



Aralıklı Açlık Diyetlerinin Ağırlık Denetimi ve Sağlık Çıktıları Üzerindeki Etkisi

Intermittent Fasting Effect on Weight Control and Health Outcomes

Şerife Akpınar¹, Gamze Akbulut²

¹İzmir, Türkiye.

²Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Diyetetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Özet

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde bireyler günlük enerji alımları için genellikle üç öğün beslenme modelini kullanmaktadır. Alınan enerjinin fazla olması ve sedanter yaşamın birlikteliği obeziteye ve beraberinde getirdiği kronik hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Obezite zemin hazırladığı komplikasyonlar ile sağlık maliyetini arttıran, yaşam kalitesini ise azaltan bir faktör olarak gösterilmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında obezitenin önlenmesinin ve tedavisinin oldukça önemli olduğu vurgulanmaktadır. Obezitenin tedavisinde diyet ve davranış tedavisi ön planda yer almaktadır. Diyet tedavisi için yeni yaklaşımlar geliştirilmiştir ve bu yaklaşımlardan biri de aralıklı açlık diyetleridir. Bu diyet şekli birbirini takip eden yeme ve açlık desenlerinden oluşan beslenme döngüsünü içermektedir. Aralıklı açlık diyetleri temel olarak dönüşümlü açlık, zaman kısıtlı beslenme ve dini orucu kapsamaktadır. Dönüşümlü açlık; besinlerin arzu edildiği zamanda, istenildiği kadar olarak tüketildiği beslenme günleri ile bireylerin enerji ihtiyaçlarının %25'ini tükettiği açlık günlerinden oluşmaktadır. Zaman kısıtlı beslenme terimi, besin alımının her gün 8 saat veya daha az bir zaman dilimi ile kısıtlandığı bir beslenme düzenini temsil etmektedir. Dini oruç ise, bir ay boyunca (29–30 gün) şafak ve gün batımı arasında yeme ve içmekten kaçınma anlamına gelmektedir. Obezite tedavisinde yeni beslenme yaklaşımı olan aralıklı açlık diyetlerinin vücut ağırlığı denetimi ve metabolizmada etkili olan biyobelirteçleri düzenlediği yapılan çalışmalarca gösterilmiştir. Ancak uygulanan aralıklı açlık diyeti modeline göre ağırlık denetimi ve sağlık çıktıları farklılık göstermektedir. Bu derlemede aralıklı açlık diyetleri ile meydana gelen fizyolojik adaptasyon değişiklikleri ile vücut ağırlığı denetimi ve sağlık çıktıları üzerindeki etkisi sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Aralıklı Açlık, Dönüşümlü Açlık, Zaman Kısıtlı Beslenme.

Giriş

Obezite, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde her geçen gün artış gösteren global bir sağlık problemi haline gelmiştir (1). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2014 yılında yayınlanan raporda 18 yaş ve üstü yetişkinlerin, %39'unun (1,9 milyon) fazla kilolu ve bunların %13'ünün (600 milyon) obez olduğu gösterilmiştir (2). Obezite; tip2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi bulaşıcı olmayan

Abstract

In developed and developing countries, individuals usually use a three-meal diet for daily energy intake. The fact that high energy intake and the coexistence of the sedanter life is the basis for the chronic diseases that it brings with obesity. Obesity is shown as a factor that increases the cost of health and decreases the quality of life with the complications. Considering all these, it is emphasized that prevention and treatment of obesity is very important. In the treatment of obesity, diet and behavior therapy are at the forefront. New approaches to diet therapy have been developed, and one of these approaches is intermittent fasting diets. This diet consists of a feeding cycle of consecutive eating and starvation patterns. Intermittent fasting diets include alternate day fasting, time-restricted feeding, and religious fasting. Alternate day fasting; the food is consumed as ad libitum and it consists of the days of hunger in which individuals consume 25% of their energy needs. Time-restricted feeding represents a diet where food intake is limited to 8 hours or less per day. Religious fasting means avoiding eating and drinking between dawn and sunset for a month (29 ve30 days). In the treatment of obesity, intermittent fasting diets, which are the new nutritional approach, have also been shown to regulate body weight as well as biomarkers which are effective in metabolism. However, according to the intermittent fasting diet model, weight control and health outcomes differ. In this review, the effects of physiological adaptation changes with intermittent fasting diets on body weight control and health outcomes are presented.

Keywords: Intermittent Fasting, Alternate Day Fasting, Time-Restricted Feeding.

kronik hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (3). Obezite olumsuz sağlık çıktılarının yanı sıra mali bir yük oluşturduğu için bu durum yönetiminde etkili yaklaşımların gerekliliğini göstermektedir.

Obezitenin tedavisinde ağırlık yönetimi yaklaşımlar; sağlıksız davranışları değiştirmek, ağırlık kaybını teşvik etmek ve ağırlık kazanımını önlemek için diyet, fiziksel aktivite ve

psikolojik unsurlar gibi çeşitli yaşam tarzı müdahalelerini içermektedir (4). Ağırlık yönetimi için yeni yaklaşımlar da geliştirilmiştir. Ancak obezitenin tedavisinde kanıta dayalı yaklaşımlar sağlamak için, bu yeni yaklaşımların potansiyel etkinliklerinin araştırılması oldukça önemlidir.

Bu yeni yaklaşımlardan biri olan aralıklı açlık diyetleri; dönüşümlü açlık, zaman kısıtlı beslenme ve dini orucu kapsamaktadır (5). Tüm organizmaların hayatta kalma ve üreme başarısı, besin elde etme yeteneklerine bağlıdır. Ancak besin yokluğu dönemlerinde de hayatta kalmalarını sağlayan davranışsal ve fizyolojik adaptasyonları gelişmiştir (6). Memeliler, türlere bağlı olarak değişen uzunluklardaki açlıkta enerji depoları olarak işlev gören karaciğer ve yağ dokusuna sahiptir. Metabolik, endokrin ve sinir sistemlerin açlık halindeyken yüksek düzeyde fiziksel ve zihinsel performans sağlayan şekillerde geliştiği belirtilmiştir (5). Ancak bu diyet yaklaşımının sağlık çıktıları üzerindeki etkisinin biyolojik süreçleri net olarak tanımlanmamıştır.

Bu derlemede aralıklı açlık diyetlerinin açlık periyotlarında gelişen fizyolojik adaptasyonların ağırlık denetimi ve diğer sağlık çıktıları üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Aralıklı Açlık

Aralıklı açlık birbirini takip eden yeme ve açlık paternlerinden oluşan beslenme döngüsünü kapsamaktadır (7). Aralıklı enerji kısıtlaması, ağırlıklı olarak çok düşük enerji sağlayan diyetlere dayanan aralıklı besin alımı dönemleri ile sağlanmaktadır. Çok düşük enerjili diyetler 800 ve daha az kkal/gün olan enerjiyi içermekte ve yetişkin obezite tedavisinde 12 haftadan daha uzun süre kullanılması önerilmemektedir (8). Aralıklı açlık diyetlerinin çıkış noktası olan 5:2 diyet şeklini içeren dönüşümlü açlık diyetleridir. Bu diyet şekli; beş gün düzenli beslenmeyi, iki gün kadınlar için <500 kkal/gün enerji alımı erkekler için <600 kkal/gün enerji alımını içermektedir (9).

Daha önce de belirtildiği gibi aralıklı açlık diyetleri; dönüşümlü açlık, zaman kısıtlı beslenme ve dini orucu içermektedir (5). Aralıklı açlık diyetleri ile ilgili yapılan çalışmalar diyet modeli ve çalışılan türe bağlı olarak kantitatif farklılıklar gösterse de tüm aralıklı açlık diyetleri; düşük veya normal aralıkta kan glukoz düzeylerinin korunması, glikojen depolarının tükenmesi ya da azalması, yağ asitlerinin mobilizasyonu ve ketonların oluşumu, dolaşımdaki leptinin azalması ve adiponektin düzeylerinin yükselmesi gibi bazı temel metabolik değişikliklere yol açmaktadır (10, 11). Açlık döneminde hem keton kullanımına metabolik kayma hem de beyin ve otonomik sinir sisteminin besin yoksunluğuna karşı adaptasyon yanıtları, aralıklı açlık diyetlerinin sağlığı destekleyici ve hastalıkları önleyici etkilerinde önemli bir rol oynamaktadır (12-14). Aralıklı açlık diyetleri sırasında toplam enerji alımı genellikle azaldığı için verilen fizyolojik cevaplara toplam enerji kısıtlamasının ne ölçüde aracılık ettiğinin bilinmesinin önemli olduğu düşünülmüştür.

Dönüşümlü Açlık

Dönüşümlü açlık, 8-12 hafta sonra vücut ağırlığını %4-8 oranında azaltabilen yenilikçi bir diyet yaklaşımıdır (15, 16). Besinlerin arzu edildiği zamanda, istenildiği kadar tüketildiği

beslenme günleri ile dönüşümlü olarak bireylerin enerji ihtiyaçlarının %25'ini tükettiği açlık günlerini içermektedir (17).

2007 yılında yapılan çalışmada dönüşümlü açlık ve %15-40'lık enerji kısıtlamasının açlık insülini ile glukoz konsantrasyonlarının azaltılması üzerindeki etkisi karşılaştırılmış, sonuçlar benzer bulunmuştur (18). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, dönüşümlü açlığın toplam plazma kolesterolü ve trigliserid (TG) konsantrasyonlarını düşürdüğü ve hücre proliferasyonu gibi kanser risk faktörleri üzerinde yararlı etkileri olduğu saptanmıştır (19, 20).

Dönüşümlü açlığın sağlığa olumlu etkisi açısından ilk kanıtı, erken dönemde bu beslenme şekli uygulanan ratların; arzu edildiği zamanda, istenildiği kadar tüketimi olan kontrol grubuna göre iki kat daha uzun süre yaşadıklarının saptanması olmuştur (21, 22). Dönüşümlü açlık diyetine orta yaşta başlandığında, arzu edildiği zamanda, istenildiği kadar tüketimi olan benzer yaş aralığındaki kontrol grubuna göre %30-40 daha uzun yaşadığı saptanmış ve bu yaşam süresinin egzersizle artırılabilceği öne sürülmüştür (23). Vücut kompozisyonu ve enerji metabolizması üzerinde çoklu etkileri tanımlanmıştır. Dönüşümlü açlık uygulanan farelerde yağ kütlelerinde özellikle visceral yağlanmada azalma gerçekleşirken yağsız vücut kütlelerinin korunduğu saptanmıştır (24). Yapılan bir çalışmada, dönüşümlü açlık uygulanan vaka grubu ile arzu edildiği zamanda, istenildiği kadar tüketimi olan kontrol grubunun ağırlıkları benzer olarak bulunmuş ancak glukoz metabolizmasında ve yağ asidi mobilizasyonunda oldukça önemli farklar saptanmıştır. Dönüşümlü açlık uygulananlarda glukoz ve insülin seviyeleri düşüken hidroksi bütirat seviyeleri yüksek bulunmuştur (25). Beyin Kaynaklı Nötrofik Faktör (BKNF) haplo yetmezliğinin bir sonucu olarak ratlarda gözlenen hiperfaji ve obezitenin neden olduğu insülin direncinin dönüşümlü açlık beslenme modeli ile geri döndürülebildiği, dönüşümlü açlığın dolaşımdaki insülin ve leptin seviyelerini azalttığı belirtilmiştir (26).

2005 ve 2012 yıllarında sağlıklı yetişkinler üzerinde yapılan küçük örneklemlerli 3 müdahale çalışmasında dönüşümlü açlığın metabolik etkileri araştırılmıştır (27-29). Bu çalışmalardan Heilbronn et al (28) ve Horne et al (29) tarafından yapılan çalışmalarda önemli bir ağırlık kaybı olduğu bildirilmiştir. Bu ağırlık kaybı etkisinin yağ oksidasyonundaki artışa (15 g/gün) bağlı olarak gözlemlendiği öne sürülmüştür. 3 hafta dönüşümlü açlık uygulanan Heilbronn et al (28) çalışmasında katılımcıların ortalama %2,5 oranında ağırlık kaybı yaşadığı saptanmıştır (p<0.001). 2 hafta uygulama yapılan Halberg et al (27) çalışmasında ise vücut ağırlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. 2005 yılında yapılan çalışmaların birinde insülin seviyelerinde (27), diğerinde glukoz seviyelerinde azalma meydana gelirken (28), 2012 yılında yapılan çalışmada hem insülin hem glukoz seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (29). 2013 yılında sağlıklı ve fazla kilolu bireyler üzerinde dönüşümlü açlığın 12 hafta uygulandığı randomize kontrollü bir çalışmada ağırlık kaybının ortalama %6 olduğu belirlenmiş ve dönüşümlü açlığın ağırlık kaybı için etkili bir strateji olduğunu gösterilmiştir (30). Çalışmalarda

gözlenen tutarsızlığın dönüşümlü açlık uygulama sürelerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Dönüşümlü açlığın vücut ağırlığı ve koroner kalp hastalığı (KKH) riskini azaltma üzerindeki etkilerini test etmek için yapılan çalışmalarda dönüşümlü açlığın; 8–12 haftalık tedavide ağırlık kaybı (vücut ağırlığında %5-6 azalma) ve viseral yağ kütlesi kaybı (bel çevresinde 5–7 cm azalma) için etkili olduğunu gösterilmektedir (15,16,31). Obezler üzerinde yapılan bu çalışmalar göz önüne alındığında dönüşümlü açlığın, yağsız kütlelerin tutulumuna yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bu olumlu vücut kompozisyon değişikliklerine ek olarak, KKH riskinde de gelişmeler kaydedilmiştir. Kısa süreli olarak uygulanan dönüşümlü açlıkta; Düşük yoğunluklu lipoprotein olan LDL (Low Density Lypoprotein) kolesterol konsantrasyonları (%20-25) ile TG konsantrasyonlarında (%15-30) azalma, LDL partikül büyüklüğünde ise artış gözlenmiştir (15, 16, 29). Heilbron et al (28) yaptığı çalışmada da dolaşımdaki yüksek yoğunluklu lipoprotein olan HDL (High Density Lypoprotein) kolesterol konsantrasyonları artarken TG konsantrasyonlarının azaldığı, bu etkinin vücut ağırlığındaki (%2,5) ve yağ kütleindeki (%4) azalmaya paralel olarak ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür. Ancak lipid seviyelerindeki değişikliklerin cinsiyete özgü olduğu saptanmıştır. HDL kolesterol konsantrasyonlarında artış sadece kadınlarda ve TG konsantrasyonlarında azalma ise sadece erkeklerde tespit edilmiştir (28). Bu cinsiyete dayalı farklılıklar için net bir açıklama yapılmamıştır. Tüm bu durumlarla birlikte adipokin düzeylerinde artış ve leptin ile rezistin düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak kan basıncında görülen azalma nedeniyle dönüşümlü açlığın obez yetişkinlerde ağırlık kaybı ve KKH riskinin azaltılmasında etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca adipokin seviyelerindeki artışın insülin duyarlılığının artmasında etken olabileceği de belirtilmiştir (28, 31).

Dönüşümlü açlık uygulamasının başlangıcından itibaren bir hafta içerisinde dinlenme kalp hızında önemli ölçüde azalma meydana geldiği ve bu azalmanın iki hafta boyunca hem açlık hem de beslenme günlerinde devam ettiği saptanmıştır. Bu beslenme şeklinin BKNF sinyalini uyararak beyin sapı kolinerjik nöronlarında aktivitenin artmasına ve bunun sonucunda istirahat kalp hızında ve kan basıncında azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Bu uyarım egzersizle benzer bir yolağa sahiptir (32). Bu nedenle egzersiz ve dönüşümlü açlık uygulaması kombinasyonlarının optimal kardiyovasküler sağlıkla ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür. Ancak normal beslenmeye geri döndüğünde kalp hızının da dönüşümlü açlık uygulaması öncesi dönemdeki seviyelerine çıktığı görülmüş olup, dönüşümlü açlık uygulamasının kardiyovasküler sağlığı yalnızca uygulandığı dönemde geliştirebildiği belirtilmiştir (32, 33).

Zaman Kısıtlı Beslenme

Zaman kısıtlı beslenme terimi, besin alımının her gün 8 saat veya daha az bir zaman dilimi ile kısıtlandığı bir beslenme düzenini içermektedir. Bu beslenme düzeni sirkadiyen saatleri etkileyerek metabolik işlevleri düzenlemektedir. Bu aralıklı açlık modelinin enerji metabolizması sirkadiyen regülasyonu

üzerindeki etkileri; periferal dokularda veya santral sirkadiyen kontrol merkezi (SKM) hücre saatindeki değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir (5).

Rothchild et al (34) tarafından yapılan ve heterojen çalışma içeriğine sahip metaanaliz çalışmasında, farelerde zaman kısıtlı beslenmenin insülin duyarlılığını arttırmasının yanı sıra; vücut ağırlığı, total kolesterol, trigliserit, glukoz, insülin, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)'daki azalmalar ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Beslenmeleri normal nokturnal yeme süreleriyle sınırlı olan fareler arzu edildiği zamanda, istenildiği kadar beslenenlerle eşdeğer bir enerji tüketmiş olmalarına rağmen obezite, hiperinsülinemi, hepatik steatoz ve enflamasyon korunumlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda zaman kısıtlı beslenmenin besin alımını veya besin kompozisyonunu değiştirmeden yüksek yağlı diyet tüketiminin neden olduğu metabolik hastalıkların olumsuz etkilerini önlediği gösterilmiştir (35).

İnsanlar üzerinde yapılan metaanalizde zaman kısıtlı beslenme için 3-4, 7-8 ve 10-12 saatlik aralıklar ile besin tüketimleri mevcut olup, 10-12 saatlik aralıklarla besin tüketenleri içeren bireylerin oluşturduğu grupta vücut ağırlığındaki azalmanın tutarlı ve anlamlı olduğu saptanmıştır. Vücut ağırlığı, total kolesterol, trigliserit, glukoz, insülin, IL-6 ve TNF- α ve insülin duyarlılığındaki değişimlerin hayvan çalışmalarıyla benzer olduğu belirtilmiştir (34).

Gece aç kalma süresinin uzun olduğu zaman kısıtlı beslenme müdahalelerinin etkileri de araştırılmıştır. 29 normal vücut ağırlığına sahip erkek birey üzerinde yapılan çapraz geçişli bir çalışmada, on bir saatlik gece açlığını içeren zaman kısıtlı beslenme müdahalesi ile günlük alışkanlıkları ve yeme düzenlerini devam ettirdikleri kontrol durumu karşılaştırıldığında müdahale durumunda ağırlık değişimi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur (ağırlık kaybı %1,3). Ancak bu çalışmada biyobelirteçler açısından değerlendirme yapılmamıştır (36). 8 hafta boyunca öğleden sonra bir öğün tüketimi ile günde üç öğün olarak tüketilen bir izokalorik diyet karşılaştırıldığı çalışmada, zaman kısıtlı beslenme grubundaki bireylerin sabahki glukoz seviyelerinin daha yüksek, gecikmiş insülin yanıtına da daha eğilimli oldukları tespit edilmiştir (37). Günlük bir öğün tüketimi, glukoz seviyelerinin yanı sıra HDL düzeylerindeki değişimle de ilişkili bulunmuştur (38).

Yapılan hayvan ve insan çalışmaları, zaman kısıtlı beslenmenin plazma lipitleri, açlık glukozu ve insülin seviyeleri, insülin duyarlılığı ve bazı enflamatuvar sitokinler dâhil olmak üzere çeşitli metabolik risk faktörleri açısından çelişkili sonuçlar barındırmaktadır. Bu metabolik değişiklikleri uyaran yolları belirlemeye yönelik yapılacak randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Dini Oruç (Ramazan Modeli)

Oruç, bir ay boyunca (29–30 gün) şafak ve gün batımı arasında yeme ve içmekten kaçınma anlamına gelmektedir. Besin alımının zamanlaması ve bileşiminde değişim gözlenir (39). Şafaktan hemen önce bir öğün ve akşam hava karardıktan sonra bir öğün alınan beslenme düzenini içermektedir.

Uyku zamanlarında ve desenlerinde şafaktan önce tüketilen öğün nedeniyle kaymalar gözlenmektedir (40). Mevsime ve ülkenin coğrafi konumuna bağlı olarak açlık süreleri 9-20 saat arasında değişebilmektedir. Herhangi bir enerji kısıtlaması barındırmayan bu beslenme modeli, besin ve sıvı alımındaki sıklığın azalmasına bağlı olarak metabolizmada değişiklikler meydana getirebilmektedir (41).

Öğle öğününün atlanması ve öğünler arasındaki uzun boşluk; iştahı, besine karşı hormonal tepkileri ve enerji ve glikoz metabolizmasını etkilemektedir. Özellikle kahvaltı yapılmamasının, egzersizle indüklenen düşük bir termojenez ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve diyabetli bireylerde besine yanıt olarak salgılanan insülin ve glukagon benzeri peptid-1'de azalma olduğu saptanmıştır (42, 43).

Sirkadiyen ritimler, tiroid fonksiyonları (44), serum kortizol düzeyleri (45), plazma leptin, adiponektin ve nöropeptid Y (46-48) seviyeleri bu beslenme düzeninin yol açtığı metabolik ve hormonal değişikliklerdendir. Ramazan modelinde tiroid fonksiyonları, nöropeptid Y düzeylerinin azaldığı, serum leptin, kortizol seviyelerinin ise arttığı belirtilmiştir. Açlığa yanıt olarak artan kortizol seviyelerinin insülin direncinde etkili olduğu gösterilmiştir (41).

2014 yılında yayımlanan Ramazan ayı boyunca bireylerin ağırlık değişiminin incelendiği bir metaanaliz çalışmasında; bu beslenme modeli ile %62 oranında istatistiksel olarak anlamlı ağırlık kaybı olduğu saptanmıştır (49). Sağlıklı genç erkekler ve kadınları içeren 30 kohort çalışmanın meta-analizinde, Ramazan modelinin vücut ağırlığına ek olarak biyobelirteçler üzerine etkisi incelenmiştir. Her iki cinsiyet grubunda da LDL kolesterol ve açlık plazma glukozu seviyelerinde azalma gözlenirken, HDL kolesterol seviyelerinin sadece kadın katılımcılarda yükseldiği, ağırlık ve trigliseritteki düşüşün ise sadece erkek bireyleri kapsadığı saptanmıştır (50). Çalışmalarda Ramazan modelinin IL-6, IL-1 β , TNF- α ve lökosit ve monosit sayıları gibi inflamasyon belirteçlerini azalttığı gösterilmiştir (51).

Ramazan modelinde gözlenen vücut ağırlığı kaybının, bu beslenme düzeninin son bulmasından kısa bir süre sonra tekrar kazanılma eğiliminde olduğu belirtilmiştir (52). Bu çalışmaların açlık periyotlarının dünya üzerinde yaşanan coğrafi konuma ve mevsime göre değişiklik göstermesi kontrolün yeterince sağlanamamasına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra sirkadiyen ritimde görülen olumsuz değişimler ve kronik hastalık durumlarında uygulanamaması, sürdürülebilirliğinin zor olması gibi durumlar bu beslenme modelinin ağırlık kaybı için önerilebilirliğini ortadan kaldırmaktadır.

Ayrıca aralıklı açlık diyetleri, sirkadiyen ritimler üzerindeki etkisine bağlı olarak mikrobiyotayı da etkilediği öne sürülmüştür. Aralıklı açlık diyetlerinde asetat ve laktat gibi fermantasyon ürünlerinin yükselmesine ve monokarboksilat transporter 1 ekspresyonunun selektif upregülasyonuna bağlı olarak, bağırsak mikrobiyota bileşimini geliştirdiği belirtilmiştir (53). Çalışmalar, obez bireylerde bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki ve metabolik fonksiyonlarındaki değişikliklerin, bağırsak geçirgenliğini

ve obezite ile ilişkili hastalıkların belirteci olan sistemik inflamasyon gelişiminde etken bakteriyel translokasyonu değiştirebildiğini göstermektedir (54).

Aralıklı açlık diyetlerinin, SIRT3 ve PGC-1 α 'nın aracılık ettiği artan mitokondrial biyogenez ve mitokondrial direnç içeren mekanizmalar ile hipokampus ve diğer beyin bölgelerindeki nöronlarda mitokondrial fizyolojiyi etkileyebileceğine dair kanıtlar da mevcuttur. PGC-1 α mitokondrial biyogenezde rol oynayan genlerin ana düzenleyicisi, SIRT3 ise oksidatif stres ve apoptozu baskılayan bir mitokondrial protein deasetilaz olarak görev yapmaktadır. Aralıklı açlık diyetlerinde nöronların metabolik adaptasyonları, kontrol grubuyla kıyaslandığında, bilişsel işlevdeki iyileşmeye katkıda bulunabilmektedir (55, 56).

Sonuç

Obezite tedavisinde yeni beslenme yaklaşımı olan aralıklı açlık diyetlerinin vücut ağırlığı denetimi ile birlikte metabolizmada etkili olan biyobelirteçleri de düzenlediği yapılan çalışmalarca gösterilmiştir. Aralıklı açlık diyetlerinin bahsedilen olumlu etkilerinin yanında bazı kemirgen modellerinde yan etkileri bildirilmiştir. Örneğin; 1 ay boyunca dönüşümlü açlık uygulanan ratlarda glukoz toleransı artarken, 8 ay boyunca dönüşümlü açlık uygulanan ratlarda bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır (57). Aralıklı açlık uygulaması ile hiperkolesterolemik (düşük dansiteli lipoprotein reseptör eksikliği) farelerin glukoz metabolizmasının olumsuz etkilendiği yapılan çalışmalarca gösterilmiştir (31). Yapılan çalışmaların çoğu küçük örneklemliler ve kısa süre takiplidir (<6ay). Aralıklı açlık diyetlerinin uzun dönem etkilerini belirten çalışmalar gereklidir.

Ağırlık kaybını hedefleyen diyetler; fiziksel fonksiyonu sürdürmek, dinlenme metabolik hızındaki düşüşü azaltmak ve ağırlık kazanımını önlemek için vücut yağ kaybını maksimum düzeye çıkarmayı ve yağsız kütle kaybını minimum düzeye indirmeyi amaçlamaktadır. Aralıklı açlık diyetleri verilerinin yağsız vücut kütlelerini korunumunu göstermek için yeterli güce sahip olmadığı belirtilmiştir (58). Fazla kilolu ve obez bireyler üzerinde yapılan ağırlık kaybı çalışmalarında aralıklı açlık ve sürekli enerji kısıtlaması uygulamalarındaki yağsız kütle kaybının benzer olduğu ve yağsız kütle korunumunun besin zamanlaması ile değil diyetin protein içeriğiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (11, 14, 59).

Ayrıca bu diyetin her birey tarafından uygulanabilir olmadığı da belirtilmesi gerekir. Normal ağırlık ve normal beden kütle indeksine sahip bireylerin aralıklı açlık diyetleri sürdürülebilirliğinin de düşük olduğu saptanmıştır. Aralıklı açlık diyetinin kısıtlama günlerinde günlük rutin aktivitelerini yürütmede zorluk çektikleri belirtilmiştir (60, 61). Bunlara ek olarak aralıklı açlık diyetlerinin normal vücut ağırlığı ve normal beden kütle indeksine sahip bireylerde ağırlık kazanımını önlediğine dair çalışmalar da yetersizdir. Mevcut çalışmaların tutarsız sonuçları uzun süre takipli randomize kontrollü çalışmaların yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. Bahia L, Coutinho ES, Barufaldi LA, Abreu Gde A, Malhão TA, De Souza CP, et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health* 2012; 12: 440. Doi: 10.1186/1471-2458-12-440.
2. World Health Organization(Internet). Overweight and obesity factsheet. Updated 2018 Feb 16. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Obesity: identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults. 2014: CG189, ISBN: 978-1-4731-0854-7.
4. Haire-Joshu D, Klein S. Is primary care practice equipped to deal with obesity? *Arch Intern Med* 2011; 171(4): 313–5. Doi: 10.1001/archinternmed.2011.3.
5. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab* 2014; 19(2): 181-92. Doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.008.
6. Calixto A. Life without food and the implications for neurodegeneration. *Adv Genet* 2015; 92: 53-74. Doi: 10.1016/bs.adgen.2015.09.004.
7. Brandhorst S, Choi IY, Wei M, Cheng CW, Sedrakyan S, Navarrete G, et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and healthspan. *Cell Metab* 2015; 22(1): 86-99. Doi: 10.1016/j.cmet.2015.05.012.
8. Johnstone A. Fasting for weight loss: an effective strategy or latest dieting trend?, *Int J Obes (Lond)* 2015; 39(5): 727–33. Doi: 10.1038/ijo.2014.214.
9. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. Obesity management task force of the european association for the study of obesity. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts* 2015; 8(6): 402–24. Doi: 10.1159/000442721.
10. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med* 2007; 42(5): 665-74. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.12.005.
11. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int. J. Obes. (Lond)* 2011; 35(5): 714-27. Doi: 10.1038/ijo.2010.171.
12. Wan R, Ahmet I, Brown M, Cheng A, Kamimura N, Talan M et al. Cardioprotective effect of intermittent fasting is associated with an elevation of adiponectin levels in rats. *J. Nutr. Biochem* 2010; 21(5): 413-7. Doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.01.020.
13. Fond G, Macgregor A, Leboyer M, Michalsen A. Fasting in mood disorders: neurobiology and effectiveness. *Psychiatry Res* 2013; 209(3): 253–8. Doi: 10.1016/j.psychres.2012.12.018.
14. 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. Doi: 10.1017/S0007114513000792.
15. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet. *Metabolism*. 2013; 62(1): 137–43. Doi: 10.1016/j.metabol.2012.07.002.
16. 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* 2013; 21(7): 1370–9. Doi: 10.1002/oby.20353.
17. St Onge MP, Ard J, Baskin ML, Chiuve SE, Johnson HM, KrisEtherton P, et al. Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(9): e96-e121. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000476.
18. Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86(1): 7-13. Doi:10.1093/ajcn/86.1.7
19. Krizova E, Simek V. Effect of intermittent feeding with high-fat diet on changes of glycogen, protein and fat content in liver and skeletal muscle in the laboratory mouse. *Physiol Res* 1996; 45: 379–83.
20. Siegel I, Liu TL, Nepomuceno N, Gleicher N. Effects of short-term dietary restriction on survival of mammary ascites tumor-bearing rats. *Cancer Invest* 1988; 6: 677–80.
21. Goodrick CL, Ingram DK., Reynolds MA, Freeman JR, Cider NL. Effects of intermittent feeding upon growth and life span in rats. *Gerontology* 1982; 28(4): 233-41. Doi: 10.1159/000212538
22. Goodrick CL, Ingram DK, Reynolds MA, Freeman JR, Cider NL. Differential effects of intermittent feeding and voluntary exercise on body weight and lifespan in adult rats. *J. Gerontol*. 1983; 38(1): 36-45.
23. Singh R, Manchanda S, Kaur T, Kumar S, Lakhnpal D, Lakhman SS, et al. Middle age onset short-term intermittent fasting dietary restriction prevents brain function impairments in male Wistar rats. *Biogerontology* 2015; 16(6): 775-88. Doi: 10.1007/s10522-015-9603-y.
24. Gotthardt JD, Verpeut JL, Yeomans BL, Yang JA, Yasrebi A, Roepke TA, et al. Intermittent fasting promotes fat loss with lean mass retention, increased hypothalamic norepinephrine content, and increased neuropeptide Y gene expression in diet-induced obese male mice. *Endocrinology* 2016; 157(2): 679-91. Doi: 10.1210/en.2015-1622.
25. Anson RM, Guo Z, De Cabo R, Iyun T, Rios M, Hagepanos A, et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects

- of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(10): 6216-20.
26. Arum O, Saleh JK, Boparai RK, Kopchick JJ, Khardori RK, Bartke A. Preservation of blood glucose homeostasis in slow-senescing somatotrophism-deficient mice subjected to intermittent fasting begun at middle or old age. *Age (Dordr)* 2014; 36(3): 9651. Doi: 10.1007/s11357-014-9651-2
27. Halberg N, Henriksen M, Soderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P, et al. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol* 2005; 99(6): 2128-36. Doi: 10.1152/jappphysiol.00683.2005
28. Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(1): 69–73. Doi: 10.1093/ajcn/81.1.69
29. Horne BD, Muhlestein JB, Lappe DL, May HT, Carlquist JF, Galenko O, et al. Randomized cross-over trial of short-term water-only fasting: Metabolic and cardiovascular consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23(11): 1050-7. doi: 10.1016/j.numecd.2012.09.007.
30. Varady KA, Bhutani S, Klempel CM, Kroeger MC, Trepanowski FJ, Haus MJ, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutrition Journal* 2013; 12(1): 146. Doi: 10.1186/1475-2891-12-146.
31. 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. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(5): 1138-43. Doi: 10.3945/ajcn.2009.28380.
32. Mager DE, Wan R, Brown M, Cheng A, Wareski P, Abernethy DR, et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *FASEB J* 2006; 20(6): 631-7. Doi: 10.1096/fj.05-5263com.
33. Wan R, Camandola S, Mattson MP. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. *J Nutr* 2003; 133(6): 1921-9. Doi: 10.1093/jn/133.6.1921
34. Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P, Varady KA. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. *Nutr Rev* 2014; 72(5): 308–18. Doi: 10.1111/nure.12104.
35. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet *Cell Metab* 2012; 15(6): 848-60. Doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.019.
36. 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. *Br J Nutr* 2013; 110(11): 2108-13. doi: 10.1017/S0007114513001359.
37. Carlson O, Martin B, Stote SK, Golden E, Maudsley S, Najjar SS, et al. Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. *Metabolism* 2007; 56(12): 1729–34. Doi: 10.1016/j.metabol.2007.07.018
38. Stote KS, Baer DJ, Spears K, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(4): 981-8. Doi: 10.1093/ajcn/85.4.981
39. Frost G, Pirani S. Meal frequency and nutritional intake during Ramadan: a pilot study. *Hum Nutr Appl Nutr* 1987; 41(1): 47–50.
40. Taoudi BM, Roky R, Toufiq J, Benaji B, Hakkou F. Epidemiological study: chronotype and daytime sleepiness before and during Ramadan. *Therapie* 1999; 54(5): 567–72.
41. Mazidi M, Rezaie P, Chaudhri O, Karimi E, Nematy M. The effect of Ramadan fasting on cardiometabolic risk factors and anthropometrics parameters: a systematic review. *Pak J Med Sci* 2015; 31(5): 1250–1255. Doi: 10.12669/pjms.315.7649
42. Finch GM, Day JE, Razak, Welch DA, Rogers PJ. Appetite changes under free-living conditions during Ramadan fasting. *Appetite* 1998; 31(2): 159-70. Doi:10.1006/appe.1998.0164
43. Betts JA, Richardson JD, Chowdhury EA, Holman GD, Tsintzas K, Thompson D. The causal role of breakfast in energy balance and health: a randomized controlled trial in lean adults. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(2): 539–47. Doi: 10.3945/ajcn.114.083402.
44. Bogdan A, Bouchareb B, Touitou Y. Ramadan fasting alters endocrine and neuroendocrine circadian patterns. Meal-time as a synchronizer in humans? *Life Sci* 2001; 68(14): 1607-15. Doi:10.1016/s0024-3205(01)00966-3.
45. Bahijri S, Borai A, Ajabnoor G, Abdul Khaliq A, AlQassas I, Al-Shehri D, et al. Relative metabolic stability, but disrupted circadian cortisol secretion during the fasting month of Ramadan. *PLoS One* 2013; 8(4):e60917. Doi: 10.1371/journal.pone.0060917.
46. Bogdan A, Bouchareb B, Touitou Y. Response of circulating leptin to Ramadan daytime fasting: a circadian study. *Br J Nutr* 2005; 93(4): 515-8. Doi:10.1079/bjn20041380.
47. Bouhlel E, Denguezli M, Zaouali M, Tabka Z, Shephard RJ. Ramadan fastings effect on plasma leptin, adiponectin concentrations, and body composition in trained young men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2008; 18(6): 617-27.
48. Kassab S, Abdul-Ghaffar T, Nagalla DS, Sachdeva U, Nayar U. Interactions between leptin, neuropeptide-Y and insulin with chronic diurnal fasting during Ramadan. *Ann Saudi Med* 2004; 24(5): 345–9. Doi: 10.5144/0256-4947.2004.345.
49. Sadeghirad B, Motaghipisheh S, Kolahdooz F, Zahedi MJ, Haghdoost AA. Islamic fasting and weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* 2014; 17(2): 396-406. doi: 10.1017/S1368980012005046.
50. Kul S, Savas E, Ozturk ZA, Karadag G. Does Ramadan Fasting Alter Body Weight and Blood Lipids and Fasting

Blood Glucose in a Healthy Population? A Meta-analysis. *J Relig Health* 2013; 53(3): 929-42. Doi: 10.1007/s10943-013-9687-0.

51. Faris MA, Kacimi S, Al-Kurd RA, Fararjeh MA, Bustanji YK, Mohammad MK, et al. Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. *Nutr Res* 2012; 32(12): 947-55. Doi: 10.1016/j.nutres.2012.06.021.

52. Hajek P, Myers K, Dhanji AR, West O, McRobbie H. Weight change during and after Ramadan fasting. *J Pub Health* 2012; 34(3): 377-81. Doi: 10.1093/pubmed/fdr087.

53. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell Metab* 2017; 26(4): 672-85.e4. Doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.019

54. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspect Med* 2013; 34(1): 39-58. Doi: 10.1016/j.mam.2012.11.001.

55. Cheng A, Wan R, Yang JL, Kamimura N, Son TG, Ouyang X, et al. Involvement of PGC-1 α the formation and maintenance of neuronal dendritic spines. *Nat Commun* 2012; 3: 1250. Doi: 10.1038/ncomms2238.

56. Cheng A, Yang Y, Zhou Y, Maharana C, Lu D, Peng W, et al. Mitochondrial SIRT3 mediates adaptive responses of neurons to exercise and metabolic and excitatory challenges. *Cell Metab* 2016; 12; 23(1): 128-42. Doi: 10.1016/j.

cmet.2015.10.013.

57. Cerqueira FM, da Cunha FM, Caldeira da Silva CC, Chausse B, Romano RL, Garcia CC, et al. Long-term intermittent feeding, but not caloric restriction, leads to redox imbalance, insulin receptor nitration, and glucose intolerance. *Free Radic Biol Med* 2011; 51(7): 1454-60. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.07.006.

58. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Shen W, Redman L, Thomas D. Weight loss composition is one-fourth fat-free mass: a critical review and critique of this widely cited rule. *Obes Rev* 2014; 15(4): 310-21. Doi: 10.1111/obr.12143.

59. Soenen S, Martens EA, Hochstenbach-Waelen A, Lemmens SG, Westerterp-Plantenga MS. Normal protein intake is required for body weight loss and weight maintenance: and elevated protein intake for additional preservation of resting energy expenditure and fat free mass. *J Nutr* 2013; 143(5): 591-6. Doi: 10.3945/jn.112.167593.

60. Sun Q, Townsend MK, Okereke OI, Franco OH, Hu FB, Grodstein F. Adiposity and weight change in mid-life in relation to healthy survival after age 70 in women: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 339:b3796. Doi: 10.1136/bmj.b3796.

61. Wegman MP, Guo MH, Bennion DM, Shankar MN, Chrzanowski SM, Goldberg LA, et al. Practicality of intermittent fasting in humans and its effect on oxidative stress and genes related to aging and metabolism. *Rejuvenation. Res* 2015; 18(2): 162-72. Doi: 10.1089/rej.2014.1624.