



SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

CURRENT PERSPECTIVES ON
HEALTH SCIENCES

Review Article

Aralıklı açlığın ağırlık kaybı ve kardiyometabolik sağlık üzerine etkileri Effects of intermittent fasting on weight loss and cardiometabolic health

Cansu Bekar¹, Rümeyza Gerboğa²^{1,2} Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Burdur, Türkiye

Received 13.12.2022

Accepted 01.03.2023

Published Online 30.06.2023

Article Code CPHS2023-4(1)-1

Keywordsintermittent fasting
weight loss
diabetes mellitus
cardiovascular diseases**Anahtar kelimeler**aralıklı açlık
ağırlık kaybı
diyabet
kardiyovasküler hastalıklar**Corresponding Author**Cansu BEKAR
cansubekar@mehmetakif.
edu.tr**ORCID**C Bekar
0000-0001-6271-3936**R Gerboğa**

0000-0001-9885-3148

Öz:

Aralıklı açlık, yeme ve açlık dönemlerinin birbirini takip etmesiyle oluşan, döngüsel devam eden beslenme şeklidir. Bireylerin çok az enerji aldığı ya da hiç almadığı 16-48 saat gibi uzun süren bir açlık dönemi ile normal yeme periyodunu kapsamaktadır. En sık uygulanan yöntemler alternatif gün açlığı, zaman kısıtlı beslenme, 5:2 diyeti ve ramazan açlığıdır. Bu diyet modellerinin obezitenin tıbbi beslenme tedavisinde sürekli enerji kısıtlamasına bir alternatif olabileceği ve ağırlık kaybında etkili olduğu bildirilmiştir. Aralıklı açlık kan lipidleri, oksidatif stres ve inflamasyonda azalmaya neden olarak kardiyovasküler hastalıkların oluşum riskinin azalmasında ve bulguların düzelmesinde olumlu etkiler gösterebilmektedir. Bunun yanında aralıklı açlığın, insülin direnci ve açlık kan glukozu düzeylerinde azalmaya neden olarak diyabetin önlenmesinde de etkileri olabileceği gözlenmektedir. Olumlu etkilerinin dışında enerji, vitamin, mineral ve protein yetersizlikleri gibi riskler de oluşabilmektedir. İnsülin tedavisi alan hastaların açlık dönemlerinde hipoglisemi yaşayabilmeleri en önemli riski oluşturmaktadır. Aralıklı açlığın, hamile ve emziren kadınlarda, yeme bozukluğu olan bireylerde, adolesanlarda ve ileri yaş yetişkinlerde uygulanmasının güvenli olmadığı bildirilmiştir. Aralıklı açlığın doktor ve diyetisyen kontrolünde, bireysel farklılıklar ve medikal tedavi göz önünde bulundurularak uygulanması gerekmektedir. Bu derlemede, aralıklı açlığın ağırlık kaybı ve kardiyometabolik sağlık üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar özetlenmiştir.

Abstract

Intermittent fasting is a cyclical eating pattern that consists of consecutive eating and fasting periods. It includes a long period of fasting (16-48 hours), in which individuals receive little or no energy, and an appropriate eating period. The most commonly applied methods are alternate-day fasting, time-restricted feeding, the 5:2 diet, and Ramadan fasting. It has been reported that these diet models can be an alternative to continuous energy restriction in the medical nutrition treatment of obesity and are effective in weight loss. Intermittent fasting may have positive effects by reducing the risk of cardiovascular diseases and improving symptoms by causing reductions in blood lipids, oxidative stress, and inflammation. In addition, it is observed that intermittent fasting has effects on the prevention of diabetes by causing decreases in insulin resistance and fasting blood glucose levels. Despite its positive results, risks such as energy, vitamin, mineral, and protein deficiencies may occur. The most important risk is that patients receiving insulin therapy may experience hypoglycemia during fasting periods. It has been reported to be unsafe for use in pregnant and lactating women, people with eating disorders, adolescents, and older adults. Intermittent fasting should be applied on a doctor's and dietitian's hands, considering individual differences and medical treatment. In this review, studies investigating the effects of intermittent fasting on weight loss and cardiometabolic health are summarized.

To cite this article:

Bekar C, Gerboğa R. Aralıklı açlığın ağırlık kaybı ve kardiyometabolik sağlık üzerine etkileri. Curr Perspect Health Sci. 2023;4(1): 1-9.

GİRİŞ

Kardiyometabolik hastalıklar dünya çapında milyonlarca insanı etkilemekte ve bozulmuş yaşam kalitesi, artan sağlık hizmeti kullanımı ve azalan yaşam beklentisi ile ilişkilendirilmektedir (1). Açlık/beslenme döngüleri, yemek zamanları, uyku ve bu faktörlerin etkileşimleri, vücuttaki farklı organ ve hücrelerin sirkadiyen ritimlerini etkileyebilmektedir. Sirkadiyen zaman uyumsuzluğu organ işlev bozukluğuna neden olarak kardiyometabolik sistemi etkilemektedir (2).

Gönüllü olarak yeme ve içme eyleminden uzak durma dönemleri yani aralıklı açlık, antik çağlardan beri dünyanın dört bir yanındaki insanlar tarafından uygulanmaktadır. Dini kitaplarda da dikkat çekici çeşitlilikte oruç tutma şekilleri ve uygulamaları anlatılmaktadır (3). Aralıklı açlık, yeme ve açlık dönemlerinin birbirini takip etmesiyle oluşan döngüsel devam eden beslenme şekli olarak bilinmektedir. Bireylerin çok az enerji aldığı ya da hiç almadığı 16-48 saat gibi uzun süren bir açlık dönemi ile normal yeme periyodunu kapsamaktadır (4). Aralıklı açlık uygulamalarının farklı şekilleri bulunmaktadır. En sık uygulanan yöntemler; alternatif gün açlığı, zaman kısıtlı beslenme, modifiye açlık (5:2 diyeti) ve dini açlık (ramazan açlığı ve diğerleri) olarak bilinmektedir (5,6).

Aralıklı açlık kan lipitlerinde, oksidatif strese ve inflamasyonda azalmaya neden olarak kardiyovasküler hastalıklar üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Bunun yanında aralıklı açlığın, insülin direnci ve açlık kan glukozu düzeylerinde azalma sağlayarak, diyabetin önlenmesinde ve kardiyometabolik sağlığın korunmasında etkili olabileceği gösterilmiştir (7,8).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle obez ve sedanter yaşam süren yetişkin bireylerde aralıklı açlık ile yaşam tarzı değişikliğinin optimal sağlığın korunması ve kronik hastalık riskinin azalması gibi olumlu etkileri olabileceğini göstermiştir. Ayrıca, yeme düzeni ve öğün zamanları ile kardiyometabolik sağlık arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (9-11). Bu olumlu etkilerinin yanı sıra aralıklı açlık diyetlerinin kas kaybı ve sıvı-elektrolit dengesizliği, uşüme, sinirlilik, enerji düşüklüğü veya aç hissetme gibi olumsuz etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (6).

Bu derlemenin amacı, aralıklı açlığın ağırlık kaybı ve kardiyometabolik sağlık üzerine etkisini inceleyen çalışmaların özetlenmesidir.

Aralıklı Açlık Türleri

Aralıklı açlık, döngüsel olarak birbirini takip eden yeme ve açlık dönemlerinden oluşmaktadır. Aralıklı olarak uygulanan enerji kısıtlaması, genellikle 800 kalori ve daha düşük enerji sağlayan diyetlere dayanan belli aralıklarla besin alımı dönemleri ile sağlanmaktadır (12). Aralıklı açlık son yıllarda vücut ağırlığı kaybı ve vücut kompozisyonunun iyileştirilmesi ile obezite başta olmak üzere kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde uygulanan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (4). Aralıklı açlık diyetlerinin farklı şekilleri olmakla birlikte en çok uygulananları alternatif gün açlığı, modifiye açlık, zaman kısıtlı beslenme ve dini oruçtur (5,6).

Alternatif gün açlığı, enerji içeren yiyecek ve içeceklerin tüketilmediği bir gün ve ertesi gün bireylerin kendi istediği şekilde beslenebildikleri dönemleri içermektedir. Tüm gün açlığın uygulamadaki zorlukları nedeniyle açlık günleri, enerji ihtiyacının en fazla %25'ini karşılayacak şekilde de uygulanabilmektedir (3).

Modifiye açlık (5:2 diyet modeli), beş gün düzenli ve dengeli beslenme, iki gün ise kısıtlı enerji alımını içermektedir. Kısıtlı enerji alımını içeren bu iki gün süresince bireylerin enerji alımı günlük ihtiyacın %20 -25'i kadar olmakta; bu da yaklaşık olarak erkeklerde günlük 600 kalorinin, kadınlarda ise 500 kalorinin altında enerji alımı ile sağlanmaktadır (13).

Zaman kısıtlı beslenme modeli ise gün içerisinde yiyecek alımında 8 saat veya daha az süren dönemleri kapsamaktadır. Bu süre dışında besin alımını kısıtlayan beslenme modelinde, besinlerin tüketilen miktarlarından daha çok tüketilen zaman dikkat çekmektedir. Bireyin besin alımı, gün içerisinde sirkadiyen ritim açısından en aktif olunan zaman olarak planlanmaktadır. Bu beslenme modeli genellikle 16:8, 18:6 ve 20:4 olmak üzere üç şekilde uygulanmaktadır. En sık kullanılan ise 16 saatlik açlık sonrası 8 saatlik yeme periyodunu içeren 16:8 modelidir (14,15). Beslenme zamanının hangi saat aralığında olması gerektiğiyle ilişkili sonuçlar yetersiz olsa da, özellikle bireylerin gün içinde aktif oldukları dönemde besin tüketimlerinin olmasının obezite ve kardiyometabolik risk faktörleri açısından olumlu etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. Kişilerin diyetle uyumları ve sürdürebilmeleri, diyetten sağlanan faydayı artıracığından, beslenme saatine bireylerin kronotipine göre karar verilmesinin daha uygun olacağı belirtilmiştir (16).

Müslümanların şafaktan gün batımına kadar tuttıkları oruç da diğer bir aralıklı açlık modelidir. Mevsime ve ülkenin coğrafi konumuna göre 11 ile 22 saat arasında bir açlık söz konusudur. Diğer açlık türlerinden farklı olarak ramazandaki açlık periyodunda su, tütün ve kafeinli içecekler gibi enerji içermeyen maddeler de tüketilmemektedir. Ramazan ayında uygulanan oruç enerji kısıtlaması gerektirmez ancak besin ve sıvı alımı azaldıkça vücut ağırlığında değişiklikler meydana gelebilmektedir (3). Bu modellerle birlikte periyodik açlık ve aralıklı enerji kısıtlaması gibi çeşitli aralıklı açlık modelleri de bulunmaktadır (17,18).

Aralıklı Açlıkta Metabolik Değişiklikler

Aralıklı açlık diyet türlerinde bazı farklılıklar görülse de tümünde glikojen depolarının azalması, kan glukozunun düzenlenmesi, kan adiponektin düzeyinin artması, leptin düzeyinin azalması ve keton oluşumunun artması gibi etkiler gözlenmektedir (12). Açlık esnasında vücudun keton kullanımındaki artış ve otonomik sinir sistemi ile beyin açlıkta oluşan besin yokluğuna karşı gösterdiği adaptasyon, aralıklı açlık diyetlerinin sağlığı geliştirici ve hastalıkları önleyici etkilerinde önemli rol oynamaktadır (19).

Aralıklı açlık uygulamalarında besinin miktarından çok yeme zamanları arasındaki geçiş önem taşımaktadır. Kalori kısıtlı diyetlerden farklı olarak beslenme dönemlerinde sınırlanmış kalori alımı olmamakta, uzun süren açlık dönemlerinde besin tüketim miktarlarında düşüş sağlanmaktadır (20). Besin alımını gündüz saatleri ile kısıtlayan aralıklı açlık modeli, 24 saatlik aydınlık-karanlık döngülerden meydana gelen, iştah, doyumluk, uyku ve uyanıklık arasında kurulan hassas dengenin korunmasında önemli bir yeri olan sirkadiyen ritim üzerinde etkilidir (4). Organizmada fizyolojik süreçlerin en uygun zamanlarda gerçekleşmesini sağlayan sirkadiyen saat; hormonların salgılanması, fiziksel koordinasyon ve uyku gibi fizyolojik göstergelerin yanı sıra enerji metabolizmasında da önemli bir rol oynamaktadır (21). Bu nedenle gece geç saatlerde yemek yeme gibi normal beslenme düzeninin dışına çıkmak bireyde enerji dengesini bozabilmektedir. Bu durum uyku bozuklukları, obezite, diyabet ve kanser gibi hastalıkların artan riski ile ilişkilendirilmektedir (20). Yapılan bazı çalışmalarda, günlük alınan enerjinin çoğunun

günün erken saatlerinde alınmasının daha düşük ağırlık ve daha az hastalık durumu ile ilişkili olduğu gözlenmektedir (22,23).

Aralıklı açlık uygulamasının, organizmada bazı metabolik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Tokluk durumunda glukoz enerji için kullanılırken, yağlar adipoz dokuda trigliserit olarak depolanmaktadır. Açlık ile azalan karbonhidrat alımı sonucunda karaciğerde glikojen depolarında azalma, yağ asitlerinin β -oksidasyonun uyarımı nedeniyle keton cisimciklerinin oluşumunda artış gözlenmektedir. Karaciğerde yağ asitleri, keton cisimciklerine dönüştürülmekte ve vücutta enerji için kullanılmaktadır. Böylece aralıklı açlık, vücut ağırlığı kaybının sağlanmasında olumlu etki göstermektedir (24,25). Protein kinaz, adenozin monofosfat yolu ile aktive edilmektedir. Aralıklı açlıkta oluşan yolaklar protein kinaz aktivasyonunu inhibe etmekte ve katabolik reaksiyonların artmasına neden olmaktadır. Bu durum sonucunda vücudun hasarlı hücrelerini yok etmesi olarak adlandırılan otofaji durumu uyarılmakta ve mitokondri fonksiyonlarında iyileşmeler gözlenmektedir. Ayrıca aralıklı açlık sirtuinlerin NAD⁺deasetilaz aktivitesi artırarak otofajiye yol açmakta ve oksidatif stresi azaltmaktadır (25).

Aralıklı açlığın ayrıca bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu değiştirerek de olumlu etkiler gösterebileceği, açlık sırasında oluşan asetat ve laktat gibi fermentasyon son ürünlerinin bej dokudan kahverengi dokuya geçişi regüle ederek, obezite, insülin direnci ve karaciğer yağlanması tedavisinde etkili olabileceği belirtilmiştir (26). Ayrıca uzamış açlığın bağırsak geçirgenliğini düzenleyerek, postprandiyal endotoksemi ve sistemik inflamasyonda azalma sağlayabileceği bildirilmiştir (6).

Aralıklı Açlık ve Obezite

Dünya genelinde prevalansı gün geçtikçe artan ve önemli bir sağlık sorunu haline gelen obezite; besinler yoluyla vücuda alınan enerjinin, bireyin harcadığı enerjiden fazla olması ile gözlenen pozitif enerji dengesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (27). Vücuda fazla miktarda alınan enerji, adipositlerde depolanarak yağ dokusunda artışa neden olmaktadır. Bu durum hiperglisemi, hiperlipidemi, adipositlerde fonksiyonel bozukluklar, düşük dereceli kronik inflamasyon

ve insülin direnci gibi olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Obezite, başta tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere, solunum problemleri, gastrointestinal rahatsızlıklar ve psikolojik bozukluklar gibi birçok hastalık için de risk oluşturmaktadır (28).

Uygun vücut ağırlığı kaybının sağlanması ve geri kazanımının önlenmesi için günlük enerji kısıtlaması ve fiziksel aktivitenin artırılması obezitenin tedavisinde yaygın olarak uygulanmaktadır (29). Ancak bazı hastaların her gün kısıtlı beslenmeye uyum sağlamakta zorlanmaları, günlük enerji kısıtlamasına uyumun bir aylık süreçten sonra azalması farklı diyet yaklaşımlarına olan ihtiyacı gündeme getirmiştir (30). Günümüzde beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerinde yeni yöntemlere başvurulmaktadır. Bu yöntemlerden biri olan aralıklı açlık diyeti yaygın olarak kullanılmakta ve öğün alımını zaman olarak kısıtlamaktadır (31).

Obez erkeklerde yapılan bir çalışmada, aralıklı enerji kısıtlamasının sürekli enerji kısıtlamasına göre daha fazla ağırlık kaybı ve yağ kütlesi kaybı sağladığı, yağsız kas kütlesi kaybının benzer olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, daha fazla ağırlık kaybına rağmen, aralıklı enerji kısıtlamasında dinlenme metabolik hızında (vücut kompozisyonuna göre ayarlanmış) sürekli enerji kısıtlamasına göre adaptif termogenezin zayıflamasıyla tutarlı olarak önemli ölçüde daha az azalma olduğu belirtilmiştir (32). Obez kadınlarda yapılan bir çalışmada ise, 8 hafta boyunca uygulanan aralıklı açlık diyetleri sonucunda kontrol grubuna göre %6,5 oranında daha fazla vücut ağırlığı kaybı gerçekleştiği gözlenmiştir. Her iki grubun da açlık hislerinde belirgin bir değişiklik olmadığı fakat aralıklı beslenen grupta diyet memnuniyetinin ve doyumluk durumlarının arttığı bildirilmiştir (33).

Aralıklı açlık diyetleri ile düşük enerji içeren diyetlerin karşılaştırıldığı bir meta analiz çalışmasında, aralıklı açlık grubundaki bireylerde vücut yağ kütlesinde daha fazla kayıp gözlenirken yağsız vücut kütlesinde daha az kayıp gözlenmiştir (34). Benzer şekilde 5:2 aralıklı açlık modeli ile düşük enerji içeren diyetin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, bireylerin vücut ağırlıklarında gözlenen düşüşler benzer olsa da aralıklı açlık grubunda vücut yağ kütlesindeki azalmanın daha fazla olduğu gözlenmiştir (11). Obez bireylerde yapılan bir çalışmada, her iki grupta da enerji kısıtlaması olmaksızın 8 saat zaman kısıtlı beslenmenin, zaman kısıtı olmayan grupla karşılaştırıldığında ağırlık

kaybında artış (%3,7), yağ kütlesinde (%4) ve viseral yağda azalma (%11) sağladığı bildirilmiştir (35).

Wilkinson ve ark. (36) metabolik sendromu olan 19 hastayla yaptıkları çalışmalarında enerji alımlarını 10 saat ile sınırlandırdıklarında, bel çevresinin ve abdominal yağlanmanın azaldığını ve başlangıça göre %3 ağırlık kaybı sağlandığını bildirilmiştir. Yapılan bir pilot çalışmada, başlangıçta ≥ 14 saat olan besin alım zamanını, yaklaşık 4,5 saat azaltarak zaman kısıtlı beslenen bireylerde, açlık glisemisinde ve yağ kütlesinde önemli azalmalar olduğu bildirilmiştir. Çalışmada zaman kısıtlı beslenen bireylerin istemsiz olarak yaklaşık 680 kkal daha az enerji aldıkları belirtilmiştir (37). Benzer şekilde 8 saat zaman kısıtlı beslenen obez bireylerde istemsiz olarak enerji alımının azaldığı bildirilmiştir (10).

Zaman kısıtlı beslenmenin kısa süreli müdahalelerde kalori kısıtlamasıyla benzer ağırlık kaybı sağladığı, ağırlık kaybının sürdürülebilirliği ve diğer metabolik sağlık etkilerini belirlemek için uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (4).

Aralıklı Açlık ve ve Tip 2 Diyabet

Dünya genelinde obezite ve hareketsiz yaşam tarzının gün geçtikçe artması, insülin direnci ve tip 2 diyabet riskinde artışa neden olmaktadır. Diyabet ise böbrek hastalıkları, nöropati, retinopati ve kalp damar hastalıkları gibi birçok hastalığın oluşumu için risk oluşturmaktadır (27).

Amerikan Diyabet Birliği, orta düzeyde vücut ağırlığı kaybı (%5) ve düzenli fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişiklikleri ile diyetle yağ ve enerji alımının azaltılması gibi diyet stratejilerinin uygulanmasının diyabet oluşum riskinin azalmasında olumlu etki gösterdiğini bildirmiştir (38). Yaklaşık %5 ile %7 arasında ağırlık kaybının, diyabetin risk faktörlerinden olan insülin direncinde ve açlık kan glukozunda, ayrıca mikro ve makrovasküler komplikasyon riskinde azalma sağladığı belirtilmiştir (29).

Yapılan bir çalışmada, aynı miktarda besin tüketimi sağlanan farelerden bir grup serbest beslenirken, bir grup 8 saat ile sınırlı beslendiğinde, zaman kısıtlı beslenen farelerde pankreasın β hücre fonksiyonlarının korunarak glukoz intoleransında iyileşmeler görüldüğü bildirilmiştir (39). Ayrıca aralıklı açlık uygulamasının insülin reseptörlerinin duyarlılığında artışa neden olarak vücuttaki doku ve organlara glukoz girişini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (12).

Obez yetişkin bireylerle yapılan bir çalışmada, 4 ve 6 saat zaman kısıtlı beslenmenin ağırlık kaybı ve kardiyometabolik risk faktörleri üzerine etkisi incelenmiştir. Sekiz hafta sonunda her iki diyetin, kontrol grubuna göre anlamlı ağırlık kaybı (%3) ve insülin direncinde, açlık insülin seviyesinde ve oksidatif strese azalma sağladığı, enerji alımlarında ortalama 550 kkal azalma olduğu bildirilmiştir. Her iki zaman kısıtlı beslenme arasında kontrol grubuna göre sonuçlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır (40).

Aralıklı açlığın glisemik kontrol üzerine etkisinin ağırlık kaybıyla ilişkili olabileceğine dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, tip 2 diyabet riski taşıyan erkek hastalar bir hafta sürekli glukoz izlem sistemi ile takip edilmiş, 9 saat zaman kısıtlı beslenme, erken (08:00-17:00) ve geç zamanlı (12:00-21:00) olarak iki gruba ayrılmıştır. Zaman kısıtlı beslenmenin, başlangıca göre 7. günde eğri altındaki glukoz artış alanında ve açlık trigliseritlerinde azalma ile belirlenen glukoz toleransını iyileştirdiği, ancak açlık ve tokluk insülini, esterleşmemiş yağ asitleri veya gastrointestinal hormonlar üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir. Ortalama açlık glukozunun, erken zaman kısıtlı beslenmede başlangıca göre daha düşük olduğu, ancak gruplar arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Sonuçta zaman kısıtlı beslenmenin başlangıç zamanı farketmeksizin yemeğe verilen glisemik yanıtı iyileştirdiği, her iki grupta da ılımlı ağırlık kaybının olduğu ve bu iyileşmenin ağırlık kaybından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (41). Prediyabetli erkek bireylerde yapılan başka çalışmada ise, 6 saat zaman kısıtlı beslenmenin β hücre fonksiyonu ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği, açlık süresinin uzamasının (12 saate göre 18 saat açlık) sonuçlara katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Glisemik yanıtta iyileşmenin ağırlık kaybından bağımsız olduğu belirtilmiştir (42).

Obez bireylerde yapılan bir çalışmada, 8 saat zaman kısıtlı beslenmenin, başlangıca göre açlık kan glukozunu, açlık trigliserit konsantrasyonunu azalttığı, sürekli glukoz izlem sisteminde hedef glukoz aralığında (70-180 mg/dl) kalma süresini artırdığı, HbA1c seviyesini ve insülin duyarlılığını değiştirmedeği belirtilmiştir (35). Alternatif gün açlığı uygulayan obez bireylerde yapılan bir çalışmada ise, 8 haftalık süreç sonunda insülin duyarlılığında bir değişim gözlenmediği bildirilmiştir (18). Bu çalışmaların sonuçlarındaki farklılıkların, çalışılan farklı popülasyonlar (obez ve obez olmayan) ile açıklanabileceği, alt gruplara dayalı farklı etkiler olabileceği düşünülmektedir (20).

Aralıklı Açlık ve ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Aralıklı açlık diyetleri, kan lipit profilinde değişiklikler ve vücut ağırlığı kaybı sağlayarak kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkiler gösterebilmektedir. Açlık durumunda vücutta metabolik olarak gerçekleşen glukoz-keeton geçişi sonucu keetonlar ile yağ asitleri enerjide kullanılan ana yakıt haline gelmektedir (20).

İnflamatuvar göstergelerden olan homosistein, interlökin-6 ve C-reaktif protein düzeylerinde gözlenen artış aterosklerotik plak gelişimine neden olmaktadır. Aralıklı açlık diyeti, bu proinflamatuvar faktörlerin konsantrasyonunda azalma sağlayarak aterosklerotik plak oluşumunu önlemektedir (43). Aynı zamanda resistin ve leptin düzeylerinde azalmaya, adiponektin düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Böylece monositlerin, damar içindeki endotelial hücrelerde trombositler ile birleşmesini önlemektedir (12).

Aralıklı açlık diyetlerinin kardiyometabolik etkilerinden bir diğeri beyin-türevli nörotrofik faktör (BTNF) seviyelerinde artışa neden olarak hipertansiyonu önleyebilmesidir. Bu faktörün artışı parasempatik sistemin aktive olmasını sağlayarak, sistolik ve diastolik kan basıncı seviyelerinde düşüşe neden olmaktadır. Nervus vagustan asetilkolinin salınmasına neden olan BTNF faktör, kalp kasının güçlenmesinde, kalp ritminin düzenlenmesinde ve uyarıların iletilmesinde olumlu etkiler göstermektedir (44).

Yapılan bir çalışmada, 8 hafta zaman kısıtlı beslenen obez bireylerde %3 ağırlık kaybı sağlandığı ve sistolik kan basıncının müdahale yapılmayan gruba göre düştüğü bildirilmiştir (10). Benzer bir çalışmada, prediyabetli erkek hastalarda 5 hafta boyunca, 18 saat zaman kısıtlı beslenmenin sistolik kan basıncını 11 ± 4 mmHg, diastolik kan basıncını 10 ± 4 mmHg azalttığı bildirilmiştir. Bu etkinin sempatik aktivitenin azalması, parasempatik aktivitenin artmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (42).

Tansiyona ek olarak, aralıklı açlığın kan lipit değerleri üzerinde de olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Fazla kilolu ve obez yetişkinlerin bulunduğu 60 kişilik grupta yapılan çalışmada, gün aşırı %75 kalori kısıtlaması uygulanan alternatif gün açlığı grubunda, 12 hafta sonunda LDL değerlerinde 10 ± 4 ve trigliserit değerlerinde 17 ± 5 azalma görüldüğü, bu değişikliklerin ise ağırlık kaybı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (45).

Wilkinson ve ark. (36) metabolik sendromu olan, statin ve antihipertansif ilaç kullanan 19 hastayla yaptıkları çalışmalarında enerji alımlarını 10 saat ile sınırlandırmışlardır. On iki haftalık müdahale sonrasında tüm hastaların metabolik sendrom parametrelerinden en az birinde iyileşme olduğu, total kolesterol, LDL-kolesterol, non-HDL kolesterol seviyelerinin düştüğü ve lipit profillerinin düzeldiği, kan basıncının düştüğü bildirilmiştir.

Ramazan orucu uygulayan müslümanların daha iyi kan lipit profiline sahip olduğu, bu durumun ortalama Framingham risk skorunda 10,8 ile 13,8 arasında bir düşüşe neden olduğu belirtilmiştir (46). Yapılan bir meta-analizde 30 kohort çalışması incelenmiş, ramazan açlığı sonucunda LDL kolesterolün kadın ve erkeklerde azaldığı, HDL kolesterolün sadece kadınlarda arttığı, TG ve total kolesterolün ise sadece erkeklerde anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir (47). Benzer şekilde, 83 obez katılımcıyla yapılan başka bir çalışmada da, egzersizle birlikte 12 haftalık alternatif gün orucunun ardından bireylerin HDL ve LDL değerlerinde iyileşmeler gözlemlendiği belirtilmiştir (48).

Başka bir çalışmada, günlük kalori kısıtlamasının (enerji ihtiyacının %75'i) veya alternatif gün açlığı uygulamanın metabolik olarak sağlıklı obez bireylerde 6. ve 12. ayın sonunda kan basıncı, kan trigliseriti, C-reaktif protein veya homosistein düzeylerinde anlamlı fark yaratmadığı bildirilmiştir. Alternatif gün açlığı grubunun 6. ayda HDL kolesterol seviyesi, kalori kısıtlı diyetle göre artış gösterirken, 12 ay sonunda gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Ancak gruplarda diyeti bırakma oranının alternatif gün açlığında daha yüksek olduğu, uzun dönemde sürdürülebilirliğin daha zor olduğu bildirilmiştir (49). Obez veya obez olmayan yetişkin bireylerle yapılan bazı çalışmalarda zaman kısıtlı beslenmenin (4-6 saat) kan basıncı, kalp atım hızı ve lipit profili üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir (37,40).

Amerikan Kalp Birliği, alternatif gün açlığı veya modifiye açlığın trigliserit konsantrasyonlarını düşürmek için faydalı olabileceğini, ancak toplam kolesterol, LDL veya HDL kolesterol konsantrasyonları üzerinde çok az etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Bu diyetlerin kan basıncını düşürmek için de faydalı olabileceği, ancak olumlu etkinin görülebilmesi için minimum %6'lık ağırlık kaybı gerektiğini ifade etmiştir. Uzun süreli sonuçlarını görmek için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu, ayrıca gece yemenin kardiyometabolik

sağlık üzerine olumsuz etkileri olduğunu, yeme zamanının ve özellikle akşam yemeği zamanının kardiyometabolik sağlık üzerine etkili olabileceğini bildirmiştir (50).

Aralıklı Açlık Yan Etkileri ve Olası Riskleri

Aralıklı açlık diyetlerinin olumlu etkileri gözlemlendiği gibi olumsuz etkileri ve riskleri de bildirilmiştir. Yetersiz enerji, protein, vitamin-mineral alımları sonucunda makro ve mikro besin ögesi yetersizlikleri gözlenebilmektedir. Bireylerin özellikle protein tüketimi konusunda bilinçli olmamaları sonucunda protein yetersizliği riski oluşabilmektedir. Enerji ve sıvı alımının yetersiz olması bireyde baş dönmesi, düşme, güçsüzlük, mide bulantısı ve dehidratasyon gibi olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir (51). Özellikle ramazan açlığında, su dahil enerji içermeyen sıvıların bile tüketilmemesi vücutta su kaybına neden olmakta, yeme periyotlarında kaybedilen sıvının yerine konmaması sağlık sorunlarına yol açabilmektedir (46).

Aralıklı açlık diyetleri için en önemli risk gruplarından biri diyabet hastalarıdır. Bazal ve bolus insülin, kısa etkili meglitinidler de dahil olmak üzere sülfanilüreler gibi antidiyabetik ilaç kullanan diyabet hastalarında açlık dönemlerinde hipoglisemi görülebilmektedir (8). Klinik takibi yapılan prediyabetik ve diyabetik bireylerin, obez yetişkinlerin, hipertansiyon ve/veya dislipidemisi olan hastaların aralıklı açlık uygulayabileceği, normal ağırlıktaki adölesanların, 12 yaşından küçük çocukların, hamile ve emziren kadınların, yeme bozukluğu olan hastaların, zayıf bireylerin ve 70 yaş üstü bireylerin uygulamadan kaçınması gerektiği bildirilmiştir (13).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Aralıklı açlık, döngüsel olarak birbirini takip eden yeme ve açlık dönemlerinden oluşmaktadır. Obez bireylerde vücut ağırlığında azalma sağlayarak sağlığı etkileyen aralıklı açlık, aynı zamanda normal vücut ağırlığına sahip bireylerde de metabolik parametreler üzerinde olumlu etkiler gösterebilmektedir. Bunların dışında iştah, doyumluk, uyku ve uyanıklık arasında kurulan hassas dengenin korunmasında önemli bir yeri olan sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde de etkileri gösterilmiştir.

Aralıklı açlığın kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere diyabet, kanser, obezite ve nörolojik hastalıklar üzerine olumlu etkileri olabileceğine

dair çalışmalar bulunsa da uzun dönemli klinik sonuçlar çelişkilidir. Aralıklı açlığın yarattığı etkilerin ağırlık kaybından kaynaklanabileceği ve enerji kısıtlaması yapılan diyetlere göre uzun vadede üstünlük göstermediği, ayrıca aralıklı açlığın uzun süreli sürdürülemediği bildirilmiştir. Ancak klinik çalışmaların yetersiz olması nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle kronik hastalığı olan ve aralıklı açlık uygulayan bireylerin, doktor ve diyetisyen gibi sağlık profesyonelleri tarafından kan glukoz değerleri, ilaç dozları, besin öğeleri ve sıvı alımları yönünden değerlendirilmesi ve ekip çalışması içinde diyetin uygulanması gerekmektedir.

Conflict of interest/Çıkar çatışması: *Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.*

Author contribution: Çalışmanın tasarımı: RG, CB; İlgili literatürün taranması: RG, CB; Makale taslağının oluşturulması: RG; İçerik için eleştirel gözden geçirme: CB; Yayınlanacak versiyonun son onayı: RG, CB

KAYNAKLAR

1. Ndisang JE, Rastogi S. Cardiometabolic diseases and related complications: Current status and future perspective. *Biomed Res Int.* 2013;467682-3.
2. Wehrens SMT, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, et al. Meal timing regulates the human circadian system. *Current Biology: CB.* 2017;27(12):1768-75.
3. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM, Gallo LC, et al. Intermittent fasting and human metabolic health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* 2015;115(8):1203-1212.
4. Fanti M, Mishra A, Longo VD, Brandhorst S. Time-restricted eating, intermittent fasting, and fasting-mimicking diets in weight loss. *Current Obesity Reports.* 2021;10(2):70-80.
5. Templeman I, Gonzalez JT. The role of intermittent fasting and meal timing in weight management and metabolic health. *Proc Nutr Soc.* 2019;79(1):76-87.
6. Patterson RE, Sears DD. Metabolic effects of intermittent fasting. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:371-393.
7. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized noninferiority trial. *JAMA Network Open.* 2018;1(3):e180756.
8. Corley B, Carroll R, Hall R, Weatherall M, Parry Strong A, Krebs J. Intermittent fasting in type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabetic Medicine.* 2018;35(5):588-594.
9. Almeneessier AS, Pandi-Perumal SR, BaHamman AS. Intermittent fasting, insufficient sleep, and circadian rhythm: Interaction and effects on the cardiometabolic system. *Current Sleep Medicine Reports.* 2018;4(3):179-195.
10. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, Song J, Kroeger CM, Trepanowski JE, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutrition and Healthy Aging.* 2018;4(4):345-53.
11. Zubrzycki A, Cierpka-Kmiec K, Kmiec Z, Wronska A. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes, *J Physiol Pharmacol.* 2018; 69(5):663-683.
12. Albosta M, Bakke J. Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. *Clinical Diabetes and Endocrinology.* 2021; 7(1):1-12.
13. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nature Reviews Endocrinology.* 2022;18(5):309-321.
14. Upadhyay A, Anjum B, Godbole NM, Rajak S, Shukla P, Tiwari S, et al. Time-restricted feeding reduces high fat diet associated placental inflammation and limits adverse effects on fetal organ development. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019; 14(2):415-21.
15. Regmi P, Heilborn LK. Time-restricted eating: benefits, mechanisms, and challenges in translation. *Science.* 2020;23(6):101161.
16. Queiroz, JDN, Macedo RCO, Tinsley GM, Reischak-Oliveira A. Time-restricted eating and circadian rhythms: The biological clock is ticking. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2021;61(17):2863-2875.

17. Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brún C, Waller G, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBHI database of systematic reviews and implementation reports*. 2018;16(2):507-547.
18. 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):1874-1883.
19. Harvie M, Wright C, Pegington M, McMullan D, Mitchell E, Martin B, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v: Daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br. J. Nutr.* 2013;110(8):1534-47.
20. Dong, TA, Sandesara PB, Dhindsa DS, Mehta A, Arneson LC, Dollar AL, et al. Intermittent fasting: a heart healthy dietary pattern? *The American journal of medicine*. 2020;133(8):901-907.
21. Froy O, Miskin R. Effect of feeding regimens on circadian rhythms: implications for aging and longevity. *Aging*. 2010;2(1):7-27.
22. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High Caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity*. 2013; 21(12):2504-2512.
23. Bo S, Musso G, Beccuti G, Fadda M, Fedele D, Gambino R, et al. Consuming more of daily caloric intake at dinner predisposes to obesity. A 6-year population-based prospective cohort study. *PLoS One*. 2014; 24(9):e108467.
24. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. *Nutrients*. 2019; 11(10): 2442.
25. Rajpal A, Ismail Beigi F. Intermittent Fasting and "Metabolic Switch": Effects on Metabolic Syndrome, Pre-diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020; 22(9):1496-1510.
26. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Patel D, Li L, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell Metab*. 2017; 26:672-85.
27. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29(1):3-14.
28. Chait A, Den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020;7:22.
29. Wharton S, Lau DC, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Cmaj*. 2020; 192(31): E875-E891.
30. Moreira EA, Most M, Howard J, Ravussin E. Dietary adherence to long-term controlled feeding in a calorie-restriction study in overweight men and women. *Nutr Clin Pract*. 2011; 26(3):309-315.
31. Freire R. Scientific evidence of diets for weight loss: Different macronutrient composition, intermittent fasting and popular diets. *Nutrition*. 2020; 69:110549
32. Byrne NM, Sainsbury A, King NA, Hills AP, Wood RE. Intermittent energy restriction improves weight loss efficiency in obese men: The MATADOR study. *Int J Obes*. 2018; 42(2):129-138.
33. Varady KA, Bhutani S, Church EC, Klempel MC. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2009; 90(5):1138-1143.
34. Alhamdan BA, Garcia-Alvarez A, Alzahrnai AH, Karanxha J, Stretchberry DR, Contrera KJ, et al. Alternate-day versus daily energy restriction diets: which is more effective for weight loss? A systematic review and meta-analysis. *Obesity science & practice*. 2016; 2(3):293-302.
35. Chow LS, Manoogian ENC, Alvear A, Fleischer JG, Thor H, Dietsche K, et al. Time-restricted eating effects on body composition and metabolic measures in humans who are overweight: a feasibility study. *Obesity*. 2020; 28:860-9.
36. Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, Lo H, Fakhouri S, Shoghi A, et al. Ten hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. *Cell Metab*. 2020;31(1):92-104.

37. Antoni, R, Robertson TM, Robertson MD, Johnston JD. A pilot feasibility study exploring the effects of a moderate time-restricted feeding intervention on energy intake, adiposity and metabolic physiology in free-living human subjects. *Journal of Nutritional Science*. 2018;7(e22):1-6.
38. American Diabetes Association (ADA) Professional Practice Committee. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45 (Suppl. 1):60-82.
39. Belkacemi L, Selselet-Attou G, Hupkens E, Nguidjoe E, Louchami K, Sener A, et al. Intermittent fasting modulation of the diabetic syndrome in streptozotocin-injected rats. *Int J Endocrinol*. 2012; 962012.
40. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, Ezpeleta M, Wiseman E, Pavlou V, et al. 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;32:366-378.e3.
41. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, Fleischer JG, Wittert GA, Panda S, et al. Time-restricted feeding improves glucose tolerance in men at risk for type 2 diabetes: A randomized crossover trial. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 2019;27(5):724-32.
42. 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):1212-1221.
43. Aksungar FB, Topkaya AE, Akyildiz M. Interleukin-6, C-reactive protein and biochemical parameters during prolonged intermittent fasting. *Ann. Nutr. Metab*. 2007;51:88-95.
44. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokolowska MM, Socha M, Liczner G, et al. Intermittent fasting in cardiovascular disorders an overview. *Nutrients*. 2019;11(3):673.
45. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM. Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults. *Lipids Health Dis*, 2011;10(1):1-5.
46. 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(1):1-7.
47. Kul S, Savaş E, Öztürk ZA, Karadağ G. Does Ramadan fasting alter body weight and blood lipids and fasting blood glucose in a healthy population? A meta-analysis. *Journal of religion and health*. 2014; 53(3):929-942.
48. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(7):1370-1379.
49. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017; 177(7):930-938.
50. American Heart Association (AHA) Scientific Statement. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation*. 2017; 135:e96-e121.
51. Grajower MM, Horne BD. Clinical management of intermittent fasting in patients with diabetes mellitus. *Nutrients*. 2019;11(4):873.