



The Effect of a Highly Saturated Fat Diet and Intermittent Fasting Diet on Experimental Colon Cancer Development and Some Serum Inflammation Markers in Rats, 1 Adiponectin and Lipid Metabolism

Nizamettin GÜNBATAR¹ Fahri BAYIROĞLU²

¹Yuzuncu Yil University, Health High School, Van, Turkey

²Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Ankara, Turkey

Received: 15.05.2015

Accepted: 26.06.2015

SUMMARY

In this study, the effects of two-days food restriction per week (intermittent feeding) on the serum adiponectin and lipid profiles in rats subjected to high fat diet and exposed to Dimethylhydrazin (DMH), a potent colon carcinogen, were investigated. The Wistar albino rats were divided into two groups as experimental and control. After two weeks period of pre-feeding with high fat diet for adaptation and adjustment, the both groups were fed with the same diet for a course of 10 weeks. Experimental group was deprived of food twice a week only. Both groups received two doses of Dimethylhydrazine (DMH), 25 and 125 mg/kg, a chemical colonotropic carcinogen, at the beginning of the experiment. At the end of the study, adiponectin, triglyceride, cholesterol, VLDL and HDL were measured. In the experimental group, adiponectin, cholesterol and VLDL levels were found to be higher than control group, though not statistically significant, but triglyceride levels were significantly lower than the control group ($p<0.05$). However, HDL levels were lower than the control group insignificantly. As a result, this study suggest that it could be possible to modulate obesity, which is a chronic inflammation state and trigger of many metabolic abnormalities, and to prevent some metabolic pathologies by just 2 days intermittent fasting regime without stopping high fat diet feeding.

Key Words: Highly fat diet, Adiponectin, Triglycerid, Obesity, Rat

ÖZET

Sıçanlarda Yüksek Oranda Doymuş Yağlı Diyet ile Aralıklı Beslemenin Deneysel Kolon Gelişimi ve Bazı Serum İnflamasyon Markırları Üzerine Etkisi 1 Adiponektin ve Lipid Metabolizması

Bu çalışmada yüksek oranda yağlı diyetle beslenen ve kolonotropik kanserojen maddeye maruz bırakılan ratlarda, haftada sadece 2 gün tam gıda kısıtlamasının (modifiye aralıklı besleme) serum adiponektin ve lipid metabolizması üzerine etkileri incelendi. Wistar albino ratlar her iki grupta 15 rat olacak şekilde deney (aralıklı besleme) ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grupta da yüksek yağlı diyetle 2 hafta ön besleme uygulaması sonrasında 10 deneme haftası boyunca yüksek yağlı beslemeye devam edildi. Deney grubu haftada sadece 2 gün tamamen yemden uzak tutuldu. Her iki gruba da deneme başında kolonotropik kimyasal kanserojen olan Dimetilhidrazin (DMH) 2 doz halinde 25 ve 125 mg/kg subkutan enjeksiyon şeklinde yapıldı. Çalışma sonunda serumda adiponektin, trigliserit, kolesterol, Vldl ve Hdl parametrelerine bakıldı. Deney grubunda adiponektin, kolesterol ve Vldl değerleri kontrol grubuna göre yüksek, trigliserit ($p<0.05$) öneminde, Hdl ise önem arz etmeyecek şekilde düşük bulundu. Sonuç olarak; bu çalışma ile inflamasyon tetikleyicisi ve kronik düşük dereceli inflamasyon halinin göstergesi olan obesitenin, yüksek yağlı diyet uygulamasına devam edilmesine rağmen, haftada sadece 2 gün besin alımı kısıtlaması yapılarak modüle edilebileceği ve bazı metabolik patolojilerin önüne geçilebileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Yüksek Yağlı Diyet, Adiponektin, Trigliserit Obezite, Rat

GİRİŞ

Yüksek yağlı diyetler enerji dengesinin bozulmasına ve yağ doku kitlesinin artışına sebep olurlar. Bunun da kolon kanseri için çok belirgin bir risk faktörü olduğu iyi

bilinmektedir (Jemal ve ark., 2010; Day ve ark., 2013). Yüksek oranda doymuş yağ içeren (Batı tipi beslenme tarzında olduğu gibi) aşırı yağlı diyetlerin kolonlarda karsinogenezise yol açtığı gösterilmiştir (Rao ve ark., 2001). Obezitenin düşük dereceli bir inflamasyon olduğu

ve inflamasyonun da insülin direnci riskini ve diğer ilişkili hastalıkları arttırdığı çok yaygın bir şekilde kabul edilmektedir (Hotamisligil ve ark., 1995).

Obez insanlarda dolaşımda Adiponektin, seviyelerinin düştüğü ve kilo kaybedilmesiyle bunun tersine çevrilebileceği gösterilmiştir. Kalori kısıtlamasının yani %15-40 normalden az enerji sağlamanın ömrü uzattığı ve kanseri önleyebildiği gösterilmiştir. Kalori kısıtlaması göğüs, kolon, prostat, lenfoidler ve karaciğer gibi birçok dokuda kanser hücreleri proliferasyon hızını azaltırken, çeşitli büyüme faktörlerinin seviyelerini de düşürürler. Aralıklı kısıtlama ya da besleme, diyet kısıtlamasının bir diğer şeklidir. Aralıklı beslemenin hücre proliferasyon oranlarını düşürdüğü bildirilmiştir (Hsieh ve ark., 2005; Syrenicz ve ark., 2006; Fontana ve Klein 2007). Mevcut bu çalışmada sürekli kısıtlamaya göre daha kolay tolere edilebilen haftada sadece 2 gün aralıklı beslenme uygulamasının, kolon kanseri oluşturma potansiyeli olan ajan verilen ve yüksek yağlı diyetler ile beslenen deneklerde, gözlenebilecek muhtemel patolojileri önleme potansiyeli inceleme konusu yapılmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışma kapsamında, ortalama 3 ay öncesine kadar her Çalışma öncesi Yüzüncü Yıl Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 2013-190- Nolu Karar ile çalışma onayı alındı. Araştırmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Birimi'nden sağlanan 200-250 g ağırlığında yetişkin Wistar albino cinsi 30 erkek rat kullanıldı. Deney öncesinde ratların 7 gün süreyle ortama adaptasyonları sağlandı. Deneysel diyet dışında, diğer tüm şartlar laboratuvar hayvanları bakım standartlarına (12 saat aydınlık: 12 saat karanlık ve 22±1°C ve %60 nem bulunan) uygun olarak yürütüldü. Hayvanların ağırlıkları haftada 2 defa tartıldı. Toplam 36 adet hayvan önce 2 hafta süre ile bir özel ticari yem üreticisi firmasından alınan Tablo 1'de yem içeriği gösterilen standart pellet yeme 300 g/kg margarin eritilerek katılıp günlük hazırlanan yüksek yağlı diyet (enerjinin %60'ı doymuş yağlardan) maruz bırakıldı ve 2 hafta sonunda en fazla ağırlık kazanan 30 tanesi seçilerek deney ve kontrol olmak üzere 2 gruba eşit olarak dağıtıldı. Her iki gruba da deneme başında kolonotropik kimyasal karsinojen olan Dimetilhidrazin (Sigma, CR2945) %0.05 EDTA (Sigma, E9884) içerisinde çözülüp daha sonra sodyum bikarbonat (NaHCO₃) solüsyonu kullanılarak DMH solüsyonunun pH'sı 6.5 olacak şekilde ayarlandıktan sonra 1. hafta 25 mg/kg, 2. hafta ise 125 mg/kg olarak 2 doz şeklinde toplam 2 hafta subkutan enjeksiyon yapıldı. Gruplardan aralıklı besleme grubuna (deney grubu) Pazartesi ve Perşembe günleri haftada sadece 2 gün diyet verilmesine 24 saat ara verilip (su hariç tüm besin kısıtlaması) diğer kontrol grubunun ise beslenmesine aralıksız devam edildi. Aralıklı besleme uygulanan günlerde DMH uygulaması yapılmadı. Denemeye 10 hafta süre ile devam edildi. Süre sonunda Ketamin HCL (Sigma K2753) (50 mg/kg) ile preanestezi edilen hayvanların kalplerinden enjektör yardımıyla alınan kanlar biyokimya tüplerine aktarıldı. Tüpler 4000 RPM (RCF=1240xg)' de 15 dk santrifüj işlemine tabi tutulduktan sonra serumlar elde edildi. Elde edilen serumlardan analizler yapıldı. Serum adiponektin analizi ELISA yöntemi ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarında, lipit parametrelerine ise Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Architect Cİ 16200 otoanalizörü ile bakıldı.

Analizler

Adiponektin ölçümü; Assay Max Rat Adiponektin ELISA Kiti (Katalog numarası ERA2500-1) kullanılarak, Stat Fax 2100 Elisa Reader'da ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle çalışıldı.

Kolesterol ölçümü; Architect Kolesterol Kiti (Katalog numarası 7D62-21) kullanılarak Architect Cİ 16200 otoanalizöründe çalışıldı.

Trigliserit ölçümü; Architect Trigliserit Kiti (Katalog numarası 7074-21) kullanılarak Architect Cİ 16200 otoanalizöründe çalışıldı.

HDL ölçümü; Architect HDL Kiti (Katalog numarası 3K33-21) kullanılarak Architect Cİ 16200 otoanalizöründe çalışıldı.

VLDL ölçümü; Architect Cİ 16200 otoanalizörü tarafından aşağıdaki formüle göre belirlendi.

$$VLDL = \text{Trigliserit konsantrasyonu} / 5$$

Tablo 1. Standart pellet yem besin içeriği

Table 1. Standard pellet feed nutritional content

| Besin içeriği | Oranı (%) |
|---------------|-----------|
| Ham Yağ | 2.8 |
| Ham Protein | 23.1 |
| Ham Selüloz | 5 |
| Ham Kül | 7.1 |
| Nem | 12.8 |

Tablo 2. Kontrol ve deney grubu serum adiponektin, trigliserit, kolesterol, HDL, VLDL değerlerinin ortalamaları

Table 2. Adiponectin, triglyceride, cholesterol, HDL, VLDL values averages of Control and experimental groups

| Parametreler | Kontrol Grubu (n=14) | Deney Grubu (n=15) | P | |
|---------------------|----------------------|--------------------|--------------|-------|
| Adiponektin (mg/dl) | $\bar{X} \pm Sx$ | 90.58±26.14 | 103.60±14.45 | |
| | Min. | 39.7 | 74.0 | .117 |
| | Max. | 121.4 | 120.0 | |
| Trigliserit (mg/dl) | $\bar{X} \pm Sx$ | 100.55±33.26 | 80.34±9.70 | |
| | Min. | 59.8 | 69.9 | .038* |
| | Max. | 177.7 | 98.7 | |
| Kolesterol (mg/dl) | $\bar{X} \pm Sx$ | 57.92±10.90 | 64.00±53.79 | |
| | Min. | 39.0 | 35.0 | .682 |
| | Max. | 81.0 | 257.0 | |
| VLDL (mg/dl) | $\bar{X} \pm Sx$ | 18.35±8.10 | 22.35±8.75 | |
| | Min. | 7.0 | 14.0 | .208 |
| | Max. | 36.0 | 47.0 | |
| HDL (mg/dl) | $\bar{X} \pm Sx$ | 47.21±9.82 | 42.60±11.56 | |
| | Min. | 32.0 | 31.0 | .259 |
| | Max. | 71.0 | 81.0 | |

* p<0.05

İstatistiksel analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grupları karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Bu değişkenler

arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Kontrol ve deney grubu serum adiponektin, trigliserit, kolesterol, HDL, VLDL değerlerinin ortalamaları Tablo 2' de verildi.

Tablo 3. Deney grubu serum adiponektin, trigliserit, kolesterol, VLDL, HDL değerleri arasındaki korelasyon

Table 3. Correlation between the serum adiponectin triglyceride, cholesterol, HDL, VLDL values of experimental group

| Parametreler | Adiponektin (mg/dl) | Trigliserit (mg/dL) | Kolesterol (mg/dL) | VLDL (mg/dl) | HDL (mg/dL) |
|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------|-------------|
| Adiponektin (mg/dl) | 1 | | | | |
| Trigliserit (mg/dL) | -.352 | 1 | | | |
| Kolesterol (mg/dL) | -.272 | .199 | 1 | | |
| VLDL (mg/dl) | -.421 | .371 | .972** | 1 | |
| HDL (mg/dL) | -.125 | .109 | .953** | .866** | 1 |

** $p < 0.01$

Tablo 4. Kontrol grubu serum adiponektin, trigliserit, kolesterol, VLDL, HDL değerleri arasındaki korelasyon

Table 4. Correlation between the serum adiponectin, triglyceride, cholesterol, VLDL, HDL values of control group

| Parametreler | Adiponektin (mg/dl) | Trigliserit (mg/dL) | Kolesterol (mg/dL) | VLDL (mg/dl) | HDL (mg/dL) |
|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------|-------------|
| Adiponektin (mg/dl) | 1 | | | | |
| Trigliserit (mg/dL) | -.269 | 1 | | | |
| Kolesterol (mg/dL) | -.114 | -.040 | 1 | | |
| VLDL (mg/dl) | -.324 | .916** | .029 | 1 | |
| HDL (mg/dL) | .109 | -.235 | .953** | -.161 | 1 |

TARTIŞMA ve SONUÇ

Endüstrileşmesini tamamlamış ve toplum refahını belirli bir seviyenin üzerine çıkartmış ülkeler, gelişmiş ülkeler olarak sınıflandırılmıştır. Bu tanımlamayı hâlihazırda gelişmiş ülkeler yaptığından, diğer ülkeler sosyal, ekonomik ve kültürel yönlerden ciddi bir etki altındadırlar. Gelişmiş ülkelerin bu baskın karakterleri birçok sahada kendisini gösterdiği gibi, yeme ve içme gibi tüketim alışkanlıklarında Dünyanın diğer ülkelerini de etkileri altına almaktadırlar. Bu yüzden gelişmiş Batı toplumlarında gözlenen aşırı yağlı diyetle beslenme alışkanlığı ve buna bağlı obezite olgusunun, artık dünya çapında yaygınlığı olan bir problem haline döndüğü belirtilmiştir. Aşırı yağlı diyetle beslenme ve obezitenin birçok hastalığın tetikleyicisi ve sorumlusu olduğu çok iyi bilinen bir gerçektir. Aşırı kilolu ya da obez şahıslarda, düşük dereceli kronik bir inflamasyon hali vardır; en son çalışmalarla bu durumlarla ilişkili intrasellüler yolaklar açığa çıkarılmıştır. (Gregor ve Hotamisligil 2011; Faloia ve ark., 2012).

Adipoz doku, yaşlanma sürecinde birikmekte ve kalori kısıtlaması ya da aralıklı besleme durumlarında özellikle azalmaktadır. Adipoz doku da bir endokrin organ olarak iş görebilmekte ve tüm vücutta etkili olabilen adiponektin trofik hormonunu üretebilmektedir (Bordone ve Guarente 2005).

Deney grubunda trigliserit değeri kontrol grubuna göre ($p < 0.05$) önem arzedecek şekilde düşük tespit edildi (Tablo 2). Deney grubunda kolesterol ile VLDL, HDL; VLDL ile HDL arasında ($p < 0.01$) öneminde pozitif korelasyon gözlemlendi (Tablo 3). Kontrol grubunda trigliserit ile VLDL; kolesterol ile HDL arasında ($p < 0.01$) öneminde pozitif korelasyon gözlemlendi (Tablo 4).

Bir zamanlar sadece enerji depo organı olarak görülen adipoz doku, şimdilerde adipokinler de denilen hücreler arası sinyal molekülleri ürettiğinden dolayı vücudun en önemli endokrin organı olarak ele alınmaktadır. Adiponektinin bu moleküllerden en fazla eksprese edilenlerinden biri olduğu bildirilmektedir. Adiponektinin, dokulara glikoz alımını uyaran AMP aktive protein kinaz (AMPK)'nın regüle edilmesi ve karaciğer glikoneogenezini azaltıcı etkilerinin olduğu ve ayrıca, antinflamatuar ve insülin duyarlılığını arttırıcı özelliklerinin de bulunduğu saptanmıştır (Maeda ve ark., 2002). Yüksek adiponektin seviyelerinin düşük bir diyabet insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Li ve ark., 2009). Adipositenin artışı ile adiponektin seviyesinin düştüğü böylece, bu adipokin seviyesinin artmasının, diyabet ve obezite riskinin azalmasına neden olduğu belirtilmiştir (Luft ve ark., 2013). Dolayışındaki yüksek miktarı ile kalbi inflamasyon etkisinden koruma ve kanser oluşumunu önleme özelliğine sahip adiponektin konsantrasyonunun aralıklı beslenme uygulanan grupta miyokart enfarktüs sonrası 2 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Wan ve ark., 2010). Park ve ark., (2012) yüksek yağlı diyetle beslenen grupta adiponektin seviyesinin azaldığını, kalori kısıtlaması uygulanan grupta ise adiponektin düzeyinin arttığını belirtmişlerdir. Mevcut çalışmamızda adiponektin değeri kontrol grubunda (90.58 ± 26.24 ng/ml), deney grubunda ise (103.16 ± 14.45 ng/ml) olarak yüksek bulunmuştur. Yukarıdaki adiponektin ile ilgili benzer sonuçlara mevcut

çalışma ile deney grubunda haftada sadece 2 gün aralıklı besleme uygulanarak ulaşılmıştır.

Obezite enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizliğin doğrudan bir sonucudur. Aşırı alınan enerji trigliserit şeklinde başlıca adipoz dokuda depolanır (Stienstra ve ark., 2007). Obez bireylerde aralıklı beslenmenin yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol seviyesini arttırdığı bildirilir (Varady ve ark., 2009). Bir başka çalışmada ise aralıklı beslenmenin HDL ve kolesterol değerlerini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (Li ve ark., 2013).

12-24 yaş arası 73 sağlıklı bireyde yapılan çalışmada Ramazan ayı (oruç tutan) öncesi ve hemen Ramazan sonu trigliserit değerlerinde istatistiki önem arz edecek bir değişme görülmediği, total kolesterol ve HDL seviyesinin Ramazan ayının son haftasında Ramazan ayının ilk haftasına göre ($p < 0.05$) öneminde yükseldiği belirtilmiştir. (Radhakishun ve ark., 2014). 8 hafta süren başka bir çalışmada yüksek yağlı diyet ve aralıklı beslenmeli yüksek yağlı diyet ile beslenen gruplar arasındaki trigliserit (TG) değerlerindeki değişimin anlamlı bulunmadığı, total kolesterol (TC), değerinin aralıklı beslenme uygulanan grupta ($P < 0.01$) öneminde düşük, HDL değerinin ise ($P < 0.01$) öneminde yüksek olduğu bildirilmektedir (Yang ve ark., 2013). Sadiya ve ark. (2011), ile Salehi ve Neghab (2007), yapmış oldukları çalışma ile Ramazan öncesi ve sonrası trigliserit değerlerinde bir değişme gözlenmediği, Ramazan sonrası total kolesterol ve HDL değerlerinde ise önemli ölçüde artma olduğu bildirilmektedir. Belkacemi ve ark. (2011), aralıklı beslenmenin karaciğer trigliserit bileşenlerinde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Kalori kısıtlaması uygulanan yüksek yağlı diyetle beslenen grupta trigliserit ve kolesterol seviyelerinde önemli bir azalma olduğu belirtilmiştir (Park ve ark., (2012). Sunulan bu çalışmada ise kontrol grubunda kolesterol ile HDL arasında pozitif korelasyon saptanmış olup, kontrol ve deney grupları serum total kolesterol ve HDL değerleri sırasıyla 57.92 ± 10.90 mg/dL, 64.00 ± 53.79 mg/dL, 47.21 ± 9.82 mg/dL ve 42.60 ± 11.56 mg/dL, olarak tespit edilmiş olup yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak gruplar arası bu değer farkı istatistik olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Gruplar arası trigliserit değeri ise ($p < 0.05$) öneminde, deney grubunda, kontrol grubuna göre düşük olarak tespit edildi. Meier ve Gressner (2004) ile Matsubara ve ark. (2002), plazma adiponektin konsantrasyonunun, plazma trigliserit düzeyi ile ters orantılı ilişkisini bildiren çalışmalar olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda deney grubunda yükselmiş olarak gözlenen adiponektinin, aynı grupta trigliserit konsantrasyonunu üzerine düşürücü etki yaptığı düşünülmektedir.

Literatür taramalarında aralıklı beslenme ile çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ile ilişkili çalışmalara pek rastlanılmamasına karşın, bu çalışmada VLDL değeri deney grubunda (22.35 ± 8.75 mg/dl), kontrol grubunda ise (18.35 ± 8.10 mg/dl) olarak tespit edilmiş olup deney grubu korelasyon çalışmasında kolesterol ile VLDL ve HDL arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Lipid parametrelerimizdeki farklı sonuçların gözlenmesi beslenme türü farklılığı ile farklı yağ doku miktarından kaynaklandığı sanılmaktadır.

Sonuç olarak; inflamasyon tetikleyicisi ve kronik düşük dereceli inflamasyon halinin göstergesi olan obezitenin, yüksek yağlı diyet uygulamasına devam edilmesine rağmen, haftada sadece 2 gün besin alımı kısıtlaması yapılarak da modüle edilebileceği bu çalışma ile gösterildi.

Yüksek yağlı diyetle rağmen metabolik iyileşmelerin varlığı, son yılların dünyadaki en büyük problemi olan obesite ve obezitenin neden olduğu metabolik hastalıkların önlenmesi için çok ümit verici ve kolay tolere edilebilen yeni müdahale yöntemlerini gündeme taşıyabilecektir.

TEŞEKKÜR

Bu araştırma Doktora Tezinden özetlenmiş olup, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2013-SBE-D074 nolu proje ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Belkacemi L, Selselet-Attou G, Bulur N, Louchami K, Sener A, Malaisse WJ (2011).** Intermittent fasting modulation of the diabetic syndrome in sand rats. III. Post-mortem investigations. *Int J Mol Med*, 27, 95-102.
- Bordone L, Guarente L (2005).** Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 6, 298-305.
- Day SD, Enos RT, McClellan JL, Steiner JL, Velazquez KT, Murphy EA (2013).** Linking inflammation to tumorigenesis in a mouse model of high-fat-diet-enhanced colon cancer. *Cytokine*, 64 (1), 454-462.
- Faloia EG, Michetti M, de Robertis M P, Luconi G, Furlani MB (2012).** Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab*, Vol 2012, ID 476380, 7 pages.
- Fontana L, Klein S (2007).** Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA*, 297, 986-994.
- Gregor MF, Hotamisligil GS (2011).** Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*, 29, 415-45.
- Hotamisligil GS, P Arner JF, Caro RL, Atkinson BM (1995).** Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 95 (5), 2409-2415.
- Hsieh EA, Chai CM, Hellerstein MK (2005).** Effects of caloric restriction on cell proliferation in several tissues in mice: role of intermittent feeding. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 288, E965-E972.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E (2010).** Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 60, 277-300.
- Li L, Wang Z, Zuo Z (2013).** Chronic intermittent fasting improves cognitive functions and brain structures in mice. *PLoS ONE* 8(6): e66069.
- Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM (2009).** Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 302, 179-188.
- Luft VC, Schmidt MI, Pankow JS, et al (2013).** Chronic inflammation role in the obesity-diabetes association: a case-cohort study. *Diabetol Metab Syndr*, 27, 5, 1,31.
- Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al (2002).** Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*, 8731-737.
- Matsubara M, Maruoka S, Katayose S (2002).** Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentration normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol*, 147, 173-180.
- Meier U, Gressner AM (2004).** Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*, 50, 1511-1525.
- Park S, Park NY, Valacchi G, Lim Y (2012).** Calorie restriction with a high-fat diet effectively attenuated inflammatory response and oxidative stress-related markers in obese tissues of the high diet fed rats. *Mediat Inflamm*, Vol 2012, Article ID: 984643.
- Radhakishun N, Blokhuis C, Vliet MV, et al (2014).** Intermittent fasting during Ramadan causes a transient increase in total, LDL, and HDL cholesterol and hs-CRP in ethnic obese adolescents. *Eur J Pediatr*, 173, 1103-1106.
- Rao CV, Hirose Y, Indranie C, Reddy BS (2001).** Modulation of experimental colon tumorigenesis by types and amounts of dietary fatty acids. *Cancer Res*. 61 (5), 1927-1933.
- Sadiya A, Ahmed S, Siddieg HH, Babas JJ, Carlsson M (2011).** Effect of Ramadan fasting on metabolic markers, body composition, and dietary intake in Emiratis of Ajman (UAE) with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 4, 409-416.
- Salehi M, Neghab M (2007).** Effects of fasting and a medium calorie balanced diet during the holy month Ramadan on weight, BMI and some blood parameters of overweight males. *Pak J Biol Sci*, 10, 6, 968-971.
- Stienstra R, Duval C, Müller M, Kersten S (2007).** Obesity, and Inflammation. *PPAR Res*. Article ID: 95974.

Syrenicz A, Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Gebala A, Walczak M (2006). Low grade systemic inflammation and the risk of type 2 diabetes in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett*, 27 (4), 453-458.

Varady KA, Bhutani S, Church EC, Klempel MC (2009). Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr*, 90, 1138-1143.

Wan R, Ahmet I, Brown M, et al (2010). Cardioprotective effect of intermittent fasting is associated with an elevation of adiponectin levels in rats. *J Nutr Biochem*. 21 (5), 413-417.

Yang Y, Qin J, Ke B, Zhang J, Shi L, Li Q (2013). Effect of Linguizhugan decoction on hyperlipidemia rats with intermittent fasting. *J Tradit Chin Med*, 33 (2), 250-252.