



BANDIRMA ONYEDİ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ VE ARAŞTIRMALARI
DERGİSİ
BANU Journal of Health Science and Research

DOI: 10.46413/boneyusbad.874087

Derleme Makale / Review

Aralıklı Açlık Diyetlerinin Glukoz Homeostazı ve Lipit Metabolizması Üzerine Etkileri
Effects of Intermittant Fasting on Glucose Homeostasis and Lipid Metabolism

Zeynep KALAYCI¹

Hülya KAMARLI ALTUN²

¹ Akdeniz Üniversitesi
Beslenme ve Diyetetik
Bölümü, Yüksek Lisans
Öğrencisi

² Akdeniz Üniversitesi
Beslenme ve Diyetetik
Bölümü, Doktor Öğretim
Üyesi

Sorumlu yazar /
Corresponding author:
Zeynep Kalaycı

zeynepkalayci0077@gm
ail.com

Geliş tarihi / Date of
receipt: 04.02.2021

Kabul tarihi / Date of
acceptance: 28.03.2021

Atıf/Citation: Kalaycı,
Z., Kamarlı Altun, H.
(2021). Aralıklı Açlık
Diyetlerinin Glukoz
Homeostazı ve Lipit
Metabolizması Üzerine
Etkileri. *BANÜ Sağlık
Bilimleri ve
Araştırmaları Dergisi*.
3(1), 52-63. doi:
10.46413/boneyusbad.87
4087

ÖZET

Dünya çapında obezite oranının artması ve sedanter yaşam tarzının yaygınlaşmasıyla Tip 2 diyabet prevalansı her geçen gün artış göstermektedir. Diyet müdahaleleri, diyabetle ilgili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde en temel tedavi yaklaşımlarından birisidir. Aralıklı açlık, günümüzde hem vücut ağırlığının kontrolünde, hem de kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan diyet müdahalelerinden birisidir. Aralıklı açlık, bireysel yeme dönemi alternatiflerini içeren ve uzun süreli açlık aşaması olarak tanımlanan bir yeme modelidir. En yaygın kullanılan aralıklı açlık (intermittent fasting (IF)) modellerine; zaman kısıtlı beslenme, erken zaman kısıtlı beslenme, B2 diyeti, 5:2 diyeti, alternatif gün açlığı, aralıklı açlık ve kalori kısıtlamasının kombinasyonu, aralıklı çok düşük kalorili diyet uygulamaları örnek olarak verilebilmektedir. Çeşitli IF diyetleri son yıllarda, obez bireylerde kilo kaybının sağlamada popülerlik kazanmıştır. Prediyabet ve tip 2 diyabet tanısı olan bireylerde aralıklı açlık diyetlerinin etkilerinin ve kullanılabilirliğinin değerlendirildiği çalışmalar yetersizdir. Bu derlemede, çeşitli aralıklı açlık diyet programlarının, sağlıklı diyabetik veya diyabetik olmayan bireylerde, diyabetle ilişkili biyokimyasal belirteçler, testler ve kan lipitleri üzerindeki etkileri incelenmiştir

Anahtar Kelimeler: Aralıklı açlık, Kalori kısıtlaması, Kan glukozu, Tip 2 diyabet

ABSTRACT

The prevalence of Type 2 diabetes is increasing day by day with the increasing rate of obesity worldwide and the widespread use of sedentary lifestyle. Dietary interventions are one of the most basic treatment approaches to prevent and treat diabetes-related complications. Intermittent fasting is one of the dietary interventions used both in weight control and in the treatment of chronic diseases. Intermittent fasting is an eating model that includes individual eating alternatives and is defined as a long-term hunger phase. The most widely used intermittent fasting (IF) models; time restricted nutrition, early time restricted nutrition, B2 diet, 5:2 diet, alternative day fasting, combination of intermittent fasting and calorie restriction, intermittent very low calorie diet applications are examples. Various IF diets have gained popularity in recent years in achieving weight loss in obese individuals. Studies evaluating the effects and usability of intermittent fasting diets in individuals with prediabetes and type 2 diabetes are insufficient. In this review, the effects of various intermittent fasting diet programs on diabetes-related biochemical markers, tests, and blood lipids in healthy diabetic or non-diabetic individuals were examined.

Keywords: Intermittent fasting, Calorie restriction, Blood glucose, Type 2 diabetes

GİRİŞ

Tip 2 diyabet (T2DM) insidansı, obezite oranının ve sedanter hayat tarzının artışıyla dünya çapında epidemik seviyelere ulaşmıştır (Aguiree ve ark., 2013). Dünyada diyabet prevalansı 2019 yılında 20-79 yaş grubunda %9.3 iken; 2045 yılında %10.9'a yükselmesi öngörülmektedir (Atlas, 2015). Türkiye'de ise 2017 yılında, diyabet prevalansının %9.1 (erkeklerde %7.6, kadınlarda %10.6) olduğu bildirilmiştir (Üner, Balcılar ve Ergüder, 2018).

Obezite gelişimi, T2DM ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran insülin direnci ve dislipidemi gibi metabolik komplikasyonlarla yakından ilişkilidir (Leiter ve ark., 2011). Önemli bir sağlık sorunu olan diyabet ise; kardiyovasküler hastalık, retinopati, nöropati ve böbrek hastalığıyla yakından ilişkilidir (Leiter ve ark., 2011).

Orta derecede vücut ağırlığının kaybı ve fiziksel aktivite T2DM ilerleyişini durdurabilmekte ve metabolik kontrolü iyileştirebilmektedir (Turner, Cull, Frighi, Holman ve Group, 1999). Yapılan çalışmalar, ortalama %5-7'lik bir kilo kaybının, azalmış açlık glikozu ve insülini, artmış insülin duyarlılığı gibi diyabetin çeşitli risk faktörlerini iyileştirdiğini göstermiştir (Andersen ve Fernandez, 2013; Turner ve ark., 1999; Wycherley, Moran, Clifton, Noakes ve Brinkworth, 2012). Çoğu ulusal diyabet derneklerine ve klinik uygulamalara göre diyet müdahaleleri, diyabetle ilgili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi için temel olarak kabul edilen bir tedavi stratejisidir (Cheng, 2013).

Günümüzde, özellikle vücut ağırlığı kaybı ve kontrolü için kullanılan birçok diyet müdahalesi mevcuttur; bu yaklaşımlardan bir tanesi de aralıklı açlıktır (intermittent fasting (IF)). Aralıklı açlık, bireysel yeme dönemi alternatiflerini içeren ve uzun süreli açlık aşaması olarak tanımlanan bir diyet yaklaşımıdır (Rajpal ve Ismail-Beigi, 2020). Aralıklı açlık diyeti, günün çeşitli saatlerinde aç kalmayı içermektedir ve bu açlık, kesintili veya sürekli olabilmektedir. Açlığın uygulanmadığı günlerde ise kalori alımı normal veya azaltılmış olabilmektedir (de Cabo ve Mattson, 2019). Aralıklı açlığın modifiye edilmiş hali olan aralıklı enerji kısıtlaması (intermittent energy restriction (IER)), tipik olarak %60-70 belirgin enerji kısıtlaması periyotlarından oluşan (genellikle 24 saat veya daha fazla) bir diyet yaklaşımıdır. Bu

yaklaşımla normal yeme periyotlarını değiştirerek öngörülen enerji gereksinmesinin azaltılması amaçlanmaktadır. İnsan ve hayvan çalışmalarında en sık kullanılan IF ve IER diyetleri Tablo 1'de özetlenmiştir (Rajpal ve Ismail-Beigi, 2020).

Çeşitli aralıklı açlık diyet uygulamalarının sağlıklı bireylerde veya diyabet hastalarında metabolik sağlık üzerine etkilerini araştıran insan çalışmaları oldukça yetersizdir (Hutchison ve Heilbronn, 2016). Aralıklı açlık diyetlerinin, ağırlık kontrolü sağladığı, dislipidemi, diyabet ve hipertansiyon gibi çeşitli rahatsızlıklar üzerinde olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Son yapılan çalışmalar bu yaklaşımlarla, vücut ağırlığında azalmalar, plazma lipitleri ve glikoregülatör faktörlerde oldukça tutarlı azalmalar olduğunu göstermiştir (Horne, Muhlestein ve Anderson, 2015; Hutchison ve Heilbronn, 2016; Mazidi, Rezaie, Chaudhri, Karimi ve Nematy, 2015; Rothschild, Hoddy, Jambazian ve Varady, 2014). Bu derlemede; diyabetik veya diyabetik olmayan bireylerde, çeşitli aralıklı açlık programlarının, diyabetle ilişkili biyokimyasal belirteçler, testler ve kan lipitleri üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Aralıklı Açlık ve Metabolik Etkileri

Kalori kısıtlamasının, özellikle açlığın uzamış periyotlarının vücut kütlelerini azaltmanın yanında, birçok pozitif etkisi vardır. Yapılan hayvan çalışmalarında kalori kısıtlamasının, IF ile uygulandığında, çeşitli metabolik sinyal yollarında oluşan önemli değişikliklere aracılık ettiği ve "metabolik değişim"e yol açtığı bildirilmiştir (Anton ve ark., 2018; Colman ve ark., 2009; de Cabo ve Mattson, 2019; Finkel, 2015). Anton ve arkadaşlarına göre (Anton ve ark., 2018), uzun süreli açlığın kritik bir bileşeni, adipoz dokudan yağ asidi mobilizasyonu ve yağ asitlerinin karaciğerde metabolize edilmesine neden olan hepatik glikojende belirgin bir azalmadır. On iki saatten uzun süreli açlık durumunu yağ asitlerinin β -oksidasyonunun artışı, aşırı β -hidroksibütirat ve asetoasetat oluşumu ve bunların kan seviyelerinin artışına yol açar.

Metabolik değişime aracılık eden mekanizmalardan bazıları Şekil 1'de özetlenmiştir (Rajpal ve Ismail-Beigi, 2020). Bu mekanizmalardan birisi intraselüler enerji sensörü olarak fonksiyon gösteren rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR), büyüme faktörüne tepki olarak uyarılan ve aminoasit ile

glukozda artışa neden olan bir serin/treoinin kinazdır.

Açlık durumunda azalmış aminoasit ve glukoz seviyeleri, mTOR aktivitesinin azalmasına bağlıdır. Açlık, otofaji stimülasyonuna ve hücre onarımına sebep olan mTOR aktivitesini düzenlemekte ve hayvan modellerinde mitokondriyal biyogenez ve yaşam süresini artırmaktadır (Dall ve Færgeman, 2019; de Cabo ve Mattson, 2019; Di Francesco, Di Germanio, Bernier ve de Cabo, 2018; Finkel, 2015). Kalori kısıtlamasının metabolik etkilerine sebep olan bir diğer aracı da gen ekspresyonunu kontrol eden, nikotinamid adenin dinükleotit (NAD⁺)-bağımlı deasetilaz aktivitesi gösteren yedi protein ekspresyonunu içeren sirtuin ailesidir (Finkel, 2015; Palacios ve ark., 2009). Sirtuin ailesinin bir üyesi olan Sirtuin 3, metabolik olarak aktif hücrelerin (kalp, böbrek ve iskelet kası gibi) mitokondriyelerinde bulunur ve enerji kısıtlaması (CR) ve egzersize yanıt olarak stimüle edilmektedir (Palacios ve ark., 2009). Bunlara ek

olarak, adenosin monofosfat (AMP)-aktif edici protein kinaz (AMPK); açlık ve egzersiz boyunca stoplazmik AMP konsantrasyonlarının artışına bağlı olarak stimüle olmaktadır (Finkel, 2015; Lefevre ve ark., 2009). Aktive edici protein kinaz, hücresel enerji durumunun ana sensörüdür ve stimülasyonu katabolik reaksiyonlarda artışa ve anabolik reaksiyonlarda azalmaya yol açmaktadır. Böylelikle otofaji oranını kontrol etmekte ve mitokondriyal genlerin ifadesini düzenlemektedir (Finkel, 2015; Hardie, 2015). Deneysel hayvanlarında AMPK'nın stimülasyonunun kognitif ve motor koordinasyonunu geliştirdiği bildirilmiştir (Kobilo ve ark., 2014). Özet olarak kalori kısıtlamasının, açlık, aralıklı açlık ve egzersizle uygulanmasının çeşitli organ ve dokular üzerinde olumlu etkiler gösterdiği düşünülmektedir. Bu etkiler, metabolik homeostazda gelişmeler, doku onarımı ve mitokondriyal biyogenezle ilişkilendirilmektedir (Di Francesco ve ark., 2018; Finkel, 2015).

Tablo 1. Yaygın Kullanılan Aralıklı Açlık Protokolleri

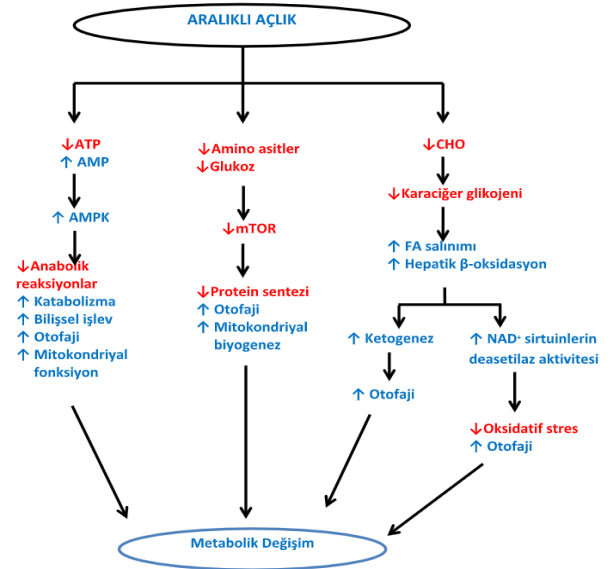
Protokol	Açlık sıklığı	Açlık süresi	Uygulama
A: Belirli bir uzun süreli açlık periyodunun olduğu aralıklı açlık (IF) protokolleri			
Zaman kısıtlı beslenme (TRF)	Her gün	14-18 saat	Beslenme günün 6-10 saati yapılır. Beslenme zamanı her protokole göre veya kendi kendine seçilmiş olarak yönetilebilir.
Erken zaman kısıtlı beslenme (eTRF)	Her gün	18 saat	Kahvaltı ile başlayan 6 saatlik beslenme periyodu vardır ve 15.00 dan önce akşam yemeği tüketilir.
B2 diyeti	Her gün	14 saat	Günde 2 büyük öğün: 06.00-10.00 arası kahvaltı ve 12.00-16.00 öğle yemeği tüketilir. Akşam yemeği yoktur.
Haftalık 1 gün açlık	Haftada bir	24 saat	Haftanın 1 günü sadece su içilir, diğer 6 gün normal beslenmeye devam edilir.
B: Belirli bir uzun süreli açlık periyodu olmaksızın aralıklı enerji kısıtlama (IER) protokolleri			
5:2 diyeti (periyodik açlık)	Haftada iki gün	24 saat	Haftanın 2 günü çok düşük kalorili diyet (VLCD) tüketilir. Diğer 5 gün normal beslenmeye devam edilir. Açlık günleri ardışık veya ardışık olmayan günler olabilir.
Alternatif gün açlığı (ADF)	Her diğer gün	24 saat	'Açlık günleri' (kalori ihtiyacının %0-25'i) ve 'beslenme günleri' (normal beslenme)'nin değişimi
Aralıklı açlık ve kalori kısıtlamasının kombinasyonu (IFCR)	Değişken	24 saat	IFCR-L (sıvı): haftanın ilk 6 günü kalori kısıtlamalı sıvı diyet ve ardından 1 gün açlık (sadece su tüketimi+120 kkal meyve suyu tozu) uygulanır. Kalori kısıtlaması periyodundaki sıvı diyet, kahvaltı ve öğle yemeği yerine geçen sıvı yemek (her biri 240 kkal) ve 400-600 kkal içeren bir akşam yemeğinden oluşur. IFCR-F (katı): Haftanın ilk 6 günü katı bazlı, kalori kısıtlamalı (%30 kalori kısıtlaması) diyet ve sonraki bir gün açlık (sadece su tüketimi+120 kkal meyve suyu tozu) uygulanır.
Aralıklı çok düşük kalorili (aralıklı VLCD) diyet terapisi	Değişken	24 saat	1-gün VLCD: haftanın bir günü VLCD 5-gün VLCD: Haftanın ardışık 5 günü VLCD, her 5 haftada bir tekrarlanır.

Kısaltma: VLCD (very low calorie diet): çok düşük kalorili diyet (400-600 kkal/gün), IFCR-L (intermittent fasting calorie restriction-liquid diet): aralıklı açlık ve kalori kısıtlaması-sıvı diyet, IFCR-F (intermittent fasting calorie restriction-food based diet): aralıklı açlık ve kalori kısıtlaması-besin bazlı diyet olarak kullanılmıştır.

Mevcut literatürde, "aralıklı açlık" terimi yaygın olarak her iki IF (intermittent fasting)(belirli bir uzun süreli açlık periyodunun olduğu aralıklı açlık) ve İngilizce açıklamaları IER (intermittent energy restriction)(belirli bir uzun süreli açlık periyodu olmaksızın aralıklı enerji kısıtlaması) için de kullanılmıştır (Rajpal ve Ismail-Beigi, 2020).

İnsan ve hayvanlarda uzamış açlık periyotlarını ve açlığı içeren diyet yaklaşımlarının kan keton seviyelerinde, özellikle β -hidroksibütirat düzeylerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir (Anton ve ark., 2018; Sleiman ve ark., 2016). Açlık olmadan kalori kısıtlaması tek başına kan keton düzeylerinde artışa neden olmamaktadır. Açlıkla birlikte, beyin tarafından sürekli olarak kullanılan glukozun yerini; metabolik değişim sürecince yağ asitlerinin β -oksidasyonu sonucu karaciğerden salınan β -hidroksibütirat almaktadır (Veech, 2003). Son on yılda yapılan çalışmalarda, yüksek kan ketonlarının birçok dokuda peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör koaktivatör 1 α (PCG-1 α), NAD⁺, sirtuinler ve fibroblast büyüme faktörü 21 gibi bir dizi sinyal molekülünü uyardığı gösterilmiştir (C. M. Cheng ve ark., 2003; de Cabo ve Mattson, 2019; Yang, Lin, Chuang, Bohr ve Mattson, 2014). Egzersiz ve artmış β -hidroksibütirat aynı zamanda beyin kaynaklı nörotrofik faktörü (BDNF) stimüle ederek glukoz homeostazını iyileştirebilmektedir. Kemirgenlerde yürütülen çalışmalarda, aralıklı açlığın BDNF ekspresyonunu beyinin farklı bölgelerinde artırdığı ve böylelikle periferik glukoz metabolizmasını iyileştirdiği gösterilmiştir (Mattson, 2012).

Aralıklı açlık diyetleri adipozit biyolojisini; morfoloji, lipid metabolizması ve adipokin salınımı gibi birçok yönde olumlu bir şekilde değiştirmektedir (Varady, 2016). Özellikle çeşitli aralıklı açlık diyetlerinin serum leptin konsantrasyonlarını azalttığı (Catenacci ve ark., 2016; Varady, 2016) ve grelini artırdığı gösterilmiştir. Adiponektin ise insülin aktivitesini modüle etmekte, insülin seviyelerini azaltmakta ve beta hücre fonksiyonunu geliştirmektedir (Turner ve ark., 1999). Dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonlarının, normal kilolu veya hafif kilolu (BKİ 26 ± 1 kg/m²) insanlarda 12 haftalık alternatif gün açlık programının uygulanması sonucunda %6 arttığı gösterilmiştir (Wu, Brown, Kim, Kim ve Gordon, 2019). Dahası, bazı aralıklı açlık programları insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) seviyelerinde ve plazma 8-izoprostan seviyesi gibi insülin direnciyle ilişkili olan oksidatif stres göstergelerinde de azalmaya neden olmuştur (Aksungar, Sarikaya, Coskun, Serteser ve Unsal, 2017; Sutton ve ark., 2018).



Şekil 1. Metabolik değişime aracılık eden mekanizmalardan bazıları

Özellikle kalori kısıtlaması ile bağlantılı olarak açlık dönemleri, iyileştirilmiş metabolizma ile sonuçlanan bir "metabolik değişime" yol açmaktadır ve hayvanlarda ve belki de insanlarda artan sağlık süresi ve artan uzun ömür (yaşam süresi) ile ilişkilidir. Bunlara aracılık eden yollar, AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonuna neden olan çeşitli anabolik yolları inhibe eder ve katabolik reaksiyonları ile otofajiyi uyarır ve mitokondriyal fonksiyon iyileştirilir. Dolaşımdaki aminoasitler ve glukozun azalması mTOR'u inhibe eder; böylelikle protein sentezi azalır, mitokondriyal biyogenez ve otofaji artar. Azalan karbonhidrat alımı ile açlık, karaciğer glikojen rezervinin bitmesine, yağ asitlerinin yağ dokuları ve karaciğerde β -oksidasyonun uyarılmasıyla keton üretiminin (β -hidroksibütirat) artmasına neden olur. Ek olarak, NAD⁺ sirtuinlerin deasetilaz aktivitesinin aktivasyonu otofaji meydana gelir ve oksidatif stres azalır (Rajpal ve Ismail-Beigi, 2020).

Alternatif Gün Açlığı (ADF)

Alternatif gün açlığı, bireylerin 24 saat boyunca enerji gereksinmelerinin %0-25'ini tükettikleri bir "açlık günü"nü ve dönüşümlü olarak tüketilen ve 24 saat boyunca bireylerin istediklerini yemelerine izin veren bir "beslenme günü" nü içerir (Horne ve ark., 2015).

Varady ve arkadaşlarının (2009) yaptığı bir çalışmada; 8 haftalık alternatif gün açlık (ADF) programının diyabet tanısı olmayan veya sağlıklı obez yetişkinlerde (n=16) vücut ağırlığını 5.6 ± 1.0 kg azalttığı; serum açlık glikoz seviyelerinde %6.8 ve insülin konsantrasyonlarında %22.6'lık bir düşüşe neden olduğu bildirilmiştir. Katılımcıların vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K) ve triasilgliserol (TAG) seviyeleri ve sistolik kan basıncı da anlamlı olarak azalırken yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K) seviyelerinde bir değişiklik gözlenmemiştir (Varady ve ark., 2009).

Alternatif gün açlığı (alternate day fasting (ADF)) protokolleri, açlık günlerinde 500 kalorilik enerjinin öğle yemeği şeklinde ve 12.00-14.00 saatleri aralığında tüketimini öngörmektedir (Hutchison ve Heilbronn, 2016). Ancak bu katı açlık günü protokolüne uyumun yetersiz olduğu belirtilmektedir (Klempel, Bhutani, Fitzgibbon, Freels ve Varady, 2010). Hoddy ve arkadaşlarının (2014) yürüttüğü çalışmada, diyabetik tansı almamış obez bireylere (n=74) beslenme günlerinde tüketilen öğünün, akşam yemeği şeklinde veya gün içine dağılmış şekilde küçük miktarlar halinde tüketmelerine izin verilmiş ve katılımcıların diyetine uyumları araştırılmıştır. Katılımcılar, açlık günlerinde tükettikleri öğünlere göre 8 hafta süreyle ADF öğle yemeği grubu, ADF- akşam yemeği grubu ve ADF küçük miktarlarda gün içine dağılmış besin tüketimi grubu (ADF-SM (alternate day fasting-small meal)) olarak üç gruba randomize edilmişlerdir. Çalışmanın sonunda tüm gruplarda vücut ağırlığı %4 azalırken; açlık glukozu, açlık insülini, insülin direnci ve plazma lipit düzeylerinde değişim gözlenmemiştir. Sadece ADF-SM grubunda, sistolik kan basıncı anlamlı olarak azalmıştır (Hoddy ve ark., 2014). Bu kısa dönemli çalışmanın sonucuna göre; alternatif gün açlığı yemek saatleri, obez yetişkin bireylerde glukoz homeostazı üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür.

Trepanowski ve arkadaşları (2017), alternatif gün açlığı ile günlük enerji kısıtlamasının vücut ağırlığı kaybı, kilo korunumu ve kardiyovasküler hastalık göstergelerine etkisini karşılaştırmışlardır. Sağlıklı obez yetişkin bireyleri (n=100); alternatif gün açlığı (ADF), kalori kısıtlaması (calorie restriction (CR)) (her gün enerji gereksiniminin %75'i tükettirilmiştir) ve müdahale yapılmayan kontrol grubu olmak üzere üç gruba randomize edilmişlerdir. Çalışma 6 aylık bir kilo kaybı fazı ve takip eden 6 ay kilo korunumu fazı olmak üzere toplam 12 ay sürmüştür. Çalışma sonucunda günlük kalori kısıtlaması diyetine uyumunun alternatif gün açlığına oranla daha iyi olduğu bildirilmiştir. İki müdahale grubu arasında, kontrol grubuna kıyasla kilo kaybı benzer bulunmuştur. Müdahale grupları arasında 6. veya 12. aylarda, açlık glukozu, açlık insülini, insülin direnci ve C-reaktif protein, homosistein konsantrasyonu, kan basıncı ve trigliserit konsantrasyonları açısından önemli bir fark saptanmamıştır (Trepanowski ve ark., 2017). ADF grubunda, CR grubuna kıyasla, ortalama HDL-K seviyeleri 6. ayda anlamlı olarak

artarken; ortalama LDL-K seviyeleri 12. ayda artış göstermiştir.

Diyabet olmayan obez yetişkin bireylerde (n=26) alternatif gün açlık diyetinin, günlük kalori kısıtlamasına göre güvenliği ve bazı sağlık parametreleri üzerindeki etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada katılımcılar ADF veya CR olmak üzere iki gruba randomize edilmişlerdir. İki grup arasında 24 haftanın sonunda, vücut ağırlığı değişimi, vücut kompozisyonu, lipitler ve insülin duyarlılık indeksi (Si) açısından önemli bir fark saptanmamıştır. Alternatif gün açlık diyeti grubunda 8 haftanın sonunda glukoz düzeyindeki azalma anlamlı bulunurken başlangıca göre vücut yağ yüzdesi ve yağsız kütlede de daha çok istenilen seviyeye ulaştığı görülmüştür. Çalışma sonucunda ADF'nin ağırlık kaybı yaklaşımı olarak, güvenli ve tolere edilebilir olduğu belirtilmiştir (Catenacci ve ark., 2016). Benzer şekilde diyabet olmayan fazla kilolu/obez yetişkin bireylerde (n=162) yürütülen bir başka çalışmada da katılımcılar 16 hafta boyunca alternatif gün açlığı ile günlük enerji kısıtlaması (ADF+DER) veya günlük enerji kısıtlaması (DER) diyeti olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Çalışmanın sonunda ADF + DER ve DER gruplarında vücut ağırlığı değişimi sırasıyla -10.7 ± 0.5 kg ve -11.2 ± 0.6 kg olarak bulunmuş ve kaybedilen kiloların 24. haftanın sonunda da korunduğu görülmüştür. Glukoz ve insülin düzeylerinin yanı sıra, açlık LDL-K, trigliseritler, yüksek-duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) ve kan basıncı da tüm gruplarda anlamlı olarak düzelmiştir (Parvareh ve ark., 2019).

Parvareh ve arkadaşları (2019), kalori kısıtlaması (CR) ve modifiye edilmiş ADF diyetlerinin metabolik sendroma sahip, yetişkin bireyler (n=69) üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmada katılımcılar, 8 hafta süreyle kalori kısıtlaması veya modifiye edilmiş alternatif gün açlığı diyet gruplarına randomize edilmişlerdir. Çalışma sonucunda kalori kısıtlaması uygulanan gruba kıyasla, modifiye edilmiş ADF grubunda vücut ağırlığı, bel çevresi, sistolik kan basıncı ve açlık plazma glukozunda önemli derecede azalma gözlemlenmiştir. Gruplar arasında, LDL-K, HDL-K, diyastolik kan basıncı, HOMA-IR ve açlık insülin konsantrasyonlarında önemli bir fark saptanmamıştır (Parvareh ve ark., 2019).

Diyabetik olmayan obez kadınlar (n=29) üzerinde yürütülen bir çalışmada ise 8 hafta süreyle yüksek yağ içeriğine sahip alternatif gün diyeti (ADF-HF (%45 yağ)) ile düşük yağ içeriğine sahip alternatif

gün diyetlerinin (ADF-LF (%25 yağ) lipit profili ve ağırlık kaybı üzerine etkilerini değerlendirmek üzere katılımcılar iki gruba ayrılmışlardır. Çalışma sonucunda iki grupta da vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ), yağ kütlesi, total kolesterol, LDL-K ve trigliserit düzeyleri anlamlı olarak azalırken glukoz düzeylerindeki değişim anlamlı bulunmamıştır (Varady ve ark., 2015).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına sahip katılımcılara (n=271) ADF veya zaman kısıtlı beslenme uygulanmıştır. Çalışma sonunda iki grupta da vücut ağırlığı, vücut yağ kütlesi, serum trigliseritleri anlamlı olarak azalırken; yağsız vücut kütlesi, HDL-K, LDL-K, açlık insülini ve glukozu, sistolik ve diyastolik kan basınçları değerlerindeki değişimler ise iki grup arasında farklı bulunmamıştır (Cai ve ark., 2019).

Ash ve arkadaşları (2003), farklı beslenme yöntemlerinin fazla kilolu ve T2DM'li yetişkin erkeklerde (n=51) ağırlık yönetimi ve glisemik etkisini araştırmak için yaptıkları randomize çalışmada 12 hafta süren müdahale sürecinde katılımcılara üç farklı izokalorik diyet (aralıklı enerji kısıtlaması, önceden porsiyonlu öğünler, kendi kendine seçilmiş öğünler) uygulanmıştır. Çalışma sonucunda tüm katılımcıların başlangıca göre vücut ağırlığı, bel çevresi, vücut yağ yüzdesi, glikolize hemoglobin A1c (HbA1c) ve trigliserit düzeylerinde önemli bir düşüş olduğu görülmüştür.

Zaman Kısıtlı Beslenme

Zaman kısıtlı beslenme, bireylerin besin alım periyodunu gün içinde genellikle 8 saat olarak sınırlandırmayı gerektiren bir beslenme şeklidir (Rothschild ve ark., 2014). Ramazan ayı boyunca uygulanan ve zaman kısıtlı beslenmenin bir türü olarak sayılabilen oruç tutmada, besin tüketimine sadece gece izin verilmektedir (Mazidi ve ark., 2015).

Zaman kısıtlı beslenme yaklaşımının T2DM'li obezlerde (n=10) kısa dönemdeki biyokimyasal etkileri üzerine üç fazdan oluşan (başlangıç 2 hafta, müdahale 2 hafta, takip 2 hafta) bir çalışma yapılmıştır. Başlangıç sürecinde katılımcılardan olağan beslenmelerini devam ettirmeleri, müdahale aşamasında ise günün 18-20 saati aç kalmaları istenilmiştir. Beslenme saatlerinde tüketilen öğündeki tabağın 1/3'ünü proteinler oluşturmuş ve katılımcılara açlık sürecinde kalorisiz kahve, çay ve su içmeleri için izin verilmiştir. Çalışma sonucunda katılımcıların

vücut ağırlığı ve hedeflenen sabah glikozunda önemli bir azalma, postprandiyal kan glukozlarında iyileşme ve HOMA-IR ile inflamatuvar belirteçlerde normalleşme saptanmıştır (Gnanou ve ark., 2015). Prediyabetli fazla kilolu veya obez erkeklerde yapılan bir diğer çalışmada ise 5 haftalık erken zaman kısıtlı beslenmenin (eTRF), açlık insülin konsantrasyonlarını önemli derecede azalttığı ve insülin direncini vücut ağırlık kaybı olmadan iyileştirdiği gösterilmiştir (Sutton ve ark., 2018).

Zaman kısıtlı beslenmenin bir türü olarak düşünülen, Ramazan ayında tutulan orucun glikoz homeostazı üzerine etkilerini araştırmak için de çalışmalar yürütülmüştür (Asemi, Samimi, Taghizadeh ve Esmailzadeh, 2015; Gnanou ve ark., 2015; Kiyani ve ark., 2017). Fazla kilolu ve polikistik over sendromuna sahip kadınlar üzerinde yapılan çalışmada başlangıca göre enerji alımı değişmediği için, katılımcılarda ağırlık kaybı, açlık glukozu, insülin ve HOMA-IR değerlerinde değişiklik saptanmamıştır (Kiyani ve ark., 2017). Sağlıklı, genç ve normal ağırlıktaki bireylerin dahil edildiği iki çalışmada ise vücut ağırlığı çalışma başlangıcına göre %1-2 azalırken; açlık glukozu, insülin ve HOMA-IR seviyelerinde de azalmalar gözlenmiştir (M'guil ve ark., 2008; Carter ve ark., 2016).

M'guil ve arkadaşlarının (2008) orucun diyetle veya oral antidiyabetiklerle kontrol altında olan T2DM'li kadın (BKİ 26.9 ± 0.7 kg/m²) ve erkeklerde (BKİ 25.4 ± 0.4 kg/m²) güvenli olup olmadığını belirlemek amacıyla yaptıkları bir çalışmada orucun enerji alımı, vücut ağırlığı, BKİ, kan basıncı ve karaciğer enzimleri üzerine majör bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Katılımcıların açlık ve postprandiyal glukoz seviyeleri azalırken insülin seviyeleri artmıştır ve lipit ile hematolojik parametrelerdeki dalgalanmaların fizyolojik sınırlar içinde kaldığı saptanmıştır.

Aksungar ve arkadaşlarının (2017) ramazan orucuna karşı, enerji kısıtlamasının (CR) diyabetik olmayan obez kadınlarda (n=23) büyüme hormonu (GH)/İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve insülin direncine etkilerini incelediği bir diğer çalışmada ise 2 yıllık takip süresinin sonunda kalori kısıtlamasının yapıldığı grupta ağırlık kaybının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Tüm katılımcıların BKİ'si azalmış ve BKİ'nin azalmasıyla, glukoz, HbA1c, insülin ve HOMA-IR düzeylerinde de azalma olduğu görülmüştür. İdrar asetoasetat

seviyelerinin IF döneminde yüksek olmasının nedeninin lipit katabolizması olabileceğini düşündürmüştür.

Zaman kısıtlı beslenmenin parametreleri olumlu etkilediği ve bunun özellikle pre-diyabet tanısı olan bireylere ve insüline dirençli hastalara herhangi bir farmakolojik yaklaşım olmaksızın yardımcı olabileceği belirtilmiştir. Enerji kısıtlaması olmayan IF'nin, ağırlık kaybetmeden hastalığa karşı hücrel direnci artırabileceği ve sağlıklı, genç ve normal kilodaki yetişkinlerde az derece ağırlık kaybıyla birlikte, glukoz homeostazını iyileştirebileceği bildirilmiştir (Aksungar ve ark., 2017; S Carter, Clifton ve Keogh, 2016; M'guil ve ark., 2008). Kısa süreli IF'nin T2DM hastalarında vücut ağırlığı, açlık glikozu, insülin hassasiyeti, β hücre yanıtı, kan basıncı, oksidatif stres gibi parametreleri iyileştirdiği, tolere edilebilir bir diyet müdahalesi olduğu ve glisemik kontrol üzerine etkisinin yemek yeme zamanlamasına bağlı olduğu bildirilmiştir (Gnanou ve ark., 2015; Sutton ve ark., 2018). Bu bulguların aksine Diyabet Epidemiyolojisi ve Ramazan (EPIDIAR) Çalışması'nda, Ramazan ayında diyabetli hastaların hastanede kalmayı gerektiren şiddetli hipoglisemi atakları yaşamaya daha yatkın olduğu bildirilmiştir (Kahleova ve ark., 2014). Dolayısıyla bu etkilerinin doğrulanabilmesi için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.

Periyodik Açlık, Aralıklı Açlık ve Kalori Kısıtlamasının Kombinasyonu (IFCR (Intermittent Fasting Calorie Restriction)), Çok Düşük Kalorili Diyet (VLCD (Very Low Calorie Diet)), B2 Diyeti

Periyodik açlıkta (5:2 diyeti) bireylerin haftanın 1 veya 2 günü çok az yemek tüketmelerine; geri kalan haftanın 5 günü ise istenildiği kadar besin tüketimine izin verilmektedir (Hutchison ve Heilbronn, 2016). Açlık günleri ardışık veya ardışık olmayan günler olabilmektedir.

T2DM'lu fazla kilolu veya obez bireylerde (n=63) yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, sürekli enerji kısıtlamasına (CER) kıyasla, 5:2 aralıklı enerji kısıtlamasının (periyodik açlık) HbA1c üzerine etkisi araştırılmış ve 12 haftanın sonunda, iki grupta da HbA1c ve vücut ağırlığı kaybı yüzdesindeki azalmaların benzer olduğu görülmüştür (Carter ve ark., 2016). Sundfor ve arkadaşlarının (2018) yaptığı bir çalışmada, 5:2 diyeti ve sürekli enerji kısıtlaması (CER)

uyguladıkları obez bireylerde (n=112) 6 aylık çalışma sonucunda iki grupta da enerji alımının %26-28 azaldığı gözlenirken; vücut ağırlığı kayıplarının, bel çevresi, kan basıncı, trigliseritler ve HDL-K'deki iyileşmelerin ise benzer olduğu görülmüştür. Periyodik açlık diyetinde, glukoz seviyeleri %3.4 azalırken; sürekli enerji kısıtlaması uygulanan grupta herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Tip 2 DM'lu obez bireylerde yapılan bir diğer çalışmada ise, 12 ay süreyle aralıklı enerji kısıtlaması (IER) (haftanın 2 günü) ve sürekli enerji kısıtlamasının (CER) glisemik kontrol ve kilo kaybı üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda iki grup arasında ortalama HbA1c seviyesindeki azalma ile vücut ağırlığındaki değişimler benzer bulunurken açlık glikoz seviyeleri, lipit seviyeleri ve yaşanan hipoglisemik ile hiperglisemik olaylar arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır (Williams, Mullen, Kelley ve Wing, 1998).

Kahleova ve arkadaşlarının (2014) oral antidiyabetiklerle tedavi edilen fazla kilolu/obez bireylerde 12 hafta süreyle günde 6 öğün (A6 rejimi) ile kahvaltı ve öğle yemeği olmak üzere iki öğünden oluşan diyet yaklaşımlarının (B2 diyeti) vücut ağırlığı, insülin direnci gibi parametrelere etkisini inceledikleri çalışmada; her iki grupta da vücut ağırlığı ve hepatic yağ içeriği (HFC), açlık plazma glikozu ve C-peptit seviyeleri, oral glikoz insülin duyarlılığı (OGIS) anlamlı olarak azalırken; B2 grubundaki azalmaların daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca açlık plazma glukagonu B2 diyetinde azalırken; A6 grubunda artmıştır.

Aralıklı açlık ve kalori kısıtlamasının kombinasyonunda (IFCR), açlık sıklığı değişebilmektedir. Sıvı (IFCR-L) ve aktı (IFCR-F) türleri uygulanabilmektedir. Obez kadınlarda (n=54) sıvı bazlı aralıklı açlık ve kalori kısıtlamasının kombinasyonunun (IFCR-L), besin bazlı IFCR (IFCR-F)'ye göre vücut ağırlığını ve yağ kütlelerini anlamlı olarak daha fazla düşürdüğü bildirilmiştir. Total ve LDL-K seviyeleri de IFCR-L grubunda daha fazla azalırken; glukoz, insülin ve homosistein konsantrasyonları sadece IFCR-L grubunda azaldığı görülmüştür (Klempel, Kroeger, Bhutani, Trepanowski ve Varady, 2012).

Corley ve arkadaşları (2018), T2DM'lu, metformin ve/veya hipoglisemik ajan tedavisi alan ve HbA1c seviyeleri 50-86 mmol/mol olan

obez yetişkin hastalarda (n=41) haftada birbirini izleyen 2 gün çok düşük kalorili diyetle (VLCD) ile birbirini izlemeyen 2 gün yapılan VLCD'nin etkisini araştırmışlardır. 12 haftalık diyet müdahalelerinin sonucunda, hipoglisemik ilaç tedavisi alan T2DM'lu bireylerde, hipoglisemi oranının arttığı saptanmıştır. Vücut ağırlığı, HbA1c, açlık glukozu ve yaşam kalitesinde iyileşmeler her iki grupta da gözlenmiştir. Sadece total kolesterol ve LDL-K seviyelerindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Vücut ağırlığı ideal vücut ağırlığından %20 fazla olan T2DM'lu yetişkin ve yaşlı bireylerin (n=54) dahil edildiği bir başka çalışmada ise aralıklı çok düşük kalorili diyet ile ılımlı kalori kısıtlamasının kilo kaybı ve glisemik kontrol üzerine etkileri incelenmiştir. Katılımcılar, bir standart davranışsal terapi (SBT) ve iki VLCD grubu olmak üzere, toplam 3 gruba ayrılmış ve SBT grubuna çalışma boyunca 1500-1800 kkal/gün verilmiştir. Bir VLCD grubunda haftanın bir günü VLCD diyeti (1-gün) uygulanırken, diğer VLCD grubunda haftanın birbirini takip eden beş gününde (5-gün) VLCD diyeti uygulanmış; her iki VLCD grubu da haftanın geri kalan günlerinde 1500-1800 kkal/gün tüketmişlerdir. Çalışma sonucunda her iki VLCD grubundaki katılımcılarda, SBT grubuna göre anlamı olarak daha fazla ağırlık kaybı gözlenmiştir. 20. Haftada gruplar arasında açlık plazma glukozundaki değişimler farklı bulunmazken; SBT grubuyla karşılaştırıldığında 5-gün VLCD grubundaki HbA1c değerlerinin anlamlı olarak daha normal olduğu görülmüştür (Williams ve ark., 1998).

Periyodik açlık, IFCR, VLCD ve B2 diyeti gibi aralıklı açlık uygulamalarının HbA1c'nin azaltılması için etkili bir alternatif diyet stratejisi olduğu belirtirse de, özellikle hipoglisemik ilaç tedavisi alan hastalarda hipoglisemi riskini artırabileceği unutulmamalıdır.

Aralıklı Açlık Programlarının Olası Riskleri ve Yan Etkileri

Yapılan çalışmalarda, aralıklı açlık programlarının bazı olumlu etkilerinin gösterilmesine rağmen; bu beslenme programlarının pek çok risk ve yan etkisi de gözlemlenebilmektedir. Uzun süreli aralıklı açlık programı uygulayan bireyler, yemek yedikleri günlerde yeterli miktarda protein alımı konusunda bilinçli değilse, protein yetersizliği riskli ile karşılaşılmaktadır. Ayrıca vitamin ve mineral

eksiklikleri ile karşılaşılabilen ve takviye olarak alımları gerekebilmektedir. Yetersiz enerji ve sıvı alımı sonucunda, dehidratasyon, baş dönmesi, mide bulantısı, uykusuzluk, senkop, düşme, baş ağrısı ve güçsüzlük yaşanabilmektedir. Diyabet, kalp hastalıkları, kanser gibi çeşitli hastalıklara sahip olan bireylerde ise hastalıkların seyri kötüleşebilmektedir (Grajower ve Horne, 2019).

Aralıklı açlık diyetleriyle ilgili en önemli risk; özellikle insülin (hem bolus hem de bazal) ve sülfanilüreler (kısa etkili meglitinidler dahil) olmak üzere, hipoglisemiyle ilişkili antidiyabetik ilaç kullanan hastalarda hipoglisemi oluşturma potansiyelidir (Sharayah Carter, Clifton ve Keogh, 2018; Chaudhury ve ark., 2017; Corley ve ark., 2018). Diğer tüm antidiyabetik ilaçlar, monoterapi veya insülin ve sülfanilüreler olmadan kombine tedavi olarak kullanıldığında hipoglisemi riski azalmaktadır. Diyabetik bireylerin, hamile ve emziren kadınların, ileri yaştaki yetişkinlerin, zayıf bireylerin, yeme bozukluğu ve demansı olan kişilerin aralıklı açlık programlarından kaçınmaları gerekmektedir. Aralıklı açlık programı uygulayan bireyler diyetisyen, doktor, hemşire gibi sağlık çalışanları tarafından ilaç ayarlaması, glukoz izlemi ve sıvı alımları açısından mutlaka takip altında tutulmalıdır (Grajower ve Horne, 2019).

SONUÇ

Mevcut verilere göre, IF rejimleri genel olarak etkili ve nispeten güvenli görünmektedir. TRF diyeti (14-18 saat oruç ve 6-10 saat beslenme süresi) ve 5:2 ardışık ve ardışık olmayan diyetler gibi IF'nin daha popüler versiyonlarından bazıları farklı yaşam tarzlarına ve çalışma sürelerine sahip kişilere daha uygun olabilmektedir. Aralıklı açlık diyetleri, CR diyetlerine kıyasla daha fazla kişide ve daha uzun sürelerde klinik olarak daha etkilidir. Aralıklı açlığın diyabetli veya prediyabetli hastalarda glisemik kontrol üzerine etkileri ile ilgili olarak yapılan çalışmalar ise yetersizdir. Ancak aralıklı açlığın düşük HbA1c konsantrasyonu ile yansıtılan plazma glukoz seviyelerine olumlu etkisinin olduğu düşünülmektedir. Diyabetli olmayan fazla kilolu veya obez bireylerde aralıklı açlık kan glukozu ve insülin konsantrasyonlarını azaltmakta veya değiştirmemektedir. Aralıklı enerji kısıtlaması, glisemi kontrolü açısından sürekli uygulanan beslenme tedavisine karşı üstünlük sağlayabileceği belirtilmektedir. Aynı zamanda

IF rejimlerinin T2DM'li hastalarda, özellikle sülfanilürelerle tedavi edilenlerde kullanımı, istenmeyen yan etkilere sebep olabilmektedir. Büyük randomize kontrollü çalışmaların yokluğunda, prediyabetli ve T2DM 'li bireylerde uzun süreli IF'nin etkinliği ve yan etkileri ile farklı IF rejimlerinin risk-fayda oranını belirlemek oldukça zordur. Sağlık nüfusu açısından bakıldığında bu diyetlerin en büyük ve en olumlu etkileri, prediyabet, T2DM, obezite, yağlı karaciğer hastalığı ve metabolik hastalıkların ilerleyici kötü etkilerini önlemek için, geniş örneklemli ve randomize kontrollü çalışmalarda uygulandığında ortaya çıkacaktır. Aralıklı açlık diyetlerinin, sağlıklı veya diyabetli bireylerde sağlık üzerine etkilerinin daha iyi ve daha net gözlemlenmesi için katılımcı sayısının fazla ve diyet protokollerinin uygulanma süresinin uzun olduğu daha fazla sayıda çalışma yapılmasına ve literatüre yeni bilgiler kazandırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Yazar Katkısı / Author Contributions:

Fikir/Kavram: Z.K., H.K.A.; Tasarım: Z.K.; Denetleme/Danışmanlık: H.K.A.; Analiz ve/veya Yorum: Z.K., H.K.A.; Kaynak Taraması: Z.K.; Makalenin Yazımı: Z.K.; Eleştirel İnceleme: H.K.A.

Hakem Değerlendirmesi / Peer-review: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Yazarlar araştırmanın yürütülmesinde herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek/Financial Disclosure

Yazarlar araştırmanın yürütülmesi sürecinde bir finansal destek almadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

- Aguiree, F., Brown, A., Cho, N., Dahlquist, G., Aguiree, B., Cho, D., Dodd, D. Whiting (2013). IDF Diabetes Atlas. IDF Diabetes Atlas, 6th Edition, International Diabetes Federation, Basel, 74-90.
- Aksungar, F.B., Sarikaya, M., Coskun, A., Serteser, M., Unsal, I. (2017). Comparison of intermittent fasting versus caloric restriction in obese subjects: A two year follow-up. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 21(6), 681-685. doi: 10.1007/s12603-016-0786-y
- Andersen, C.J., Fernandez, M.L. (2013). Dietary strategies to reduce metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 14(3), 241-254. doi: 10.1007/s11154-013-9251-y

- Anton, S.D., Moehl, K., Donahoo, W.T., Marosi, K., Lee, S.A., Mainous III, A.G., . . . Mattson, M.P. (2018). Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity*, 26(2), 254-268. doi: 10.1002/oby.22065
- Asemi, Z., Samimi, M., Taghizadeh, M., Esmailzadeh, A. (2015). Effects of Ramadan fasting on glucose homeostasis, lipid profiles, inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome in Kashan, Iran. *Archives of Iranian Medicine*, 18(12), 0-0.
- Ash, S., Reeves, M.M., Yeo, S., Morrison, G., Carey, D., Capra, S. (2003). Effect of intensive dietetic interventions on weight and glycaemic control in overweight men with Type II diabetes: a randomised trial. *International Journal of Obesity*, 27(7), 797-802. doi: 10.1038/sj.ijo.0802295
- Atlas, D. (2015). International diabetes federation. IDF diabetes atlas. Brussels: International Diabetes Federation.
- Cai, H., Qin, Y.L., Shi, Z.Y., Chen, J.H., Zeng, M.J., Zhou, W., . . . Chen, Z.Y. (2019). Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterology*, 19(1), 219.
- Carter, S., Clifton, P., Keogh, J. (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. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.010
- Carter, S., Clifton, P.M., 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-e180756. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0756
- Catenacci, V.A., Pan, Z., Ostendorf, D., Brannon, S., Gozansky, W.S., Mattson, M.P., . . . 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. doi: 10.1002/oby.21581
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V.S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., . . . Kuriakose, K. (2017). Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 6. doi: 10.3389/fendo.2017.00006
- Cheng, A. (2013). Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the

- prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. *Canadian Journal of Diabetes*, 37, S1-3.
- Cheng, C.M., Kelley, B., Wang, J., Strauss, D., Eagles, D.A., Bondy, C. A. (2003). A ketogenic diet increases brain insulin-like growth factor receptor and glucose transporter gene expression. *Endocrinology*, 144(6), 2676-2682. doi: 10.1210/en.2002-0057
- Colman, R.J., Anderson, R.M., Johnson, S.C., Kastman, E.K., Kosmatka, K.J., Beasley, T.M., . . . Kemnitz, J.W. (2009). Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, 325(5937), 201-204. doi: 10.1126/science.1173635
- Corley, B., Carroll, R., Hall, R., Weatherall, M., Parry-Strong, A., Krebs, J. (2018). Intermittent fasting in type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabetic Medicine*, 35(5), 588-594. doi: 10.1111/dme.13595
- Dall, K.B., Færgeman, N.J. (2019). Metabolic regulation of lifespan from a *C. elegans* perspective. *Genes & Nutrition*, 14(1), 1-12. doi: 10.1186/s12263-019-0650-x
- de Cabo, R., Mattson, M.P. (2019). Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *New England Journal of Medicine*, 381(26), 2541-2551. doi: 10.1056/NEJMr1905136
- Di Francesco, A., Di Germanio, C., Bernier, M., de Cabo, R. (2018). A time to fast. *Science*, 362(6416), 770-775. doi: 10.1126/science.aau2095
- Finkel, T. (2015). The metabolic regulation of aging. *Nature Medicine*, 21(12), 1416-1423. doi: 10.1038/nm.3998
- Gnanou, J.V., Caszo, B.A., Khalil, K.M., Abdullah, S. L., Knight, V. F., Bidin, M. Z. (2015). Effects of Ramadan fasting on glucose homeostasis and adiponectin levels in healthy adult males. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 14(1), 55. doi: 10.1186/s40200-015-0183-9
- Grajower, M.M., Horne, B.D. (2019). Clinical management of intermittent fasting in patients with diabetes mellitus. *Nutrients*, 11(4), 873. doi: 10.3390/nu11040873
- Hardie, D.G. (2015). AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis. *Current Opinion in Cell Biology*, 33, 1-7. doi: 10.1016/j.ceb.2014.09.004
- Hoddy, K.K., Kroeger, C.M., Trepanowski, J.F., Barnosky, A., Bhutani, S., Varady, K.A. (2014). Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults. *Obesity*, 22(12), 2524-2531. doi: 10.1002/oby.20909
- Horne, B.D., Muhlestein, J.B., Anderson, J.L. (2015). Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(2), 464-470. doi: 10.3945/ajcn.115.109553
- Hutchison, A.T., Heilbronn, L.K. (2016). Metabolic impacts of altering meal frequency and timing—does when we eat matter? *Biochimie*, 124, 187-197. doi: 10.1016/j.biochi.2015.07.025
- Kahleova, H., Belinova, L., Malinska, H., Oliyarnyk, O., Trnovska, J., Skop, V., . . . Tura, A. (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. doi: 10.1007/s00125-014-3253-5
- Kiyani, M.M., Memon, A.R., Amjad, M.I., Ameer, M.R., Sadiq, M., Mahmood, T. (2017). Study of human Biochemical parameters during and after Ramadan. *Journal of Religion and Health*, 56(1), 55-62. doi: 10.1007/s10943-015-0084-8
- Klempel, M.C., Bhutani, S., Fitzgibbon, M., Freels, S., Varady, K.A. (2010). Dietary and physical activity adaptations to alternate day modified fasting: implications for optimal weight loss. *Nutrition Journal*, 9(1), 35. doi: 10.1186/1475-2891-9-35
- Klempel, M.C., Kroeger, C.M., Bhutani, S., Trepanowski, J.F., Varady, K.A. (2012). Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. *Nutrition Journal*, 11(1), 98. doi: 10.1186/1475-2891-11-98
- Kobilo, T., Guerrieri, D., Zhang, Y., Collica, S.C., Becker, K.G., van Praag, H. (2014). AMPK agonist AICAR improves cognition and motor coordination in young and aged mice. *Learning & Memory*, 21(2), 119-126. doi: 10.1101/lm.033332.113
- Lefevre, M., Redman, L.M., Heilbronn, L.K., Smith, J.V., Martin, C.K., Rood, J.C., . . . Ravussin, E. (2009). Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis*, 203(1), 206-213. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.036
- Leiter, L.A., Fitchett, D.H., Gilbert, R.E., Gupta, M., Mancini, G.J., McFarlane, P.A., . . . Anand, S. (2011). Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group. *Canadian Journal of Cardiology*, 27(2), e1-e33. doi:

- 10.1016/j.cjca.2010.12.054
- M'guil, M., Ragala, M., El Guessabi, L., Fellat, S., Chraïbi, A., Chebraoui, L., . . . Lyoussi, B. (2008). Is Ramadan fasting safe in type 2 diabetic patients in view of the lack of significant effect of fasting on clinical and biochemical parameters, blood pressure, and glycemic control? *Clinical and Experimental Hypertension*, 30(5), 339-357. doi:10.1080/10641960802272442
- Mattson, M.P. (2012). Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. *Cell Metabolism*, 16(6), 706-722. doi: 10.1016/j.cmet.2012.08.012
- Mazidi, M., Rezaie, P., Chaudhri, O., Karimi, E., 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. doi: 10.12669/pjms.315.7649
- Palacios, O.M., Carmona, J.J., Michan, S., Chen, K. Y., Manabe, Y., Ward III, J.L., . . . Tong, Q. (2009). Diet and exercise signals regulate SIRT3 and activate AMPK and PGC-1 α in skeletal muscle. *Aging (Albany NY)*, 1(9), 771. doi: 10.18632/aging.100075
- Parvaresh, A., Razavi, R., Abbasi, B., Yaghoobloo, K., Hassanzadeh, A., Mohammadifard, N., . . . Clark, C.C. (2019). Modified alternate-day fasting vs. calorie restriction in the treatment of patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 47, 102187. doi: 10.1016/j.ctim.2019.08.021
- Rajpal, A., Ismail-Beigi, F. (2020). Intermittent Fasting and “Metabolic Switch”: Effects on Metabolic Syndrome, Pre-diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(9), 1496-1510. doi: 10.1111/dom.14080
- Rothschild, J., Hoddy, K.K., Jambazian, P., Varady, K.A. (2014). Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. *Nutrition Reviews*, 72(5), 308-318. doi: 10.1111/nure.12104
- Sleiman, S.F., Henry, J., Al-Haddad, R., El Hayek, L., Abou Haidar, E., Stringer, T., . . . Ratan, R. R. (2016). Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate. *Elife*, 5, e15092. doi: 10.7554/eLife.15092
- Sundfør, T., Svendsen, M., 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. doi: 10.1016/j.numecd.2018.03.009
- Sutton, E.F., Beyl, R., Early, K.S., Cefalu, W.T., Ravussin, E., 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. e1213. doi: 10.1016/j.cmet.2018.04.010
- Trepanowski, J.F., Kroeger, C.M., Barnosky, A., Klempel, M.C., Bhutani, S., Hoddy, K.K., . . . Rood, J. (2017). Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 177(7), 930-938. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0936
- Turner, R.C., Cull, C.A., Frighi, V., Holman, R.R., Group, U.P.D.S. (1999). Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*, 281(21), 2005-2012. doi: 10.1001/jama.281.21.2005
- Üner, S., Balcılar, M., Ergüder, T. (2018). Türkiye hanehalkı sağlık araştırması: bulaşıcı olmayan hastalıkların risk faktörleri prevalansı 2017 (STEPS). Dünya Sağlık Örgütü Türkiye Ofisi, Ankara.
- Varady, K.A. (2016). Impact of intermittent fasting on glucose homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 19(4), 300-302. doi: 10.1097/MCO.0000000000000291
- Varady, K.A., Bhutani, S., Church, E.C., Klempel, M. C. (2009). Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(5), 1138-1143. doi: 10.3945/ajcn.2009.28380
- Varady, K.A., Dam, V.T., Klempel, M.C., Horne, M., Cruz, R., Kroeger, C. M., Santosa, S. (2015). Effects of weight loss via high fat vs. low fat alternate day fasting diets on free fatty acid profiles. *Scientific Reports*, 5, 7561. doi: 10.1038/srep07561
- Veech, R.L. (2003). Ketoacids? Good medicine. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 114, 149-61.
- Williams, K.V., Mullen, M.L., Kelley, D.E., Wing, R. R. (1998). The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 21(1), 2-8. doi: 10.2337/diacare.21.1.2
- Wu, M.M., Brown, G.L., Kim, K.Y.A., Kim, J.,

- Gordon, K. E. (2019). Gait variability following abrupt removal of external stabilization decreases with practice in incomplete spinal cord injury but increases in non-impaired individuals. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 16(1), 4. doi: 10.1186/s12984-018-0475-7
- Wycherley, T.P., Moran, L.J., Clifton, P.M., Noakes, M., Brinkworth, G.D. (2012). Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(6), 1281-1298. doi: 10.3945/ajcn.112.044321
- Yang, J.L., Lin, Y.T., Chuang, P.C., Bohr, V.A., Mattson, M.P. (2014). BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB mediated production of apurinic/aprimidinic endonuclease 1. *Neuromolecular Medicine*, 16(1), 161-174. doi: 10.1007/s12017-013-8270-x