

## Tip 2 Diyabet Yönetiminde Potansiyel Beslenme Yaklaşımı: Aralıklı Açlık

Potential Nutritional Approach in the Management of Type 2 Diabetes: Intermittent Fasting

Rabia SEVİNDİK<sup>1</sup>, Kübra UÇAR BAŞ<sup>2</sup>, Mercan Merve TENGİLİMOĞLU METİN<sup>3</sup>

### ÖZ

Dünya çapında görülme sıklığı hızla artan tip 2 diyabetin (Tip 2 DM) oluşumu ve gelişiminde obezite önemli rol oynamaktadır. Tip 2 diyabetin önlenmesi ve tedavisinde vücut ağırlığı kontrolünün önemli olması, farklı beslenme yaklaşımlarına olan ilgiyi artırmıştır. Bu beslenme yaklaşımlarından biri de değişen sürelerde açlık ve yeme periyotlarını içeren aralıklı açlık yöntemleridir. Yaygın olarak uygulanan aralıklı açlık protokolleri, zaman kısıtlı beslenme, alternatif gün açlığı ve modifiye açlıktır. Aralıklı açlık, özellikle glukoz ve lipit metabolizması üzerine etki ederek beta hücre fonksiyonunda iyileşme ve yağ oranında azalma sağlayabilmektedir. Bu etkileri sayesinde, aralıklı açlığın glukoz toleransında iyileşme ve insülin duyarlılığında artış sağladığı ileri sürülmektedir. Çalışmalar farklı protokollerde uygulanan aralıklı açlık yöntemlerinin Tip 2 DM riski olan, pre-diyabet veya Tip 2 DM tanısı alan bireylerde metabolik parametreler üzerinde olumlu etkilere sahip olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, aralıklı açlığın tıbbi beslenme tedavisinden farklı olmadığı dikkate alınmalıdır. Bu derlemenin amacı, aralıklı açlık uygulamasının glukoz ve lipit metabolizması üzerine etkilerini değerlendirmek ve Tip 2 DM yönetimindeki etkinliğini güncel literatüre dayanarak incelemektir.

**Anahtar Kelimeler:** Aralıklı açlık, Enerji kısıtlaması, Kan glukozu, Tip 2 diyabet, Vücut ağırlığı

### ABSTRACT

Obesity plays an essential role in the formation and development of type 2 diabetes (Type 2 DM), the prevalence of which is rapidly increasing worldwide. The importance of body weight control as a component of both prevention and treatment of Type 2 DM has increased the interest in different nutritional approaches. One of these nutritional approaches is intermittent fasting methods, which includes periods of fasting and eating at varying times. Commonly practiced intermittent fasting protocols are time-restricted feeding, alternate-day fasting, and modified fasting. Intermittent fasting can provide improvement in beta cell function and decrease in fat ratio, especially by affecting glucose and lipid metabolism. Thanks to these effects, it is suggested that intermittent fasting provides an improvement in glucose tolerance and an increase in insulin sensitivity. Studies have shown that intermittent fasting methods applied in different protocols can have positive effects on metabolic parameters in individuals with Type 2 DM risk and diagnosed with pre-diabetes or Type 2 DM. In addition, it should be noted that intermittent fasting is not different from medical nutrition therapy. The aim of this review is to evaluate the effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism and examine its effectiveness in Type 2 DM management based on the current literature.

**Keywords:** Intermittent fasting, Energy restriction, Blood glucose, Type 2 diabetes, Body weight

<sup>1</sup> Dyt., Rabia SEVİNDİK, Beslenme ve Diyetetik, Melbourne Hareket Akademisi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, rabiasevindikk@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0935-8987

<sup>2</sup> Araş. Gör., Kübra UÇAR BAŞ, Beslenme ve Diyetetik, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, kubraucar@hacettepe.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5970-9784

<sup>3</sup> Doç. Dr., Mercan Merve TENGİLİMOĞLU METİN, Beslenme ve Diyetetik, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, tengilimoglu@hacettepe.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0363-5645

## GİRİŞ

Tip 2 diyabet (Diabetes Mellitus-DM), insülin eksikliğinde veya salınımında bozulma ile birlikte beta hücre fonksiyonu kaybı ve insülin etkisinde azalmanın olduğu metabolik bir hastalıktır.<sup>1</sup> Dünya çapında, 2019 yılında %9,3 olan DM görülme sıklığının 2045 yılında %10,9 olacağı tahmin edilmektedir.<sup>2</sup> Diyabet, şiddetli hiperglisemi, poliüri, polidipsi, yorgunluk ve performans kaybı, herhangi bir nedene bağlı olmayan ağırlık kaybı, görme bozuklukları ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi birçok komplikasyona yol açmaktadır.<sup>1</sup> Görülme sıklığının hızla artması ve kontrol edilmediğinde ölüme kadar yol açabilen ciddi komplikasyonlarının olması nedeniyle diyabet önemli bir halk sağlığı sorunudur. Diyabet tedavisinde sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin artırılması ile ilaç veya insülin tedavileri de uygulanmaktadır.<sup>3</sup> Diyabetin önlenmesi ve yönetiminde vücut ağırlığı kontrolünün oldukça önemli olması, en yaygın görülen diyabet türü olan Tip 2 DM yönetiminde farklı beslenme yaklaşımlarına olan ilgiyi arttırmıştır.<sup>4</sup> Bu yaklaşımlar arasında enerji alımının aralıklı olarak azaltılmasını içeren aralıklı açlık uygulamaları da bulunmaktadır.

Aralıklı açlık, bireysel olarak yeme ve açlık periyotlarını içeren bir beslenme şeklidir. Açlık ve yeme sürelerinde değişiklikleri içeren geniş bir terimdir.<sup>5</sup> Genellikle vücut ağırlığı kaybı sağlamak için enerji kısıtlaması uygulanmaktadır. Tekrarlı enerji kısıtlaması sayesinde faydalı metabolik

etkilere sahip olduğu düşünülen alternatif bir yöntem olan aralıklı açlık, günümüzde uygulanan yeni bir beslenme yaklaşımıdır.<sup>6</sup>

Tip 2 DM'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalar farklı protokollerde uygulanan aralıklı açlık yöntemlerinin glisemik kontrolde iyileşme sağladığını göstermektedir.<sup>7-9</sup> Ayrıca aralıklı açlık yönteminin Tip 2 DM riski olan bireylerde de glukoz toleransında iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>10</sup> Tip 2 DM için önemli bir risk faktörü olan insülin direnci, obezite varlığı ve gelişiminden doğrudan etkilenmektedir.<sup>11</sup> Obez bireylerde uygulanan farklı aralıklı açlık yöntemlerinin vücut ağırlığı ve bel çevresinde azalma ile glukoz ve lipit profilinde iyileşme sağladığı bulunmuştur.<sup>12, 13</sup> Tip 2 DM tanısı alan obez bireyler üzerinde yapılan çalışmalar ile aralıklı açlık uygulamasının vücut ağırlığı, bel çevresi ve beden kütle indeksi (BKİ) değerinde azalma sağladığı ve glisemik profilde iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>14, 15</sup> Ek olarak, pre-diyabet tanısı almış obez bireylerde uygulanan erken zaman kısıtlı beslenme yönteminin insülin duyarlılığında artma ve beta hücre fonksiyonunda iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>16</sup> Bu bilgiler ışığında yeni bir beslenme yaklaşımı olan aralıklı açlığa olan ilgi artmaktadır. Bu nedenle, bu derlemenin amacı, aralıklı açlığın glukoz ve lipit metabolizması üzerine etkilerini değerlendirerek Tip 2 DM yönetimindeki etkinliğini güncel literatüre dayanarak incelemektir.

## ARALIKLI AÇLIK VE TÜRLERİ

Aralıklı açlık terimi, “aralıklı olarak azaltılmış enerji alımı” olarak tanımlanmaktadır. Bu süre günde birkaç saatten 24 saate kadar değişebilmektedir.<sup>17</sup> Uygulama protokolleri farklı olan birçok aralıklı açlık modeli bulunmaktadır.<sup>18</sup> Yaygın olarak uygulanan aralıklı açlık protokolleri, zaman kısıtlı beslenme, alternatif gün açlığı ve modifiye açlıktır.<sup>5</sup> Farklı düzeylerde enerjinin kısıtlandığı ve besin tüketiminin

belirli bir zamanda gerçekleştiği dini oruçlar da zaman kısıtlı beslenmenin bir türü olarak sayılabilmektedir.<sup>19</sup>

Zaman kısıtlı beslenme, günün belirli saatlerinde açlık durumunun diğer saatlerde ise besin alımının sağlandığı bir aralıklı açlık modelidir.<sup>5</sup> Açlık süresi uygulanan protokole göre değişmekle beraber 20 saate kadar uzatılabilmektedir. En sık kullanılan zaman

kısıtlı beslenme modelleri 16:8, 18:6 ve 20:4 yöntemleridir.<sup>20,21</sup>

Alternatif gün açlığı, açlığın uygulandığı günlerde alınması gereken enerjinin %0-25'inin tüketimine izin veren, diğer günlerde ise ad libitum (bireyin enerji kısıtlaması olmaksızın istediğini tüketmesi) beslenmenin uygulandığı bir yöntemdir.<sup>21</sup> Açlık ve ad libitum beslenme günleri değişiklik göstermekle birlikte periyotlar arasındaki süre 20-40 saat arasında değişmektedir.<sup>5</sup>

Modifiye açlık, bazı günler enerji alımını kısıtlayan diğer günler ise ad libitum beslenmeyi içeren bir beslenme programıdır. Modifiye açlık periyotlarında günlük enerji ihtiyacının %20-25'i kadar enerji alımı sağlanır.<sup>7</sup> En sık kullanılan çeşidi 5 gün ad

libitum yeme, 2 gün enerji kısıtlamasını içeren 5:2 yöntemidir. Açlık sıklığı ve süresinin değişiklik gösterdiği farklı çeşitleri de bulunmaktadır.<sup>21</sup>

Zaman kısıtlı beslenmenin bir türü olarak da kabul edilebilen dini oruçlar, farklı düzeylerde enerji alımının kısıtlanması esasına dayanır. İslam dininde, ramazan ayı boyunca şafak (sahur) ve gün batımı (iftar) arasında besin alımı tamamen kısıtlanırken iftar ile sahur arasında besin alımı serbesttir.<sup>22</sup> Coğrafi konuma bağlı olarak açlık süresi 10-20 saat arasında değişebilmektedir.<sup>23</sup> İslami oruç, enerji kısıtlamasını gerektirmez, fakat besin alımının azalmasına bağlı olarak vücut ağırlığında düşüş gözlemlenmektedir.<sup>22</sup>

## ARALIKLI AÇLIĞIN METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ

Aralıklı açlık, 5-adenozin monofosfat (AMP) düzeyinde artış ve hücre ATP düzeyinde azalış ile anabolik reaksiyonları inhibe edip katabolizmayı artıran, hasarlı proteinleri yok eden, otofajiyi uyaran ve mitokondriyal fonksiyonu iyileştiren, AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPK) aktifleştirir. Metabolik yolların AMPK aracılığıyla regülasyonu sonucunda hücrenin enerji gereksinimi düzenlenmektedir.<sup>20</sup> Ayrıca aralıklı açlık, dolaşımdaki aminoasit ve glukoz düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi inhibisyonu sonucu protein sentezinde azalışa, mitokondriyal biyogenezde ve otofajide artışa neden olmaktadır.<sup>25</sup> Ek olarak aralıklı açlığa bağlı azalmış karbonhidrat alımı, karaciğerde glikojen depolarının tükenmesine ve yağ asitlerinin yağ dokusundan mobilizasyonuna sebep olmaktadır. Hepatik  $\beta$ -oksidasyonun uyarılması sonucu asetil koenzim A (Asetil CoA)'ların açığa çıkması nedeniyle keton cisimcikleri ( $\beta$ -hidroksibutirat ve asetoasetat) sentezi artmaktadır. Tüm bu metabolik etkileri sayesinde aralıklı açlığın sağlığı iyileştirdiği ve sağ kalım süresini artırdığı ileri sürülmektedir.<sup>20,24</sup>

### Glukoz Metabolizması

Glukoz homeostazında açlık ve tokluğu etkileyen bazı hormonlar yer almaktadır. İnsülin, glukozun depolanması ve kullanımının yanı sıra DNA sentezinin uyarılmasında, RNA sentezinde, hücre büyümesi ve farklılaşmasında, aminoasit akışında, protein sentezinde, protein yıkımının inhibisyonunda ve en önemlisi yağ asitleri mobilizasyonunun inhibisyonunda önemli role sahiptir.<sup>20,25</sup> İnsülin, iskelet kasında protein ve glikojen sentezini artırmaktadır. Karaciğerde glukozun yeniden yapımını azaltarak yağ asidi ve glikojen sentezini artırmaktadır. Adipoz dokuda ise yağ asitleri mobilizasyonunu azaltıp yağ asidi sentezini artırmaktadır.<sup>24</sup>

Obeziteye bağlı olarak kanda serbest yağ asidi düzeyinin artması iskelet kası hücreleri, adipositler, pankreas beta hücreleri ve hepatositler gibi enerji homeostazından sorumlu hücrelerde oksidatif strese neden olmaktadır. Bu durum, insülin reseptörlerinden sinyal iletiminin bozulmasına ve insülin direncine yol açmaktadır.<sup>20</sup> Böylece, adipositlerde ve iskelet kas hücrelerinde insüline bağımlı GLUT4 taşıyıcıları tarafından glukoz alımı azalmakta ve hiperglisemi oluşmaktadır. Ayrıca yağ asidi metabolizmasının bazı

ürünleri, insülin sinyal yolağını doğrudan inhibe edebilmektedir.<sup>25</sup>

İnsülin direnci, visseral adipoz dokuda artan hepatik glikojenoliz ve lipoliz ile ilişkilidir. Adipositlerin plazma yağ asitlerini depolama kapasitesi sınırlı olduğu için fazla yağ asitleri, iskelet kaslarında birikerek insülin direncine neden olmaktadır. Diyabetin ilerlemesiyle birlikte, serbest yağ asitlerinin lipotoksitesisi ve artan oksidatif stres, pankreasın beta hücrelerinin insülin salgılama işlevini etkilemekte ve apoptozunu teşvik ederek hiperinsülinemiye yol açmaktadır.<sup>24,25</sup>

Enerji homeostazından sorumlu olan AMPK metabolik yolağının insülin duyarlılığı üzerinde de rolü vardır. Aralıklı açlık yoluyla enerji alımının azalması, insülin üretiminin uzun süreli azalmasına ve AMPK düzeylerinin artmasına yol açmaktadır. Bu durum, insülin duyarlılığında ve glukoz homeostazında iyileşmeye katkıda bulunabilmektedir.<sup>24</sup>

Liu ve arkadaşlarının Tip 2 DM modeli fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, yüksek yağlı diyet ile birlikte uygulanan aralıklı açlık yönteminin pankreas bezinin Langerhans adacıklarındaki otofajiyi düzenlediği, insülin salgılanmasını ve beta hücre sağ kalımını artırarak glukoz toleransında iyileşme sağladığı gözlenmiştir.<sup>26</sup>

### Lipit Metabolizması

Aşırı beslenme, Tip 2 DM gelişmesinin ana tetikleyicisidir. Aşırı beslenmeyle ilişkili insülin direnci, ilk önce pankreasın beta hücrelerinden insülin salgısının arttırılmasına neden olur. Daha sonra meydana gelen beta hücre kütle ve fonksiyonundaki azalma ise glisemik kontrolde bozulmaya yol açar. Aşırı beslenme ile beta hücrelerinin özellikle

doymuş yağ asidi açısından zengin olan lipitlere aşırı maruz kalmasının beta hücre kütle ve fonksiyonunun kaybına (lipotoksitesite) ve ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.<sup>27</sup>

Aralıklı açlık uygulamasında, uzun süreli açlığa bağlı olarak vücuda karbonhidrat alınmaması durumunda vücut enerji kaynağı olarak glukozu kullanamamaktadır. Bu durum, depolanan hepatik glikojenin azalmasına ve adipoz dokudan yağ asidi mobilizasyonuna neden olmaktadır. Açlık süresinin 12 saati geçmesi durumunda, yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonu artmakta ve keton cisimcikleri oluşmaya başlamaktadır.<sup>20</sup> Kanda düzeyleri yükselen keton cisimcikleri, yüksek metabolik aktiviteye sahip hücrelerde (kas hücreleri ve nöronlar) Asetil CoA'ya metabolize olmakta ve sonra ATP üretimi için trikarboksilik asit döngüsüne girmektedir. Bu fizyolojik süreçler aracılığıyla kasların korunmasını sağlayan keton cisimcikleri açlık durumunda kas ve beyin hücreleri için alternatif enerji kaynağı olarak görev almaktadır.<sup>28</sup>

Yapılan bir meta analiz çalışmasında, aralıklı açlık uygulamasının metabolik sendromlu hastalarda total kolesterol, trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein düzeylerinde anlamlı azalma sağladığı rapor edilmiştir.<sup>29</sup> Hafif şişman veya obez Tip 2 DM tanısı alan bireylerin dahil edildiği farklı bir çalışmada ise zaman kısıtlı beslenmenin bir türü olarak kabul edilebilen oruç uygulamasının lipit profili üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda açlığa bağlı olarak bireylerin düşük yoğunluklu lipoprotein, total kolesterol ve leptin düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Ayrıca yüksek yoğunluklu lipoprotein ve  $\beta$ -hidroksibutirat düzeylerinde de anlamlı artış saptanmıştır.<sup>30</sup>

## TİP 2 DİYABET YÖNETİMİNDE ARALIKLI AÇLIK UYGULAMALARI

Tip 2 DM'de aralıklı açlık yöntemlerini değerlendiren çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir. İnsülin aracılığıyla gerçekleşen periferik glukoz alımında azalma sonucunda Tip 2 DM'de insülin direnci oluşumu görülmektedir. Ağırlık kaybı, insülin

direncinde önemli iyileşmelere neden olmaktadır.<sup>31</sup> Sağlıklı glisemik profile sahip pre-diyabet tanısı alan bireylerde aralıklı açlık yöntemi ile enerji kısıtlamasını karşılaştıran sistematik bir derlemede, aralıklı açlık yöntemi ile vücut ağırlığının %3-8

oranında azaldığı gösterilmiştir. Ağırlık kaybının ise aralıklı açlık yöntemine kıyasla enerji kısıtlamasında daha hızlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca her iki yöntemde de insülin duyarlılığında anlamlı bir iyileşme olduğu ve en fazla iyileşmenin en yüksek ağırlık kaybıyla birlikte görüldüğü bildirilmiştir.<sup>31</sup> Yoğun insülin tedavisi ve farmakoterapi alan 3 Tip 2 DM tanısı almış bireye 1 aylık süreyle haftada 3 kez 24 saatlik aralıklı açlık protokolü uygulanmış ve tüm bireylerin insülin tedavisini 5-18 gün içerisinde bıraktığı, bireylerde hipogliseminin görülmediği ve bireylerin

glikozillenmiş hemoglobinin açlık süresince düştüğü rapor edilmiştir. Ayrıca tüm bireylerde bel çevresinde azalma ve önemli düzeyde ağırlık kaybı gözlenmiştir.<sup>32</sup> Tip 2 DM tanısı alan 97 yetişkin obez birey üzerinde yapılan bir başka çalışmada, aralıklı açlık yöntemi ile sürekli enerji kısıtlamasının vücut ağırlığı ve glisemik kontrol üzerine etkileri araştırılmıştır. Aralıklı açlık grubuna haftanın 2 günü 500-600 kkal/gün enerji içeren diyet, sürekli enerji kısıtlaması grubuna ise 1200-1300 kkal/gün içeren diyet 12 ay boyunca

**Tablo 1. Tip 2 diyabette aralıklı açlık yöntemlerini değerlendiren çalışmalar**

Çalışma Türü	Örneklem	Protokol	İlaç Kullanımı	Uygulama Süresi	Sonuçlar	Kaynak
Gözlemsel	-Tip 2 DM ve obezite -10 kişi -18-65 yaş	ZKB ✓ Açlık: 18-20 saat ✓ Yeme: 4-6 saat	Metformin	2 hafta	-Vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi ve hedeflenen açlık kan glukoz düzeyinde anlamlı azalma -6 kişide iyi tolerasyon	<sup>14</sup>
Randomize Kontrollü	-Tip 2 DM -32 kişi -25-75 yaş	IFCR ✓ Açlık: 8 gün Akdeniz diyeti önerileri	Oral antidiyabetik ve/veya insülin	1 hafta	16 hafta sonunda; -Vücut ağırlığı, abdominal çevre, kan basıncında anlamlı azalma -Yaşam kalitesinde anlamlı artma -HbA1c, insülin ve HOMA indeksinde anlamlı olmayan iyileşme	<sup>8</sup>
Randomize Paralel Kontrollü	-Tip 2 DM ve obezite -63 kişi -18 yaş ve üzeri	MF ✓ Açlık: 2 gün ✓ Yeme: 5 gün CER	Oral hipoglisemik ajan ve/veya insülin	12 hafta	12 hafta sonunda; -Her iki grupta vücut ağırlığı ve HbA1c düzeyinde anlamlı azalma -CER ile kıyaslandığında MF alternatif tedavi stratejisi	<sup>15</sup>
Randomize Paralel Kontrollü	-Tip 2 DM -37 kişi -42-77 yaş	MF ✓ Açlık: 2 gün ✓ Yeme: 5 gün Grup 1: Açlık günleri ardışık Grup 2: Açlık günleri ardışık olmayan	Metformin ve/veya hipoglisemik ajan	12 hafta	12 hafta sonunda; - Her iki grupta ilaç kullanımında azalma fakat hipoglisemi oranında artma -Her iki grupta vücut ağırlığı, açlık kan glukozu, HbA1c ve yaşam kalitesinde iyileşme	<sup>7</sup>

**Tablo 1.(Devamı) Tip 2 diyabette aralıklı açlık yöntemlerini değerlendiren çalışmalar**

Çalışma Türü	Örneklem	Protokol	İlaç Kullanımı	Uygulama Süresi	Sonuçlar	Kaynak
Randomize Çapraz Kontrollü	-Tip 2 DM riski -15 kişi (erkek) -30-70 yaş	ZKB Grup 1: Erken ZKB ✓ Yeme: 08.00-17.00 Grup 2: Geç ZKB ✓ Yeme: 12.00-21.00	-	1 hafta	-Her iki grupta glukoz toleransında iyileşme -Grup 1'in ortalama açlık kan glukoz düzeyi daha düşük	<sup>10</sup>
Randomize Çapraz Kontrollü	-Pre-diyabet ve obezite -8 kişi -35-70 yaş	ZKB ✓ Açlık: 18 saat ✓ Yeme: 6 saat Grup 1: Erken ZKB ✓ Yeme: 08:00-14:00 Grup 2: Kontrol ✓ Yeme: 08:00-20:00	-	5 hafta	-Grup 1 için insülin duyarlılığında artma, beta hücre fonksiyonunda iyileşme, kan basıncı ve oksidatif strese azalma -Erken ZKB, akşamları yeme isteğini azalttığı için vücut ağırlığı kaybını kolaylaştırabilir.	<sup>16</sup>
Randomize Çapraz Kontrollü	-Tip 2 DM -54 kişi -30-70 yaş	ZKB ✓ Açlık: 14 saat ✓ Yeme: 10 saat Grup 1: 3 ana ve 3 ara öğün (zaman kısıtlamadan) Grup 2: 2 ana öğün ✓ Yeme: 06:00-10:00 ve 12:00-16:00	Oral hipoglisemik ajan	12 hafta	-Vücut ağırlığı, hepatik yağ içeriği, açlık plazma glukozu ve C-peptit düzeyinde azalma (grup 2'de daha fazla azalma) -Açlık plazma glukagon düzeyinde grup 2 için azalma, grup 1 için artma -İnsülin duyarlılığında artma (grup 2'de daha fazla artma)	<sup>9</sup>

BKİ, Beden Kütle İndeksi; CER (Continuous Energy Restriction), Sürekli Enerji Kısıtlaması; DM, Diabetes Mellitus; HbA1c, Glikozillenmiş Hemoglobin; HOMA (Homeostasis Model Assessment), Homeostatik Model Değerlendirme; IFCR (Intermittent Fasting Calorie Restriction), Aralıklı Açlık ve Kalori Kısıtlaması; MF (Modified Fasting), Modifiye Açlık; ZKB, Zaman Kısıtlı Beslenme

uygulanmış ve her iki grupta da glikozillenmiş hemoglobin seviyelerinin azaldığı ancak insülin düzeylerindeki iyileşmenin aralıklı açlık grubunda daha fazla olduğu rapor edilmiştir.<sup>33</sup>

İnsülin duyarlılığının azalması ve insülin eksikliği, Tip 2 DM oluşumunda önemli rol oynamaktadır.<sup>31</sup> Wei ve arkadaşları, 8 hafta boyunca farelere 1 hafta düşük protein ve karbonhidrat, 1 hafta ad libitum beslenmeyi içeren aralıklı açlık yöntemi uygulamış, açlık kan glukozu ve insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi (Homeostatic Model Assessment of Insulin

Resistance-HOMA-IR) düzeyinin azaldığını, insülin duyarlılığının ve beta hücre fonksiyonunun iyileştiğini bildirmiştir.<sup>34</sup> Çalışma sonuçları, aralıklı açlık uygulamasının Tip 2 DM'de glisemik kontrolün sağlanması için umut vadettiğini gösterse de uzun süreli açlık durumunda özellikle antidiyabetik ilaç kullanan bireylerde hipoglisemi riski olduğu unutulmamalıdır.<sup>17</sup>

Bununla birlikte Tip 2 DM tanısı alan bireylerde aralıklı açlık uygulamaları ile sürekli enerji kısıtlamasının karşılaştırıldığı bazı çalışmalar, aralıklı açlık

uygulamalarının glisemik kontrol ve vücut ağırlığı kaybında üstün bir yöntem olmadığını göstermiştir.<sup>35-37</sup> Modifiye açlık ile sürekli enerji kısıtlamasının Tip 2 DM tanısı alan bireylerde etkilerinin incelendiği bir çalışmada, 12 ay sonunda her iki grupta da glikozillenmiş hemoglobin düzeyinde ve ağırlık kaybında benzer azalma gözlenmiştir. Ağırlık kaybıyla birlikte açlık glikoz ve serum lipit düzeyleri gruplar arasında anlamlı bir fark olmaksızın azalmıştır.<sup>35</sup> Ayrıca, 24

ay sonunda gruplar arasındaki açlık glikoz ve lipit düzeyleri farkının çalışma başlangıcına göre azaldığı ve bu düzeylerin gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı rapor edilmiştir.<sup>36</sup> Farklı bir çalışmada ise, 12 hafta boyunca uygulanan modifiye açlık ve sürekli enerji kısıtlamasının glikozillenmiş hemoglobin düzeyinde, vücut ağırlığında, tüm vücut kompozisyon ölçümlerinde ve subjektif iştah düzeyinde benzer azalmalar sağladığı gösterilmiştir.<sup>37</sup>

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Hafif kilolu veya obez bireylerde vücut ağırlığı kaybı sağladığı ileri sürülen yeni beslenme yaklaşımı olan aralıklı açlık uygulamasının, Tip 2 DM riski olan ve/veya tanısı alan bireylerde metabolik kontrolün sağlanmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Aralıklı açlık yöntemleri, beta hücre fonksiyonunda iyileşme ve yağ oranında azalma sağlayabilmektedir. Bu etkileri sayesinde, aralıklı açlığın glukoz toleransında iyileşme ve insülin duyarlılığında artış sağladığı ileri sürülmektedir. Ancak Tip 2 DM tanısı alan ve özellikle antidiyabetik ilaç ve insülin kullanan bireylerde aralıklı açlık uygulamasının hipoglisemiye neden olabileceği dikkate alınmalıdır. Özellikle bu durumdaki bireyler için düzenli izlem önem taşımaktadır. Bununla birlikte, aralıklı açlık uygulamalarının normal tıbbi beslenme tedavisinden farklı olmadığı ve sağlıklı beslenme ilkelerini esas alan sürekli enerji kısıtlamasına göre bir üstünlüğü olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Aralıklı açlık yöntemleri Tip 2 DM riski olan, pre-diyabet veya Tip 2 DM tanısı alan bireylerde metabolik parametreler üzerinde olumlu etkilere sahip olsa da uygulanması ve sürdürülebilirliği zor bir beslenme yaklaşımı olduğu unutulmamalıdır. Tip 2 DM’de tedavi bileşeni olarak umut vadeden bu yaklaşımın, sağlık risklerini en aza indirebilmek amacıyla mutlaka sağlık profesyonelleri gözetiminde uygulanması gerekmektedir. Ayrıca aralıklı açlık uygulamasının uzun dönemdeki etkileri konusunda veriler henüz yetersizdir.

Aralıklı açlık yöntemleri, farklı protokollere göre belirli sürelerde açlık durumunu tolere edebilen bireyler için metabolik sağlığın iyileştirilmesinde potansiyel bir tedavi bileşeni olarak umut vadeden beslenme yaklaşımıdır. Ancak aralıklı açlığın Tip 2 DM için özellikle uzun dönemdeki etkilerini değerlendiren, geniş katımlı, uygulama süresinin uzun olduğu ve kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Harreiter, J. and Roden, M. (2019). “Diabetes Mellitus-Definition, Classification, Diagnosis, Screening and Prevention (Update 2019)”. Wiener Klinische Wochenschrift, 131 (Suppl 1), 6-15.
2. International Diabetes Federation. (2015). “IDF Diabetes Atlas”. Erişim adresi: <https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/7/IDF%20Diabetes%20Atlas%207th.pdf> (Erişim tarihi: 22 Eylül 2023).
3. Gilbert, D. and Waltz, J. (2010). “Mindfulness and Health Behaviors”. Mindfulness, 1 (4), 227-234.
4. Magkos, F, Hjorth, M.F. and Astrup, A. (2020). “Diet and Exercise in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus”. Nature Reviews Endocrinology, 16 (10), 545-555.

5. Tinsley, G.M. and La Bounty, P.M. (2015). “Effects of Intermittent Fasting on Body Composition and Clinical Health Markers in Humans”. Nutrition Reviews, 73 (10), 661-674.
6. Johnstone, A. (2015). “Fasting for Weight Loss: An Effective Strategy or Latest Dieting Trend?”. International Journal of Obesity, 39 (5), 727-733.
7. Corley, B.T, Carroll, R.W, Hall, R.M, Weatherall, M, Parry-Strong, A. and Krebs, J.D. (2018). “Intermittent Fasting in Type 2 Diabetes Mellitus and The Risk of Hypoglycaemia: A Randomized Controlled Trial”. Diabetic Medicine, 35 (5), 588-594.
8. Li, C, Sadraie, B, Steckhan, N, Kessler, C, Stange, R, Jeitler, M. and Michalsen, A. (2017). “Effects of A One-week Fasting Therapy in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome - A Randomized Controlled Explorative Study”. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 125 (9), 618-624.

9. Kahléova, H, Belinova, L, Malinska, H, Oliarynyk, O, Trnovska, J, Skop, V, Kazdova, L, Dezortova, M, Hajek, M, Tura, A, Hill, M. and Pelikanova, P. (2014). "Eating Two Larger Meals A Day (Breakfast And Lunch) Is More Effective Than Six Smaller Meals In A Reduced-Energy Regimen For Patients With Type 2 Diabetes: A Randomised Crossover Study". *Diabetologia*, 57 (8), 1552-1560.
10. Hutchison, A.T, Regmi, P, Manoogian, E.N.C, Fleischer, J.G, Wittert, G.A, Panda, S. and Heilbronn, H.K. (2019). "Time-Restricted Feeding Improves Glucose Tolerance in Men at Risk for Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial". *Obesity*, 27 (5), 724-732.
11. Kalaycı, Z. ve Kamarlı Altun, H. (2021). "Aralıklı Açlık Diyetlerinin Glukoz Homeostazi ve Lipit Metabolizması Üzerine Etkileri". *BANÜ Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 3 (1), 52-63.
12. Catenacci, V.A, Pan, Z, Ostendorf, D, Brannon, S, Gozansky, W.S, Mattson, M.P, Martin, B, MacLean, P.S, Melanson, E.L. and Troy Donahoo, W. (2016). "A Randomized Pilot Study Comparing Zero-Calorie Alternate-Day Fasting To Daily Caloric Restriction in Adults With Obesity". *Obesity*, 24 (9), 1874-1883.
13. Sundfør, T, Svendsen, M. and Tonstad, S. (2018). "Effect of Intermittent Versus Continuous Energy Restriction on Weight Loss, Maintenance and Cardiometabolic Risk: A Randomized 1-Year Trial". *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 28 (7), 698-706.
14. Arnason, T.G, Bowen, M.W. and Mansell, K.D. (2017). "Effects of Intermittent Fasting on Health Markers in Those With Type 2 Diabetes: A Pilot Study". *World Journal of Diabetes*, 8 (4), 154-164.
15. Carter, S, Clifton, P.M. and Keogh, J.B. (2016). "The Effects of Intermittent Compared To Continuous Energy Restriction on Glycaemic Control in Type 2 Diabetes; A Pragmatic Pilot Trial". *Diabetes Research and Clinical Practice*, 122, 106-112.
16. Sutton, E.F, Beyl, R, Early, K.S, Cefalu, W.T, Ravussin, E. and Peterson, C.M. (2018). "Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes". *Cell Metabolism*, 27 (6), 1212-1221.
17. Grajower, M.M. and Horne, B.D. (2019). "Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus". *Nutrients*, 11 (4), 873.
18. Mattson, M.P, Longo, V.D. and Harvie, M. (2017). "Impact of Intermittent Fasting on Health And Disease Processes". *Ageing Research Reviews*, 39, 46-58.
19. Mazidi, M, Rezaie, P, Chaudhri, O, Karimi, E. and Nematy, M. (2015). "The Effect of Ramadan Fasting on Cardiometabolic Risk Factors and Anthropometrics Parameters: A Systematic Review". *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 31 (5), 1250-1255.
20. Rajpal, A. and Ismail-Beigi, F. (2020). "Intermittent Fasting and 'Metabolic Switch': Effects on Metabolic Syndrome, Prediabetes and Type 2 Diabetes". *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22 (9), 1496-1510.
21. Nowosad, K. and Sujka, M. (2021). "Effect of Various Types of Intermittent Fasting (IF) on Weight Loss and Improvement of Diabetic Parameters in Human". *Current Nutrition Reports*, 10 (2), 146-154.
22. Lessan, N. and Ali, T. (2019). "Energy Metabolism and Intermittent Fasting: The Ramadan Perspective". *Nutrients*, 11 (5), 1192.
23. Rashid, F, Abdelgadir, E. and Bashier, A.A. (2020). "Systematic Review on The Safety of Ramadan Fasting in High-Risk Patients With Diabetes". *Diabetes Research and Clinical Practice*, 164, 108161.
24. Albosta, M. and Bakke, J. (2021). "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*, 7 (1), 3.
25. Zubrzycki, A, Cierpka-Kmiec, K, Kmiec, Z. and Wronska, A. (2018). "The Role of Low-Calorie Diets and Intermittent Fasting in The Treatment of Obesity and Type-2 Diabetes". *Journal of Physiology and Pharmacology*, 69 (5), 663-683.
26. Liu, H, Javaheri, A, Godar, R.J, Murphy, J, Ma, X, Rohatgi, N, Mahadevan, J, Hyrc, K, Saftig, P, Marshall, C, McDaniel, M.L, Remedi, M.S, Razani, B, Urano, F. and Diwan, A. (2017). "Intermittent Fasting Preserves Beta-Cell Mass in Obesity-Induced Diabetes Via The Autophagy-Lysosome Pathway". *Autophagy*, 13 (11), 1952-1968.
27. Imai, Y, Cousins, R.S, Liu, S, Phelps, B.M. and Promes, J.A. (2020). "Connecting pancreatic islet lipid metabolism with insulin secretion and the development of type 2 diabetes". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1461 (1), 53-72.
28. Anton, S.D, Moehl, K, Donahoo, W.T, Marosi, K, Lee, S.A, Mainous 3rd, A.G, Leeuwenburgh, C. and Mattson, M.P. (2018). "Flipping The Metabolic Switch: Understanding and Applying The Health Benefits of Fasting". *Obesity*, 26 (2), 254-268.
29. Yuan, X, Wang, J, Yang, S, Gao, M, Cao, L, Li, X, Hong, D, Tian, S. and Sun, C. (2022). "Effect of Intermittent Fasting Diet on Glucose and Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose and Lipid Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis". *International Journal of Endocrinology*, 2022, 6999907.
30. Mohamed, Y.A, Abouelmagd, M, Elbially, A, Elwassefy, M. and Kyrillos, F. (2024). "Effect of intermittent fasting on lipid biokinetics in obese and overweight patients with type 2 diabetes mellitus: prospective observational study". *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 16 (1), 4.
31. Barnosky, A.R, Hoddy, K.K, Unterman, T.G. and Varady, K.A. (2014). "Intermittent Fasting vs Daily Calorie Restriction For Type 2 Diabetes Prevention: A Review of Human Findings". *Translational Research*, 164 (4), 302-311.
32. Fumli, S, Elmasry, R, Ramos, M. and Fung, J. (2018). "Therapeutic Use of Intermittent Fasting For People With Type 2 Diabetes As an Alternative to Insulin". *BMJ Case Reports*, 2018, 1-5.
33. Carter, S, Clifton, P.M. and Keogh J.B. (2018). "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*, 1 (3), e180756-e.
34. Wei, S, Han, R, Zhao, J, Wang, S, Huang, M, Wang, Y. and Chen, Y. (2018). "Intermittent Administration of A Fasting-Mimicking Diet Intervenes in Diabetes Progression, Restores B Cells and Reconstructs Gut Microbiota in Mice". *Nutrition & Metabolism*, 15 (1), 80.
35. Carter, S, Clifton, P.M. and Keogh, J.B. (2018). "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*, 1 (3), e180756.
36. Carter, S, Clifton, P.M. and Keogh, J.B. (2019). "The effect of intermittent compared with continuous energy restriction on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: 24-month follow-up of a randomised noninferiority trial". *Diabetes Research and Clinical Practice*, 151, 11-19.
37. Carter, S, Clifton, P.M. and Keogh, J.B. (2016). "The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial". *Diabetes Research and Clinical Practice*, 122, 106-112.