

Öğün Zamanı Stratejisi: Zaman Kısıtlı Beslenme**The Strategy of Meal Timing: Time-restricted Feeding**Büşra AYDIN ASLAN¹ Efsun KARABUDAK²**ÖZ**

Dünya genelinde ve ülkemizde bireyler gün içerisindeki enerji ve besin ögesi ihtiyaçlarını karşılarken farklı beslenme modellerini bilinçli ve/veya bilinçsizce nedenini bilmeden tercih ederler. Bu modellerden bir tanesi de zaman kısıtlı beslenme modelidir. Bu modeli diğer modellerden ayıran en önemli özellik öğünün içeriğinin ve miktarının önemli olduğu kadar öğünün zamanının da önemli olmasıdır. Sirkadiyen ritme göre belirlenen öğün zamanının metabolizma üzerine klinik olarak olumlu etkisine dair pek çok çalışma yapılmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda zaman kısıtlı beslenmenin insan metabolizmasına en uyumlu ve en etkili öğün zamanı modeli olduğu savunulmaktadır. Bu derlemede, zaman kısıtlı beslenmenin vücut ağırlığı, lipid profili, açlık glukozu, açlık insülin, enerji harcaması, iştah mekanizması ile ilişkili hormonlar ve inflamasyon markerları gibi metabolik göstergeler üzerindeki etkisine değinilmiştir.

Anahtar kelimeler: Öğün zamanı; Sirkadiyen ritim; Zaman kısıtlı beslenme

ABSTRACT

Across the world and in our country, in order for the individuals to meet their energy and nutrient needs throughout the day, they prefer different nutrition models consciously and / or unconsciously without knowing the reason. One of these models is called as the time-limited nutrition model. The most important feature that distinguishes this model from other models is that the content and quantity of meal is important as well as the time of meal. There are many studies about the clinically positive effect of meal time on metabolism determined by the circadian rhythm. In recent years, it is argued that time-limited nutrition is the most compatible and most effective meal time model for human metabolism. In this review, the effect of time-limited diet on body weight, lipid profile, fasting glucose, fasting insulin, energy expenditure, hormones associated with appetite mechanism and inflammation markers are discussed.

Keywords: Meal timing; Sircadian rhythm; Time-restricted feeding

Geliş Tarihi/Received:29.06.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:**06.10.2020 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:**30.10.2020

¹ Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, e-mail:busra_189@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-7643-9659

² SANKO Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gaziantep Orcid: 0000-0002-4210-1657, efsunkarabudak@gmail.com

Sorumlu yazar/Correspondence: Büşra AYDIN ASLAN, e-mail:busra_189@hotmail.com,

Cite this article as: Aydın Aslan B, Karabudak E. The strategy of meal timing: time-restricted feeding. J Health Pro Res 2020;2(3): 124-132.

Giriş

Sirkadiyen ritimlerden etkilenen postprandiyal yanıtlara ek olarak, besin alımının kendisi karaciğer, bağırsak ve yağ dokusu gibi dokulardaki sirkadiyen saatleri etkileyebilmektedir. Besin alımının, dokuların sirkadiyen saatini etkileyerek gen ekspresyonunu ve fizyolojik fonksiyonları modüle ettiği bulunmuştur (1). Buna bağlı olarak öğün zamanının da sirkadiyen ritimlere önemli bir etkisi olduğu düşünülmektedir (2). Öğün zamanının obezite, enerji dengesi ve metabolik sağlık üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olduğuna dair birçok kanıt öne sürülmektedir (2). Son zamanlarda öğün zamanının vücut ağırlığının düzenlenmesi, insülin duyarlılığı ve glukoz toleransı ile ilişkili olduğu görülmüştür (3,4). Bu verilerin 24 saatlik enerji alımı ve bireylerin kendi beyanlarına göre fiziksel aktivite seviyelerinden bağımsız olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir (3). Özellikle geç vakit öğün tüketenlerin daha erken saatlerde öğün tüketenlerin aksine glukoz toleransının bozulduğu gözlenmiştir (4). Hayvan çalışmalarında öğün zamanının adipoz doku, karaciğer, pankreas gibi metabolik dokuların sirkadiyen saatini ve glikokortikoidlerin gün içerisindeki normal fonksiyonlarını etkileyebileceği gösterilmiştir (5,6).

Sirkadiyen saate göre öğün zamanının rolünü tanımlamak için kullanılan stratejilerden biri de zaman kısıtlı beslenmedir (7). Bu derleme makalede, zaman kısıtlı beslenmenin vücut ağırlığı, lipid profili, açlık glukozu, açlık insülin, enerji harcaması, İştah mekanizması ile ilişkili hormonlar ve inflamasyon markerları gibi metabolik göstergeler üzerine etkisinin ne olduğu bilimsel çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesiyle ortaya konulacaktır.

Öğün Zamanı ve Zaman Kısıtlı Beslenme

Düzenli yeme alışkanlığı Doğu ve Batı kültürlerinde sağlık açısından önemli olarak kabul edilmektedir. Deneysel çalışmalar ile de öğün zamanının önemi araştırılmıştır (8-10). Bu çalışmalar ile öğün zamanının ağırlık denetimi ve kronik hastalıkların önlenmesinde değiştirilebilir risk faktörü olduğu ifade edilmektedir (11-14). İnsanlarda beslenme zamanına günün erken saatlerinde başlanmasının metabolizma üzerine daha yararlı etkiler gösterdiği vurgulanmaktadır (15). Öğün zamanının; toplam günlük kalori alımından, diyet bileşiminden ve ortalama

enerji harcamasından bağımsız olarak enerji dengesini, ağırlık kazanımı ve obezite risk oluşumunu etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (11,16).

Öğün zamanı müdahalesinin bir alt uygulaması olan zaman kısıtlı beslenme, birkaç spesifik açlık protokolünü kapsayan ve gün içerisinde 3 ile 21 saat arasında değişen açlık periyodunu içeren bir diyet yaklaşımıdır (17). Başka bir ifade ile sirkadiyen biyolojiye bağlı olarak gün içerisindeki doğru zamanda gerçekleştirilen açlık periyodu olarak da belirtilmektedir (7). Zaman kısıtlı beslenmenin hayvan çalışmalarında sirkadiyen ritmi desteklediği ortaya çıkmıştır (18-22). Yağlanmayı, sistemik inflamasyonu azaltarak, yağsız doku kütlelerini, dayanıklılık kapasitesini artırarak, uyku süresini uzatarak ve bağırsak homeostazını sağlayarak sirkadiyen ritmi desteklediği gözlenmiştir (23). Zaman kısıtlı beslenmede, bireysel beslenme alışkanlığında yiyeceklerin besin değeri ve miktarı ile ilgili herhangi bir sınırlandırma yapılmamaktadır (24). Farelerin yeme zamanı 6 saatten az tutulduğunda diğer ad libitum beslendikleri zaman kadar yiyemedikleri gözlenmiştir. Yeme zamanı 8 saat ve üzeri olarak ayarlandığında ise diğer zamanda yedikleriyle benzer miktarda aldıkları tespit edilmiştir. Bu yüzden zaman kısıtlı beslenmede yöntemin doğru kurgulanmasında yeme zamanının 8 saatten fazla tutulmasının daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (7,15,18,20). Bununla birlikte en popüler ve uygulama kolaylığına sahip olması nedeniyle çalışmalarda 16/8 olarak adlandırılan yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntem; kahvaltı öğünü atlanarak 12.00-20.00 saatleri arasında 8 saatlik beslenme periyodu ve 20.00-12.00 arasında 16 saatlik açlık periyodu olarak tanımlanmaktadır (25).

Zaman Kısıtlı Beslenmenin Ağırlık Denetimindeki Rolü ve Metabolik Etkileri

Enerji kısıtlaması olmadan zaman kısıtlı beslenmenin, insan metabolizmasına en uyumlu ve en etkili öğün zamanı modeli olduğu belirtilmektedir. Zaman kısıtlı beslenmenin obezite ile ilişkili metabolik riskleri azalttığı belirtilmektedir. Enerji kısıtlamasının uygulandığı diyetlerden sonra açlık duygusu artarken zaman kısıtlı beslenmede bu durumun gözlenmediği vurgulanmaktadır (26). Öğün zamanı müdahalesinin birincil olarak iştahı baskılayarak ağırlık kaybını sağladığı gözlenmiştir (27). “Erken zaman kısıtlı

beslenme” olarak adlandırılan bir öğün zamanı formu olan beslenme gün içerisinde besin tüketimini sirkadiyen ritimle bağlantılı olarak erkene çekmek şeklinde ifade edilmektedir (28). Öğün sıklığı, öğün saati ve öğün süresi birlikte ele alınarak planlanan 8 haftalık bir çalışmada bireylerin vücut ağırlıklarını koru-yacak düzeyde enerji alımı sağlanmıştır. Kontrol grubu günde üç öğün beslenirken müdahale grubu günde bir öğün beslenmiş ve bu öğünü de, bireylerin kültürlerine göre akşam yemeği için erken vakit olarak tanımlanan 4 saat (17:00-21:00) içerisinde tüketmesi istenmiştir. Sonuç olarak; bir öğün beslenenlerde vücut ağırlığı ve yağ kütlesinde azalma gözlenirken kontrol grubunda değişiklik olmamıştır (29).

Gece yeme sendromu olan 18-26 yaş arası erkeklerde yapılan bir çalışmada, 19.00-6.00 arasında beslenen müdahale grubu ve standart beslenmesine devam eden kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. İkinci haftanın sonunda zaman kısıtlı beslenen grupta 0.4 kg vücut ağırlık kaybı gözlenirken kontrol grubunda ise 0.6 kg’lık vücut ağırlık artışı tespit edilmiştir (30).

Bir hayvan çalışmasında 4 saatlik beslenme sürecinde 18 haftalık zaman kısıtlı beslenmenin uygulandığı dört farklı grup oluşturulmuştur. Zaman kısıtlı beslenme ile birlikte yüksek yağlı (enerjinin %60’ı yağ) ve düşük yağlı (%10) beslenen gruplarda vücut ağırlık kaybı sırasıyla %18 ve %17 olarak kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (21). Benzer başka bir hayvan çalışmasında 3 saatlik zaman kısıtlı beslenme 16 hafta uygulanmıştır. Müdahale grubunun vücut ağırlığının kontrol grubuna göre %9 daha az olduğu belirlenmiştir (31). Vücut ağırlığında %12-28 gibi anlamlı düşüş 8-9 saatlik beslenme penceresi çalışmalarında da gözlenmiştir (20,32). Ağırlık kaybı gözlenen çalışmaların yanı sıra vücut ağırlığında değişiklik olmayan (33,34) veya ağırlık artışı ile sonuçlanan çalışma (35) da mevcuttur. Vücut ağırlık artışının, gececil olan farelerin sirkadiyen ritimlerine uygun beslenmemelerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (35). On iki saatlik zaman kısıtlı beslenme uygulanan iki çalışmadan birinde (12 haftalık) vücut ağırlığında değişim gözlenmezken (36) diğerinde (16 haftalık) azalma olmuştur (37). Bu durumun çalışma sürelerinin farklılığından dolayı olduğu öne sürülmüştür (36,37). Zaman kısıtlı beslenmenin mutant farelerde de sirkadiyen ritim gen ekspresyonunu etkileyerek, toplam enerji

alımında veya fiziksel aktivitede değişiklik olmaksızın vücut ağırlık kazanımını azalttığı gözlenmiştir (38).

Müdahale, çalışma süreci ve çalışma popülasyonu benzer olan üç insan çalışmasından sadece birinde vücut ağırlık kaybı gözlenmiştir (39). Ağırlık kaybı gözlenen çalışmada, ağırlık kaybının bireylerin günlük enerji alımlarının diğer çalışmalardaki (38,39) kişilere göre düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (39-41).

Obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde en ideal hedef, öğünün sirkadiyen ritme uymayan saatlerde alımını önlemek olarak düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında yemeyi durdurmak için “en iyi zaman” 1 bulmaya yönelik farklı paradigmlar kullanılmaktadır. Bunlardan biri de hafta içi 5 gün, günlük 9-12 saatlik beslenme modeli oluşturup hafta sonu besine ulaşımın 24 saat serbest bırakılmasıdır (18). Bu yöntem kullanılarak adolesan ve yaşlı farelerde planlanan başka bir çalışmada zaman kısıtlı yüksek yağlı beslenmenin adolesan farelerde anlamlı olarak daha az vücut ağırlık artışı gösterdiği gözlenmiştir. Bu durum adolesan farelerin büyümesini olumsuz etkilemeden gerçekleştirmiştir. Yaşlılarda vücut ağırlık artışı devam etmiştir. Yaş ve obezitenin derecesinin diyet müdahalesinin etkinliğini etkilediği belirlenmiştir (40). Obez bireylerde yapılan bir çalışmada bireylerin 10.00-18.00 arası ad libitum beslenmeleri istenmiştir. On iki haftanın sonunda vücut ağırlıkları, enerji alımları ve kan basınçlarında azalma tespit edilmiştir (43).

Zaman kısıtlı beslenmenin metabolik faydaları yüksek fruktozlu diyet, yüksek yağlı-yüksek fruktozlu diyet veya standart diyet alan farelerde de gözlenmiştir. Standart diyetle beslenen farelerde vücut ağırlık kaybı görülmemiştir. Ancak 26 haftadan uzun süren zaman kısıtlı diyetle vücut bileşiminde anlamlı değişiklik olduğu tespit edilmiştir. Yağsız doku kütlesi artarken yağ kütlesinin azaldığı belirtilmiştir. Karaciğer fibrozisi gelişen standart diyet alan farelerde zaman kısıtlı beslenmenin bu durumu önlediği görülmüştür (7).

Zaman Kısıtlı Beslenmenin Yağ Metabolizmasına Etkisi

Yapılan bir çalışmada; müdahale ve kontrol grupları 12 hafta boyunca izlenmiştir. Müdahale grubu, 10.00-18.00 saatleri arasında beslenirken

yiyeceklerinin çeşidi ve miktarı ile ilgili herhangi bir kısıtlama yapılmamıştır. Kontrol grubundan çalışma süresince ağırlıklarını korumaları istenmiştir. Beslenme ve fiziksel aktivite durumlarında değişiklik yapılmamıştır. Sonuç olarak; gruplar arasında yağ kütlesi, yağsız doku veya visseral yağ dokusu arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte metabolik risk faktörlerinde de gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilememiştir (43). Zaman kısıtlı ve yüksek-düşük yağlı beslenmenin obeziteye etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; her gün aynı saatlerde olmak kaydıyla günlük 4 saatlik beslenme süreci ile kısıtlanan farelerde 18 haftanın sonunda kontrol grubuna kıyasla total kolesterolde %20 azalma gözlenmiştir. Serum trigliserit değeri kontrol grubuna göre sadece zaman kısıtlı düşük yağlı beslenen grupta %20 azalmıştır (21). Yüksek yağlı zaman kısıtlı beslenenlerde, total kolesterol %49 azalırken zaman kısıtlı normal beslenenlerde değişiklik gözlenmemiştir. Bu durumun yüksek yağlı grupta ağırlık kaybının daha fazla olmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (20). Yüksek yağlı ve düşük yağlı diyetle zaman kısıtlı beslenen gruplarda vücut ağırlık kaybında anlamlı fark olmamasına rağmen serum kolesterolde anlamlı azalma kaydedilmiştir. Bu etki zaman kısıtlı beslenmenin 12 saatlik olmasına bağlanmaktadır (33). Yüksek yağ-/yüksek sükröz diyetini gündüz(inaktif) fazında 8 saatlik zaman kısıtlı beslenme ile alan farelerin gece fazında alanlara göre hepatik trigliserit, kolesterol ve serbest yağ asidinde artış gözlenmiştir (44). İnsanlarda 7-8 saatlik ve 10-12 saatlik zaman kısıtlı beslenme çalışmalarında kolesterol ve trigliserit seviyelerinde değişim gözlenmiştir. Bu değişimin de vücut ağırlık kaybına bağlı olarak geliştiği ileri sürülmüştür (39-41). Bununla birlikte bazı çalışmalarda vücut ağırlık kaybı benzer seviyede olmasına rağmen kolesterol seviyelerinde farklılıklar gözlenmiştir. Bu çalışmaların en büyük sınırlılığı olan enerji harcamasının değerlendirilmesinin yetersizliği nedeniyle, kolesterol seviyelerindeki farklılığın diyetin içeriği veya fiziksel aktivite faktörlerinin hangisinden kaynaklandığı tespit edilememektedir (45-47).

Zaman kısıtlı beslenmenin obezitenin diyetle ilişkili yağlanmaya karşı koruyucu olduğu belirtilmektedir. Açlık süresi uzadıkça yağ asidi kullanımının arttığı, insülin sinyalinin azaldığı ve birkaç saat içinde enerji kullanı-

mının glukozdan yağa dönüştüğü gözlenmiştir (48). Bu durum yüksek yağlı diyeti zaman kısıtlı beslenme ile alan farelerde adipozitede azalma ile sonuçlanmıştır (18).

Zaman Kısıtlı Beslenmenin Glukoz Metabolizmasına Etkisi

İnsülin senkronizasyonunun öğün zamanıyla yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (8). Bazı çalışmalar, menü içeriği aynı olan sabah alınmasına verilen insülin yanıtının öğleden sonra alındığında verilen yanıtın daha yüksek olduğunu göstermektedir (49-51). Sherman ve ark (21) yaptığı çalışmada 4 saatlik zaman kısıtlı beslenen gruplarda insülinde %60 gibi, HOMA-IR değerlerinde %70 gibi anlamlı bir düşme gözlenmiştir. Bu durumun her iki müdahale grubunda da vücut ağırlık kaybının aynı oranda olmasından kaynaklandığı görüşüne varılmıştır. Sekiz veya dokuz saatlik zaman kısıtlı beslenen hayvan çalışmalarında insülin duyarlılığında gelişme kaydedilmiştir (32,33). Zaman kısıtlı beslenmenin, yüksek yağlı diyetin vücut ağırlık kaybını desteklemesine rağmen insülin duyarlılığını olumsuz etkilemesine karşı koruyucu olabileceği öne sürülmüştür (20). On iki saatlik zaman kısıtlı beslenmenin ise arka plandaki diyet bileşiminden bağımsız olarak insülin salınımının azalmasına yardımcı olduğu gözlenmiştir (37). İnsan çalışmalarında çelişkili sonuçlara rastlanılmıştır. Sonuçların farklı olmasının nedeni ise; çalışmaların birinde bireyler katı besinlerle beslenirken (52) diğerinde bireylerin günlük enerji alımlarının %40'ını sıvı besinlerden oluşan öğünden karşılanması olarak belirtilmiştir (52,53). Uyku alışkanlığındaki değişkenlik de kan glukoz seviyesini olumsuz etkilemektedir (54). Bir çalışmada glukoz seviyesinde azalma gözlenmemesinin uyku alışkanlığındaki değişimden kaynaklandığı öne sürülmüştür (45).

Zaman kısıtlı beslenmenin yüksek yağlı veya yüksek fruktoz/sükröz diyetle beslenen farelerde açlık glukoz seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir. Besin ögesi bileşimi insülin seviyesini etkilese de zaman kısıtlı beslenmenin bütün gruplarda açlık insülin seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir (18). Glukoz intoleransı mutant farelerde normal farelere göre daha fazla olmasına rağmen zaman kısıtlı beslenmenin her iki grupta da glukoz toleransını iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir (38).

İzokalorik diyetin etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada katılımcılardan haftada 4

gün, günlük toplam kalorilerini gece yarısı herhangi bir 4 saatlik beslenme periyodunda almaları istenmiştir. Günlük enerji alımları 650 kkal'den az olarak tespit edilmiştir. Ancak 8 haftalık müdahalede toplam vücut bileşimlerinde değişiklik gözlenmemiştir. Geç saatte besin tüketimine rağmen postprandial glukoz, beta hücre yanıtı, kan basıncı ve lipid seviyelerinde istenmeyen bir durum görülmemiştir (55).

Zaman Kısıtlı Beslenmenin İnflamasyon Markerlarına ve Oksidatif Strese Etkisi

Zaman kısıtlı beslenme modellerinin uygulandığı hayvan çalışmalarında inflamasyon markerları olan TNF- α , IL-6 ve CRP değerlerinde azalma gözlenmiştir (20,21,31). Halberg ve ark'nın (52) insanlar üzerinde yaptıkları 4 saatlik zaman kısıtlı beslenme çalışmasında sağlıklı erkeklerde IL-6 ve TNF- α değerlerinde değişiklik gözlenmemişlerdir. Bu değerlerin azalması için vücut ağırlığında en az %5 azalma olması gerektiği belirtilmektedir. Çalışmada vücut ağırlık kaybı gözlenmemesine bağlı olarak inflamasyon markerlarında da değişiklik olmadığı ifade edilmiştir. Adiponektinin antiinflamatuvar etkisi olduğu belirtilmektedir. Direnç egzersizi yapan 34 erkekte yapılan bir çalışmada müdahale grubu 16/8 zaman kısıtlı beslenme ile üç öğün tüketmiştir. Sekiz haftanın sonunda adiponektin seviyelerinde artış gözlenmiştir. Bunun yanı sıra TNF- α ve IL-1 β değerlerinde de müdahale grubunda kontrol grubuna göre azalma tespit edilmiştir (56). Diyetle bağlı gelişen obezitede adipoz dokuda yağ birikimi yüksek inflamasyon ile ilişkilidir. Zaman kısıtlı beslenme ile yüksek yağlı/yüksek fruktoz/sükroz gruplarının hepsinde TNF- α ve IL-1 β inflamatuvar markerlarının mRNA'larında azalma gözlenmiştir (18).

Prediyabetli erkeklerde yapılan bir çalışmada gündüz besin alımı kısıtlandığında insülin duyarlılığında, beta hücre yanıtında, kan basıncında, inflamasyonda, oksidatif strese iyileşme gözlenmiştir (28).

Akut karaciğer bozulmalarında oksidatif stres ve inflamasyon reaksiyonlarının artışı arasında ilişki gözlenmiştir. Açlığın keton vücut seviyesini düzenleyerek karaciğeri bu iki faktörden koruduğu belirlenmiştir (57). Zaman kısıtlı beslenmenin açlık yaklaşımları içinde en tolere edilebilir ve rahat uygulanabilir olması nedeniyle karaciğer rahatsızlığında etkisi araştırılmıştır. Günlük 8-10 saatlik açlığın 12 hafta sonunda inflamatuvar markerlar olan TNF-

alfa, IL-1B ve IL-6 değerlerinde düşme gözlenmiştir. Açlık ile oluşan β -hidroksi bütiratın inflamasyon markerlarını bloke ederek karaciğer harabiyetini önlediği belirtilmiştir (24). Sağlıklı 34 genç direnç egzersizi yapan erkeklerde yapılan bir çalışmada da TNF- α ve IL-1B inflamasyon markerlarının zaman kısıtlı beslenen grupta azaldığı gözlenmiştir (56).

Zaman Kısıtlı Beslenmenin Enerji Metabolizması ve İştah Üzerine Etkisi

Leptin-ghrelin gibi iştah mekanizmasında etkin hormonlardaki bozukluktan dolayı artan kalori alımının düzenlenmesinde öğün zamanının etkili olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte öğün zamanının enerji harcamasını da etkilediği düşünülmektedir (58). Erken zaman kısıtlı beslenme ile tipik Amerikan öğün zamanının karşılaştırıldığı bir çalışmada; zaman kısıtlı beslenme, gün içerisinde besin tüketimini sirkadiyen ritimle bağlantılı olarak erken saatlere çekerek uygulanmıştır (27). Sağlıklı, 20-45 yaş arası ve düzenli yatış saatleri 21.30-24.00 arasında olan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu 8:00-20.00 saatleri arasında, zaman kısıtlı beslenme grubu ise 8:00-14:00 saatleri arasında beslenmiştir. Dört günlük çalışmanın sonunda 24 saatlik enerji harcamaları, açlık leptin, aktif ghrelin, PYY ve GLP-1 seviyeleri değerlendirilmiştir. Zaman kısıtlı beslenen bireylerde enerji harcamasının kontrol grubuna göre arttığı gözlenmiştir. Sabah aktif ghrelin, leptin ve GLP-1 seviyeleri düşük iken PYY seviyesinin değişmediği belirlenmiştir (27). Diğer bir çalışmada da 16/8 zaman kısıtlı beslenmenin 8 haftalık sonucu olarak IGF-1 ve leptin seviyelerinde azalma gözlenmiştir (56). Zaman kısıtlı yüksek yağlı beslenenlerde doyumluk hissinin daha yüksek olduğu ve zaman kısıtlı düşük yağlı beslenenlere göre ghrelin seviyelerinin %25 daha düşük olduğu belirlenmiştir (21).

Enerji harcamasının yağ yüzdesinden çok vücut ağırlığı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (59). Bir çalışmada adolesan farelerde enerji harcaması ve dinlenme enerjisine zaman kısıtlı beslenmenin etkisi olmadığı gözlenmiştir. Gruplar arası farklılık olmamasının nedenini enerji harcaması ve vücut ağırlığı arasındaki korelasyondan kaynaklandığı düşünülmüştür. Bunun yanı sıra zaman kısıtlı beslenmenin yetişkin farelerde enerji harcamasını azalttığı tespit edilmiştir. Sebebinin yetişkinlerde yağ oksidasyonunda

artış ve kaslarında düşük oksidatif kapasiteden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (42).

SONUÇ

Bugüne kadar ulaşılan literatür bilgisinde obezitenin beslenme tedavisi üzerine besin miktarı ve besin çeşitliliğinin önemi vurgulanırken; standart beslenme tedavisinden farklı olarak zaman kısıtlı beslenmede öğün zamanı ön plana çekilmiştir. Zaman kısıtlı beslenmeyle, bireysel beslenme planı düzenlenirken kişinin günlük alması gereken enerji, besin ögesi miktarı ve çeşitliliğinin saptanmasının yanı sıra öğünü tüketileceği zaman aralığının belirlenmesini de önemli kılmaktadır. Besin miktarı ve çeşitliliğinde sınırlandırma olmaması nedeniyle uygulanabilirliği ve tolere edilebilirliği en fazla olan öğün zamanı kısıtlı beslenme modeli olduğu belirtilmektedir.

Çalışmaların çoğunda zaman kısıtlı beslenmenin, metabolik göstergeler üzerine olumlu etkileri olduğuna veya sağlığı olumsuz yönde etkilemediğine yönelik veriler yer almaktadır. Birçok çalışmada zaman kısıtlı beslenmenin metabolizma üzerine olumlu etkisinin temelinde vücut ağırlık kaybının yer aldığı gözlenmektedir. Ancak bu ağırlık kaybının, yağ ve/veya yağsız doku oranlarına yönelik olduğuna dair yeterince veri sunulmamaktadır. Genel olarak vücut yağsız doku kaybının olmadığı, bazı çalışmalarda kas artışının gözlemlendiği belirtilmektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda da vücut ağırlık kaybı gözlenmesiz kan şekeri düzeyi, insülin değeri, kolesterol seviyesi gibi metabolik parametrelerde de iyileşmeler olduğu bildirilmiştir. Zaman kısıtlı beslenmenin, açlık süresinin uzamasıyla ortaya çıkan keton cisimleri gibi yan ürünlerin katkısıyla da inflamasyon sürecine ve oksidatif stres düzeyine olumlu etkileri olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur. Obez bireylerde görülen leptin-ghrelin gibi iştah mekanizması ile ilişkili hormonlardaki bozuklukların düzeltilmesinde öğün zamanının önemi vurgulanmaktadır. Bu hormonların işlevlerinin düzeltilmesinde zaman kısıtlı beslenmenin en uygun öğün zamanı uyarlaması olabileceği görülmektedir. Sonuç olarak, zaman kısıtlı beslenmenin sağlık üzerindeki etkilerine yönelik daha uzun süreli ve geniş popülasyonda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ruddick-Collins LC, Johnston JD, Morgan PJ, Johnstone AM. The Big Breakfast Study: Chrono-nutrition influence on energy expenditure and bodyweight. *Nutrition bulletin*. 2018;43(2):174-183.
2. Yüksel A. Sirkadiyen Ritim İle Yeme Zamanı İlişkisi. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi* 2019;1(1):38-43.
3. Bandin C, Scheer FAJL, Luque AJ, Avila-Gandia, V., Zamora, S., Madrid, J. A., ... & Garaulet, M. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *International Journal of Obesity*. 2015;39(5): 828-833.
4. Varady Krista A. Meal frequency and timing: impact on metabolic disease risk. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity* 2016; 23(5): 379-383.
5. Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*. 2001;291(5503):490-493.
6. Patton DF, Mistlberger RE. Circadian adaptations to meal timing: neuroendocrine mechanisms. *Frontiers in neuroscience* 2013;7:185.
7. Manoogian EN, Panda S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing Research Reviews* 2017;39:59-67.
8. Oda, H. "Chrononutrition." *Journal of nutritional science and vitaminology* 61.Supplement 2015: S92-S94.
9. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occupational Medicine*. 2003;53(2): 103-108.
10. Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, Mori M. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *American Journal of Epidemiology* 2006;164(6): 549-555.
11. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee YC, Ordovás JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *International Journal of Obesity*. 2013;37(4): 604-611.
12. Beccuti G, Monagheddu C, Evangelista A, Ciccone G, Broglio F, Soldati L, Bo S. Timing of food intake: Sounding the alarm

- about metabolic impairments? A systematic review. *Pharmacological Research* 2017; 125: 132-141.
13. Grant CL, Coates AM, Dorrian J, Kennaway DJ, Wittert, GA, Heilbronn, L K, Banks S. Timing of food intake during simulated night shift impacts glucose metabolism: A controlled study. *Chronobiology International* 2017; 34(8):-1003-1013.
 14. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, Chiuve SE, Johnson HM, Kris-Etherton P, Varady K. Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(9): e96-e121.
 15. Kessler K, Pivovarova-Ramich O. Meal Timing, Aging, and Metabolic Health. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; 20(8): 1911.
 16. Garaulet M, Gómez-Abellán P. Timing of food intake and obesity: a novel association. *Physiology & Behavior*. 2014;134: 44-50.
 17. Marianna P, Iolanda C, Andrea E, Valentina P, Ilaria G, Giovannino C, Simona B. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*.2019: 1-17.
 18. Chaix, A, Zarrinpar, A, Miu, P, Panda, S. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell metabolism*.2014;20(6):991-1005.
 19. Gill, S, Le, H.D, Melkani, G.C, Panda, S. Time-restricted feeding attenuates age-related cardiac decline in *Drosophila*. *Science*. 2015;347:1265–1269.
 20. Hatori, M, Vollmers, C, Zarrinpar, A, DiTacchio, L, Bushong, E. A, Gill, S, Ellisman, M. H. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell metabolism*.2012;15(6): 848-860.
 21. Sherman H, Genzer, Y, Cohen, R, Chapnik, N, Madar, Z, Froy, O. Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *The FASEB Journal*.2012; 26(8): 3493-3502.
 22. Zarrinpar, A, Chaix, A, Yooseph, S, Panda, S. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab*. 2014;20:1006–1017.
 23. Gill S, Panda S. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. *Cell Metabolism* 2015; 22(5):789-798.
 24. Ren J, Hu D, Mao Y, Yang H, Liao W, Xu W, Zhong S. Alteration in gut microbiota caused by time-restricted feeding alleviate hepatic ischaemia reperfusion injury in mice. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2019; 23(3): 1714-1722.
 25. Şahin Bayram S, Göz B, Aktaş N. Ağırılık Yönetiminde Yeni Bir Diyet Eğilimi: Aralıklı Oruç. In *International Conference on Food, Nutrition and Dietetics, Gastronomy Research* (pp. 576–583). Antalya, Türkiye 2018.
 26. Caramoci A, Mitoiu B, Pop M, Mazilu V, Vasilescu M, Ionescu AM, Eugenia R. Is intermittent fasting a scientifically-based dietary method? *Medicina Sportiva: Journal of Romanian Sports Medicine Society* 2016; 12(2):2747.
 27. Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E, Hsia, DS, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Reduces Appetite and Increases Fat Oxidation But Does Not Affect Energy Expenditure in Humans. *Obesity* 2019;27(8):1244-1254.
 28. 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 Metabolism* 2018; 27(6) :1212-1221.
 29. Stote KS, Baer J, Spears K, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, Longo DL. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*.-2007;85-(4):981-988.
 30. LeCheminant JD, Christenson E, Bailey BW, Tucker LA. Restricting night-time eating reduces daily energy intake in healthy young men: a short-term cross-over study. *British Journal of Nutrition* 2013;-110(11):2108-2113.
 31. Sherman H, Frumin I, Gutman R, Chapnik N, Lorentz A, Meylan J, Froy O. Long-term restricted feeding alters circadian expression and reduces the level of

- inflammatory and disease markers. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2011;15(12):2745-2759.
32. Belkacemi, L, Selselet-Attou, G, Louchami, K, Sener, A, Malaisse, W. J. Intermittent fasting modulation of the diabetic syndrome in sand rats. II. In vivo investigations. *International journal of molecular medicine*. 2010;26(5):759-765.
 33. Farooq, N, Priyamvada, S, Arivarasu, N. A, Salim, S, Khan, F, Yusufi, A. N. K. Influence of Ramadan-type fasting on enzymes of carbohydrate metabolism and brush border membrane in small intestine and liver of rat used as a model. *British journal of Nutrition*.2006; 96(6):1087-1094.
 34. Salim, S, Farooq, N, Priyamvada, S, Asghar, M, Khundmiri, S. J, Khan, S, Yusufi, A. N. K. Influence of Ramadan-type fasting on carbohydrate metabolism, brush border membrane enzymes and phosphate transport in rat kidney used as a model. *British journal of nutrition*.2007;98(5):984-990.
 35. Salgado-Delgado, R, Angeles-Castellanos, M, Saderi, N, Buijs, R. M, Escobar, C. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *Endocrinology*.2010;151(3):1019-1029.
 36. Bray MS, Tsai JY, Villegas-Montoya C, et al. Time-of-day-dependent dietary fat consumption influences multiple cardiometabolic syndrome parameters in mice. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:1589–1598.
 37. Tsai JY, Villegas-Montoya C, Boland BB, et al. Influence of dark phase restricted high fat feeding on myocardial adaptation in mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;55:147–155.
 38. Chaix A, Lin T, Le HD, Chang MW, Panda S. Time-restricted feeding prevents obesity and metabolic syndrome in mice lacking a circadian clock. *Cell metabolism* 2019;29(2):303-319.
 39. Temizhan A, Tandogan I, Donderici O, et al. The effects of Ramadan fasting on blood lipid levels. *Am J Med*. 2000;109:341–342.
 40. Ravanshad S, Setoudehmaram D, Setoudeh ME, et al. Effect of fasting on serum glucose, lipids and keton bodies concentration during Ramadan in Arsenjan-Iran. *Iran Red Crescent Med J*. 1999;2:23–26.
 41. 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.
 42. Olsen, M. K, Choi, M. H, Kulseng, B, Zhao, C. M, Chen, D. Time-restricted feeding on weekdays restricts weight gain: A study using rat models of high-fat diet-induced obesity. *Physiology & behavior*.2017;173:298-304.
 43. Gabel, K, Hoddy, K. K, Haggerty, N, Song, J, Kroeger, C. M, Trepanowski, J. F, Varady, K. A. 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):345-353.
 44. Yasumoto, Y, Hashimoto, C, Nakao, R, Yamazaki, H, Hiroyama, H, Nemoto, T, Yoshida-Noro, C. Short-term feeding at the wrong time is sufficient to desynchronize peripheral clocks and induce obesity with hyperphagia, physical inactivity and metabolic disorders in mice. *Metabolism*.2016;65(5):714-727.
 45. Nematy M, Alinezhad-Namaghi M, Rashed MM, et al. Effects of Ramadan fasting on cardiovascular risk factors: a prospective observational study. *Nutr J*.2012;11:69.
 46. Adlouni A, Ghalim N, Benslimane A, et al. Fasting during Ramadan induces a marked increase in high-density lipoprotein cholesterol and decrease in low-density lipoprotein cholesterol. *Ann Nutr Metab*. 1997;41:242–249.
 47. Zare A, Hajhashemi M, Hassan ZM, et al. Effect of Ramadan fasting on serum heat shock protein 70 and serum lipid profile. *Singapore Med J*. 2011;52:491–495.
 48. Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metabolism* 2012;15(5):-635-645.
 49. Lindgre O, Mari A, Deacon CF, Carr R.D, Winzell MS, Vikman J, Ahren B. Differential islet and incretin hormone responses in morning versus afternoon after standardized meal in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009;94,-: 2887–2892.
 50. Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, Levine JA, Bharuch AE, Rizza RA, Basu R, Carter RE, Cobelli C, Kudva YC et al. Diurnal

- pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes*. 2012; 61: 2691–2700.
51. Kessler K, Hornemann S, Petzke K.J, Kemper M, Kramer A, Pfeiffer AF, Pivovarova O, Rudovich N. The effect of diurnal distribution of carbohydrates and fat on glycaemic control in humans: A randomized controlled trial. *Sci. Rep.* 2017;7: 44170.
 52. Halberg N, Henriksen M, Soderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P, Dela F. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *Journal of Applied Physiology* 2005;99(6):2128-2136.
 53. Soeters MR, Lammers NM, Dubbelhuis PF, Ackermans M, Jonkers-Schuitema CF, Fliers E, Serlie MJ. Intermittent fasting does not affect whole-body glucose, lipid, or protein metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2009;90(5):1244-1251.
 54. Leproult R, Van Cauter E. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. In *Pediatric Neuroendocrinology* 2010;17:11-21.
 55. Tinsley GM, Forsse JS, Butler NK, Paoli A, Bane, AA, La Bounty PM, Grandjean PW. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *European Journal of Sport Science*. 2017;17(2):200-207.
 56. Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, Paoli A. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *Journal of Translational Medicine* 2016;14(1):290.
 57. Pawlak M, Baugé E, Lalloyer F, Lefebvre P, Staels B. Ketone body therapy protects from lipotoxicity and acute liver failure upon Ppar α deficiency. *Molecular Endocrinology*. 2015;29(8):1134-1143.
 58. Paoli A, Tinsley G, Bianco A, Moro T. The influence of meal frequency and timing on health in humans: The role of fasting. *Nutrients* 2019;11(4):719.
 59. Furnes MW, Zhao CM, Chen D. Development of obesity is associated with increased calories per meal rather than per day. A study of high-fat diet-induced obesity in young rats. *Obesity Surgery*. 2009;19(10):1430-1438.