

Sirkadiyen Ritim ile Yeme Zamanı İlişkisi**The Relationship between Circadian Rhythm and Timing of Food Intake**Aysun YÜKSEL¹**ÖZ**

Dünyadaki yaşam, hayat şartlarındaki günlük döngüsel değişikliklerle devam etmektedir. Bitkiler gündüz fotosentez yaparken, bazı hayvanlar gün aydınlığında uyurlar. Birçok canlı organizma, etkinliklerin uygun zamanlarda ifade edilmesini sağlayan sirkadiyen saatler adı verilen 24 saatlik içsel döngüler geliştirmiştir. Diurnal canlı olan insanlar da geceleri uyur, gündüzleri beslenirler. Ancak beslenme sorunlarının son yıllarda artması besin alımının sadece aydınlık-karanlık döngüsünün ötesinde olduğunu göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada, insan sirkadiyen sisteminin davranışsal faktörlerinden bağımsız olarak beslenme zamanını düzenlediğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, öğün zamanı, sirkadiyen ritim, yeme zamanı

ABSTRACT

Life in the world continues with daily cyclic changes in living conditions. During the day, while plants do photosynthesis some animals sleep. Many living organisms have developed 24-hour internal cycles, called circadian clocks, that enable events to be expressed at appropriate times. People who live diurnal sleep at night and feed during the day. However, increasing nutritional problems in recent years show that food intake is beyond the light-dark cycle. Many studies show that the human circadian system regulates feeding time independently of behavioral factors.

Keywords: Circadian rhythm, meal time, nutrition, timing of food intake

Geliş Tarihi/Recieved:09-10-2019 / **Kabul Tarihi/Accepted:**17-10-2019

Çevrimiçi Yayın Tarihi/Avaiable Online Date: 22-10-2019

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Tıbbiye Caddesi No: 38 Üsküdar ORCID: 0000-0002-6580-0207,e- mail: aysun.yuksel@sbu.edu.tr

Sorumlu yazar/Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Aysun YÜKSEL

Cite this article as: Yüksel A. The Relationship Between Circadian Rhythm and Timing of Food Intake. J Health Pro Res 2019;1(1): 38-43.

Giriş

Sirkadiyen sistem, günlük sirkadiyen ritimler ile metabolizmayı, fizyolojik reaksiyonları ve davranışları düzenler. Sirkadiyen ritimler kendilerini yaklaşık her 24 saatte tekrar eden periyodik kalıplardır (1). Bununla birlikte, günlük ritimlerden farklı olarak, sirkadiyen ritimler organizma içerisinde endojen olarak üretilir ve dış zaman işaretleri olmasa bile kendilerini devam ettirebilirler (2). “Ana saat” olarak bilinen hipotalamustaki Suprakiazmatik Nükleus Çekirdeği (SCN), vücudu ışık döngüsüne veya güneşe göre senkronize eder ve bunun için öncelikle aydınlık/karanlık döngüsünü kullanırlar. SCN’ a ek olarak, hemen hemen tüm doku ve organlarda bulunan periferik saat genleri fizyolojik fonksiyonların zamanlamasını ayarlamaktadır. Beslenme ve fiziksel aktivite dahil olmak üzere diğer dış etkenler periferik saatlerin zamanlamasını etkileyebilmektedir (1, 2). Belirlenen periferik saat genlerinin bazıları sindirim, besin alımı ve metabolizması, hormonal ve metabolik regülasyonu, iştah, yeme davranışı ve fiziksel aktivite zamanlamasını kontrol etmektedir. Sirkadiyen ritimlerden etkilenen postprandiyal tepkiler belirlenmiş ve bunlara ek olarak, gıda alımının kendisinin, karaciğer, bağırsaklar ve adipoz dokusu gibi dokularda sirkadiyen saatleri etkileyerek hem gen ekspresyonunu hem de fizyolojik fonksiyonları modüle ettiği bulunmuştur (3). Bütün bu etkiler düşünüldüğünde yeme zamanlamasının sirkadiyen ritimlere önemli bir etkisi olduğu düşünülebilir. Bu etkileşimin anlaşılması ile beslenme düzeni oluşturmada, obezite ve diyabet gibi hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde etkili olunabilir.

Sirkadiyen Ritim ve Yeme Zamanı

Sirkadiyen sistem merkezi ve karaciğer, pankreas gastrointestinal sistem, iskelet kası ve yağ dokusu dahil olmak üzere vücudun hemen hemen tüm diğer dokularında bulunan bir dizi periferik saatlerden oluşmaktadır. Merkezi saatin, yayılabilir faktörler (öncelikle kortizol ve melatonin) ve sinaptik projeksiyonlar (otonom sinir sistemi de dahil olmak üzere) aracılığıyla metabolizmayı düzenlediği düşünülmektedir (4). Periferik dokular, bu sinyalleri merkezi saatteki çevresel ve davranışsal faktörlerle (ışık, uyku, fiziksel aktivite ve beslenme dahil) ve metabolizmayı

ritmik bir şekilde düzenlemek için kendi özerk ritimleriyle bütünleştirirler (5). Her sirkadiyen ritmin zamanlaması (fazı) sürüklenme olarak bilinen bir süreçte dış faktörlerle belirlenir. Merkezi saatin ritmi esas olarak ışıktan etkilenirken, periferik dokulardaki ritimler merkezi saatten gelen girdilerin, dış faktörlerin (ışık, fiziksel aktivite, beslenme ve uyku dahil) ve metabolitlerin dahil edilmesiyle oluşur. Son zamanlarda, gıda alımının zamanlaması, çevresel saatlerin evrelerini belirleyen temel seçmenlerden ya da dış etkenlerden biri olarak ortaya çıkmıştır (6). Periferik saatler, glukoz ve lipid homeostazı, hormonal sekresyon, ksenobiyotikler, immün yanıt ve sindirim sistemi gibi lokal fizyolojik süreçleri kontrol etmektedir (7). Merkezi saatin, periferik saatleri nöronal ve humoral sinyallerle organize ettiği ve saatler arasındaki zaman uyumsuzluğunun metabolik bozukluk, kanser ve psikiyatrik bozukluklar gibi öngörülemeyen koşulların gelişmesine yol açtığına inanılmaktadır (8).

Ne zaman yemek yiyeceğine dair tartışma insanlık tarihinden beri süregelen gelmektedir. Eski Yunanlılar üç ila dört öğün tüketmiş, kahvaltı ve akşam yemeğini en önemli öğün olarak kabul etmişlerdir. Roma döneminde, kahvaltı şafakta tüketilirken, özellikle üst sınıfları arasında günün ilerleyen saatlerinde yemeye daha fazla önem verilmiştir. Buna karşılık, daha yoksul sosyal sınıflar yemeklerini, çalışma koşullarına bağlı olarak yemişlerdir. İslam dünyasında, öğün zamanlaması da genellikle karanlık ışık döngüsü tarafından belirlenmiştir. Güneş doğmadan önce bir öğün tüketmek (sahur), insan vücudunu hızlandırmak ve iyileştirmek için hazırlayan dini bir olay olarak kabul edilmiştir. Buna göre, ünlü hekim Avicenna, gün doğmadan önce alınan ve akşam saatlerinde alınan ikinci günde bir öğün yemeyi önermiştir. Endülü’s’ün eski doktorları, bireyin doğasına ve sağlık durumlarına bağlı olarak günde 6-12 saat arayla günde iki ila üç öğün tüketmenin önemine inanmıştır. Bununla birlikte, orta çağda, Avrupa’da sabah yemek günahkâr bir davranış olarak görülmüştür ve bu dönemde doktorlar sağlığa çok zararlı olduğunu düşünüldükleri için kahvaltı yapmaya karşı durmuşlardır. 16. yüzyılın sonlarına doğru, kahvaltının vazgeçilmez bir yemek olduğu kabul edilmiş ve “Kahvaltıyı kendin ye, ögle

yemeğini arkadaşınla paylaş ve akşam yemeğini düşmanına ver” ve 'Kral gibi kahvaltı, prens gibi öğle yemeği ve bir fakir gibi akşam yemeği ye' gibi atasözleri diye getirilmiştir (9).

Besin Alım Zamanlamasının Metabolik Etkileri ve Potansiyel Mekanizmaları

Sirkadiyen saatlerin ve enerji metabolizmasının karşılıklı etkileri, beslenme zamanının metabolizmayı kritik derecede etkilediğini göstermektedir. Yüksek yağlı diyetler, obeziteye neden olmakta ve metabolik hastalıklar için riski arttırmaktadır. Bununla birlikte, kalorik redüksiyon olmadan yüksek yağlı bir diyetle zaman kısıtlı beslenmenin, obezite ve metabolik hastalıkları baskıladığı yönünde çalışmalar artmaktadır. Çok eski yıllarda kalan bu beslenme tarzının olumlu etkisinin muhtemelen sirkadiyen saatlerin ince ayarlarından kaynaklandığı savunulmaktadır (1). Birçok kanıt, beslenme zamanının obezite ve metabolik durumu etkilediği fikrini desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada, 12 saatlik sirkadiyen ışık fazı veya 12 saat sirkadiyen karanlık fazı sırasında yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerin vücut ağırlıkları, besin alımı ve lokomotor aktivitesi 6 hafta boyunca ölçülmüştür. Sadece 12 saatlik ışık fazında yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerin, sadece 12 saatlik karanlık fazda aynı diyetle besleyen farelerden önemli ölçüde daha fazla kilo aldıklarını ortaya koymuştur (10). Bariatrik cerrahi geçiren 270 hastanın 6 yıllık takibinde, vücut ağırlığı kaybı gelişiminde beslenme zamanlamasının rolünü değerlendirmek için yapılan bir çalışmada; katılımcılar ana yemeğin zamanlamasına göre (saat 15:00'den önce veya sonra) erken yiyciler ve geç yiyciler olarak sınıflandırılmış ve gıda alım zamanlamasının ağırlık kontrolünde önemli olduğunu ve doğru zamanda yemek yemenin, bariatrik cerrahi sonrası bile ağırlık kaybı tedavisinde dikkate alınması gereken önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir (11). Öğünlerde 5 saatlik bir gecikmenin insan ana saatin belirteçleri ve çoklu çevresel sirkadiyen ritimleri üzerindeki etkisini araştırılan bir çalışmada, 10 sağlıklı genç erkeğe 13 günlük bir laboratuvar protokolü uygulanmıştır. Üç öğün (kahvaltı, öğle yemeği, akşam yemeği) 5 saatlik aralıklarla, 0.5 (erken) veya 5,5 (geç) saat sonra uyanmadan sonra verilmiştir. Katılımcılar erken öğünlere

alıştıktan sonra 6 gün geç öğüne geçilmiştir. Sabit rutinlerde, öğün zamanlaması subjektif açlık ve uykululuk ritimlerini, ana saat belirteçlerini (plazma melatonin ve kortizol), plazma trigliseritlerini veya tam kanda saat geni ekspresyonunu etkilememiştir. Ancak geç öğünlerin ardından, plazma glukoz ritimleri $5,69 \pm 1,29$ saat gecikmiş ve ortalama glukoz konsantrasyonu $0,27 \pm 0,05$ mM düşmüştür. Yağ dokusunda, PER2 mRNA ritimleri $0,97 \pm 0,29$ saat gecikmiştir (12). Bu nedenle zamanlanmış yemekler, insanlarda periferik sirkadiyen ritimlerin senkronize edilmesinde rol oynayabilir ve sirkadiyen ritim bozukluğu olan hastalar, vardiyalı çalışanlar ve transmeridyen gezginler için beslenme planlamada öncelikli olarak dikkate alınabilir. Yemek zamanlamasındaki değişikliklerin enerji harcaması, glukoz toleransı ve sirkadiyen ritim ile ilgili değişkenler üzerindeki etkilerini araştıran ve 32 kadın ile randomize, çapraz protokolü tamamlamış bir çalışmada; katılımcılara iki hafta boyunca standart yemekler sunulmuş (kahvaltı, öğle ve akşam yemeği) ve zaman ayarlaması yapılmıştır. Erken Yeme (EE; 13:00 öğle yemeği) ve Geç Yeme (LE; öğle yemeği 16:30). Geç yemek yeme, dinlenme enerjisinin azalması, aç karnına karbonhidrat oksidasyonunun azalması, glikoz toleransının azalması, serbest kortizol konsantrasyonlarında körleşmiş günlük profil ve yemeğin termal etkisinin azalması ile ilişkili bulunmuştur (13). Yemek zamanlaması metabolik sağlık üzerinde farklı etkilerine neden olduğu görülmüştür.

Beslenme düzeninin metabolik sağlık üzerindeki önemi düşünüldüğünde göz önünde bulundurulması gereken birkaç mekanizma vardır. Birincisi, sirkadiyen ritimlerdeki değişiklikler ana saat genleri (Bmal-1, Clock, Per1 / 2, Cry1 / 2) ile besinlerin sindirimi ve emilimi ayrıca enerji metabolizmasını etkilemektedir. İkincisi, öğün zamanlaması saat sisteminin çıktısını etkilemektedir; örneğin, kahvaltının atlanması obezite riskini artırırken, düzenli yemek, obezite riskini azaltma ile ilişkilidir. Glikoz, etanol, kafein, tiamin ve retinoik asit gibi spesifik besinlerin sirkadiyen ritimlerde faz geçişi (yani ilerletmek veya geciktirmek) olabileceğine dair bazı kanıtlar elde edilmiştir. Üçüncüsü uyku, iç vücut saatimizin önemli bir belirleyici faktörüdür ve gıda alımı yoluyla etkilere aracılık edebilir.

Azalmış uyku, artan gıda alımı, düşük beslenme kalitesi ve aşırı vücut ağırlığı ile ilişkilidir ve ayrıca CVD, diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkların daha yüksek riskleri ile ilişkilidir (14).

Kahvaltı

Kahvaltı, günün en önemli öğünü olarak kabul edilir, ancak bu ifade çok tartışmaya açıktır. Kahvaltı tüketmek günün geri kalanında diyet kalitesi, sağlık, bilişsel ve akademik performans üzerinde yararlı etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Ancak kahvaltı, özellikle ergenler tarafından en çok atlanan öğündür (15). Kahvaltının atlanması sadece bilişsel ve akademik performansı etkilemekle kalmaz, aynı zamanda metabolik sağlığı da etkiler, yani insülin duyarlılığı için zararlı olması muhtemeldir ve ağırlık durumunu etkileyebilir (16). Szajewska ve Ruszczyński tarafından 2010 yılında, 57 481 çocukta yapılan on altı çalışmanın sistematik bir incelemesinde (17); kahvaltıyı atlayan çocukların Beden Kütle İndeksi (BKİ)'nin daha fazla kilolu ya da obez olma riskini arttırdığını belirlemiştir. Timlin ve Pereira tarafından 2008 yılında yapılan dört randomize kontrollü çalışmayı içeren bir incelemede (18); düzenli yemek tüketiminin, doymuşluk ve azalan enerji alımını da içeren enerji dengesi ve metabolizmasında yer alan mekanizmalar yoluyla obezite ve kronik hastalık riskini potansiyel olarak azaltabileceğini gösterilmiştir. St-Onge ve ark. 2017'den itibaren yemek zamanlaması ve sıklığı ile kardiovasküler hastalık (KVH) önleme konusundaki etkileri epidemiyolojik ve klinik müdahale verilerine dayanarak günlük kahvaltı tüketiminin glikoz ve insülin metabolizması ile ilgili olumsuz etki riskini azaltabileceği sonucuna varmıştır (19). Kahvaltı atlama, BKİ ve enerji alım zamanı arasındaki ilişki 44-56 aylık çocuklarda, Quebec'teki Boylamsal Çocuk Gelişimi Çalışması'nda da incelenmiştir. Kahvaltı atlama, haftada 7 günden az bir sürede kahvaltı yapmak olarak tanımlanmıştır. Kahvaltıdaki enerji ve makro besin alımı, sabah atıştırması, öğle yemeği, öğleden sonra atıştırması, akşam yemeği ve akşam atıştırması çeşitleri, 24 saatlik bir hatırlama kullanılarak değerlendirildiği gibi, kahvaltı atlayıcıları ve atlamayanlar arasında karşılaştırılmış. Genel olarak, kahvaltıyı atlayanların kahvaltıda ve gün içerisinde enerji

alımının düşük olduğu, öğle yemeğinde, öğleden sonra atıştırma zamanlarında ve akşam atıştırma zamanlarında daha yüksek enerji alımına sahip olduğu bulunmuştur. Kahvaltıyı atlayanların ana öğünden daha az enerji aldığını ve öğün aralarından daha fazla enerji aldığını bildirmiştir. Ayrıca, kahvaltıyı atlamamanın fazla kilo/obezite ve akşam yemeğinde daha yüksek enerji ve karbonhidrat alımı ile ilişkili bulunmuştur (20).

Günün Son Öğünü: Gece Yeme

Günün erken saatlerinde yeme spektrumunun diğer ucunda gece geç saatlerde tüketilmektedir. Akşam yemeğinden sonra yiyecek alımının en az %25'i veya haftada en az iki gece yemek tüketildiği gece yeme sendromu, ilk olarak 1955'te tanımlanmıştır. Avrupa ve Amerika çalışmalarından elde edilen kanıtlar, gece yeme sendromunun şiddetli obeziteye sahip popülasyonlarda güçlü bir özellik taşıdığını göstermektedir (10). Besin tüketim zamanlaması ile endojen sirkadiyen zamanı, besin alım içeriği ve vücut kompozisyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada, katılımcıların düzenli günlük rutinleri sırasında art arda 7 gün boyunca tüm yiyecek alımları kaydedilmiş ve melatonin salınımının zamanlaması değerlendirilmiştir. Yüksek vücut yağı olan bireyler, enerjinin çoğunu, biyolojik gecenin başlangıcı olan melatonin başlangıcına 1,1 saat kadar daha yakın bir zamanda tüketmişlerdir. Sirkadiyen akşam ve/veya gece boyunca gıda tüketiminin miktarı veya içeriği gibi faktörlerden bağımsız olarak gıda tüketiminin vücut kompozisyonunda önemli bir rol oynadığını gösterilmiştir (21).

Sonuç

Yeme zamanlamasının ağırlık kaybı, enerji dengesi ve metabolik sağlık üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olduğuna dair kanıtlar vardır. Bununla birlikte, yemek zamanına bağlı enerji harcamasına katkıda bulunan temel mekanizmalar henüz net değildir ayrıca günlük enerji harcaması ile günlük ritimler arasındaki ilişkiler de netleşmemiştir. Hayvan modelleri bu araştırma alanını anlamamızı sağlamak için önemini korumakta ve sirkadiyen ritimlerin insan fizyolojisindeki davranışsal faktörlerden ayırmak için karmaşık protokollerin nasıl kullanılabileceğini gösterebilmektedir. Yemek zamanının, yaşam boyu ve dünyadaki farklı

popülasyonlardaki etkilerini incelemek, günümüz beslenme sorunlarının altında yatan mekanizmalara ışık tutabilir. Sonuç olarak, bugüne kadarki kanıtlar, beslenme zamanının yalnızca genel popülasyonun metabolik sağlığını arttırmak için değil aynı zamanda belirli popülasyon gruplarının (örneğin vardiya çalışanları) sağlığına ve belirli metabolik hastalıkların tedavisine de fayda sağlamak için önemli bir araç olabileceğini göstermiştir. Bütün bu durumlar göz önüne alındığında yeme zamanı ve sirkadiyen ritimlerin insan sağlığı ve hastalıklarının önlenmesi için önemli olduğu düşünülebilir. Bu konunun altında yatan mekanizmaların açığa çıkması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu araştırmalarla birlikte halk sağlığı için daha uygun yeme düzenleri oluşturulabilir. Aynı zamanda obezite ve diyabet gibi hastalıklar için daha iyi beslenme kalıpları ortaya konabilir.

Kaynaklar

- Oike H, Oishi K, Kobori M. Nutrients, clock genes, and chrononutrition. *Current nutrition reports*. 2014;3(3):204-12.
- Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018;84:11-27.
- Ruddick-Collins L, Johnston J, Morgan P, Johnstone A. The Big Breakfast Study: Chrono-nutrition influence on energy expenditure and bodyweight. *Nutrition bulletin*. 2018;43(2):174-83.
- Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual review of neuroscience*. 2012;35:445-62.
- Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends in cell biology*. 2014;24(2):90-9.
- Johnston JD, Ordovás JM, Scheer FA, Turek FW. Circadian rhythms, metabolism, and chrononutrition in rodents and humans. *Advances in nutrition*. 2016;7(2):399-406.
- Tahara Y, Shibata S. Chronobiology and nutrition. *Neuroscience*. 2013;253:78-88.
- Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*. 2012;74(2):246-60.
- Almoosawi S, Vingeliene S, Karagounis L, Pot G. Chrono-nutrition: a review of current evidence from observational studies on global trends in time-of-day of energy intake and its association with obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2016;75(4):487-500.
- Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity*. 2009;17(11):2100-2.
- Ruiz-Lozano T, Vidal J, De Hollanda A, Scheer F, Garaulet M, Izquierdo-Pulido M. Timing of food intake is associated with weight loss evolution in severe obese patients after bariatric surgery. *Clinical nutrition*. 2016;35(6):1308-14.
- Wehrens SM, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, et al. Meal timing regulates the human circadian system. *Current Biology*. 2017;27(12):1768-75. e3.
- Bandin C, Scheer F, Luque A, Avila-Gandia V, Zamora S, Madrid J, et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: a randomized, crossover trial. *International journal of obesity*. 2015;39(5):828.
- Pot GK. Sleep and dietary habits in the urban environment: the role of chrononutrition. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018;77(3):189-98.
- Adolphus K, Lawton CL, Champ CL, Dye L. The effects of breakfast and breakfast composition on cognition in children and adolescents: a systematic review. *Advances in Nutrition*. 2016;7(3):590S-612S.
- Maki KC, Phillips-Eakley AK, Smith KN. The effects of breakfast consumption and composition on metabolic wellness with a focus on carbohydrate metabolism. *Advances in nutrition*. 2016;7(3):613S-21S.
- Szajewska H, Ruszczyński M. Systematic review demonstrating that breakfast consumption influences body weight outcomes in children and adolescents in Europe. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2010;50(2):113-9.
- Timlin MT, Pereira MA. Breakfast frequency and quality in the etiology of adult obesity and chronic diseases. *Nutrition reviews*. 2007;65(6):268-81.

19. St-Onge M-P, Ard J, Baskin ML, Chiuve SE, Johnson HM, Kris-Etherton 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.
20. Dubois L, Girard M, Kent MP, Farmer A, Tatone-Tokuda F. Breakfast skipping is associated with differences in meal patterns, macronutrient intakes and overweight among pre-school children. *Public health nutrition*. 2009;12(1):19-28.
21. McHill AW, Phillips AJ, Czeisler CA, Keating L, Yee K, Barger LK, et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *The American journal of clinical nutrition*. 2017;106(5):1213-9.