
36. Yuan X, Zhu C, Wang M, Mo F, Du W, Ma X. Night shift work increases the risks of multiple primary cancers in women: a systematic review and meta-analysis of 61 articles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27:25-40.
37. Marinac CR, Nelson SH, Breen CI, et al. Prolonged nightly fasting and breast cancer prognosis. *JAMA Oncol*. 2016; 2:1049-55.
38. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, Weimann A. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical Nutrition*. 2017;36(5):1187-96.
39. Anemoulis M, Vlastos A, Kachtsidis V, Karras SN. Intermittent fasting in breast cancer: a systematic review and critical update of available studies. *Nutrients*. 2023;15(3):532.
40. Redding A, Santarossa S, Murphy D, Udumula MP, Munkarah A, Hijaz M, Rattan R. A patient perspective on applying intermittent fasting in gynecologic cancer. *BMC Res Notes*, 2023;16(1):190.