T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANA BİLİM DALI

PREDİYABETİK HASTALARDA ARALIKLI AÇLIĞIN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE METABOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Rabia KARATOPRAK PEKER

Tıpta Uzmanlık Tezi

Prof. Dr. Yasemin ÇAYIR

ERZURUM - 2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Rabia KARATOPRAK PEKER	**Sınav tarihi:** 30/04/2024
Anabilim Dalı : Aile Hekimliği	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Prof. Dr. Yasemin ÇAYIR-29/11/2022	
Tezin Konusu ve Başlığı : Prediyabetik Hastalarda Aralıklı Açlığın Antropometrik Ölçümler ve Metabolik Parametreler Üzerine Etkisi **Belirlenme Tarihi** : 29/11/2022	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Yasemin ÇAYIR	Aile Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN	Aile Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi İdeal Beraa YILMAZ KARTAL	Aile Hekimliği	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **İ**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **İİİ**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **V**
KISALTMALAR ..... **Vİ**
TEŞEKKÜR ..... **İX**
ABSTRACT ..... **Xİİ**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Prediyabet 3
2.1.1. Prediyabet Tanımı ve Tanı Kriterleri 3
2.1.2. Prediyabetin Epidemiyolojisi 4
2.1.3. Prediyabetin Patofizyoloji 5
2.1.4. Prediyabet İçin Risk Faktörleri ve Tarama Kriterleri 7
2.1.5. Prediyabette Tedavi/Tip 2 Diyabeti Önleme 7
2.1.5.1. Tip 2 Diyabetin Yaşam Tarzı Değişikliği ile Önlenmesi 7
2.1.5.1.1. Tütün Kullanımı 9
2.1.5.2. Tip 2 Diyabetin Farmakolojik Olarak Önlenmesi 9
2.2. Açlık 11
2.2.1. Açlık Tanımı ve Fizyolojisi 11
2.2.2. Oruç 12
2.2.3. Aralıklı Açlık 13
2.2.3.1. Zaman Kısıtlı Beslenme/Yeme 15
2.2.3.1.1. Ramazan Orucu 19
2.2.3.2. Aralıklı Kalori Kısıtlaması 21
2.2.4. Aralıklı Açlığın Etki Mekanizması 26
2.2.4.1. Oksidatif Stres 26
2.2.4.2. Metobolik Dönüşüm 27
2.2.4.3. Yağ Dokusu 28
2.2.4.4. Sirkadiyen Ritm 30
2.2.4.5. Otofaji 33
2.2.4.6. Bağırsak Mikrobiyotası 34

2.2.5. Aralıklı Oruçta Endikasyonlar, Kontrendikasyonlar ve Yan Etkiler 37
2.2.6. Aralıklı Oruç Takibi İçin Tavsiyeler 38
2.2.7. Aralıklı Açlık Uygulamalarının Obezite, Prediyabet-Diyabet ve Hipertansiyon Üzerine Etkisi 38
2.2.7.1. Obezite ve Aralıklı Açlık 38
2.2.7.2. Prediyabet, Diyabet ve Aralıklı Açlık 40
2.2.7.3. Hipertansiyon ve Aralıklı Açlık 45
3. GEREÇ VE YÖNTEM 47
3.1. Araştırma Tasarımı 47
3.2. Araştırma Yeri ve Zamanı 47
3.3. Araştırmanın Evren ve Örneklemi 47
3.4. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri 48
3.5. Araştırma Protokolü 48
3.5.1. Müdahale Grubu 49
3.5.2. Kontrol Grubu 50
3.6. Veri Toplama Araçları 50
3.6.1. 24 Saatlik Geriye Dönük Besin Tüketim Formu 52
3.6.2. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa Formu 53
3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi 54
3.8. Etik Kurul ve İzinler 54
4. BULGULAR 55
5. TARTIŞMA 81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 110
KAYNAKLAR 113
EKLER 138

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. IF grubu ile kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması 55
Tablo 2. Tüm katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması 56
Tablo 3. IF grubu ve kontrol grubunun müdahale öncesi ve sonrası antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması 58
Tablo 4. IF grubu ve kontrol grubunun müdahale sonrası antropometrik ölçüm parametrelerindeki değişimlerin karşılaştırılması 61
Tablo 5. Tüm katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası BKİ kategorilerine göre dağılımı 62
Tablo 6. Tüm katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası BKO kategorilerine göre dağılımı 62
Tablo 7. Tüm katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası vücut kompozisyon parametreleri 63
Tablo 8. IF grubu ve kontrol grubunun çalışma öncesi ve sonrası vücut kompozisyon parametrelerinin karşılaştırılması 65
Tablo 9. IF grubu ve kontrol grubunun vücut kompozisyon parametrelerindeki değişimlerinin karşılaştırılması 68
Tablo 10. Tüm katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası kan basıncı ölçüm sonuçları 68
Tablo 11. IF grubu ve kontrol grubunun çalışma öncesi ve sonrası tansiyon ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması 69
Tablo 12. IF grubu ve kontrol grubunun tansiyon parametrelerindeki değişimlerin karşılaştırılması 70
Tablo 13. Tüm katılımcıların tansiyon gruplarının karşılaştırılması 71
Tablo 14. Tüm katılımcıların glisemik parametrelerinin ölçüm sonuçları 72
Tablo 15. IF grubu ve kontrol grubunun glisemik parametrelerinin karşılaştırılması 73
Tablo 16. IF grubu ve kontrol grubunun glisemik parametrelerindeki değişimin karşılaştırılması 75

Tablo 17. Tüm katılımcıların, IF grubu ve kontrol grubunun çalışma öncesi ve sonrası HOMA-IR gruplarının karşılaştırılması..... 76
Tablo 19. IF grubu ve kontrol grubunun kan lipit parametrelerinin karşılaştırılması78
Tablo 20. IF grubu ve kontrol grubunun kan lipid parametrelerindeki değişimlerin karşılaştırılması 80

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Amerikan diyabet derneği normal glikoz, prediyabet ve diyabet için tanı kriterleri 4
Şekil 2. Yaygın kalori kısıtlamalı ve zaman kısıtlamalı diyet protokolleri 15
Şekil 3. IF uygulama protokolü 49
Şekil 4. IF grubu ve kontrol grubunun müdahale öncesi ve sonrası antropometrik ölçüm parametrelerinin değişimi 59
Şekil 5. IF grubu ve kontrol grubunun çalışma öncesi ve sonrası vücut kompozisyon parametrelerinin değişimi 66
Şekil 6. IF grubu ve kontrol grubunun çalışma öncesi ve sonrası tansiyon ölçüm sonuçlarının değişimi 70
Şekil 7. IF grubu ve kontrol grubunun glisemik parametrelerinin değişimi 74

KISALTMALAR

ADA : Amerikan Diyabet Derneği
ADF : Alternatif gün orucu (alternate-day fasting)
AKŞ : Açlık kan şekeri
ALM : Apendiküler yağsız kütle (appendicular lean mass)
APG : Açlık plazma glukozu
ApoA : Apolipoprotein A
BAG : Bozulmuş açlık glukozu
BAT : Kahverengi yağ dokusu (brown adipose tissue)
BÇ : Bel çevresi
BGT : Bozulmuş glukoz toleransı
BKİ : Beden kitle indeksi (body mass index)
BKO : Bel kalça oranı
CCR : Sürekli kalori kısıtlaması (continue calorie restriction)
CEC : Kolesterol akış kapasitesi (cholesterol efflux capacity)
CR : Kalori kısıtlama (calorie restriction)
DASH : Hipertansiyonu durdurmaya yönelik diyet yaklaşımları (dietary approaches to stop hypertension)
DKB : Diyastolik kan basıncı
DPP : Diyabet önleme programı (diabetes prevention program)
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
dTRF/lTRF : Geç zaman kısıtlamalı beslenme (delayed /late time restricted feeding)
DXA : Çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (dual-energy X-ray absorptiometry)
ENS : Enterik sinir sistemi (enteric nervous system)
eTRF : Erken zaman kısıtlamalı beslenme (early time restricted feeding)
FFM : Yağsız vücut kütlesi (fat free mass)
FM : Yağ kütlesini (fatt mass)
HDL-K : Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (high density lipoprotein-cholesterol)
HOMA-IR : İnsülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi (homeostatic model assessment-insülin resistance)

ICR : Aralıklı kalori kısıtlaması (ıntermittent calorie restriction)
IEC : Uluslararası Uzman Komitesi (International Expert Committee)
IER : Aralıklı enerji kısıtlaması (intermittent energy restriction)
IF : Aralıklı açlık (intermittent fasting)
KB : Kan basıncı
KÇ : Kalça çevresi
KVH : Kardiyovasküler hastalıklar
LDL-K : Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
(low density lipoprotein- cholesterol)
MADF : Modifiye alternatif gün orucu (Modified alternate-day fasting)
MET : Metabolik eşdeğer (metabolic equivalent threshold)
mTRF : Gün ortası zaman kısıtlamalı beslenme
(mid-day time restricted feeding)
NICE : Ulusal Sağlık ve Bakım Enstitüsü
(National Institute of Health and Clinical Exellence)
PAL : Fiziksel aktiviye seviyesi (physical activity level)
PF : Periyodik oruç (periodic fasting)
SCN : Suprakiazmatik nükleus
scWAT : Deri altı beyaz yağ dokusu (subcutaneous white adipose tissue)
SKB : Sistolik kan basıncı
T2DM : Tip 2 Diabetes Mellitus
TDV : Türkiye Diyabet Vakfı
TEMD : Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG : Trigliserd
Total-K : Total kolesterol
TRF/TRE : Zaman kısıtlamalı (kısıtlı) beslenme/yeme
(Time restricted feeding-eating)
TURDEP : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin
Hastalıklar Prevalans Çalışması
vWAT : Visseral beyaz yağ dokusu (visceral white adipose tissue)
WAT : Beyaz yağ dokusu (white adipose tissue)
YTD : Yaşam tarzı değişikliği

Gazze’nin ve Beytülmaktis’in masum ve mazlum çocuklarına…

TEŞEKKÜR

Sayısız hamd ve şükür Rabb'imizedir. O'nu anmadan başlayan ve asıl nimet veren olduğunu hatırlamadan yapılan iş hep eksiktir.

Bu uzun ve destek isteyen süreçte şefkat kaynağı anneciğim Dilek Karatoprak'a ve varlığıyla güç bulduğum babam İbrahim Karatoprak'a, herzaman yanımda olan sevgili eşim Muhammed Ali Peker'e, vaktinden çaldığım hep onunla olmayı arzuladığım gözaydınlığı bebeğim Muhammed Evvab'a, desteğini fikrini hep önemsediğim ablam Doç. Dr. Kübranur Ünal'a ve maddi manevi hep yardımıma koşan kız kardeşlerim Büşra, Esma Sultan ve Nefise Karatoprak'a şükranlarımı sunuyorum.

Gerek asistanlık gerek tez konusunda ufkumu açan, emek veren değerli hocam Prof. Dr. Yasemin Çayır'a şükranlarımı sunuyorum. Ayrıca aile hekimliği anabilim dalımızdaki tüm hocalarımıza teşekkürlerimi sunuyorum, bana kattıklarıyla meslek hayatımın her anında onları hayırla anacağım.

Tezimde yol arkadaşım Dyt.Tuğba Özbay ve Dyt. Büşra Öner'e teşekkürlerimi ve muhabbetlerimi sunuyorum.

Çalışmamda beni daima motive eden değerli arkadaşlarıma en kalbi muhabbetlerimi sunuyorum.

Ayrıca çalışmama katılarak beni mutlu eden tüm hastalarıma çok teşekkür ederim.

Nisan 2024

Dr. Rabia KARATOPRAK PEKER

ÖZET

Prediyabetik Hastalarda Aralıklı Açlığın Antropometrik Ölçümler Ve Metabolik Parametreler Üzerine Etkisi

Amaç: Bu tez çalışmasında prediyabetik hastalarda kalori kısıtlaması ile birleştirilmiş aralıklı açlığın (IF) antropometrik ölçümler ve metabolik parametreler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma Ocak-Aralık 2023 tarihleri arasında Yıldızkent Aile Sağlığı Merkezi 54 Nolu Birim'inde yürütülmüştür. Randomize-kontrollü çalışma olarak tasarlanan bu araştırmaya 18-55 yaş arası prediyabet teşhisi konan fazla kilolu ve obez kadın katılımcılar dahil edildi. 48 kişinin dahil olduğu bu çalışma 36 kişiyle tamamlandı. Katılımcılar aralıklı açlık çeşitlerinden 16:8 zaman kısıtlı beslenmeyle kombine edilmiş kalori kısıtlı diyet (IF grubu; n=18) veya sadece kalori kısıtlı diyete (kontrol grubu; n=18) sosyodemografik benzerliklerine göre randomize edildi. Çalışmanın tüm katılımcılarına, hesaplanan günlük enerji gereksinimlerinden 500 kcal eksik beslenme önerildi. Tüm katılımcılar 5 hafta boyunca Whatsapp uygulaması üzerinden günlük takip edildi. Müdahale öncesinde ve sonrasında tüm katılımcıların antropometrik ölçümleri (kilo, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı, bel boy oranı, BKİ) alındı ve vücut kompozisyonu (yağ yüzdesi, yağ kütlesi ve visseral yağ seviyesi, yağsız vücut kütlesi, toplam vücut suyu) kaydedildi. Ayrıca kan basınçları ve lipid parametreleri (total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserid) ile HbA1c değerleri ölçüldü. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 46,97±7,45 yıl, BKİ ortalaması 32,17±3,82 kg/m2 idi. Çalışma sonunda hem IF grubu hem de kontrol grubunda kilo, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel boy oranı, yağ yüzdesi, yağ kütlesi ve HbA1c yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenirken, IF grubunun müdahale sonrası visseral yağ seviyesi ortalaması müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p=0,003$). Çalışmanın sonunda IF grubu ile kontrol grubu arasında antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Açlık kan şekeri, açlık insülini ve HOMA-IR; çalışma sonunda kontrol grubunda, IF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla azaldı (sırasıyla $p=0,024$, $p=0,031$, $p=0,010$).

Sonuç: Bu çalışmada, prediyabetik kadınlarda 5 hafta boyunca kalori kısıtlama eklenmiş 8 saatlik zaman kısıtlamalı beslenme rejiminin (IF), günlük kalori kısıtlama rejiminden daha fazla antropometrik ve metabolik iyileşmeye yol açmadığı saptandı. Ayrıca IF grubunda antropometrik ve metabolik iyileşme lehine sonuçlanan sonuçlar ve çalışma süresince yan etki gözlenmemesi prediyabetik hastalarda aralıklı açlığın etkili ve uygulanabilir bir diyet rejimi olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: prediyabet, aralıklı açlık, IF, zaman kısıtlı beslenme,kalori kısıtlı beslenme, antropometrik ölçüm, metabolik parametreler

ABSTRACT

The Effect of Intermittent Fasting on Anthropometric Measurements and Metabolic Parameters in Prediabetic Patients

Purpose: This thesis study aimed to investigate the effect of intermittent fasting (IF) combined with calorie restriction on anthropometric measurements and metabolic parameters in prediabetic patients.

Method: The study was conducted between January and December 2023 in Yıldızkent Family Health Center Unit No. 54. This study, designed as a randomized-controlled study, included overweight and obese female participants aged 18-55 who were diagnosed with prediabetes. This study, which included 48 people, was completed with 36 people. Participants were randomized according to their sociodemographic similarities to a calorie-restricted diet combined with 16:8 time-restricted fasting (IF group; n=18) or a calorie-restricted diet alone (Control group; n=18). All participants of the study were recommended to eat 500 kcal less than the calculated daily energy requirements. All participants were followed daily via WhatsApp for 5 weeks. Anthropometric measurements (weight, waist circumference, hip circumference, waist-hip ratio, waist-to-height ratio, BMI) were taken for all participants before and after the intervention, and body composition (fat percentage, fat mass and visceral fat level, lean body mass, total body water) were taken. was recorded. In addition, blood pressure, lipid parameters (total cholesterol, LDL-K, HDL-K, triglyceride) and HbA1c values were measured. Statistical significance level was accepted as $p<0.05$.

Results: The average age of the participants was 46.97±7.45 years, and the average BMI was 32.17±3.82 kg/m2. At the end of the study, a statistically significant decrease was observed in weight, BMI, waist circumference, hip circumference, waist height ratio, fat percentage, fat mass and HbA1c percentages in both the IF group and the control group, while the average viseral fat level after the intervention was statistically significantly lower than it was before the intervention ($p =0.003$). At the end of the study, no statistically significant difference was observed between the IF group and the control group in terms of anthropometric measurements and body

composition (p>0.05). Fasting blood sugar, fasting insulin and HOMA-IR; at the end of the study, it decreased statistically significantly more in the control group than in the IF group (p=0.024, p=0.031, p=0.010, respectively).

Conclusion: This study found that an 8-hour time-restricted feeding regimen (IF) with added calorie restriction for 5 weeks in prediabetic women did not lead to greater anthropometric and metabolic improvements than a daily calorie restriction regimen. In addition, the results in favor of anthropometric and metabolic improvement in the IF group and the absence of side effects during the study show that intermittent fasting is an effective and applicable diet regimen in prediabetic patients.

Keywords: prediabetes, intermittent fasting, IF, time-restricted feeding, calorie-restricted diet ,anthropometric measurement, metabolic parameters

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) sıklığı giderek artan ve durdurulamayan bir salgın halini almıştır. Bulaşıcı olmayan hastalıklardan ölüm sıralamasında ilk dört sıradadır. Türkiye diyabet önleme & kontrol programı (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması: TURDEP-II) çalışması verilerine göre Türkiye'de yetişkin nüfusun %42'si diyabetik ya da prediyabetiktir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin araştırmalarına göre, üçüncü basamak sağlık merkezlerinde takip edilen T2DM'li hastaların sadece %40'ında glisemik kontrol sağlanabilmektedir. Sık karşılaşılan ve giderek artan, ancak yönetiminde hedeflere ulaşmakta güçlük çekilen diyabet, sağlık alanında yer alan tüm disiplinleri ilgilendiren bir hastalıktır (1).

Hastaların prediyabet safhasında yakalanması ve diyabete ilerlemesinin engellemesi, işin kilit basamağıdır. Dolayısıyla T2DM tanısında, takibinde ve önlenmesinde aile hekimlerine büyük sorumluluk düşmektedir (2). Birinci basamak sağlık hizmetlerinin sunulduğu aile hekimliğinde kronik hastalıkların erken teşhisini ve kanıta dayalı tıp kılavuzlarının önerileri doğrultusunda uygun tedavi planlarıyla semptom ve bulguların kontrol altına alınmasını sağlayan bir platform olan Hastalık Yönetimi Platformu bunu kolaylaştırmaktadır (3).

Prediyabet, henüz aşikar olmamış diyabet tanı kriterlerini karşılamayan fakat normal açlık kan şekeri düzeylerini aşmış hiperglisemik ara dönemdir. Çalışmalar, T2DM asıl başlangıcının tanı konulduğu andan 8-10 yıl kadar önce olduğunu; özellikle makrovasküler ve bir kısım mikrovasküler değişikliklerin diyabet tanısından yıllar önce başladığını ortaya koymuştur (4). Her yıl prediyabetik hastaların yaklaşık %5-10'unun diyabete dönüştüğü tahmin edilmektedir. Amerikan Diyabet Derneği prediyabetli hastaların %70'inde 10 yıl içinde diyabet gelişeceğini ifade etmektedir (5).

Diyabetin geçmişten beri en önemli tedavisi tıbbi beslenme tedavisidir. Tıbbi beslenme tedavisi ile bireylerin kan şekeri ve HbA1c seviyeleri optimize edilmeye çalışılmaktadır (6). Diyabet yönetiminde en etkili beslenme modeli arayışı yirminci

yüzyılın özellikle ikinci çeyreğinden itibaren başlayıp günümüze dek sürmektedir. İnsülinin keşfinden önce (1921) diyabetin tedavisinde açlık diyetleri ve çok düşük karbonhidrat içeren diyetler kullanılmıştır (7). Günümüzde, hem vücut ağırlığı kaybı ve kontrolü için hem de kronik hastalık tedavisinde kullanılan birçok beslenme müdahalesi mevcuttur; bu yaklaşımlardan bir tanesi de aralıklı açlıktır (intermittent fasting (IF)) (8).

Ohsumi 2016'da uzun süre açlığın otofajiyi tetikleyerek hücre yenilenmesine sebep olduğunu belirttiği araştırmasıyla Nobel Tıp ve Fizyoloji Ödülü'nü almıştır ve bu çalışma insanlık tarihi kadar eski açlık diyetlerini yeniden gündeme getirmiştir. IF, katı diyetler ve kalori kısıtlama rejimlerinden daha tolere edilebilir bir beslenme müdahalesidir. En popüler diyetlerdendir.

Aralıklı açlık yöntemlerinin; alternatif gün açlık, modifiye açlık ve zaman kısıtlı beslenme gibi farklı birkaç varyantı vardır. Literatüre bakıldığında aralıklı açlık yöntemlerinin; vücut ağırlığı, obezite, bazı metabolik belirteçler, inflamasyon, kanser gibi bazı hastalıklar ve yaşlanma üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir (9).

Çalışmalardan elde edilen kanıtlar, IF'nin diyabet yönetimi için daha uygun ve potansiyel olarak terapötik bir yaklaşım olarak hizmet edebileceğini öne sürmektedir. IF'nin pankreas beta hücrelerini restore etmede, metabolik parametreleri geliştirmede, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini azaltmada ve diyabetik komplikasyonları iyileştirmede başarılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10, 11). Bununla birlikte IF'nin prediyabet ve prediyabetik komplikasyonlardaki rolüne ilişkin veriler şu ana kadar yetersiz kalmaktadır. Bu konu hakkında yapılacak çalışmalara ihtiyaç sürmektedir.

Bu tez çalışmasında prediyabetik hastalarda IF müdahalesinin antropometrik ölçümler ve metabolik parametreler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prediyabet

2.1.1. Prediyabet Tanımı ve Tanı Kriterleri

Prediyabet ve diyabet, glikozun normal olarak metabolize edilmediği ve yüksek kan şekeri seviyelerine neden olan durumlardır (12). Diyabet; insülin sentezi, sekresyonu ve fonksiyonundaki defektler sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize olan; genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır (13).

Prediyabet, diyabet tanısından önceki bir öncül ve diyabet geliştirme olasılığının yüksek olduğunu tanımlayan bir risk durumudur (14, 15). Sıklıkla diyabetin herhangi bir belirtisini veya semptomunu göstermeyen; kan şekeri seviyeleri normalden yüksek olan ancak T2DM tanısı için kriterleri karşılamayan kişilerin, disglisemi veya ara hiperglisemi olarak da bilinen prediyabet olduğu kabul edilir (14, 16).

Disgliseminin doğal seyri iki evreden oluşan asemptomatik bir faz içerir; 1- tahmini süresi 8,5 ile 10,3 yıl olan prediyabet ve 2- en az 4 ila 7 yıl süren klinik öncesi latent diyabet evresi. Latent diyabet, diyabetin biyolojik başlangıcı ile hastalığın klinik tanısı arasındaki zaman dilimini ifade eder (17).

Kronik hiperglisemi mikro ve makrovasküler komplikasyonlara neden olarak; kalp, böbrek, periferik sinir sistemi ve göz gibi birçok organ ve sistemde ciddi hasara yol açar (13). Diyabet ilerledikçe tedavisi giderek zorlaşır ve mevcut kanıtlar, diyabetin önlenmesinin, hastalık sürecinin erken safhalarında uygulandığında en etkili yöntem olduğunu göstermektedir (18). Prediyabetin erken tanısı ve taranması, diyabetin ve buna bağlı komplikasyonların önlenmesinde önemli adımlardır (19).

Prediyabetin tanı kriterleri, biyokimyasal parametrelere dayalıdır (20). Prediyabet tanısı için açlık plazma glukozu (APG) (Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG),

APG düzeyinin 100-125 mg/dl arasında olmasıdır), 75 g glukozlu OGTT (Bozulmuş glukoz toleransı (BGT), 75 g glukozlu OGTT ile 2.sa plazma glukozu 140-199 mg/dL arasında olmasıdır) ve HbA1c (standardize bir yöntem kullanılması koşulu ile; HbA1c %5.7-6.4; 39-47 mmol/mol) testlerinden birisi kullanılabilir (1).

Ayrıca, şu anda prediyabet için tanı kriterleri konusunda bir fikir birliği yoktur. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Türkiye Diyabet Vakfı (TDV) ve Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) prediyabet için açlık kan şekeri sınırını 100 ila 125 mg/dL olarak tanımlamaktadır, ancak Ulusal Sağlık ve Bakım Enstitüsü (NICE), Uluslararası Uzman Komitesi (IEC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) prediyabet için açlık kan şekeri sınırını 110 ila 125 mg/dl olarak tanımlamıştır (20, 21) .

HbA1c düzeyi ile ilgili olarak, ADA %5,7 ila %6,4'lük bir eşik değeri önermekteyken, NICE ve IEC %6,0 ile %6,4'lük bir eşik değeri önermektedir. DSÖ, resmi bir tavsiyede bulunmak için kanıt eksikliği sonucuna varmıştır (20).

Tanı Testleri	Normal	Prediyabet	Diyabet
HbA1c %	< 5,7	5,7 - 6,4	≥ 6,5
Açlık Kan Şekeri mg/dL	< 100	100 – 125	> 125
OGTT mg/dL	< 140	140 – 199	> 199

Şekil 1. Amerikan Diyabet Derneği normal glikoz, prediyabet ve diyabet için tanı kriterleri (22)

2.1.2. Prediyabetin Epidemiyolojisi

2023 Diabetes Care dergisinde yayınlanan diyabetin küresel prevelansı araştırmasında; 2021'de dünya çapında 20-79 yaş arası yetişkinler arasında BGT'nin yaygınlığı %9,1 (464 milyon) iken; 2045 yılına kadar bu rakamın %10,0'a (638 milyon) çıkması öngörülmüştür. 2021 yılında, 20-79 yaş arası küresel yetişkin nüfusun %5,8'inin (298 milyon) BAG'ye sahip olduğu ve bu rakamın 2045 yılında tahminen %6,5'e (414 milyon) yükseleceği tahmin edilmektedir (22).

Literatürde bildirilen prediyabetin yaygınlık tahminleri, kullanılan tanı kriterlerine, test seçimine ve incelenen popülasyonlara bağlı olarak büyük farklılıklar göstermektedir. BKİ'si kılavuzları tarafından tanımlanan daha düşük eşik değeri, DSÖ kılavuzları tarafından tanımlananlarla karşılaştırıldığında çok daha yüksek yaygınlık oranlarına yol açmaktadır (23). Diyabeti olmayan 1547 Amerikalı yetişkinden oluşan bir kohortta, alt BAG eşiğinin 110 mg/dL'den 100 mg/dL'ye değiştirilmesi, prediyabet prevalansının %19,8'den %34,6'ya artmasına neden olmuştur (24) . Kafkasyalı ve Asyalı kohortlarda prevalansı bildiren çalışmaların geniş bir meta-analizi, BAG prevalansının DSÖ kılavuzları kullanılarak %36 ve ADA kılavuzları kullanılarak %53,1 olduğunu tahmin etmektedir. Farklı tanı eşikleri nedeniyle, ADA ve DSÖ kriterleri karşılaştırıldığında BAG tanımlı prediyabet prevalansında %20'lik bir artış görülmektedir (%53,1'e karşı %36,0). Buna karşılık, aynı meta-analiz hem BAG hem de BGT'ye sahip hastalar için benzer prevalans oranlarını tanımlamıştır; DSÖ için %15,8 ve ADA kılavuzları için %20,2'dir(25, 26).

Uluslararası bilimsel literatürde HbA1c ile tanımlanan prediyabetin sınırlı bulunması nedeniyle, HbA1c tarafından tanımlanan prediyabetin prevalansı da tahmin edilememiştir. Fakat HbA1c testinin kullanımının yaygınlaştırılması, prediyabetle ilgili sürveyans çalışmaları için yararlı olabilir çünkü HbA1c açlık gerektirmeyen bir testtir (22).

TURDEP-II çalışması verilerine göre ülkemizdeki erişkin nüfusun %42'si diyabetik ya da prediyabetiktir. Bölgesel diyabet prevalansı Kuzey Anadolu'da %14,5 ile en az, Doğu Anadolu'da ise %18,2 ile en fazladır. Kentsel ve kırsal kesim arasında prediyabet açısından anlamlı bir fark kalmamıştır. 1998'de yapılan TURDEP-I'e göre, TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de 12 yılda diyabet sıklığı %90 artmıştır (27).

2.1.3. Prediyabetin Patofizyoloji

T2DM birçok patofizyolojik olayın sorumlu olduğu kompleks bir endokrin hastalıktır. Genetik yatkınlık, çevresel faktörler, insülin direnci, artan insülin salgılama talebi, glikotoksisite, lipotoksisite, bozulmuş inkretin salınımı/etkisi, amilin birikimi

ve azalmış β hücre kütlesi, bozulmuş otofaji, mikrobiyal disbiyozis gibi birçok faktör, prediyabetin patogenezinde rol oynamaktadır (28-30).

Tip 2 diyabetin patofizyolojisinde 4 evre tariflenir; 1-Preklinik Dönem (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem, 2-Bozulmuş Glukoz Toleransı Dönemi (Postprandial hiperglisemik hiperinsülinemik dönem), 3-Erken Klinik Dönem (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem) 4-Klinik Diyabet Dönemi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem) (31).

Glukoz homeostazisini sürdürmek için beta hücre fonksiyonlarının kısmen korunduğu dönemde yağ dokusu, kas dokusu, karaciğer ve santral sinir sistemindeki periferik direnci aşmak için pankreas, insülin üretimini artırarak kompansatuar hiperinsülinemik yanıt geliştirir. İnsülin direncine karşı geliştirilen hiperinsülinemik yanıt uzun zaman devam eder. Aşırı çalışan β hücrelerinde yorgunluk ve salgı yetmezliği oluşur, β hücreleri zaman içerisinde hiperinsülinemik yanıtı sürdürmede yetersiz kalır ve sonuçta aşikar diyabet ortaya çıkar. Aşikar diyabet geliştiğinde β hücre fonksiyonu neredeyse %20'lere gerilemiştir. Zamanla bu β hücre rezervi de azalır ve T2DM'ye progrese olur. β hücre rezervi azaldıkça glisemik kontrol bozulmaktadır (32).

Tip 2 diyabette ana patofizyolojik süreç insülin direnci ve ona sekonder gelişen β hücre disfonksiyonudur. Bununla beraber inkretin defekti/direnci, glukagon düzeylerindeki yükselme, renal tübüler glukoz reabsorbsiyonunda artış da T2DM gelişiminde glukoz intoleransına katkıda bulunan başlıca unsurlardır. Tüm bu major patofizyolojik süreçler (yağ dokusunda insülin direnci, kas dokusunda insülin direnci, karaciğerde insülin direnci, santral sinir sisteminde insülin direnci, gastointestinal inkretin defekti/direnci, hiperglukagonemi, β hücre disfonksiyonu ve böbreklerden artan glikoz yeniden emilimi) uğursuz (meş'um) sekizli anlamına gelen "Ominous Octet" olarak bilinmektedir (32).

2.1.4. Prediyabet İçin Risk Faktörleri ve Tarama Kriterleri

İnvaziv olmayan, basit bir anketten oluşan diyabet risk skor sistemi, zaman içinde test edilmiş ve uygun maliyetli bir tarama aracı olmuştur; halen diyabet tanısı konmamış büyük bir popülasyonun taranması için uygulanabilir ancak artan kanıtlar, risk skorlarının genelleştirilemeyeceğini göstermektedir. Bir ülkeden diğerine ancak yerel nüfusun ihtiyacına göre revize edilebilir. Literatürde çok çeşitli prediyabet ile diyabet risk değerlendirme sistemi de bulunmaktadır (33).

Ülkemizde yapılmış çalışmalarda diyabet ve prediyabetik hastaların yaklaşık yarısının henüz tanı almamış olduğu saptanmıştır. TEMD prediyabet ve diyabete yönelik riskli bireylerin veya toplulukların taranması amacıyla topluma göre valide edilmiş risk anketlerinden biri (Ör: FINDRISK ya da ADA risk anketi) kullanılabilir demektedir (34).

2.1.5. Prediyabette Tedavi/Tip 2 Diyabeti Önleme

2.1.5.1. Tip 2 Diyabetin Yaşam Tarzı Değişikliği ile Önlenmesi

Yaşam tarzı müdahale programlarının kapsayıcı teması, obeziteyi hedefleyerek prediyabet ve diyabetin değiştirilebilir risk faktörlerini değiştirmektir (35). Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz kombinasyonu, prediyabetli hastalarda T2DM'e doğru ilerlemeyi durdurabilecek en önemli koruyucu tedbirdir (36).

Diyabet Önleme Programı (DPP), Finlandiya Diyabet Önleme Çalışması (DPS) ve Da Qing Diyabet Önleme Çalışması (Da Qing çalışması) dahil , birçok büyük randomize-kontrollü çalışma, hayat tarzı değişikliğinin/ kişiye özelleştirilmiş kalorisi azaltılmış yemek planı içeren davranışsal terapinin, T2DM'nin önlenmesinde ve diğer kardiyometabolik belirteçlerin (kan basıncı, lipidler ve inflamasyon gibi) iyileştirilmesinde oldukça etkili olduğu sonucuna varmıştır (37).

Diyabet önleme programı çalışmasında, 3 yıllık takip sonrasında yoğun yaşam tarzı müdahaleleri %58 risk azalmasına yol açmış, buna karşılık metformin ile %31

oranında azaldığı bildirilmiştir. Risk azaltmanın en büyük belirleyicisinin kilo kaybı olduğu belirtilmiştir. DPP çalışması, kilodaki her 1 kg'lık azalmanın gelecekte diyabet gelişme riskini %16 oranında azalttığını göstermiştir (38). Yaşam tarzı değişikliği ile hedeflenen obezite ve fazla kilolularda ilk 6 ay içinde %5-10 kilo kaybıdır (1).

Bozulmuş glukoz toleransı olan 522 orta yaşlı, fazla kilolu kişi üzerinde yapılan ortalama takip süresi 3,2 yıl olan bir çalışmada, yaşam tarzı değişikliğiyle (tıbbi beslenme tedavisi + egzersiz) başlangıçtaki kilolarının en az %5'ini kaybedenler arasında diyabet ihtimalinin düşük olması, diyabetin önlenmesinde nispeten küçük bir kilo kaybının bile önemini ortaya koymuştur (39).

Bireyin günlük beslenme alışkanlıkları ve vücut kitle indeksi göz önüne alınarak, rutin günlük alınan total kalorinin 500-1000 kalori altında alacak şekilde tıbbi beslenme tedavisi planlanmalıdır. Yaşam tarzı değişikliğiyle hedeflenen metabolik sonuçlara ulaşabilmek için Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı diyet, bitkisel ağırlıklı diyet ve DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diyeti gibi beslenme modelleri üzerine yapılan çalışmalar benzer sonuçlar vermiştir (1).

Egzersiz olarak haftalık ortalama 700 kcal kaybedecek şekilde minimum haftada 3 gün ve totalde 150 dakika orta şiddette tempolu yürüyüş gibi egzersiz önerilmelidir (1). Her türlü fiziksel aktivitenin (spor, ev işi, bahçe işleri veya işle ilgili fiziksel aktivite) diyabetin önlenmesinde benzer şekilde fayda sağlaması muhtemeldir. Çünkü prediyabetli birçok kişi hem obez hem de hareketsizdir ve bu nedenle bu çoklu risk faktörlerinin düzeltilmesi ile diyabet riskindeki azalmalar arasında bir doz-yanıt ilişkisi beklenmektedir (39).

Çin'de bozulmuş glukoz toleranslı bireylerde yapılan, diyetteki bir değişikliğin mi yoksa egzersiz alışkanlıklarındaki bir değişikliğin mi daha etkili bir müdahale olduğunu belirlemeye yönelik çalışmada, iki müdahale grubu arasında sonuç açısından hiçbir fark bulunmamıştır. Çalışma sonucunda; tıbbi beslenme tedavisi ve/veya egzersiz müdahaleleri, BGT'li kişilerde 6 yıllık bir süre boyunca diyabet insidansında önemli bir azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir (40).

Çalışmalarda yaşam tarzı değişiklikleri ne kadar süre sürdürülebilir sorusu sorulmuştur. Çoğu kişinin kilo kontrol programlarına katıldıktan sonra kilo kaybını sürdüremediği söylenmiştir. T2DM kısa vadede geciktiğine dair ikna edici kanıtlara rağmen, uzun vadede diyabet vakalarındaki azalmanın ne kadar süreceği belirsizdir (41).

2.1.5.1.1. Tütün Kullanımı

Sigara içmek T2DM riskini artırabilir (42); hastaların sigara kullanımı değerlendirilmeli ve bağımlılar sigara bırakma polikliniklerine yönlendirilmelidir.Bu diyabet riski taşıyan kişiler için rutin bakımın bir parçası olmalıdır. Sigarayı bırakmayı takip eden yılların (özellikle ilk 3 yıl) diyabet riskinin arttığı bir dönemi temsil edebileceğini belirtmek gerekir. Hastaların diyabet gelişimi açısından izlenmesi ve diyabetin önlenmesi için kanıta dayalı müdahaleler alması gerektiğini belirtmek gerekir (43).

2.1.5.2. Tip 2 Diyabetin Farmakolojik Olarak Önlenmesi

Tip 2 diyabet riski yüksek olan kişiler, gerekirse ek farmakoterapötik seçeneklerden yararlanabilirler. Diyabeti tedavi etmek için kullanılan çeşitli ilaçlar, diyabetin önlenmesi açısından değerlendirilmiştir. Metformin, α-glukosidaz inhibitörleri, inkretin reseptör agonistleri (örneğin, liraglutid ve semaglutid), tiazolidinedionlar ve insülinin belirli popülasyonlarda diyabet insidansını azalttığını göstermiştir, ancak nateglinid ile bu etki görülmemiştir (43).

Gestasyonel diyabet öyküsü olan bireylerde, T2DM riski, BKİ'nin gebelik öncesi başlangıç değerinin üzerindeki her 1 birim için %18 arttırdığı, kilo kaybı için kullanılan çeşitli ilaçların (örn. orlistat, fentermin/topiramat, liraglutid, semaglutid ve tirzepatid) prediyabetli kişilerde T2DM insidansını azalttığı gösterilmiştir (43).

Diğer çalışmalar, valsartan veya testosteronun diyabetin önlenmesinde bir miktar etkili olduğunu göstermiştir ancak ramipril veya anti-inflamatuar ilaçlar diyabetin önlenmesinde etkili değildir. D vitamini ve T2DM prospektif

randomize kontrollü çalışması, yüksek risk altındaki bireylerde T2DM ilerlemesinde D vitamininin plaseboya karşı anlamlı bir faydası olmadığının ispatına rağmen analizler ve meta-analizlerde belirli popülasyonlarda fayda sağlar denmiştir. D vitamini takviyesi ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir (43).

ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından hiçbir farmakolojik ajan diyabet önleme tedavisi için onaylanmamıştır. Kişi merkezli her ilacın fayda-zarar oranı ve maliyeti tartılmalıdır (43).

Yaşam tarzı değişikliği uygulayamayan veya yaşam tarzı değişikliği ile 3-6 ay içinde sonuç alınamayan prediyabetlilerde, farmakolojik tedavi başlanabilir. Tedavi başarısızlığı prediyabet tanısı koyduran biyokimyasal parametrelerin devam etmesi veya ilerlemesi olarak (HbA1c yükselişi gibi) tanımlanır. Genel olarak prediyabetlilere başlangıçta sadece yaşam tarzı değişikliği önerilmekle birlikte yüksek riskli olanlarda; -BAG+BGT birlikteliği, - Gestasyonel diyabet öyküsü, -BKİ ≥35 kg/m^2, - HbA1c ≥%6 başlangıçtan itibaren yaşam tarzı değişikliği ile birlikte farmakolojik tedavi düşünülebilir (44).

TEMD, Prediyabet Tanı Tedavi Rehberi'nin farmakolojik tedavi önerilerine artı olarak özellikle 60 yaş altında olanlarda, birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü olanlarda, hipertansiyon, hipertrigliseridemi veya HDL-K düşüklüğü olanlarda yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak metformin düşünülebilir, denilmektedir. Bozulmuş glukoz toleransına sahip, 60 yaş üzeri ve nonobez olan bireylerde yaşam tarzı değişikliklerine rağmen hiperglisemi artıyor ise akarboz düşünülebilir önerisini sunmaktadır (34).

Diyabet Önleme Programı çalışmasında, metformin BKİ ≥35 kg/m^2 ve 60 yaş altı olanlarda uzun dönemde güvenli ve etkili olması nedeniyle ilk basamak farmakolojik tedavi olarak önerilmiştir. Metformin 60 yaş üzeri prediyabetli hastalarda etkili bulunmamıştır. Prediyabette metforminin günlük dozu 1000-1700 mg olup, etkin doz 1700 mg/gün'dür. Tedaviye 2x500 mg olarak başlanması ve tolerans durumuna göre 2x850 mg'a arttırılması önerilir (34).

2023 yılında yayınlanan T2DM birincil önlenmesinde metformin ve yaşam tarzı değişikliğinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde; koruyucu önlem olarak yalnızca metformin kullanan bireyler, yaşam tarzına müdahale edenlerle karşılaştırıldığında T2DM gelişimine daha yüksek bir yatkınlık sergilemiştir, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışma; farmakolojik müdahalenin tek başına istenen koruma düzeyini sağlamak için yeterli olmayabileceği, diyabet önleme terapisinin yaşam tarzı değişikliğinin ön planda olduğu çok yönlülüğünün altını çizmektedir (45).

Yaşam tarzı müdahaleleri, başarılı bir şekilde uygulandığında ve sürdürüldüğünde, diyabetin önlenmesinin ötesinde uzun vadeli sağlık yararları sağlamaktadır. Yaşam tarzı müdahalesi diyabetin önlenmesinde yıllardır değişmeyen temel yaklaşımdır.Bunun etkinliği, davranış değişikliklerini uzun vadede sürdürme zorluğu nedeniyle sınırlanmaktadır. Bu sınırlama, idealden daha az glisemik kontrole neden olur ve uzun zaman koruyucu faydalarını azaltır (45).

Metformin ve yaşam tarzı müdahalelerinin kombinasyonunda gözlenen sinerji sonucunda; metformin ve yaşam tarzı değişikliklerinin ortak etkisinin diyabetin önlenmesine yönelik en iyi yaklaşım olabileceği söylenmiştir (45).

2.2. Açlık

2.2.1. Açlık Tanımı ve Fizyolojisi

Fizyolojik olarak enerji depolarının tükenmesiyle oluşan açlık, homeostatik açlık olarak bilinir (46). Açlık ince bağırsak tarafından son yenen yemeğin tamamen emilmesiyle başlar. Bu süre, yiyeceğin türüne ve büyüklüğüne bağlıdır fakat genel olarak 3-4 saat ya da en fazla 7-8 saat arasında değişir (47).

Glikoz, vücudun birincil yakıt kaynağıdır. Açlığın ilk 12-24 saati içinde insan vücudu, karaciğer ve iskelet kasındaki glikojen depolarını hidrolize ederek kan şekeri seviyesini korumaya çalışır. Kan glikozu düşmeye başladığı zaman, glukagon sentezi artar ve hızla glikojen depoları boşalır. Glikojeni glikoza dönüştürme işlemine

glikojenoliz adı verilir. 12-24 saatten sonra vücudun glikojen deposu sıklıkla tükenir. Daha sonra enerji üretmek için yağ asitleri parçalanmaya (lipoliz) başlanır. Açlığın en önemli yanıtı yağ dokusundaki trigliserit depolarının hidrolizidir. Trigliseritler, aktivitesi glukagon, epinefrin ve kortizol tarafından arttırılan hormona duyarlı lipaz tarafından gliserol ve yağ asitlerine parçalanır.

Yağ asitleri daha sonra karaciğere taşınır ve mitokondride beta-oksidasyonla asetil CoA ya dönüşür. Asetil CoA ketogenezle asetoasetat ve beta-hidroksibütirata (keton cisimleri) dönüştürülür. Ketogenez insülin tarafından güçlü şekilde baskılanır. İnsülin, tip 1 diyabet hastalarında ve daha az oranda da T2DM hastalarında yetersiz olması nedeniyle önem arz eder. İnsülin eksikliği, kanda yüksek düzeyde plazma glikozunun yanı sıra aşırı keton üretimine yol açabilir ve bunlar diyabetik ketoasidozun temelini oluşturur. Kan glikozunu yükseltmek için karaciğer ve böbrekte glikoneogenez uyarılır, insülin yokluğunda veya insülin direncinin varlığında glikoz hücrelere yeterince taşınamaz, bu da plazma glikoz seviyesinin yükselmesine neden olur, bu da bozulmuş açlık glikozunu (prediyabet) teşhis etmek için kullanılabilir (48-50).

2.2.2. Oruç

Oruç, kısa vadede, uzun vadede veya aralıklı bir düzende tipik olarak bir süre için tüm gıdalardan kısmen veya tamamen uzak durulması veya seçilmiş yasak gıdalardan terapötik, manevi veya politik nedenlerle gönüllü olarak uzak durulması olarak tanımlanmaktadır (51-53).

Tıbbi oruç, geleneksel tıpta kronik ve akut hastalıklar için değerli bir tedavi yöntemidir (54). En sık araştırılan üç oruç; kalori kısıtlaması, aralıklı açlık diyetlerinden alternatif gün orucu ve diyet kısıtlamasıdır (51).

1. *Kalori kısıtlaması;* yetersiz beslenme veya temel besinlerden yoksunluk olmaksızın, ortalama günlük kalori alımını kilokalori (kcal) cinsinden alışılmışın altına (tipik ~ % 25) düşürmek anlamına gelir (51, 55). 20. yüzyıl boyunca yapılan laboratuvar çalışmaları, çoklu model sistemlerde kalori

kısıtlamasının faydalarını tespit etmiş ve doğrulamıştır. Bu çalışmalarda kalori kısıtlaması, yaşla ilişkili hastalık yükünü ve fonksiyonel düşüşü azaltmıştır (56). Egzersizle birleştirilmiş kalori kısıtlaması, hem azalan kalori alımından hem de artan kalori harcamasından oluşur (57).

2. *Diyet kısıtlaması* ise kalori kısıtlaması yapmadan belli yiyecek gruplarını yememek olarak özetlenebilir. Kronik renal yetmezlikte (KRY) protein kısıtlı diyet verilmesi örnek gösterilebilir (58). Diyet kısıtlaması dini oruç örneklerinde de vardır. Ortodokslar dini inançları gereği 40 gün boyunca süt ürünleri, yumurta ve etten uzak dururlar. Ayrıca çarşamba ve cuma günleri balık ve zeytinyağı da yasaktır. Yine Hıristiyanlarda Daniel orucu; 21 gün boyunca meyve, sebze, kepekli tahıllar, yağ, baklagiller ve fındık ile sınırlıdır (51, 57).
3. *Zaman kısıtlaması (Aralıklı Açlık (IF))* yemek içeriği kadar yemek zamanlamasının da önemli olduğu fikri önem kazanıyor (59). IF diyetlerinde kişi**,** günün, haftanın veya ayın belirli zamanlarında hiç yemek yemez veya alımını ciddi şekilde sınırlar. IF döneminde, kalori içeren herhangi bir gıda tüketilmemesi gerekir (60). IF dönemi dahil su kısıtlaması yoktur (51). IF'nin pratik bir etkisi, düzenli yemek için daha az zaman olması nedeniyle daha az kalori olabilir. IF kalori kısıtlamasına alternatif olarak pratikte kullanılmaya başlanmış ve maya, sinek, solucan, al yanaklı maymun ve sıçan gibi birçok laboratuvar hayvanı modelinde test edilmiştir. Klinik deneylerin çoğu sıçanlar üzerinde yapılmış ve sağlık yararları açısından umut verici sonuçlar vermiştir, IF müdahalesinin insanlarda da yaygınlaştırılmasını teşvik etmiştir (61).

2.2.3. Aralıklı Açlık (IF)

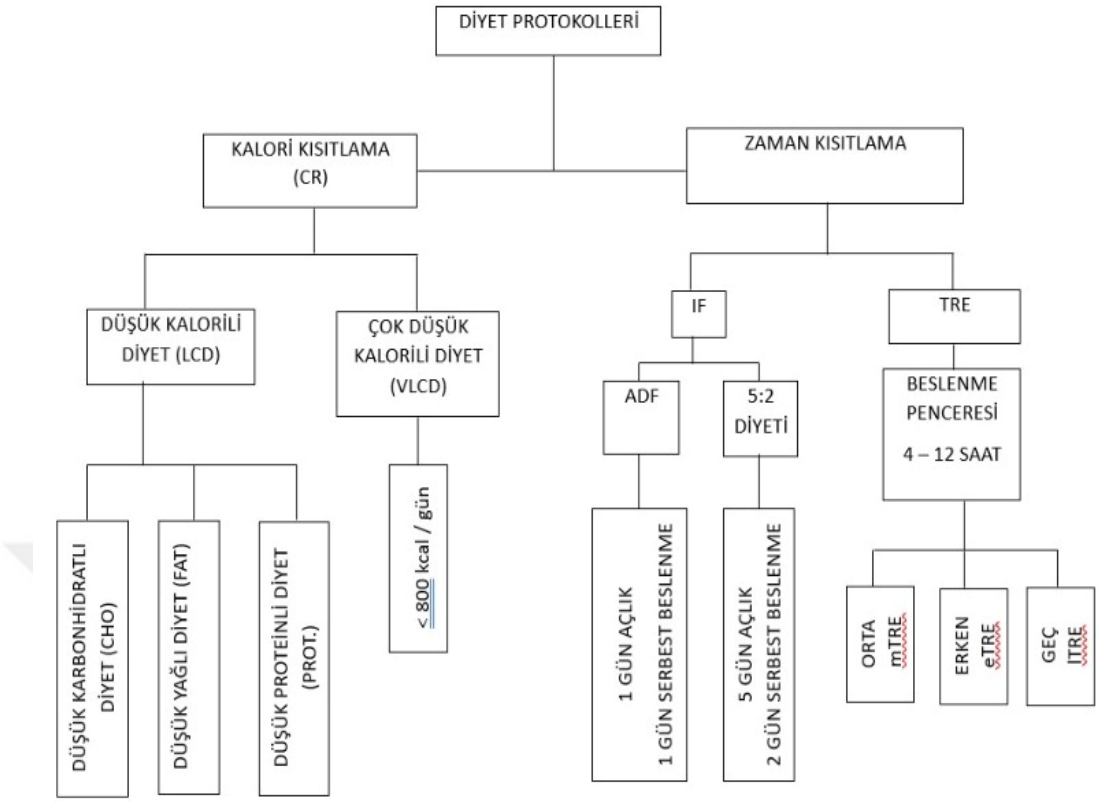
Aralıklı açlık; İngilizce kaynaklarda "intermittent fasting" olarak geçmekte ve IF diye kısaltılmaktadır. İngilizce tıp sözlüklerinde "intermittent" kelimesinin karşılığı "aralıklı" ve eş anlamlısı 'periodic=periyodik', zıt anlamlısı 'continuous: sürekli' kelimesi geçer; "fasting" kelimesi ise "oruç, açlık, yemekten kaçınma" şeklinde tanımlanmıştır, eş anlamlı kelimelerinden biri diyettir.

IF, Beslenme Çağı'nın en dikkat çeken konularından biri haline geldi. Son yıllarda ilgi, 'sadece su' orucu da dahil olmak üzere Ketojenik Çağ'a geçti (62). IF diyetleri , birçok insanda klinik açıdan anlamlı kilo kaybına (başlangıca göre >%5 kayıp) neden olabildiğinden ve geleneksel diyet biçimlerinden daha az karmaşık olduğu düşünüldüğünden son yıllarda çok araştırılan ve uygulanan bir diyettir. IF, genellikle en az 12 saat olmak üzere bir süre açlığın ardından bir süre özgürce yemek yemeyi (literatürde ad libitum veya feast = bayram şeklinde geçer) içerir, bu da diyetin en cezbedici yönlerinden biridir. Bireylerin gün içerisinde enerji alımını dikkatli bir şekilde izlemesini veya karbonhidratları titizlikle saymasını gerektiren diyetlerin yanında IF çoğu kişi için bir alternatif olabilir; çünkü insanların her gün kalori takibini gerektirmez ve bireylerin belirli yiyecek gruplarını yemesini yasaklamaz. Basitçe, günün tarihini ve saatini doğru bir şekilde belirleyebildikleri sürece çoğu insan IF yapabilir (63).

Asırlık oruç uygulamasının kökleri tarihsel olarak dini geleneklere dayanmaktadır (64). Seküler IF yaklaşımların, İslam'daki sünnet oruçlar (Pazartesi-Perşembe orucu gibi) ve Ramazan orucuna benzerlik taşıması ilgi çekicidir (65).

Birden fazla IF yöntemi vardır; zaman kısıtlı beslenme, alternatif gün orucu, modifiye alternatif gün orucu, 5:2 diyeti en yaygın olarak bilinen IF şekilleridir. Literatürde sınıflandırma yapmayan yayınlar olduğu gibi, farklı sınıflandırma yapan yayınlar da mevcuttur. Aralıklı Enerji Kısıtlaması (IER) ve Zaman Kısıtlı Oruç (TRF) şeklinde iki sınıfa ayıranlar (66) veya hafta içi (5:2 Diyeti), gün içi (TRE) şeklinde iki sınıfa ayıranlar (64), hatta IF (ADF,5:2 diyeti) ve TRE şeklinde iki sınıfa ayıranlar gibi sınıflandırmalar mevcuttur(67).

IER, serbest bir diyetle dönüşümlü olarak enerji kısıtlamasını (%75-100) içeren IF modelidir, periyodik açlıkla eş değer kullanılan yayınlar da mevcuttur. 5:2 diyeti, ADF, MADF en sık uygulanan aralıklı enerji kısıtlamalarıdır.(66).



Şekil 2. Yaygın kalori kısıtlamalı ve zaman kısıtlamalı diyet protokolleri (67)

2.2.3.1. Zaman Kısıtlı Beslenme/Yeme (TRF/TRE)

Hedonik mekanizmaların homeostatik mekanizmaların önüne geçtiği (68) "Beslenme Çağı'' (62) denen bu çağda, gece dahi beslenmenin devam ettiği 15 saat veya üzeri yeme süreleri gözlenmiştir. Kalori alımının üçte birinden fazlası akşamları alınmış, hafta sonları yeme saatleri daha geç saatlere kaydırılmıştır, bu tablo için "sosyal jet lag" terimi kullanılmıştır (69).

"24 saat" yemek yemenin sağlık ve vücut ağırlığı üzerinde zararlı etkileri, zaman kısıtlı beslenmeyi bir kilo verme stratejisi olarak inceleme arzusuna yol açmıştır. Yeme süresini sınırlamak genel kalori alımını azaltmak için etkili bir strateji olabilir ve TRF'nin kalori kısıtlaması içermesi gerekmez (70).

Zaman kısıtlı beslenme / yeme ingilizce kaynaklarda; “time restricted feeding’’ veya “time restricted eating’’ şeklinde geçer. İki farklı isimlendirme; TRE ile ilgili ilk verilerin, bu diyetin “zaman kısıtlı beslenme” (TRF) olarak tanımlandığı kemirgenlerden elde edilmesinden dolayıdır (71). TRF terimi daha sonraki çalışmalarda terminolojiyi insanlar için daha uygun hâle getirmek için TRE (beslenmeden yemeye) olarak değiştirilmiştir (69). İnsan çalışmalarında hem TRE hem de TRF isimlendirilmesinin kullanıldığı görülmektedir.

TRE, akşam yemeği ile ertesi sabah kahvaltısı arasındaki günlük açlık süresini uzatan gün içi bir IF türüdür ve çoğu IF biçiminden farklıdır. TRE, yeme penceresini günde belirli saatle (4,6,8,10 saat) sınırlamayı ve günün geri kalanında su veya sıfır kalorili içeceklerle oruç tutmayı içerir (63). TRE protokolü 14:10 ,16:8 ,18:6 şeklinde açlık süresi:beslenme süresi pencerelerinden oluşabilir, en sık tercih edilen popüler 16:8 TRE protokolü, gündüz beslenme döngüsü daha kısa bir süreyi (8 saat) ve akşamı kapsayan ve gece boyunca devam eden uzun bir açlık periyodunu (16 saat) içerir (72). TRE diyetlerinde beslenme penceresi süresi ve saat aralığı kişisel tercihe bağlıdır; bu protokol esnekliği, diyet protokolüne bağlılığı ve uyumu kolaylaştırabilecek bireysel yeme düzeni tercihlerinin korunmasına olanak tanır.

Zaman kısıtlamalı beslenmenin temelini atan araştırmalar 2000 yılında fareler üzerinde başlamıştır ve beslenme sürelerinin kısıtlanmasının; periferik dokulardaki sirkadiyen osilatörleri beyindekilerden ayırdığını göstermiştir. Terapötik bir diyet müdahalesi olarak zaman kısıtlamalı beslenme (TRF), ilk kez 10 yıl önce 2012'de Satchidananda Panda'nın ekibi tarafından farelerde uygulanmıştır. Bu çalışma, farelerin sadece 8 saatlik bir yeme penceresinde beslenmesi durumunda herhangi bir zaman kısıtlaması olmadan aynı miktarda ve kalitede yiyecek yiyen farelere kıyasla kilo almadıklarını ve birçok metabolik fayda sağladığını göstermiştir. Bu çalışmalar, insanlarda zaman kısıtlamalı yeme diyetlerini değerlendiren ilk çalışmaların yolunu açmıştır (69).

TRE'nin popülaritesindeki ani artış, basitliğinden ve bireylerin kilo vermek için kalori saymasını gerektirmemesinden kaynaklanıyor olmalıdır (73). TRE, beslenme fırsatını azaltır. Bu nedenle TRE çalışmalarının çoğunluğu, toplam günlük enerji

alımında spontan düşüşlerle sonuçlanmıştır (64). Araştırmalar, obezitesi olan yetişkinlerin yeme penceresini günde 4-10 saatle sınırlandırdıklarında, enerji alımını 200-550 kcal/gün kadar azalttıklarını göstermektedir (73).

TRE'nin kilo kaybı olmadığında da metabolik düzeyde yararlı etkileri vardır; bu, metabolik faydanın yalnızca vücut ağırlığındaki değişikliklere değil, TRE'nin altında yatan başka mekanizmalara bağlı olabileceğini düşündürmüştür (74). TRE'nin 12 saat üzerinde açlıkla enerji kaynağı olarak glikozdan yağ asidi türevli ketonlara geçişi tetiklemesi, ortaya çıkan metabolik faydaların bir sebebi olabilir. Lipit depolamasından lipid mobilizasyonuna geçiş; kas kütlesini koruyan yağ asidi oksidasyonuna yol açmaktadır (75).

Bazı araştırmacılara göre TRE bir krono-beslenme stratejisidir (67). TRE'nin 24 saatlik döngü içindeki zamanlaması da önemlidir ve biraz farklı sonuçlar sağlayabilir. TRE, yeme penceresi zamanlamasına göre kategorize edilebilir; erken TRE (günün erken saatlerinde yemek yeme), öğlen TRE (günün ortasında yemek yeme) ve geç TRE (günün ilerleyen saatlerinde yemek yeme). Beslenme periyodunu günün erken saatlerinde (eTRE) kısıtlamak, gün ortası TRE'ye (mTRE) veya geç TRE'ye (lTRE veya dTRE) göre avantajlı sonuçlar sağlayabilir denmiştir; çünkü bunun, sirkadiyen biyoloji ile daha iyi uyumlu olacağı düşünülmüştür ancak bunun ispatı büyük çalışmalar ve daha fazla veri gerektirmektedir (76). Erken TRE gibi sirkadiyen ritmi takip eden alternatif beslenme ve oruç döngüleri, yani aktif fazda yemek yeme ve dinlenme fazında oruç tutma da besin metabolizması, hormonal düzenleme ve fizyolojik süreçler üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir ve dolayısıyla kardiyometabolik sağlığı iyileştirebilir (77).

TRE, bir öğünün atlanmasıyla (kahvaltı veya akşam yemeği) veya öğün saatinin değiştirilmesiyle (örneğin kahvaltının ertelenmesi ve/veya akşam yemeğinin öne alınması) sağlanabilir. Kahvaltı yapmama alışkanlığını, daha yüksek BKİ ve artan kronik hastalık riski ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur fakat kahvaltının ihmal edilmesine ilişkin kanıtlar karışıktır. Kısa vadeli çalışmalar kahvaltıyı atlamanın günlük kalori alımını azaltmanın bir yolu olabileceğini göstermektedir. Akşam orucunun, kilo kaybı olmasa da farklı sağlık faydaları olduğuna dair kanıtlar

vardır. Bu, sabahları iyileşen ve akşama doğru azalan sirkadiyen varyasyonu gösteren çeşitli metabolik belirteçlerle ilişkili olabilir. Bu nedenle oruç döneminin zamanlaması TRE'nin etkilerini etkileyebilir (78).

Araştırmacılar, maksimum sağlık çıktısı faydaları için zamanlamayı optimize etmek amacıyla çeşitli zaman aralıklarında beslenmeyi denemişlerdir. Klinik araştırmalar; sabah 8'den akşam 5'e kadar erken TRE'yi, akşam 7'de biten orta TRE'yi ya da gece 12'de başlayan geç TRE'yi içermiştir (67). Ancak TRE'nin bugüne kadar kesin zaman aralıklarının iyi tanımlanmadığı görülmektedir (79). Erken ve orta TRE zaman aralıkları çok kesişmektedir. Erken TRE; beslenme penceresi başlangıç saati; 06.00 ile 08.00 arası olan çeşitli çalışmalar mevcuttur ve beslenme penceresi sonlanma saati genellikle; 15.00 veya 17.00'dir. Orta TRE genelikle 09.00 ile 10.00 gibi başlar ve 17.00-19.00'da biter. Gecikmiş TRE çalışmalarında beslenme penceresi genellikle saat 12.00 ile 13.00'te başlar, 20.00 veya 21.00'de sona erer.

Erken TRE (eTRE)'de kişiler günün erken saatlerinde kalori tüketir ve günün geri kalanında oruç tutar. eTRE, gün içinde sabah 7'den öğleden sonra 3'e kadar zaman kısıtlamalı yemek yeme anlamına gelir. Jamshed ve ark. tarafından yürütülen bir randomize kontrollü TRE çalışmasında bu saatler kullanılmıştır (80).

Erken TRE insanlarda hem biyolojik hem de sosyal açıdan zorlayıcı olabilir. Mide tarafından salgılanan ve açlık hissini artıran bir hormon olan ghrelin'in sirkadiyen düzeni ve sabahları biyolojik olarak en düşük seviyede olması ve öğleden sonra zirveye ulaşması biyolojik bir zorlayıcı olabilir. Ayrıca birlikte yemek yeme, sosyal ve duygusal destek sağlayabilecek aile ve topluluk bağlarını güçlendirmenin en kolay yolu olarak kabul edilmektedir ve birçok sosyal etkinlik genellikle akşama yöneliktir. Bu da sosyal açıdan zorlayıcı olabilir. TRE'nin başlangıç zamanının geciktirilmesi bu sorunların üstesinden gelebilir ancak fazla geciktilmiş bir başlangıç saati olan dTRE'nin metabolik sonuçları net değildir. Açlık ve beslenme, periferik endojen saatlerin bilinen düzenleyicileridir. TRE'nin geciktirilmesinin metabolik organlardaki periferik saatleri geciktirmesi ve sirkadiyen ritmi bozması muhtemel olabilir (81) .

İnsanlarda TRE'nin ve hayvanlarda zaman kısıtlamalı beslenmenin (TRF), visseral yağ ve toplam yağ kütlesi, glikoz toleransı ve insülin duyarlılığı, kan lipit değerleri, kan basıncı, iştah, inflamatuar belirteçler ve bağırsak mikrobiyomunda iyileşmeler dahil olmak üzere çok sayıda yararlı etki ürettiği gösterilmiştir. TRE'nin vücut ağırlığı üzerindeki etkilerini araştıran klinik araştırmaların çoğunluğu küçük pilot çalışmalardır. Bu klinik araştırmaların çoğu TRE'nin kilo kaybıyla sonuçlandığını göstermiştir (82).

TRE, katılımcılar günün erken saatlerinde veya ortasında yemek yediğinde kilo kaybını ve insülin seviyeleri, insülin duyarlılığı ve kan basıncı gibi kardiyometabolik son noktaları iyileştirmiştir ancak katılımcılar günün geç saatlerinde yemek yediğinde kardiyometabolik sağlığı kötüleştirmiş veya etkisiz kalmıştır(83).

Gabel ve Varady'nin TRE'nin kilo ve kardiyometabolik sağlık üzerindeki etkisini inceledikleri bir derlemenin sonucunda, TRE çalışmaları çeşitli kardiyometabolik faydalar sağladığı sonucuna ulaşmışlardır. Kısıtlı yeme penceresinin neden olduğu spontan enerji açığına (başlangıca göre %20-30) bağlı olarak, vücut ağırlığı genellikle %1-4 oranında azalmıştır. Kilo kaybı, yağ kütlesi kaybına bağlı olarak meydana gelmiş ancak yağsız kütlede bazı küçük azalmalar da rapor edilmiştir (84).

TRE'nin açlık kan şekeri üzerindeki etkileri belirsizdir; bazı çalışmalar iyileşme gösterirken diğerleri çok az etki göstermiş veya hiç etki göstermemiştir. Özellikle prediyabetli bireylerde TRE için açlık insülini ve insülin direncinde azalmalar olduğu rapor edilmiştir. Plazma lipitleri, bazı çalışmalarda LDL-K ve trigliserit seviyelerinde iyileşme olduğunu bildirilirken, çalışmaların çoğunda herhangi bir değişiklik bildirilmemiştir. TRE ile kan basınçları kilo kaybından bağımsız düzenli olarak azalmıştır (84).

2.2.3.1.1. Ramazan Orucu

TRE'nin en çok uygulanan programı, İslam dininin farzlarından olan ve sağlıklı yetişkin Müslümanların yaklaşık bir ay boyunca gündüz saatlerinde yemek yemediği

ve içmediği Ramazan orucudur (85). Orucun süresi, kameri ay olan Ramazan ayının rastgeldiği yılın zamanına bağlı olarak 12 ila 19 saat arasında değişmektedir (86). Ramazan ayı kameri bir aydır ve kameri aylar 29 veya 30 gün olabilir, güneş takvimine göre her yıl 11 gün erkene düşer. Ramazan ayı kış aylarına denk geldiğinde oruç süresi kısalırken, bazı ülkelerde yaz oruçları günde 20 saate kadar uzayabilmektedir (87). Biri gün batımından sonra olan büyük ve şafaktan önce daha hafif olmak üzere iki öğün tüketilmektedir (85). TRF'de bireyler ağırlıklı olarak gündüzleri yiyecek tüketip, oruçlu saatlerinin çoğu dinlenme, uyuma saatleriyken Ramazan orucunda ise tam tersi insanların aktif çalıştığı gündüz saatlerinde oruç tutmaları istenmektedir (86).

Zaman kısıtlamalı beslenme şekilde olan İslami oruçta kalori kısıtlaması yoktur. Ancak İslami oruç su tüketimine de izin vermez. Bu nedenle İslami oruç sırasında fizyolojik sisteme uygulanan stres, diğer zaman kısıtlı açlık diyetlerinden farklıdır. Oruç sırasında dehidrasyon meydana gelir ancak bu dehidrasyonun sağlıklı bireyler için güvenli olduğu gösterilmiştir (88).

Müslümanlar Ramazan ayında engel bir durumları yoksa 29-30 gün boyunca oruç tutarlar; her gün şafak vakti bir yemekle (sahur) başlayıp gün batımında akşam yemeğiyle (iftar) oruçlarını açarlar (89). Müslümanların oruç tutması konusunda bazı istisnalar vardır. Bunlar arasında ergenlik öncesi çocuklar, adet ve lohusalık dönemindeki kadınlar, seyahat edenler, hamile veya emziren kadınlar, zihinsel engelliler ve oruç tutmaya mani olacak seviyede akut veya kronik hastalığı olanlar yer almaktadır (89). Kırılgan yaşlılar ve önemli zihinsel ve/veya fiziksel sağlık sorunları olanlar gibi sağlığı ciddi zarar görebilecek kişiler Ramazan orucundan muaftır. Müslümanların, sağlıklarını tehdit eden bir durumda oruçlarını açmalarına izin verilir ve tamamen iyileştiklerinde oruçlarını kaza etmeleri istenir. Müslümanların tıbbi durumları açısından oruç tutma konusunda sağlık uzmanlarına ve yerel İslam alimlerine danışmaları teşvik edilir (90).

Ramazan ayı boyunca yiyecek/içecek alımının kalitesi ve miktarı kültürel etkilerden etkilenir. Örneğin, Orta Doğu'daki müslümanların iftarda yüksek miktarda karbonhidrat, yağ ve şekerli içecek tükettikleri rapor edilmiştir, bunun da açlık kan şekeri ve vücut ağırlığının dalgalanması üzerinde etkisi olacaktır. Oruçla sirkadiyen

ritimde meydana gelen bir değişiklik, kan şekeri seviyesini kontrol eden kortizol ve insülin gibi hormonların üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve bu da çalışmalar arasında kan şekeri değerlerinde büyük farklılıklara katkıda bulunabilir (91). 2023 yılında yayınlanan T2DM'li hastalarda ramazan orucunun glisemik kontrol üzerine etkilerini inceleyen bir derleme ve meta-analizde; birleştirilmiş veriler, Ramazan orucu öncesine kıyasla oruç döneminden sonra T2DM hastalarında HbA1c ve açlık kan şekeri düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını göstermiş ancak anlamlı kilo kaybı olmadığı görülmüştür (91). Bu sonuç, T2DM'li yetişkinler arasındaki gözlemsel çalışmalardan elde edilen verileri analiz eden başka bir meta-analiz ile uyumludur (92). Yine bu metaanalizde Ramazan ayında oruç tutmanın HbA1c, açlık kan şekerleri ve kan lipit parametreleri dahil çeşitli metabolik parametreler üzerinde olumlu etkileri olduğunu ve vücut ağırlığında hafif bir azalma olduğunu bildirmiştir (92).

Ramazan orucunun prediyabet hastaların metabolik parametreleri ve mikrobiyota değişimleri üzerine etkisini inceleyen bir çalışmaya 40-65 yaş arası prediyabet tanısı almış 17 hasta dahil edilmiş, elde edilen antropometrik bulgularda hastaların bel çevresinde Ramazan sonrasında, öncesine göre anlamlı oranda azalma görülmüş ancak kilo, kalça çevresi ve vücut kas kütlesinde görülen azalma anlamlı bulunmamıştır. Ramazan sonrasında, öncesine göre HbA1c, açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR, C-peptid, HDL düzeylerinde artış görülmüştür. Trigliserid, LDL, kreatinin, ürik asit düzeylerinde ise azalma görülmüştür (93). Literatürde genellikle orucun açlık kan şekeri, HbA1c ve HOMA-IR düzeylerini anlamlı düzeyde düşürdüğü söylenmektedir (94). Bu çalışmanın literatürdeki sonuçların tam tersini görtermesi örneklem sayısının düşük olmasından kaynaklanmış olabilir. Literatürdeki araştırmalar daha geniş katılımcıyla yapılmıştır (95, 96).

2.2.3.2. Aralıklı Kalori Kısıtlaması (ICR)

Fazla kilolu ve obez hastalara kilo kaybı için yaygın olarak önerilen ilk tedavi yöntemi günlük sürekli kalori kısıtlamasıdır (CCR). Ancak birçok hasta, her gün kalori sayımını ve gıda alımının her gün sınırlandırılmasını zor bulmaktadır. Dolayısıyla günlük kalori kısıtlamasına uyum ve bağlılık zamanla azalır. Bu sınırlamanın ışığında,

bireylerin yalnızca günaşırı kalori kısıtlamasını gerektiren farklı başka bir yaklaşım geliştirilmiştir (97).

Şiddetli enerji kısıtlaması ve düzenli enerji alımı aşamalarını içeren aralıklı kalori kısıtlaması (ICR) yeni trend bir diyet yaklaşımıdır. Dolaşımdaki glikoz, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), leptin ve adiponektin konsantrasyonları ile ilgili olarak, kemirgen deneklerden elde edilen kanıtlar, benzer net kalori alımında bile ICR'nin etkilerinin CCR'ninkinden daha güçlü olduğunu gösterilmiştir. Aşırı kilolu ve obez kadınlar arasında yapılan iki klinik çalışma, benzer miktarda net kalori alımı ve kilo kaybıyla 4 ve 6 ayda CCR'ye kıyasla ICR ile insülin konsantrasyonlarında ve yağ kütlesinde daha fazla azalma olduğunu ileri sürmüştür (98).

ICR, aşırı kalori kısıtlaması ile normal beslenme arasında genellikle haftalık bir düzene göre günlük geçiş yapmayı içerir. Alternatif gün orucu (ADF), 4:3 ve 5:2 diyetleri ICR rejimlerine örnektir. En yaygın iki çeşidi, alternatif gün orucu (ADF) ve 5:2 diyetidir (99, 100).

Sürekli kalori kısıtlaması ile aralıklı kalori kısıtlaması diyetlerinin etkilerini özetleyen iki meta-analiz, kilo kaybı açısından ne ICR'nin ne de CCR'nin diğerine üstün olmadığı sonucuna varmışlardır. Ancak araştırmacılar daha büyük popülasyonlarda, daha uzun süreli araştırmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (101, 102).

Popülaritesinin son on yılda büyük ölçüde arttığı ve şu anda internette en çok araştırılan diyetlerden biri olan (103) ADF, isteğe bağlı beslenmenin ardından gün aşırı beslenmenin kısıtlandığı bir beslenme modelidir (104). ADF, kilo kaybı için etkili bir alternatif olabilir çünkü bu diyet yalnızca iki günde bir kalori sayımı gerektirir (105). Oruç günlerinde bireyler, 'sıfır kalorili alternatif gün orucu' olarak adlandırılan yalnızca su tüketmeyi tercih edebilir veya alternatif olarak bireyler enerji ihtiyaçlarının %25'ini (günde yaklaşık 500 kcal) tüketebilirler buna 'değiştirilmiş alternatif gün orucu' (MADF) denmektedir (97, 106, 107, 108, 109). En sık uygulanan ADF protokolleri sıfır kalorili ADF ve MADF olsa da farklı ADF uygulamaları da görülmektedir. Açlık günlerinde enerji ihtiyacının %25'ini, diğer günler enerji

ihtiyacının %125'ini tükettikleri ADF çalışmaları da literatürde mevcuttur. (110). Literatürde sıfır kalorili ADF yerine tam gün açlığı, gün aşırı açlık gibi isimler de kullanılmaktadır.

5:2 IF, haftada iki 'oruç' günü (enerji ihtiyacının %20 ila %25'inin tüketildiği, kadınlar için 500 kcal/gün veya erkekler için 650 kcal/gün ile sınırlandırılmış) ve haftada beş normal beslenme gününü içeren ADF'nin değiştirilmiş bir versiyonudur (98, 111-113). Oruç günleri haftanın ardışık veya ardışık olmayan günlerinde gerçekleşebilir. Uygulayanlar CCR'ye göre daha kolay uyulabileceğini bildirmektedir (114). İslam dininde sıklıkla tutulan sünnet oruçlarından biri olan pazartesi ve perşembe oruçları da 5:2 IF diyetinin kalori kısıtlaması olmayan hâlidir (115). Bu sünnet oruç hakkında az sayıda çalışma vardır. Bunlardan biri 19 üniversite öğrencisinde 4 hafta (8 gün oruç) oruç öncesi ve sonrasını karşılaştıran deneysel çalışmadır. Çalışma sonunda oruç sonrası vücut ağırlığı, BKİ, bel kalça oranı ve sistolik kan basıncında anlamlı fark bulunmamış; üst kol çevresi, bel çevresi, diyastolik kan basıncı ve kan şekeri düzeylerine iyileştirici etkisi bulunmuştur(116).

4:3 IF diyetinde ise oruç günlerinin sayısının haftada 3 ila 4 gün arasında değiştiği ADF yaklaşımından farklı olarak, haftada birbirini takip etmeyen 3 gün oruç tutulur (117).

Diyete uyum ve bağlılık, herhangi bir kilo verme protokolü için çok önemlidir. ADF ile ilk çalışmalarda deneklerin oruç yemeklerini öğle yemeği olarak tüketmelerini istenmiş fakat katı öğle yemeği protokolü nedeniyle uyum sorunu göz önüne gelmiştir (118, 119). ADF oruç yemeği zamanlaması esnetilmiştir. ADF oruç yemeği; elde edilen kilo kaybının derecesini etkilemeden tek seferde tüketilebilir veya güne yayılabilir (119) . Oruç günü yemeğinin zamanlaması isteğe bağlı değişebilir. Katılımcılar genellikle akşam yemeği saatinde tüketmeyi tercih ederler, böylece aile içi veya sosyal çevreyle paylaşılan bir öğünleri olur (120). Bayram günlerinde (oruç olunmayan günler için bayram günü, ad libitium, serbest beslenme, hayvan denekler için yem günü gibi terimler kullanılır) bireyler, tüketilen yiyeceklerin türü veya miktarı konusunda herhangi bir kısıtlama olmaksızın serbestçe yemek yiyebilirler. Bununla birlikte kahvaltı, öğle yemeği ve akşam yemeğini daha küçük

öğünlere bölmek bireylerin gün içinde yaşayabilecekleri açlıkla daha iyi baş etmelerine yardımcı olabilir (119).

Hoddy ve ark. ADF sırasında yemek zamanlamasının obez yetişkinlerde vücut ağırlığı ve kardiyovasküler hastalık riski üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında, denekler oruç yemeği zamanına göre 1) ADF-öğle yemeği (ADF-L), 2) ADF-akşam yemeği (ADF-D) veya 3) ADF-küçük öğünler (ADF-SM) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Sekiz haftalık diyet sonunda tüm gruplarda benzer kilo ve visseral yağ kaybı olmuştur. Açlık glukozu, açlık insülini, insülin direnci, kan lipit değerleri değişmemiştir. Sadece ADF-SM kategorisinde sistolik kan basıncı anlamlı olarak azalmıştır. Varady ve ark. sonuç olarak ADF oruç yemeğinin akşam yemeğinde veya gün boyunca küçük öğünler halinde tüketilmesiyle, geleneksel öğle yemeği yaklaşımıyla benzer kilo kaybı, vücut kompozisyonu ve kardiyovasküler faydalar yaşayabileceğini göstermiştir (119).

Yetişkinlerde ADF'nin sağlığa etkilerini inceleyen sistematik bir inceleme ve meta-analizde 269 katılımcıyı içeren en az 1 ay süren 7 ADF çalışması incelenmiştir. Bu meta-analizde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ADF grubu ağırlıkta ve BKİ, Total-K, LDL-K, TG, yağ kütlesi, yağsız kütle, kan basıncı ve toplam kalori alımı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar gösterilmiştir. ADF grubunun HDL-K, kan şekeri, HOMA-IR açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında benzer bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmaların sonuçlarına göre ADF, obez veya normal bir insan için vücut kompozisyonu ve parametreler üzerinde olumlu etkili bir yöntemdir (119).

Diyabet geliştirme riski taşıyan popülasyonlarda (yani aşırı kilolu ve obeziteli insülin direnci olan kişilerde) günaşırı oruç tutmanın glukoregülatör faktörlerde günlük kısıtlamaya göre daha üstün değişiklikler yaratıp yaratmadığını araştırmak üzere yapılan 12 aylık randomize kontrollü çalışmanın bulguları, vücut ağırlığındaki benzer düşüşlere rağmen, gün aşırı aç kalmanın, insülin dirençli kişilerde günlük kalori kısıtlamasına kıyasla açlık insülini ve HOMA-IR'de daha fazla azalma sağladığını göstermiştir (120).

ADF, glikoz homeostazisi üzerinde kilo kaybından bağımsız olumlu etkilere sahip olabilir. T2DM hastaları yüksek kan şekeri konsantrasyonuyla karakterize edilir ve bu nedenle β hücreleri sürekli olarak bir sekretagoga maruz kalır. Günaşırı sıfır kalori alımının sonucu olarak, β hücrelerine yönelik salgı uyarısı önemli ölçüde azalacak ve dolayısıyla β hücreleri üzerindeki yük azalacak ve bu da daha yüksek bir salgılama kapasitesine yeniden kavuşabilecektir. Ayrıca ADF, pankreas ve karaciğerdeki ektopik yağ birikimini de azaltabilir ve bu organların işlevsel olarak iyileşmesini sağlayabilir (121).

Glikojenolizden glukoneogeneze, yağ oksidasyonuna ve ketogeneze metabolik geçiş aralıklı açlık diyetlerinin sağladığı metabolik sağlık yararlarının ana itici güçlerinden biridir. TRE, gece açlığını 14-20 saate kadar uzatır; metabolik değişim oruç süresinin sonunda henüz gerçekleşmeye başlarken, MADF ve 5:2 ile biraz daha belirgin geçiş meydana gelir, çünkü her iki rejim de, kısa yeme aralıkları ile serpiştirilmiş 14-18 saatlik iki oruç periyodu ile karakterize edilir. ADF, açlığın 24-36 saate kadar uzatılmasıyla karaciğer glikojen içeriğinin pratikte tükendiğini ve metabolik değişimin tamamen başarıldığını gösterir (77).

Günaşırı orucun kilo vermeye etkisinin cinsiyete ve menopoz durumuna göre farklılık gösterip göstermediğini araştıran bir çalışmada, hem kadın ve erkeklerin hem de menopoz öncesi ve sonrası kadınların karşılaştırılmasında ADF ile benzer miktarlarda (~%5-7) kilo verdikleri bulunmuş. Dolayısıyla ADF'nin kilo verme etkinliği cinsiyete veya menopoz durumuna göre değişmemektedir sonucuna varılmıştır (122).

Klinisyenler, ADF veya 5:2 diyeti uygulayan hastaların serbest beslendikleri bayram günlerinde aşırı yemek yemesinden endişe duymuştur. Fakat artan kanıtlar bayram günlerinde enerji alımının azaldığı yönündedir. Katılımcıların genellikle bayram günlerinde hesaplanan enerji ihtiyaçlarının yalnızca %10-15'ini (yaklaşık 200-300 kcal) fazladan tükettikleri gözlemlenmiştir. Katılımcılar, oruç gününde tüketmedikleri gıda eksikliğini bayram gününde daha fazla yiyerek telafi edemedikleri için net enerji açığı oluşmakta ve bu da hafif ila orta derecede kilo kaybına neden olmaktadır (63).

IF ile kilo kaybının temel nedeni, bu müdahalelerin insanların enerji alımını azaltmasına yardımcı olmasıdır. İnsanlarda yapılan çalışmalar, ADF, 5:2 diyeti ve TRE'nin genel enerji alımını başlangıca göre yaklaşık %10-30 oranında azalttığını göstermektedir (63). Yine TRE, aşırı kilolu yetişkinlerde 1-16 hafta boyunca %1-4 oranında hafif ila orta derecede kilo kaybına neden olurken ADF, TRE ile karşılaştırıldığında genellikle benzer bir zaman diliminde biraz daha fazla kilo kaybına (%3-7) neden olmuştur (123).

2.2.4. Aralıklı Açlığın Etki Mekanizması

IF'nin metabolizmayı nasıl etkilediğinin altında yatan mekanizmalar hâlâ belirsizliğini korumaktadır (66). Çeşitli hipotezler mevcuttur, bunlardan en sık üzerinde durulanlar şunlardır.

2.2.4.1. Oksidatif Stres

Mattson, açlığın fizyolojik faydalarına dair çeşitli teoriler bulunduğunu, üzerinde en çok çalıştıkları hipotezin, "oruç döneminde hücrelerin hafif bir stres altında olduğu hipotezi" olduğunu söylemektedir. Stres olumsuz bir çağrı yapsa da, nasıl kuvvetli egzersizlerle bedeni yormanın faydası varsa beden daha da güçleniyorsa, hücrelerin aralıklı oruca verdiği tepki farksızdır, demektedir. Hücreler stresle başa çıkma ve hastalığa direnme yeteneğini geliştirerek strese uyumlu bir yanıt vermektedir (124).

Mattson'un, IF ve kalori kısıtlaması ile ilgili birçok çalışmada ismi geçmektedir. Bunlardan biri de, orta derecede astımı olan aşırı kilolu yetişkinlerin gün aşırı normal kalori alımlarının yalnızca %20'sini tükettikleri ADF çalışmasıdır. Katılımcılar, 8 hafta boyunca başlangıçtaki vücut ağırlığının %8'ini kaybetmiş. Oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinde azalma, astımla ilişkili semptomlarda ve çeşitli yaşam kalitesi göstergelerinde iyileşme sağlanmıştır (124).

Oksidatif stres hipotezi, IF ile kalori kısıtlamasının mitokondrinin daha fazla serbest radikal üretmesini engellediği ve obezlerde hem sistemik hem de vasküler

inflamasyonu azalttığı, böylece obez astım hastalarının semptomlarını ve solunum fonksiyonlarını iyileştirdiği fikrini desteklemektedir (66).

2.2.4.2. Metobolik Dönüşüm

Açlık, multiorgan fonksiyonlarını sürdürmek ve sağkalımı artırmak için bir dizi metabolik değişikliği tetikler: *1*) hipoglisemiyi engellemek için kan şekeri oksidasyonunu azaltır *2*) yakıt kaynağı olarak adipoz doku trigliseritlerinin kullanımını artırır, *3*) yağsız vücut kütlesini korumak için kas proteini parçalanmasını azaltır ve *4*) enerji harcamasını en aza indirmek için bazal metabolizma hızını azaltır (125).

Glikoz ve yağ asitleri hücrelerin ana enerji kaynaklarıdır. Postprandiyal glikoz enerji için kullanılır, yağ ise yağ dokusunda trigliserit olarak depolanır. Açlık ile trigliseritler, enerji için kullanılan yağ asitleri ve gliserole parçalanır (126). Yağ dokusunun trigliseritleri depolama ve harekete geçirme yeteneği, insanların açlık adaptasyonu mekanizmalarındandır. Trigliseritin yüksek enerji yoğunluğu ve hidrofobik yapısı, glikojene göre beş kat daha iyi depolanan bir yakıt olmasını sağlar. Trigliseritler, adipositlerin içinde kompakt bir şekilde depolanır ve oksitlendiğinde yaklaşık 9 kcal/g üretir, oysa oksitlenmiş glikojen yalnızca ∼4 kcal/g üretir. Yeterli hidrasyon ile açlık sırasında hayatta kalma süresi toplam yağ dokusu miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Zayıf erkeklerde, yaklaşık 60 günlük açlıktan sonra ölümler meydana gelirken, morbid obezlerde >1 yıl açlıktan sonra hayatta kalma rapor edilmiştir (125) .

En az 12 saatlik açlıktan sonra, vücut yakıt kaynağı olarak glikozu kullanmaktan keton cisimlerini kullanmaya geçer. Bu geçiş, karaciğerin glikojen rezervlerinin tükendiği ve serbest yağ asitlerinin harekete geçirildiği ve yağ asidi türevi keton cisimlerine yol açtığı negatif enerji dengesi noktasını temsil eder (75). Bu dönüşüm, IF diyetlerinin ana mekanizması gibi görülmektedir.

Son zamanlarda aralıklı metabolik anahtarlama, metabolik anahtarın çevrilmesi ve glukozdan ketona geçiş olarak anılmaktadır. Ketondan glikoza geçiş,

yeniden beslenmeyle gerçekleşir (127, 128). Bu da kan şekeri, insülin ve IGF-1 düzeylerinde azalma, glikojen depolarının tükenmesi veya azalması ve lipoliz ve ketogenezde artışı içerir (129). Keton cisimleri yalnızca açlıkta kullanılan yakıt değil; aynı zamanda güçlü sinyal molekülleridir. Sağlığı ve yaşlanmayı etkilediği bilinen birçok protein ve molekülün ekspresyonunu ve aktivitesini düzenler (126). Ayrıca mitokondriyal stres direncini, antioksidan savunmayı, DNA onarımını ve otofajiyi artırır (75).

Glikoz oksidasyonuna göre yağ dokusu lipoliziyle yağ asidi ve keton oksidasyonuna geçişin kas kütlesinin korunmasına hizmet edebileceği birkaç potansiyel mekanizma ile açıklanır. Bir derlemede IF rejimlerinin, yağ kütlesi pahasına yağsız kütlenin korunmasına yardımcı olmaları bakımından günlük kalori kısıtlama rejimlerinden daha üstün olabiliceği sonucuna varılmıştır (130).

Obeziteye yönelik müdahalelerin temel odağı kilo kaybı olsa da vücut kompozisyonundaki değişiklikler de dikkate alınmalıdır. Yalnızca kalori kısıtlaması ile kilo verildiğinde, ağırlığın yaklaşık %75'i yağ kütlesi olarak, %25'i ise yağsız kütle olarak kaybedilir. Yağsız kütle, bazal metabolizma hızının önemli bir belirleyicisidir. Bu nedenle, yağ kütlesi pahasına yağsız kütleyi koruyan diyet müdahaleleri metabolik olarak avantajıyla ön plana çıkar (130). Farelerde yapılan bir çalışmada normal yaşlanma sırasında kas kütlesinde meydana gelen azalma, IF diyetleriyle önlenebileceği, IF ile kas kütlesini koruyup, hatta kas kazanabileceği belirtilmiştir (128).

2.2.4.3. Yağ Dokusu

Karın içi organları çevreleyen yağ dokusunun artmasına abdominal obezite aynı zamanda visseral veya santral obezite denir. Visseral obezitenin metabolik sendromun tüm bileşenleriyle yani insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (131).

Visseral yağının patojenitesine ilişkin kanıtlar, inflamatuar sitokinlerin (yani tümör nekroz faktörü-alfa ve interlökin-6) salgılanmasını içerir. Bu inflamatuar

medyatörlerin, hepatik glukoneogenezi arttırarak insülin direncine katkısı gösterilmiştir (130).

Prediyabet, obez kişilerde daha sık görülür ve visseral yağ kütlesinin, prediyabetin ilerlemesinde aracı bir faktör olduğu araştırılmıştır. Yüksek pankreatik yağın, tip 2 diyabetli kişilerde beta hücre fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (131).

Yağ dokusu hem enerji dengesini düzenleyen metabolik bir organdır hem de çeşitli endokrin faktörleri serbest bırakarak enerji harcamasını, glukoz homeostazisini, iştah kontrolünü, inflamasyonu, insülin duyarlılığını ve doku onarımını düzenleyebilen endokrin bir organdır. Beyaz ve kahverengi yağ dokusu (sırasıyla WAT ve BAT) rengine ve gelişimsel kökenine göre iki ana yağ dokusu türüdür. WAT, fazla besin mevcudiyetinde enerji (yağ) depolanmasında önemli bir rol oynar (132).

WAT'ın kendisi ayrıca visseral WAT (vWAT) ve deri altı WAT (scWAT) olarak ayrılabilir. vWAT, lipolize en duyarlı depodur, scWAT ise insanlarda en büyük yağ deposudur ve burada artan scWAT, daha düşük metabolik hastalık riskiyle ilişkilidir (133) .

BAT, insan vücudunda boyun, kürek kemikleri, böbrek üstü bezlerinin üstü ve köprücük kemikleri gibi kısıtlı alanlarda bulunur. BAT, titremeyen termogenezle ısı üreterek vücut ısısını ortam sıcaklığından daha yüksek tutmak için tasarlanmış bir dokudur (134). Bol miktarda mitokondri (kahverengi bir görünüme katkıda bulunan) ve sitoplazmalarında çok sayıda küçük yağ damlacığı barındıran kahverengi adipositler, termojenik işlevlerini, mitokondrilerinin iç zarında taşıdıkları ve kahverengi yağ dokuya özgü bir protein olan “uncoupling protein-1” (UCP-1) ile gerçekleştirir. Kahverengi adipositler kendi yağ depolarını ve dolaşımdaki substratları hızlı bir şekilde oksitleyebilir, böylece ısı üretebilir, başka bir deyişle BAT yağ yakar ve metabolik hızı arttırabilir (134). Son araştırmalar, beyaz yağ hücreleri bej/kahverengi adiposit özellikleri kazandığında WAT'ın enerji tüketen dokuya dönüştürülebileceğini göstermektedir. Bunun tüm vücut metabolizmasına da katkıda bulunduğunu ve insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir. Bu bağlamda, WAT

kahverengileştirmesi obezite ve metabolik hastalıklar için terapötik bir yaklaşım olabilir (135).

Bej termojenezinin aktivasyonu, obezite ile ilişkili hastalıkların tedavisi için umut verici lakin insanlarda bejlenmeyi tetiklemenin bilinen hiçbir farmakolojik yolu henüz yoktur (136). Çeşitli fizyolojik uyaranların (örneğin, soğuğa maruz kalma, egzersiz) ve sinyal ligandların WAT kahverengileşmesini tetikleme potansiyelleri mevcuttur (135). Enerji kıtlığının beyaz yağın kahverengileşmesine neden olan fizyolojik bir tetikleyici olabileceğini düşünülmüş ve çalışmalar bu tezi desteklemiştir (137).

IF'nin yağ dokusunu yeniden şekillendirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (132, 135-137). IF ayrıca yağ kütlesini azaltır ve sağlıklı, orta yaşlı insanlarda genel sağlık belirteçlerini iyileştirir (138).

Kim ve ark. farelerde IF'nin, adipoz makrofajın adipoz-VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) aracılı alternatif aktivasyonu yoluyla anjogenezi artırarak WAT'ın kahverengileşmesini indüklediğini ve insülin duyarlılığını arttırarak metabolik faydalara aracılık etiğini göstermiştir (135). Liu ve ark. IF'nin (36 saatlik açlık ve 10 saatlik beslenme), inguinal WAT'ının seçici olarak bejlenmesini indüklediğini ve bağırsak mikrobiyotasını şekillendirerek, asetat ve laktat üretimini teşvik ederek, obez farelerde metabolik sendromu iyileştirdiğini bildirmiştir (139).

2.2.4.4. Sirkadiyen Ritm

Sirkadiyen ritim; dünya'nın kendi ekseni etrafında dönmesiyle, çevremizdeki ışık değişikliklerine yanıt vererek, biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal döngüleri düzenleyen, beynimizdeki 24 saatlik iç saattir (140, 141). Sirkadiyan terimi ilk olarak Franz Halberg tarafından kullanılmış olup Latince circa "döngü" ve dies "gün" kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır (142). Moleküler saatin hücre içi mekanizmalarının tanımlanması, 2017 Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü almıştır (143) .

Sirkadiyen sistem belli bir hiyerarşi içinde çalışır, merkezi ve çevresel osilatörler olmak üzere iki yapı tarafından kontrol edilir. Hipotalamusta yer alan merkezi zamanlayıcı suprakiazmatik nükleus (SCN) için memelilerin "sirkadiyen pacemaker"ı denmektedir (144) ve retinadaki belirli nöronlardan girdi alan eşleştirilmiş bir çekirdektir, ışık en önemli zamanlayıcıdır. Hem doğal hem de yapay ışık; nöral, hormonal ve genetik unsurlardan oluşan "endojen osilatörleri" harekete geçirerek sirkadiyen ritimleri büyük ölçüde etkiler (145).

Işığın yanı sıra melatonin, sıcaklık, jet-lag ve vardiyalı gece nöbetleri de ritmi etkileyen etmenler arasındadır. Karaciğer, pankreas, adipoz doku, iskelet kasını içine alan birçok periferal doku içerisindeki periferik zamanlayıcılar (ossilatörler) SCN'den gelen sinyaller ile yönetilmektedir. SCN ile birlikte beslenme de periferal dokular için potansiyel bir zamanlayıcıdır (141). SCN'nin ritmi, onu oluşturan 20.000 nörondaki saat genlerinin döngüsel ekspresyonuyla üretilir (145). Memeli sirkadiyen ritmi, yaklaşık 24 saatte bir uyarılan "feedback-feedforward" mekanizmalarını içeren transkripsiyonel-translasyonel geri dönüşüm mekanizmalarının birleşmesiyle oluşmuştur. Transkripsiyonu ve translasyonu düzenleyen ve kontrol eden BMAL1/BMAL2, CLOCK,CRY1/CRY2 ve PER1/PER2/PER3 gibi tanımlanmış birkaç saat geni vardır. Bu çekirdek saat genleri, hücrelerin günün saatini belirlemesine ve uygun işlevi yerine getirmesine olanak tanıyan birçok sinyal yolunu etkiler (140).

Sirkadiyen ritimler, beslenme ve metabolizma arasındaki ilişkiyi araştıran krononütrisyon, yeni bir disiplindir. Krononütrisyon, kronik hastalıkların progresyonunda neyi ne kadar yediğimiz kadar ne zaman yediğimizin de kritik olduğunu gösterir (146).

Bireyler günün belirli saatlerinde uyku ve aktivite tercihleri gösterirler ve bu sirkadiyen fenotip, "kronotip" veya sirkadiyen tipoloji kavramıyla tanımlanır. Üç farklı kronotip bulunmaktadır: Sabah-tipleri (M-tipleri) ve Akşam-tipleri (E-tipleri), belirgin bir sirkadiyen tercihi olmayan bireyler, ara özellikler gösterdikleri için N-tipi (Neither-hiçbiri) olarak sınıflandırılır (147). Yapılan bir çalışma, geç kronotipe sahip bireylerin önemli ölçüde daha yüksek visseral yağlanma indeksi, karaciğer yağ

denklemi, hepatik steatoz ve alkolsüz steatohepatit indeksleri sergilediğini göstermiştir (146, 148).

Sirkadiyen uyumsuzluk, 24 saatlik gün döngüsü içinde yanlış zamanlanmış davranışlar (uyku, yeme/içme ve fiziksel aktivite) olarak tanımlanır; örneğin gündüz uyumak, geceleri uyanmak ve yemek yemek gibi (125).

Elektrikli aydınlatmanın insan hayatına yerleşmesiyle birlikte insanlar, aydınlık-karanlık döngülerini kendi kendilerine seçebilme ve uyanıklık aktivitelerini gecenin ilerleyen saatlerine kadar uzatabilme tercihine sahip olmuşlardır. Uyanıklığın zamanlamasını değiştirme tercihi, davranış ile endojen sirkadiyen fizyoloji arasında yanlış hizalamaya neden olabilir (149, 150). Biyolojik iç saat ve metabolik ritim arasındaki bozulmuş senkronizasyon enerji dengesini bozmakta ve obezite, diyabet ve kalp hastalıklarının da içinde yer aldığı metabolik hastalık risklerini artırmaktadır (141).

Günün saati, metabolizma ve enerjinin entegrasyonunun yanı sıra hormonal salgılama düzenleri, fiziksel koordinasyon ve uyku gibi fizyolojik birçok işlevde önemli rol oynar. İnsülin duyarlılığı gün boyu ve gece boyunca azalır, bu durum insülin salgısının sirkadiyen ritmine ve pulsatil konsantrasyonları geceleri artan büyüme hormonunun insülini engelleyici etkisiyle ilişkili olmalıdır (151). Geç akşam yemekleri, gündüz öğünlerine göre daha yüksek tokluk kan şekeri düzeyleri ve insülin maruziyetine neden olur ve bu da zamanla HbA1c düzeylerini yükseltir ve T2DM riskini artırır. Sirkadiyen uyumsuzluk, üç gün sonra dahi insülin direncini artırır. Gece yemek yeme, uyku kalitesini ve miktarını azaltır, bu da insülin direncinin artmasına neden olur (152).

Gıda tüketimini gündüzle sınırlayan IF rejimleri, metabolik sağlığı iyileştirmek için sirkadiyen biyolojiden yararlanabilir (153). Erken zaman kısıtlı beslenme (eTRE), öğünlerin normal sirkadiyen ve metabolik ritimlerle hizalanmasını sağlar (154).

Sutton ve ark. fazla kilolu ve prehipertansif olan sekiz prediyabetik erkekle 5 hafta süren bir TRF çalışması gerçekleştirmiştir; katılımcılar her biri 5 hafta süren ve

yaklaşık 7 haftalık bir arınma periyoduyla ayrılan bir eTRF programını (6 saatlik günlük yemek yeme periyodu, saat 15:00'den önce akşam yemeği dahil) ve bir kontrol programını (12 saatlik yemek periyodu) benimsemişlerdir. İlk denetimli kontrollü beslenme denemesi olduğu söylenen bu çalışmada araştırmacılar, kilo kaybına karşı korunmak için tüm öğünlerin gözetimini sürdürmüş ve çalışma kolları arasında kalori alımını eşleştirmişlerdir. Bu iyi kontrollü çapraz çalışma, eTRF'nin yararlı etkilerinin yalnızca kilo kaybına bağlı olmadığına dair kanıt sağlamıştır. eTRF, β hücre fonksiyonunu iyileştirir, insülin duyarlılığını artırır ve kan basıncını ve oksidatif stresi azaltır ve akşamları yemek yeme isteğini azaltır, bu da kilo kaybını kolaylaştırabileceği ifade edilmiştir. Bu çalışmanın metabolizmanın sirkadiyen ritimlerle uyum içinde olmak için günün erken saatlerinde yemek yemeyi içeren bir IF biçimi olan; erken zaman kısıtlamalı beslenmenin (eTRF) ilk denemesi olduğu belirtilmiştir (155).

Önceki gözlemler, insanlarda 20.00'den sonra yemek yemenin daha yüksek vücut kitle indeksiyle (156) ile ilişkili olduğunu ve insanlarda ve kemirgenlerde yemeyi tipik uyanık saatlerle sınırlamanın kilo azalttığını (157) göstermiştir. Bu nedenle, kalori tüketiminin endokrin sisteminin en duyarlı olduğu zamana denk gelecek şekilde zamanlamanın, vücudun gıdayı işleme yeteneğini en üst düzeye çıkarabileceğini gösterir (158).

2.2.4.5. Otofaji

Otofaji, kendi kendini (auto) yeme (phagy) anlamına gelir ve hücrenin açlıkla karşılaştığı koşullarda, besin elde etmek için hücre içindeki yapıları parçalamasını ifade etmek amacı ile kullanılmıştır (159). "Otofaji" kelimesi, Christian de Duve tarafından ilk olarak 1963'te kullanılmış ve o zamandan beri, otofajinin sürecini ve işlevini anlamada önemli ilerleme kaydedilmiştir (160). 2016 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü, 1990'larda otofajinin morfolojik ve moleküler mekanizmalarını ilk kez açıkladığı için Yoshinori Ohsumi'ye verilmiştir. Otofaji, hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda stres uyaranlarına karşı hücresel homeostazisi korumak için hücre içi endojen (hasarlı organeller, yanlış katlanmış veya mutant proteinler ve

makromoleküller) ve eksojen (virüsler ve bakteriler) bileşenleri parçaladığı ve geri dönüştürdüğü, lizozomal katabolik bir süreçtir (161).

Moleküler araştırmalar, düşük enerji seviyelerinin veya temel besin maddelerinden yoksun kalmanın, ATP tükenmesine ve AMP/ATP oranının artmasına yol açarak otofaji indüksiyonuyla sonuçlanabileceğini göstermiştir (162). Dolayısıyla kalori alımını azaltmak veya aralıklı açlık bir otofaji aktivatörüdür (163).

Kalite kontrolün azalması ve hasarlı organellerin birikmesi, metabolik sendrom da dahil olmak üzere kronik hastalıkların patofizyolojisine katkıda bulunan faktörlerdir. Hücresel temizlik için; lizozomal kalite kontrol yolu olan otofaji, yaşla birlikte bozulur ve kronik hastalıkların temelini oluşturur (164). Açlık ve kalori kısıtlamasının yaşlanmayı yavaşlattığı ve yaşam süresini arttırdığı iddia edilmektedir. Otofaji inhibe edildiğinde kalori kısıtlamasının yaşlanma karşıtı etkileri zayıflar; bu nedenle giderek artan sayıda kanıt, otofajinin kalori kısıtlaması aracılı uzun ömürde önemli rolü olduğunu göstermektedir (165). Ayrıca otofajinin düzensizliği diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkilidir (163). İnsülin sinyal yolu, fizyolojik ve patolojik koşullar altında anabolik ve katabolik mekanizmaların düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (166). Hücrelerin yüksek glikoz koşullarına maruz kalmasından hemen sonra otofaji mekanizmaları uyarılır. Bununla birlikte hiperglisemik koşulların sürekliliği, anormal (aşırı) otofajik yanıta yol açabilir (167, 168).

Haiyan Liu ve ark. yaptığı çalışmasında, obez diyabetik farelerin pankreas adacıklarında, otofajik aktivitenin down regüle olduğu ve beta hücre ölümünün arttığı saptanmıştır. Aralıklı oruç uygulamasında ise otofajinin aktive edildiği otofaji-lizozom yoluyla beta hücre kütlesini koruduğu, adacık hücre rejenerasyonunu sağladığı ve glukoz metabolizmasında iyileşmelere yol açtığı belirlenmiştir (10).

2.2.4.6. Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası veya florası, gastrointestinal sistemde kolonize olan mikroorganizmalar (bakteriler, arkeler, mantarlar, virüsler) topluluğu olarak

tanımlanır (169). İnsan bağırsak mikrobiyotasının %90'ı Bacteroidetes ve Firmicutes olmak üzere iki ana filumdan gelen bakterilerden oluşur. İnsan bağırsağında bulunan diğer filumlar arasında Proteobakteriler, Actinobakteriler, Fusobakteriler ve Verrucomicrobia bulunur. Her birey kendine özgü mikrobiyal profil modeline sahiptir (170).

Eubiosis veya "sağlıklı mikrobiyota" tanımıyla; genel olarak, sağlıklı bağırsak mikrobiyal topluluklarının yüksek takson çeşitliliği, yüksek mikrobiyal gen zenginliği tariflenir. Disbiyozun temel özellikleri, mikrobiyal zenginlik ve çeşitliliğin azalması, yeni bakteri gruplarının yükselişi ve gram negatif lipopolisakkarit üreten Proteobakterilerin aşırı çoğalmasıdır. Bağırsak bariyerinin bozulmasına "sızdıran bağırsak" denir ve artan barsak geçirgenliği disbiyozla ilişkilidir (171).

Bağırsak, insanın iç vücut ile dış çevre arasındaki en geniş temas yüzüdür. Bağırsak bariyeri, bağırsak mikrobiyomunun bileşiminden ve hormonlar, diyet bileşenleri, inflamatuar aracılar ve enterik sinir sistemi (ENS) tarafından düzenlenen hücreler arası bağlantıların aktivitesinden etkilenen dinamik bir sistemdir. ENS, bağırsak salgısını ve hareketliliğini beyinden bağımsız olarak düzenleyebildiği için “ikinci beyin” olarak da adlandırılır (171) .

Bağırsak mikrobiyotası, erken doğumdan yaşlanmaya kadar, genetik, ilaçlar özellikle antibiyotikler, diyet ve yaşam tarzı faktörlerinden etkilenir (172). Diyet, yaşam boyu bağırsak mikrobiyotasının şekillenmesinde ana etkenlerden biridir ve bağırsak mikrobiyotasıyla arasındaki ilişki çift yönlü ve karmaşıktır (173).

Çalışmalar bağırsak disbiyozunun, diyet kaynaklı stres etkenleri gibi çevresel faktörlerin, moleküler saatin sirkadiyen ritmini bozmasından kaynaklanabileceğini göstermiştir. Beslenme yaklaşımları spesifik diyet terapileri, beslenme müdahaleleri ve özelleştirilmiş yeme kalıpları gibi mikrobiyomun korunmasına ve onarılmasına yardımcı olur (173).

Diyetin içerik ve şekil açısından bağırsak mikrobiyotasını etkilediğinin anlaşılmasıyla birlikte, son çalışmalar IF'nin yararlı etkilerinin mikrobiyota

aracılığıyla aracılık edip etmediğini değerlendirmeye başlamıştır. TRF ve aralıklı enerji kısıtlaması, SCFA (Short-chain fatty acids) üretimini artıran bağırsak flora türlerinin zenginleşmesine katkıda bulunur (174).

IF'nin bağırsak mikrobiyomu ve mikrobiyal metabolit bileşimlerinin modülasyonu yoluyla obez ve diyabetik hayvanlarda yağ dokusunun esmerleşmesinde, insülin direncinin azaltılmasında ve MSS inflamasyonunun önlenmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Böyle bir diyet değişikliği, yaşam süresi boyunca hücresel ve moleküler yolların uygun şekilde hizalanması için bağırsak mikrobiyomunu değiştirebilir ve eski haline getirebilir. Bağırsak disbiyozu, inflamatuar hastalıklar, obezite, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet gibi pek çok hastalık gelişimi ile ilişkilidir. Metabolik hastalıkların altını çizen birçok faktör, TRF/E yoluyla bağırsak mikrobiyotasının modülasyonuyla tersine çevrilir veya iyileştirilir. IF, Clock-Bmal1 yolunun modülasyonu, hormonal sinyallerin senkronize edilmesi, Sirt1 yolunun düzenlenmesi, mTOR sinyalinin inhibe edilmesi ve bağırsak mikrobiyomu ile ilgili besin sensörlerinin modüle edilmesiyle metabolik hastalıkların önlenmesine katkıda bulunabilir (173).

T2DM erişkinlerde bağırsak mikrobiyal çeşitliliğinin azaldığı, Bifidobacterium, Firmicutes ve Clostridia'nın azaldığı ve Betaproteobakterilerin arttığı gösterilmiştir. Diabetes Mellitus'ta bağırsak disbiyozu, kısa zincirli yağ asitlerinin azalması ve epitelyal bariyerin bozulmasıyla ilişkilidir. Mikrobiyal kaynaklı toksinler "sızdıran bağırsak" boyunca hareket eder ve sistemik inflamasyona ve insülin direncine neden olur (175). Çalışmalar IF'nin bağırsak mikrobiyotasının yeniden yapılandırılması yoluyla diyabet ve komplikasyonları üzerinde faydalı etkilerini göstermiştir (176).

Hipertansif deneklerden ve hayvan modellerinden normotansif hayvanlara disbiyotik bağırsak mikrobiyotasının nakli, alıcılarda kan basıncını arttırır, bu da hipertansiyonun gelişiminde bağırsak disbiyozunun nedensel bir rolünü ortaya koyar. Konak kan basıncını iyileştirmek amacıyla mikrobiyotayı manipüle edecek mekanizmaları araştırılmış, IF'nin bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiği gösterilmiştir (177).

Obez ve zayıf bireyler arasında mikrobiyota önemli ölçüde farklılık gösteriyor. İnsan bağırsağındaki iki baskın bakteri Firmicutes ve Bacteroidetes'tir ve artan Firmicutes: Bacteroidetes oranı obezite ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek yağlı diyetler ve biyolojik gece boyunca beslenme Firmicutes'te artışa yol açarken, kalori kısıtlamaları, IF, TRE bu oranı normalleştirir ve kilo kaybına katkıda bulunur (76).

2.2.5. Aralıklı Oruçta Endikasyonlar, Kontrendikasyonlar ve Yan Etkiler

IF, 12 yaşın altındaki çocuklara veya hamile veya emziren kadınlara önerilmemelidir çünkü bugüne kadar bu diyetlerin bu popülasyon gruplarında güvenliğini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Yeme bozukluğu öyküsü olan veya BKİ'si 18,5 kg/ m^2'nin altında olan kişilerde IF önerilmez. Açlığın yaşlanmaya bağlı sarkopeni üzerindeki etkileri belirsiz kaldığından, 70 yaşın üzerindeki yaşlı bireylere önerilmez. Ayrıca, saatlik ilaçlarını yemekle birlikte alması gereken hastalar, belirli TRE rejimlerini takip etmekte zorlanabilirler. Bu hastalar, ilaç rejimlerine en uygun açlık protokolünü bulmak için klinisyenleriyle karar vermelidir. Aşırı kilolu veya obezitesi olan ve tip 1 diyabet, T2DM veya diğer eşlik eden hastalıkları olmayan sağlıklı yetişkinler, bu diyetleri tıbbi gözetim olmadan kendi kendilerine güvenle uygulayabilirler.

Obezitesi olan ergenlerde IF'nin kilo kontrolünde etkili olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır. Ancak obez ergenlerde yalnızca tıbbi gözetim altında IF gerçekleştirilmelidir. Obeziteli ergenlerde IF'nin güvenliği konusunda farklı görüşler vardır. Endişeler daha çok ergenlik döneminin, yeme bozukluğu gelişimi yönünden zirve olmasıdır. Buna karşılık tıbbi olarak denetlenen kilo verme diyetlerinin obeziteli ergenlerde yeme bozukluğu riskini artırmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bu grupta diyetlerin güvenliğini daha fazla aydınlatmak için araştırmalar artırılmalıdır (63).

IF sırasında oluşabilecek, genellikle tıbbi veya cerrahi tedavi gerektirmeyen hafif yan etkiler de vardır. Olası yan etkiler arasında baş dönmesi, mide bulantısı, uykusuzluk, baş ağrısı, halsizlik vb. şeylerdir (178).

2.2.6. Aralıklı Oruç Takibi İçin Tavsiyeler

IF'nin günlük hayata dahil edilmesi genellikle zor değildir. Ancak 1-2 haftalık bir alışma dönemi olduğunun farkında olunmalıdır. Baş ağrıları genellikle bu başlangıç döneminde belirtilir, ancak su alımı günde 1,5 litreye çıkarıldığında bu ağrılar azalma eğilimi gösterir. Hastalar oruç tuttukları dönemlerde bile normal egzersiz rutinlerine devam edebilir hatta direnç egzersizlerini dahi tolere edilebilmiştir.

IF sırasında, hastaların lif ve mikro besin alımını artırmak için bol miktarda meyve, sebze ve tam tahıl tüketmeleri teşvik edilmelidir. Açlığın tolere edilmesine yardımcı olmak ve aşırı yağsız kütle kaybını önlemek için ADF'nin oruç gününde ve 5:2 diyetinde en az 50 g yağsız protein tüketilmesi tavsiye edilir. IF sırasında kafeinli içeceklere (enerji içecekleri veya şekersiz, sütlü veya kremasız kahve ve çay gibi) ve diyet gazlı içeceklere izin verilir. Ancak şeker isteğini artırabileceği için, diyet soda alımı günde iki porsiyonla sınırlandırılmalıdır. Davranış terapisi, IF sırasında takip ve teşvik için destek uygulamaları önerilir (63).

2.2.7. Aralıklı Açlık Uygulamalarının Obezite, Prediyabet-Diyabet ve Hipertansiyon Üzerine Etkisi

2.2.7.1. Obezite ve Aralıklı Açlık

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre fazla kilo ve obezite, morbidite ve mortalite riskini artıran anormal aşırı yağ birikimini ifade eder. Vücut kitle indeksi (BKİ) sınıflandırmasına göre ,BKİ 25 kg/m²'in üzerinde fazla kilolu, 30 kg/m²'in üzerinde ise obez olarak kabul edilir . Dünya nüfusunun üçte biri fazla kilolu veya obezdir.Obezite doğrudan veya dolaylı, birçok kronik hastalık için önemli bir risk faktörüdür. Obezite tedavisi için etkili ve sürdürülebilir bir kilo verme rejimi şarttır. Kilo verme, ideal vücut kitle indeksine sahip olma; sağlık hizmetlerini aşan milyar dolarlık bir sektördür. Obezite tedavisinde öncelikle diyet ve egzersiz odaklı yaklaşım ön planda olmalıdır (179).

Silverii ve ark. 2023 tarihinde obez yetişkinlerde 2 aydan uzun süren randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analizini gerçekleştirmiştir. IF diyetlerine 273 katılımcının ve CR(kalori kısıtlama) diyetlerine 267 katılımcının alındığı 9 araştırma dahil edilme kriterlerini sağlamıştır. BKİ > 30 kg/m² olan obez kişilerde IF diyetleri ve kontrol diyetleri arasında kilo kaybını karşılaştırmışlardır. Dört çalışma PF'yi (Periyodik oruç; MADF,ADF,5:2 diyeti) CR ile karşılaştırmış, üç çalışma TRE ile CR'yi, iki çalışma ise sırasıyla TRE ve PF ile isteğe bağlı diyeti karşılaştırmıştır. Bu meta-analiz, IF'nin kontrol CR diyetleriyle benzer bir kilo kaybı sağladığını ve benzer şekilde tolere edildiğini göstermiştir. Ve IF'nin uzun vadede herhangi bir ilave kilo kaybı sağlamadığını belirtmiştir. Yine başka bir meta-analizde de gözlemlenmiş olan LDL-K'deki kısa süreli azalma haricinde, CR ile karşılaştırıldığında IF'nin obezite ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde herhangi bir anlamlı etkisini göstermemiştir. Önceki bulguların aksine, iki diyet arasında kan şekeri açısından hiçbir fark bulunmamıştır (180).

IF diyetleri, obezlerde kilo kaybı sağlamada aralıksız oruç diyetlerinden ne daha etkili ne de daha az etkili görülmüştür. Obez veya fazla kilolu katılımcılardan oluşan karışık bir popülasyon üzerinde gerçekleştirilen bazı önceki meta-analizler ;kontrol diyetleriyle karşılaştırıldığında aralıklı orucun kilo vermede daha etkili olduğunu göstermiştir. Daha yeni bir başka meta-analizde, MADF ve 5:2 diyeti, fazla kilolu veya obezitesi olan yetişkinlerde istatistiksel olarak anlamlı kilo kaybıyla ilişkilendirilen yegâne IF türleri olduğu belirtilmiştir (180).

Yine 2023 yılında yayınlanan bir derlemede; Mulas ve ark. IF'nin obezlerde dolaşımdaki inflamatuar belirteçler üzerindeki etkisini incelemiştir. İnsanlarda yapılan 5TRE, 6 ADF çalışmasını gözden geçirmiştir. Araştırma, 4 saatlik TRE ile ilgili bir çalışmayı, 6 saatlik TRE ile ilgili iki çalışmayı, 8 saatlik TRE ile ilgili iki çalışmayı ve 10 saatlik TRE ile ilgili bir çalışmayı incelemiştir. Araştırma grupları aşırı kilolu ve obeziteye sahip ancak diyabeti olmayan kadın ve erkeklerden oluşmuştur. Tüm çalışmalar, deneklerin herhangi bir yemek zamanlaması kısıtlaması olmadan serbestçe yemek yemelerine izin verilen bir kontrol grubunu içermiştir. Bu çalışmalardan elde edilen bulgular, TRE'nin kontrollere göre 8 ila 12 hafta içinde %1-5 oranında kilo kaybı sağladığını ortaya koymuştur.Bu denemelerde yağ kütlesi kontrollere kıyasla

%3-9 oranında azalmıştır . Öte yandan yağsız kütle, kontrollere göre her çalışmada korunmuştur. Visseral yağ kütlesi yalnızca birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Visseral yağ kütlesi %4-5 kilo kaybı sağlayan çalışmalarda %11-13 azalmıştır, ancak yalnızca %3 kilo kaybı sağlayan çalışmalarda değişmemiştir. Daha kısa yeme aralıkları (4-6 saat TRE), daha uzun yeme aralıkları (8-10 saat TRE) ile karşılaştırıldığında vücut ağırlığında, yağ kütlesinde veya iç organ yağ kütlesinde daha fazla azalma sağlamamıştır. Daha uzun denemeler (12 hafta), kısa denemelere (8 hafta) kıyasla daha fazla kilo kaybı sağlamamıştır (181) .

Mulas ve ark. 6 ADF çalışmasını incelenmiştir. Tüm bu denemelerde deneklerden "oruç günlerinde" 500 kcal (genellikle öğle veya akşam yemeği olarak) tüketmeleri, "bayram günlerinde" ise istenildiği kadar yemek yemeleri istenmiştir. Çalışma popülasyonu fazla kilolu ve obezitesi olan diyabeti olmayan erkek ve kadınlardan oluşmuştur. Karşılaştırma grubu ya müdahale gerektirmeyen bir kontrol grubu ya da CR grubu (günlük ~1.500 kcal tüketen, ~%25 kısıtlamaya eşdeğer) olmuştur. 8-24 haftalık ADF'den sonra vücut ağırlığı, başlangıca göre %5-12 oranında azalmıştır. Vücut ağırlığındaki azalmalar CR ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. ADF ile yağ kütlesi % 12-18 azalırken yağsız kütle korunmuştur. Visseral yağ kütlesi yalnızca 2 ADF çalışmasında değerlendirilmiştir. Cho ve ark. %5 kilo kaybına rağmen 8 haftalık ADF'den sonra kontrollere kıyasla iç organ yağ kütlesinin değişmediğini bildirmiştir. Bu bulguların aksine Trepanowski ve ark. kontrollere göre 24 haftalık ADF'den sonra iç organ yağ kütlesinde %24'lük bir azalma ve %7'lik kilo kaybı bildirmiştir. Bu çalışmada, ADF grubundaki iç organ yağındaki azalmalar CR grubuyla benzer bulunmuştur (%7 kilo kaybıyla iç organ yağında %29 azalma) (181).

2.2.7.2. Prediyabet, Diyabet ve Aralıklı Açlık

Vücut kitle indeksinde artış ve insülin direnci diyabetin gelişimindeki rol alan değiştirilebilir faktörlerdir.1 kg'lık kilo kaybı diyabet riskini %16 kadar azaltır. Ağırlığı azaltmak ve vücut kompozisyonunu (yağ, kas ve su içeriği) iyileştirmek için, fiziksel aktivite ve negatif kalori dengesine sahip birçok kilo verme diyeti vardır (182).

Klinik öncesi hayvan deneyleri ve insan çalışmaları, IF'nin obezite, diyabet ve insülin direnci dahil birçok hastalık için önemli faydalara sahip olduğunu göstermiştir. Çeşitli sağlık göstergelerinin ölçüldüğü insan çalışmalarının sonuçları, IF'nin diyabet ve obeziteye karşı koruyabileceğini düşündürmüştür.

Bugüne kadarki sonuçlar, gıda tüketiminin günde 4-10 saat ile sınırlandırılması durumunda TRE'nin hafif kilo kaybına (başlangıca göre %1-4) ve enerji kısıtlamasına yol açtığını göstermiştir. TRE, açlık insülinini azaltmış ve prediyabetli obeziteli bireylerde insülin duyarlılığını artırmıştır. Aynı zamanda TRE, glikoz toleransını artırıp ve serum glikoz dalgalanmalarını azaltmıştır. Bu faydaların altında yatan olası mekanizmalar arasında artan otofajik akış, keton cisimciklerinde hafif yükselmeler, oksidatif streste azalma ve beta hücre duyarlılığının uyarılması yer alır (183).

Kalori kısıtlama olmamasına rağmen TRE'nin metabolik sağlığı iyileştirmesi; enerji tüketimi ile metabolik süreçlerde yer alan hormonların sirkadiyen uyum sağlanması mekanizmasıyla izah edilir. T2DM'li bireyler için, glukozun günlük regülasyonu, normoglisemili bireylerde öğleden sonra/akşam ile karşılaştırıldığında, glukozdaki en yüksek zirvelerin sabah meydana geleceği şekilde değişir .Ek olarak kahvaltıyı atlamak, T2DM'li bireylerde öğle ve akşam yemeğine verilen glisemik tepkileri artırır. Bu nedenle T2DM'li bireyler için en etkili TRE yaklaşımı kahvaltının sabah ortasına ertelenmesi olabilir. Ek olarak, gece geç saatlerde yemek yeme ,glisemik kontrolü olumsuz yönde etkiler, gece geç saatte yemeyi azaltan TRE gibi stratejiler , diyabetli bireylerde glisemik kontrolü iyileştirebilir (184).

Diyabeti önlemek için yapılan Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı diyet, bitkisel ağırlıklı diyet ve DASH diyeti gibi birçok tıbbi beslenme yaklaşımından benzer olumlu sonuçlar alınmıştır(1). Metabolik faydaları üzerinde çalışılan yeni bir yaklaşım olan aralıklı açlık çeşitlerinden TRE'nin prediyabetik hastalardaki etkisi araştırmaya açık bir alandır.

Halfallah ve ark. prediyabetik 485 hastada 2 yıl düşük karbonhidratlı diyet (günde <130 g karbonhidrat,yağ alımında artış olmadan ve %26 kalori kısıtlaması) ve aralıklı açlık kombinasyonunun (haftada 3-4 gün 16 saat IF) etkisini serbest

beslenmeyle karşılaştırarak mikro ve makrovasküler sonuçlar üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi ve yağ yüzdesinde serbest beslenen gruba göre göre anlamlı derecede daha fazla azalma olduğunu, açlık glikozu ve HbA1c'de önemli bir azalma ile glisemik profilde iyileşme gösterilmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kalp hızındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Prediyabetten diyabete ilerleme ve komplikasyon insidansında azalma kaydetmişlerdir (185).

Nowosad ve Sujka'nın çeşitli IF türlerinin insanlarda kilo kaybına ve diyabetik parametrelerin iyileşmesine etkisini inceledikleri 11 çalışmanın metaanalizinde; 7 ADF çalışmasının hepsi kilo kaybı üzerinde ve diyabetik parametrelerde hafif iyileşme olduğunu göstermiştir. ADF kullanan 2 çalışmanın analizinde; bir çalışmada açlık glikozunda ve insülinde azalma olduğu görülmüş ve bir çalışmada HbA1c'de azalma gözlenmiştir. 2 TRE çalışmasında HOMA-IR indeksinde önemli bir iyileşme gözlenmiştir. Bir çalışmada açlık glikozunda artış görülmüştür (182).

2022 yılında diyabetli ve prediyabetli hastalar için TRE çalışmalarını inceleyen sistematik bir derleme yayınlanmıştır. 217 diyabet hastası ile 5 makale ve 109 prediyabet hastası ile 2 makale olmak üzere 326 katılımcıyla 7 çalışma derlemeye dahil edilmiştir. Derlenen çalışmalarda; Kahleova ve ark. diyabetli hastalarda 12 hafta iki öğünün (B2 rejiminde kahvaltı saat 06.00 ile 10.00 arasında ,öğle yemeği 12.00 ile 16.00 arasında yenir) altı öğüne kıyasla insülin direnci, hepatik yağ içeriği, beta hücre fonksiyonu ve vücut ağırlığı üzerindeki etkisini incelemiştir. Çalışmanın sonunda 2 öğünün altı öğüne kıyasla oral glikoz insülin duyarlılığını artırabildiğini, hepatik yağ içeriğini, C-peptidi, açlık plazma glikozunu ve vücut ağırlığını azaltabildiğini bulmuşlardır(186).

Che ve ark. diyabetli hastalarda 12 hafta 10 saatlik (saat 08.00 ile 18.00 arasında isteğe bağlı beslenme; saat 18.00 ile 08.00 arasında açlık) TRE'nin insülin duyarlılığını ve kan şekerini iyileştirebileceğini, kiloyu ve hipoglisemik ilaçların dozunu azaltabileceğini, yaşam kalitesini artırabileceğini ve aterosklerotik lipit seviyelerini düşürerek kardiyovasküler faydalar sağlayabileceğini bulmuşlardır (187).

Parr ve ark. diyabetli hastalar için 4 haftalık 9 saatlik TRE'nin güvenilir olduğunu ancak kilo kaybı ve 24 saatlik glukoz homeostazisi üzerinde etkisi olmadığını bulmuşlardır (184).

Arnason ve ark. diyabetli hastalarda TRE'nin (üç aşamalı bir gözlemsel çalışma ; başlangıç 2 hafta, müdahale 2 hafta, takip 2 hafta) güvenli bir müdahale olabileceğini ve açlık glikozu, postprandiyal değişkenlik, postprandiyal hiperglisemi gibi temel sonuçları iyileştirebileceğini bulmuşlardır(188).

Andriessen ve ark. diyabetli hastlarda 3 hafta 10 saatlik TRE'nin glukoz homeostazisini iyileştirmede etkili, güvenli ve uygulanabilir bir yöntem olduğunu, ancak insülin duyarlılığını veya hepatik glikojeni iyileştirmediğini göstermişlerdir(189).

Sutton'un çalışmasında, prediyabetiklerde 6 saatlik eTRF'nin insülin duyarlılığını artırabildiğini, beta hücre fonksiyonunu iyileştirebildiğini, oksidatif stresi, kan basıncını ve akşam yemek yeme isteğini azaltabildiğini ve kilo kaybı olmadan bile sağlığı iyileştirebildiğini bulmuşlardır(155).

Chair ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada prediyabetik hastalara 8 saatlik TRF uygulanmıştır. Çalışma sonunda kilo ve BKİ azalıp, plazma glikozunun düştüğü tespit edilmiştir (190).

Tüm çalışmalar TRE'nin diyabetli ve prediyabetli hastalar için güvenli, tolere edilebilir ve uygulanabilir bir diyet olduğunu ispatlamıştır. Derlenen tüm çalışmalarda Sutton'un çalışması hariç, diyabetli ve prediyabetli hastalarda TRE'nin kilo alımı üzerindeki etkisi araştırılmış ve beş çalışmada kilo kaybı sağlanmış ve bir çalışmada kilo kaybı olmamıştır. Tüm çalışmalar TRE'nin plazma glikozu üzerindeki etkisini incelemiş ve altı çalışmada plazma glikozunda bir değişiklik gözlemlenmiştir. Yalnızca Sutton'un çalışmasında plazma glikozunda değişiklik olmamıştır. TRE'nin insülin duyarlılığı üzerindeki etkisi için dört çalışma dahil edilmiş. Üç çalışma TRE'nin insülin duyarlılığını artırabileceğini göstermiş;

Sutton'un çalışması, ilk kez 6 saatlik TRE'nin insülin duyarlılığını artırabildiğini ve kardiyometabolik sağlığın bazı yönlerini iyileştirebildiğini bulmuştur (191).

2023 yılında yayınlanan T2DM'li hastalarda aralıklı orucun glisemik kontrol üzerine etkisini inceleyen sistematik derleme ve meta-analizde 879 hastayı içeren 11 çalışma dahil edilmiştir. Müdahale süresi 10 hafta ile 52 hafta arasında değişmiştir. Çalışmalar 1991 ile 2020 yılları arasında yapılmış, örneklem büyüklüğü 33-137 kişiyi kapsamıştır. Kullanılan IF müdahaleleri çeşitlilik göstermiştir. Meta-analize dahil edilen 11 çalışmanın birleştirilmiş analizinde; IF ve CR arasında glisemik kontrol açısından hiçbir fark bulunamamıştır. Genel olarak IF ve kontrol grubu arasında hastaların HbA1c ve açlık kan şekeri düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Ve bu metaanaliz IF'nin 60 yaş altı hastalar arasında iyi tolere edilmesi ve bu yaş grubundaki HbA1c seviyeleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olması nedeniyle, IF'nin faydalarının aynı zamanda katılımcıların yaşına da bağlı olduğunu belirtmiş ve 60 yaşın üzerindeki hastalarda IF'nin HbA1c üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ifade etmişlerdir. Metaanaliz çözüm olarak IF'nin, diyabet öncesi popülasyonda önleyici bir diyet modeli olarak kullanılabiliceğini, çünkü uzun vadede kontrollü şeker seviyelerine ulaşmak için iyi çalıştığını iddia etmiştir. IF'nin diyabetli hastalarda kan şekeri düzeylerine etkisini derinlemesine incelemek için tek tip veya standart IF müdahalesiyle daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmiştir (192).

Pavlou ve ark. kalori kısıtlama yapılmamış TRE rejimi T2DM'li erişkinlerde CR ile karşılaştırıldığında, kilo kaybı ve HbA1c seviyelerinin düşürülmesinde daha etkili midir? sorusunun cevabını aramıştır. Çalışma aralıklı açlık çalışmalarıyla ön plana çıkan Chicago Illinois Üniversitesinde 2023 yılında yapılmıştır. Çalışma T2DM'li 75 yetişkinin katıldığı 6 aylık randomize bir klinik çalışma olarak planlanmıştır, 8 saatlik TRE'nin (beslenme penceresi saat 12:00 ile akşam 20:00 arasında) kontrol CR (günlük %25 kısıtlama) ile karşılaştırıldığında TRE %3,6 kilo kaybıyla, CR'den (%1,8) daha etkili bulunmuştur. Ancak HbA1c seviyelerindeki değişiklikler, kontrollerle karşılaştırıldığında TRE (%0,91) ve CR (%0,94) grupları arasında farklılık gözlenmemiştir. Sonuç olarak bu randomize klinik çalışma, kalori kısıtlaması olmadan TRE diyetinin, T2DM'li yetişkinlerden oluşan bir örneklemde

kontrol CR ile karşılaştırıldığında kilo kaybı ve HbA1c seviyelerinin düşürülmesinde etkili olduğunu bulmuştur (193) .

2.2.7.3. Hipertansiyon ve Aralıklı Açlık

Kalbin metabolik bir hastalığı olan hipertansiyon, yükseliş göstererek küresel bir epidemik kronik hastalık haline gelmiştir. Dünya nüfusunun neredeyse yarısının hipertansif olduğu düşünüldüğünde, hiçbir beslenme yaklaşımı bu karmaşık sorunu tek başına çözmesi beklenemez. Bununla birlikte, risk altındaki hastalarda diyet yaklaşımları arayışında, TRF'nin sirkadiyen senkronizasyonla kesişimi göz ardı edilemez (194).

Hipertansif bireylerde aralıklı açlığın kan basıncı kontrolü ve seyri üzerindeki etkilerini araştıran çok az sayıda klinik çalışma vardır. Çalışmalarda aralıklı açlık tanımı tam yapılmamıştır. Çoğunlukla Ramazan orucu çalışmaları mevcuttur.Ayrıca su orucunun hipertansif ve prehipertansif hastalardaki etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur (195).

Isayeva ve Matiashova'nın 2022'de aşırı kilolu ve obeziteli hipertansif ve normotansif hastalarda bir günlük aralıklı orucun 24 saatlik kan basıncı profiline etkisini araştırmışlardır. Çalışma 65 hipertansif ve 45 normotansif hastadan olmuştur. Tüm hastalar ambulatuvar kan basıncı takibi ile 24 saat süreyle izlenmiştir. Bütün hastalar ilk kez 16 saat oruç tutmuştur. Aralıklı açlığa kan basıncının verdiği tepki her iki grupta da benzer bulunmuştur. Her iki grupta da gündüz sistolik kan basıncında (SKB) azalma ve gece diyastolik kan basıncında (DKB) artış gözlenmiştir. Normotansif hastalarda günlük kan basıncında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Aynı zamanda hipertansif hasta grubunda günlük SKB azalmıştır (196).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Yücel ve ark. aralıklı açlığın gece kan basınç düzeyleri üzerine etkisini incelemiştir.30 kişi 30 gün boyunca saat 18.00'den sonra oruç tutmuş, yatmadan 3 saat öncesinde sigara, çay ve kahve içmeyi bırakmışlardır. Çalışmanın başında ve sonunda tüm hastalardan 24 saatlik kan basıncı

monitorizasyonu kaydı alınmıştır. Gece SKB'si 120 mmHg ve üstü ve/veya gece diyastolik kan basıncı 70 mmHg ve üstü olan hastaların gece hipertansiyonu olduğu kabul edilmiştir. Aralıklı açlık sonrası yapılan 24 saatlik holter moniterizasyonunda gece KB ölçümleri 120/70 mmHg'nin altına düşenler düzelme olan grup (n=13, %43,3), düşmeyenler ise düzelme olmayan grup (n=17, %56,7) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Gece kan basınç düzeylerinde düzelme olmayan grupta ortalama kilo ve vücut yüzey alanı değerleri düzelme olan gruba göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Diğer antropometrik ölçümler, risk faktörleri, lipid değerleri ve böbrek fonksiyon testleri ve kullandıkları ilaçlar değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Gece atıştırmalık alışkanlığı olanlarda gece kan basınç düzeyinde düzelmeme oranı daha yüksek bulunmuştur. Gece kan basınç düzeyleri düzelen grupta 24 saatlik tansiyon holter değerleri karşılaştırıldığında ikinci kez yapılan total diyastol, gece sistolik ve diyastolik değerleri ilk ölçüme göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Kan basınç düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında total diyastolik, gece sistolik ve gece diyastolik fark değerleri düzelme olan grupta anlamlı derecede daha fazla düşüş sağlamıştır. Çalışma sonunda; gece hipertansiyonu yemek ve yaşam tarzı alışkanlıklarının değiştirilmesi ile kontrol altına alınabileceği, uzamış gece açlığının gece hipertansiyonunu etkili biçimde tedavi edebiliceği belirtilmiştir (197).

Wang ve ark. 2022'de; TRE'nin kan basıncı üzerindeki faydalı etkisini incelemek için sistematik bir meta-analiz ve meta-regresyon analizi gerçekleştirmiştir. 694 hastayı kapsayan 10 randomize kontrollü çalışma belirlenmiştir. TRE, SKB'yi önemli ölçüde azaltmış, ancak DKB üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. Ayrıca kalp atış hızı üzerinde faydalı bir etkisi de bulunmamıştır. Alt grup analizinde TRE, müdahale süresi 12 hafta olan hastalarda DKB'yi önemli ölçüde azaltmıştır. Gözlenen kan basıncı düşüşü, kilo kaybına bağlanabilir denmiştir. TRE'nin kalp hızı ve kan lipit seviyeleri üzerindeki etkileri belirgin bulunmamıştır (198).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tasarımı

Araştırmamız prospektif olarak tasarlanan bir müdahale çalışmasıdır. Bu tez çalışması randomize-kontrollü klinik bir çalışma olarak yürütülmüştür.

3.2. Araştırma Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, Ocak-Aralık 2023 tarihleri arasında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda bir uzmanlık tezi çalışması olarak yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Yıldızkent Aile Sağlığı Merkezi 54 Nolu Birim'e kayıtlı 18-55 yaş arası prediyabetik kadın hastalar oluşturmaktadır. 01.01.2023-31.12.2023 tarihleri arasında Yıldızkent Aile Sağlığı Merkezi 54 nolu birime başvuru yapan 18-55 yaş aralığındaki kayıtlı kadın hastalardan HYP (Hastalık Yönetim Platformu) kapsamında rutin baktığımız laboratuvar tahlillerinde TEMD kılavuzuna göre prediyabet teşhisi koyduklarımıza (plazma açlık glukozu 100-125 mg/dl, HgA1c %5,7-6,4 tanı için kullanılmıştır) çalışma şartları sunulmuş olup, kabul edip gönüllü olur formunu imzalayan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan katılımcılarla çalışma yürütülmüştür.

Çalışmaya toplam 48 kişi alındı. Gebelik, yas süreci, araya giren enfeksiyon ve uyumsuzluk nedeniyle 12 kişi çalışmanın sonuna kadar devam edemedi. Çalışma toplam 36 kişi ile tamamlandı.

3.4. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Kadın cinsiyette olanlar
- 18-55 yaş arası olanlar
- Prediyabet tanısı alanlar (TEMD kılavuzu'na göre prediyabet tanısı için; Plazma açlık glikozu:100-125 mg/dl, 75 g glikozlu OGTT'de 2. saat plazma glikozu: 140- 199 mg/dl veya HbA1c: %5,7-6,4 testlerinden birisi kullanılabilir)

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Antidiyabetik ilaç kullananlar
- Gebe veya laktasyonda olanlar
- Malignite tanısı olanlar
- Organ nakli olanlar
- İmmunsupresif ilaç kullananlar
- Eşlik eden endokrin bozukluğu olanlar
- Mide operasyonu geçirenler

3.5. Araştırma Protokolü

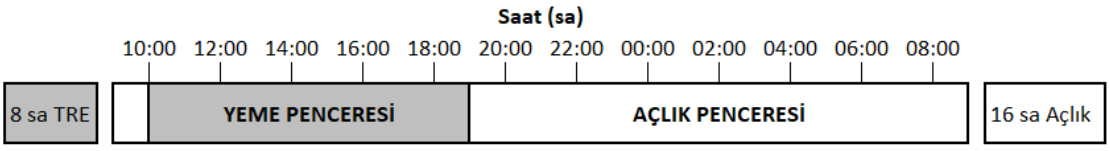
Çalışmada dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar basit randomizasyon tekniği ile (sosyodemografik açıdan benzer) belirtilen tarihler arasında başvuru yaptıkça müdahale (IF) ve kontrol grubuna (KG) ayrıldı.

Diyetler hastaların; yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı ve ideal vücut ağırlığı ve fiziksel aktivite düzeyine göre enerji gereksinimleri hesaplanarak planlandı. Hastaların günlük enerji harcaması Türkiye Beslenme Rehberi baz alınarak yaşa ve cinsiyete göre bildirilen bazal metabolizma enerjisine fiziksel aktivite faktörü (PAL) de ilave edilerek hesaplandı. Diyetler hazırlanırken hastaların beslenme alışkanlıkları dikkate alındı. Her iki gruba da diyetisyen tarafından günlük toplam enerji ihtiyaçlarından 500 kalori eksik, makro besin içeriği benzer, kişiye özelleştirilmiş diyet önerileri verildi. Su tüketimi teşvik edildi. Yasak gıdalar diyetlerine eklendi ve değişim listeleriyle anlatıldı. Hastalara olağan fiziksel aktivitelerine devam edip, ekstra sadece haftada 5 gün 30 dakika orta tempolu yürüyüş reçetesi verildi.

Tüm katılımcılar 5 hafta boyunca takip edildi. Çalışma süresince katılımcıların motivasyonunu ve diyet uyumunu sağlamak için whatsapp grupları kuruldu. Hastaları bilinçlendirmek için prediyabet, obezite, diyet, egzersiz hakkında faydalı bilgilendirmeler yapıldı. Hergün whatsapp üzerinde bireysel beslenmelerini, yürüyüşlerini hastanın isteğine göre görsel veya yazılı olarak iletmeleri istendi ve diyet uyumları takip edildi, soruları cevaplandı. Mesaj atmayanlar arandı. Hastaların 7/24 aramalarına imkân verildi.

3.5.1. Müdahale Grubu (IF)

Müdahale grubuna (n=18) zaman kısıtlı beslenme programı uygulandı. Beslenme saatleri 10.00-18.00 arası 8 saatlik bir pencere olarak belirlendi .Saat 18.00'den sonra kalori alımı yasaklandı; çay, su gibi kalorisiz içeceklere izin verildi. Katılımcılara saat 18.00'den ertesi gün saat 10.00'a kadar 16 saat açlık uygulandı.



Şekil 3. IF uygulama protokolü

Beslenme pencerelerinde günlük ihtiyaçları olan enerji gereksinimlerinden 500 kcal eksik, makro besin içeriği olarak %45-60 karbonhidrat, %15-20 protein, %20-35 yağ içeren kişiye özel diyetler verildi. Diyetlerinde glisemik indeksi düşük (<55) ve glisemik yükü düşük (<10) besinler tercih edildi. Diyetleri iki ana + bir ara öğün veya iki ana + iki ara öğün olarak planlandı. Besin değişim listeleri diyetlerine eklendi, diyetler diyetisyen tarafından yüz yüze detaylıca anlatıldı.

IF programında yan etkiyi azaltıp, uyumu artırmak için ilk hafta;16 saatlik açlık dönemine kadar rampa şeklinde kontrollü olarak açlık saatinde artış yapıldı; 1-3. günler günde 12 saat, 4-6.günler günde 14 saat sonraki 4 hafta 16 saat açlık olacak şekilde planlandı ve uygulandı. Toplam 5 hafta boyunca maksimum uyum için hastalar teşvik edildi, açlık penceresi başlangıç ve bitiş saatlerinde whatsapptan uyarı atıldı, beslenmeleri günlük takip edildi**.**

3.5.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubundaki katılımcılara (n=18) rutin önerilerde bulunuldu. Katılımcılara günlük hesaplanan enerji gereksinimlerinden 500 kcal eksik olacak şekilde makro besin içeriği %45-60 karbonhidrat, %15-20 protein, %20-35 yağ içeren kişiye özel diyetler verildi. Diyetlerinde glisemik indeksi düşük (<55) ve glisemik yükü düşük (<10) besinler tercih edildi. Diyetlerin yeme saatlerine göre bir kısıtlaması olmayıp, 3-3,5 saat aralıklar ile planlanmış 5-6 öğünlük menüler olarak planlandı. Besin değişim listeleri verildi, diyetler diyetisyen tarafından yüz yüze detaylıca anlatıldı. Su tüketimi teşvik edildi. Katılımcılar 5 hafta boyunca maksimum uyum için teşvik edildi, whatsapptan günlük takipleri yapıldı**.**

3.6. Veri Toplama Araçları

Prediyabet teşhisi koyduğumuz dahil edilme kriterlerini taşıyan kadın hastalar yüz yüze görüşme yöntemiyle çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme sonrasında her katılımcının yaş, cinsiyet, eğitim, çalışma ve menapoz durumu gibi verileri veri toplama formu ile kaydedildi (Ek-1). Sonrasında antropometrik ölçümleri (kilo, boy, bel çevresi, kalça çevresi, BKİ, BKO), vücut kompozisyonu (yağ yüzdesi,

yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, toplam vücut suyu, visseral yağ seviyesi) ve kan basıncı ölçümleri alındı. Biyokimya tetkiklerinde açlık kan şekeri, insülin, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit, HbA1c istendi. HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance); açlık glukoz değerinin açlık insülin ile çarpılıp bu değer 405'e bölünerek elde edildi. Bu formül ile 2,7 üstü değerler insülin direnci kabul edildi.

Her iki grubun tüm katılımcılarına çalışmanın başlangıcında fiziksel aktivite düzeyini tespit etmek için Uluslararası Fiziksel Aktivite Kısa Formu (IPAQ) ve araştırma öncesi son 24 saatlik geriye dönük Besin Tüketim Kaydı formu doldurduldu. Besin tüketim kaydı alınırken besinlerin adı ve miktarları kaydedilmiştir.

Ölçüm sonuçları, formları ve kronik hastalık ve ilaç kullanımları diyetisyen tarafından incelenip 36 katılımcıya uygun olan diyet listeleri hazırlandı. 5 hafta sonundaki kontrol tarihleri belirlendi. Çalışmanın sonunda aynı ölçümlere ve biyokimyasal verilere bakıldı.

Boy ölçümü, İl Sağlık Müdürlüğü'nün hemşire izlem odaları için özel hazırlattığı duvara yapışık bir santimetreye duyarlı standart stadiyometre kullanılarak, katılımcı çıplak ayaklı, topuklar bitişik, dik bir pozisyonda iken ölçüldü.

Kilo ve vücut kompozisyonu ölçümü, biyoelektrik empedans yöntemiyle vücut kompozisyonunu değerlendirebilen Tanita BC 545N Dijital tartı kullanılarak ölçüldü. Ölçüm öncesi katılımcılardan tahlil verecekleri için 10 saatlik açlıkla, en az 4 saat boyunca herhangi bir içecek içmemiş ve idrara sıkışık olmadan gelmeleri istendi. Adetliyken ölçüm yapılmadı. Tanitaya hastaların yaş ve boy bilgileri girildi. İnce bir kıyafet ve çıplak ayakla, metalik aksesuarlar çıkarılarak ölçüm yapıldı. Tanita ile değerlendirilen vücut kompozisyon ölçümünden kilo, BKİ yağ yüzdesi, su yüzdesi, kas kitlesi, visseral yağ seviyesi kaydedildi. BKİ, Tanita tarafından kilonun boyun karesine (kg/m^2) bölünmesi ile hesaplanıp verilmiştir. Vücut yağ kütlesi ise vücut analiz cihazı ile ölçülen yağ yüzdesi ile kilonun çarpılıp yüze bölünmesiyle elde edildi. Yağsız vücut kütlesi, vücut analiz cihazı ile ölçülen vücut ağırlığından vücut yağ

kütlesinin çıkarılması ile elde edildi. Toplam vücut suyu ise vücut analiz cihazı ile ölçülen su yüzdesi ile kilonun çarpılıp yüze bölünmesiyle elde edildi.

Bel çevresi ve kalça çevresi ölçümü yapmak için esnemeyen mezura kullanıldı. Düz zemin üzerinde bireylerin ayakları birbirine yakın, kollar iki yanda olacak şekilde dik durması istendi, bireylerin duruşu ayarlandıktan sonra, ince bir çamaşır üzerinden ölçüm yapıldı.

Kalça çevresi ölçümünde bireyin kalçasının en yüksek noktası olan arkada gluteus maksimusların ve önde simfizis pubisin üzerinden geçen en geniş çaptan yere paralel olacak şekilde ölçüm yapıldı. Bel çevresi ölçümü ise spina iliaka anterior süperiordan geçecek şekilde göbek hizasından belin en ince yerinden yapıldı. Ölçüm sırasında hasta inspiryum yapmadı, ölçüm yapılan bel etrafında, mezura beli fazlaca sıkmadan, yere paralel olarak tutuldu. Bel/kalça, bel/boy oranları da ölçülen bel değerlerinin ölçülen kalça ve boy değerine bölünmesiyle hesaplandı.

Sistolik ve diyastolik kan basınçları otomatik kan basınç ölçer cihazı Omron M2 Basic ile sandalyede sırtı yaslanmış oturur pozisyonda dirsek üstü koldan ölçüldü. Ölçüm öncesi hastanın oturur durumda en az 5 dakika dinlenmesine izin verildi, avuç açık, kol kalp seviyesinde ve bir seferde en az iki ölçüm yapılarak (en az 2 dakika ara ile) ortalaması kaydedildi.

3.6.1. 24 Saatlik Geriye Dönük Besin Tüketim Formu (Ek-2)

Katılımcıların beslenme alışkanlıklarının belirlenmesi amacıyla katılımcılara günlük öğün sayısı, öğün atlama durumu, sıklığı ve nedenine ilişkin sorular ve açlık toleransı sorgulandı. Buna ek olarak ilk görüşmede katılımcılardan 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı alındı. Besin tüketim kaydı alınırken besinlerin türü, miktarları ve saat kaçta tüketildiği sorgulandı.

24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıtları, bireyin son 24 saat içerisinde tükettiği yiyecek ve içeceklerin detaylı olarak kaydedilmesi esasına dayanmaktadır. Tek bir gün veri toplanacağı için bireyin olağan beslenme durumunu

yansıtmayabileceği endişesini doğurur. Eğer bir günden fazla kayıt alınacaksa birbirini tekrar eden günlerde alınması ve hafta içi ile hafta sonu günlerini de kapsaması, bireyin genel alışkanlıklarını göstermede daha etkili olabilir (199).

3.6.2. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa Formu (Ek-3)

Araştırmada katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi için Diyetisyenler İçin Hasta İzlem Rehberi Ağırlık Yönetimi El Kitabı'nda kullanılması önerilen Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa formu kullanıldı. Metabolik eşdeğer (MET) skorları hesaplandı.

Birinci basamakta kolaylıkla kullanılabilecek fiziksel aktivite sorgulama ölçeklerden biri 1997-1998 yıllarında fiziksel aktiviteyi ve hareketsizliği ölçmek üzere, DSÖ ve Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrolü Merkezi'nin desteğiyle çeşitli ülkelerdeki araştırmacılardan oluşan Uluslararası Konsensüs Grubu tarafından geliştirilen "International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)" adlı standart bir araçtır. Bu ölçek 15-69 yaş bireylere uygulanabilir. Ölçekte; son 1 hafta içinde en az 10 dakika yapılmış olan üç temel aktivite (yürüme, orta yoğunlukta aktivite ve şiddetli aktiviteler) ile ortalama bir günde geçirilen inaktif (oturma) süre sorulur. Ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol, hızlı bisiklet kullanımı gibi aktiviteler şiddetli fiziksel aktiviteler kategorisinde; hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, bowling veya kort tenisi gibi aktiviteler orta dereceli fiziksel aktivite kategorisinde yer almaktadır. Üçü için de ayrı metabolik eşdeğer (MET) skoru hesaplanır ve toplanır. Fiziksel Skor hesaplama için hepsinin toplam süre (dakika) ve sıklığı (gün) gerekmektedir. Aktivitenin MET değeri ile gün ve dakikanın çarpımı MET skorunu verir. Sonuçlar inaktif, orta derecede aktif ve aktif olmak üzere üç grupta değerlendirilir. Bu ölçek "Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (UFAA)" adıyla, uzun form (UF) ve kısa form (KF) olmak üzere Sağlam ve ark. tarafından Türkçeye uyarlanmıştır (200) .

3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdelikler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Müdahale öncesi ve sonrası kategorik verilerin karşılaştırılmasında McNemar testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağıldığı durumlarda Independent Samples T Test, normal dağılmadığı durumlarda Man-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırması yapıldı. İki bağımlı grubun karşılaştırılmasında Paired Samples Testi ve Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

3.8. Etik Kurul ve İzinler

Bu tez çalışması için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan (Sayı: B.30.2.ATA.0.01.00/699 Tarih: 01.12.2022) izin alınmıştır. Çalışmaya başlamadan önce tez sahibinin aile hekimliği yaptığı Yıldızkent Aile Sağlığı Merkezi 54 nolu birimde yapabilmesi için Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü'nden bilimsel araştırma izni (E-76614443-799-206771255, Tarih:11.01.2023) alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 18'i IF grubuna, 18'i kontrol grubuna olmak üzere 36 kadın dahil edildi. Dahil edilen 36 katılımcının yaş ortalaması 46,97±7,45 yıldı. IF grubundaki katılımcıların yaş ortalaması 47,06±6,76 yıl, kontrol grubundakilerin yaş ortalaması ise 46,89±8,29 yıldı. IF grubu ile kontrol grubunun yaş dağılımı benzerdi (p=0,886).

Tüm katılımcıların %86,1'i çalışmıyordu. IF grubunun tamamı, kontrol grubundakilerin %72,2'si (n=13) çalışmıyordu. Tüm katılımcıların %55,6'sı menopozdaydı. IF grubun %66,7'sinde (n=12), kontrol grubunun ise %44,4'ünde (n=8) menopoz vardı. İki gruptaki katılımcılarda menopoz varlığı oranı benzerdi (p=0,180) Çalışma durumu ve eğitim durumu açısından gruplar homojen değilken, yaş dağılımı ve menopoz açısından homojendi (Tablo 1).

Tablo 1. IF grubu ile kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	**Tüm katılımcılar**	**IF Grubu**	**Kontrol Grubu**	**p**
	Ortalama±SS Median (IQR)	**Ortalama±SS Median (IQR)**	**Ortalama±SS Median (IQR)**	
Yaş (yıl)	46,97±7,45 48,0 (41,2-54,0)	47,06±6,76 48,0 (45,0-52,5)	46,89±8,29 49,5 (39,0-55,0)	0,886*
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	
Eğitim durumu				
Okuryazar	6 (16,7)	-	6 (33,3)	
8 yıl altı	14 (38,9)	10 (5,6)	4 (22,2)	0,020
8-12 yıl	10 (27,8)	6 (33,3)	4 (22,2)	
12 yıl üstü	6 (16,7)	2 (11,1)	4 (22,2)	
Çalışma durumu				
Çalışmıyor	31 (86,1)	18 (100,0)	13 (72,2)	0,040
Aktif çalışıyor	5 (13,9)	-	5 (27,8)	
Menopoz varlığı				
Var	20 (55,6)	12 (66,7)	8 (44,4)	0,180**
Yok	16 (44,4)	6 (33,3)	10 (55,6)	

**Mann-Whitney U testi **Ki-kare testi*

Tüm katılımcıların başlangıç kilo ortalaması 76,83±9,64 kg, BKİ ortalaması 32,17±3,82 kg/m^2, bel çevresi ortalaması 101,77±9,06 cm, kalça çevresi 114,75±7,42 cm, bel /kalça oranı 0,88±0,05, bel/boy oranı 0,65±0,06 idi. Çalışmanın sonunda kilo ortalaması 74,46±9,36 kg, BKİ ortalaması 31,17±3,66 kg/m^2, bel çevresi ortalaması 96,34±8,61 cm, kalça çevresi 110,31±6,46 cm, bel /kalça oranı 0,87±0,05, bel/boy oranı 0,62±0,06 idi. Tüm katılımcıların önceki ve sonraki vücut ölçüm parametreleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Tüm katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler		**Tüm katılımcılar**		
		Ortalama±SS	**Median (IQR)**	**p**
Kilo (kg)	Önce	76,83±9,64	75,20 (70,82-82,10)	<0,001[a]
	Sonra	74,46±9,36	73,40 (68,47-79,50)	
BKİ (kg/m^2)	Önce	32,17±3,82	31,23 (19,36-34,84)	0,999[b]
	Sonra	31,17±3,66	30,24 (28,68-33,71)	
Bel çevresi (cm)	Önce	101,77±9,06	101,00 (94,00-106,50)	<0,001 [b]
	Sonra	96,34±8,61	97,00 (88,50-102,62)	
Kalça çevresi (cm)	Önce	114,75±7,42	113,00 (110,00-117,00)	<0,001 [b]
	Sonra	110,31±6,46	110,00 (107,00-113,75)	
Bel/Kalça oranı	Önce	0,88±0,05	0,88 (0,85-0,93)	<0,001[a]
	Sonra	0,87±0,05	0,88 (0,82-0,91)	
Bel/Boy oranı	Önce	0,65±0,06	0,65 (0,61-0,69)	0,018 [b]
	Sonra	0,62±0,06	0,62 (0,57-0,65)	

[a] *Wilcoxon işaretli sıra testi;* [b] *Paired Samples Test*

IF grubunun müdahale öncesi kilo ortancası 73,90 (69,92-81,75) kg, müdahale sonrası kilo ortancası 72,30 (67,60-79,57) kg idi. IF grubunun müdahale sonrası kilo ortancası müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p<0,001). Kontrol grubunda müdahale öncesi kilo ortancası 76,75 (71,02-82,57) kg, müdahale

sonrası kilo ortancası 76,35±10,48 kg idi. Müdahale sonrası kilo ortancası kontrol grubunda müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,001$).

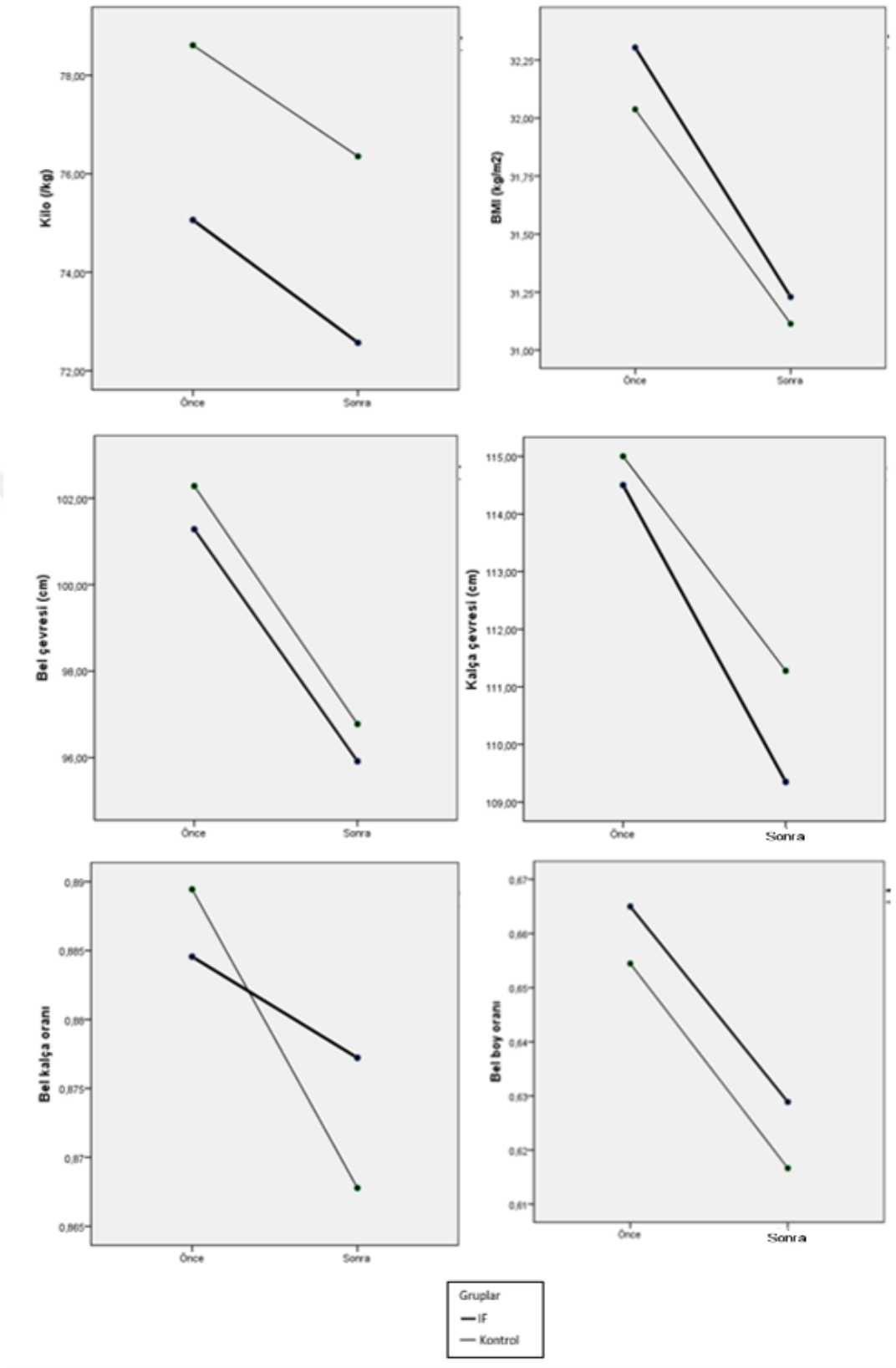
Müdahale öncesi IF grubunun BKİ ortancası 31,29 (29,13-36,85) kg/m^2, müdahale sonrası 30,58 (28,31-34,91) kg/m^2 idi. Kontrol grubunun müdahale öncesi BKİ ortancası 31,23 (29,30-33,19) kg/m^2, müdahale sonrası 30,24 (28,42-32,54) kg/m^2'di. Müdahale sonrası hesaplanan BKİ'i hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı ($p<0,001$).

Müdahale öncesi IF grubunun bel çevresi ortalaması 101,27±9,59 cm iken, müdahale sonrası 95,91±8,39 cm'di. Kontrol grubunun müdahale öncesi bel çevresi ortalaması 102,27±8,74 cm iken, müdahale sonrası 96,77±9,04 cm idi. Müdahale öncesi IF grubunun kalça çevresi ortancası 113,00 (108,00-123,00) cm iken, müdahale sonrası 109,35±6,80 cm idi. Müdahale öncesi kontrol grubunun kalça çevresi ortancası 113,50 (110,75-117,00) cm iken, müdahale sonrası 110,00 (106,75-113,25) cm idi. IF grubunun müdahale öncesi bel/boy oranı ortalaması 0,66±0,07 iken, müdahale sonrası 0,62±0,06 idi. Kontrol grubunun müdahale öncesi bel/boy oranı ortalaması 0,65±0,05 iken, müdahale sonrası 0,61±0,05 idi. Müdahale sonrasında her iki grupta ölçülen bel çevresi, kalça çevresi ve hesaplanan bel/boy oranı değerleri müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0,001$). IF grubunda müdahale sonrasında hesaplanan bel/kalça oranı ile müdahale öncesindeki hesaplana bel kalça oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,338$). Kontrol grubunda müdahale sonrası hesaplanan bel kalça oranı ortalaması (0,86±0,04), müdahale öncesi hesaplanan bel kalça oranı ortalamasından (0,88±0,04) anlamlı daha düşüktü ($p=0,025$) (Tablo 3) (Şekil 4).

Tablo 3. IF grubu ve kontrol grubunun müdahale öncesi ve sonrası antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması

Antropometrik Parametreleri		IF Grubu Ort±SS Median (IQR)	Kontrol Grubu Ort±SS Median (IQR)	p
Kilo (kg)	Önce	75,06±4,48 73,90 (69,92-81,75)	78,61±10,62 76,75 (71,02-82,57)	0,424[d]
	Sonra	72,56±7,93 72,30 (67,60-79,57)	76,35±10,48 75,90 (68,67-80,17)	0,406[d]
	p	**<0,001**[a]	**<0,001**[a]	
BKİ (kg/m^2)	Önce	32,30±4,22 31,29 (29,13-36,85)	32,03±3,49 31,23 (29,30-33,19)	0,839[d]
	Sonra	31,22±3,98 30,58 (28,31-34,91)	31,11±3,43 30,24 (28,42-32,54)	0,988[d]
	p	**<0,001**[a]	**<0,001**[a]	
Bel çevresi (cm)	Önce	101,27±9,59 100,50 (91,75-107,50)	102,27±8,74 101,00 (96,50-106,00)	0,767[d]
	Sonra	95,91±8,39 97,00 (87,75-103,25)	96,77±9,04 97,00 (90,00-99,00)	0,988[d]
	p	**<0,001**[b]	**<0,001**[b]	
Kalça çevresi (cm)	Önce	114,50±8,25 113,00 (108,00-123,00)	115,00±6,72 113,50 (110,75-117,00)	0,743[d]
	Sonra	109,35±6,80 107,75 (106,75-114,37)	111,27±6,14 110,00 (106,75-113,25)	0,584[d]
	p	**<0,001**[a]	**<0,001**[a]	
Bel/Kalça oranı	Önce	0,88±0,05 0,88 (0,84-0,93)	0,88±0,04 0,89 (0,85-0,93)	0,775[c]
	Sonra	0,87±0,05 0,88 (0,83-0,92)	0,86±0,04 0,87 (0,82-0,90)	0,604[c]
	p	0,338[b]	**0,025**[b]	
Bel/Boy oranı	Önce	0,66±0,07 0,64 (0,61-0,71)	0,65±0,05 0,65 (0,61-0,69)	0,639[c]
	Sonra	0,62±0,06 0,63 (0,56-0,68)	0,61±0,05 0,61 (0,57-0,63)	0,549[c]
	p	**<0,001**[b]	**<0,001**[b]	

[a] Wilcoxon işaretli sıra testi; [b] Paired Samples Test; [c] Independent Samples Test; [d] Mann-Whitney U test



Şekil 4. IF grubu ve kontrol grubunun müdahale öncesi ve sonrası antropometrik ölçüm parametrelerinin değişimi

IF grubunda müdahale öncesi ve müdahale sonrası meydana gelen kilo değişim ortalaması -2,49±2,25 kg, kontrol grubun kilo değişim ortalaması -2,25±1,43 kg idi. Her iki grubun kilo değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,791). Ayrıca IF grubunun müdahale ile %3,25'lik kilo kaybı, kontrol grubunda ise %2,88'lik kilo değişimi saptanmakla birlikte kilo değişim yüzdeleri arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlenmiştir.

IF grubunda müdahale öncesi ve müdahale sonrası meydana gelen BKİ değişim ortalaması -1,07±0,99 kg/m^2, kontrol grubun BKİ değişim ortalaması -0,92±0,58 kg/m^2 idi. Her iki grubun BKİ değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,864). IF grubunda müdahale öncesi ve müdahale sonrası meydana gelen bel çevresi değişim ortalaması -5,36±4,65 cm, kontrol grubunun bel çevresi değişim ortalaması -5,50±3,31cm idi. Her iki grubun bel çevresi değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,650). IF grubunda müdahale öncesi ve müdahale sonrası meydana gelen kalça çevresi değişim ortalaması -5,15±3,69 cm, kontrol grubunda kalça çevresi değişim ortalaması -3,72±2,62 cm idi. Her iki grubun kalça çevresi değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,226).

IF grubunda müdahale öncesi ve müdahale sonrası meydana gelen bel kalça oranı değişim ortalaması -0,007±0,03, kontrol grubu bel kalça oranı değişim ortalaması 0,02±0,03 idi. Her iki grubun bel kalça oranı değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,372). IF grubunda müdahale öncesi ve müdahale sonrası meydana gelen bel boy oranı değişim -0,03±0,03, kontrol grubu bel boy oranı değişim ortalaması 0,03±0,02 idi. Her iki grubun bel boy oranı değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,563) (Tablo 4).

Tablo 4. IF grubu ve kontrol grubunun müdahale sonrası antropometrik ölçüm parametrelerindeki değişimlerin karşılaştırılması

Antropometrik Ölçüm Parametrelerindeki Değişim	IF Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ortalama±SS Median (IQR)	Ortalama±SS Median (IQR)	
Kilo (kg)	-2,49±2,25 -1,85 (1,20-2,95) %3,25±2,71	-2,25±1,43 -2,20 (0,87-3,50) %2,88±1,90	0,791
BKİ (kg/m^2)	-1,07±0,99 -0,79 (0,51-1,26)	-0,92±0,58 -0,92 (0,33-1,42)	0,864
Bel çevresi (cm)	-5,36±4,65 -5,50 (1,00-8,00)	-5,50±3,31 -5,50 (2,00-8,25)	0,650
Kalça çevresi (cm)	-5,15±3,69 -4,35 (2,75-7,12)	-3,72±2,62 -3,00 (2,00-5,62)	0,226
Bel/Kalça oranı	-0,007±0,03 -0,003 (-0,01-0,03)	-0,02±0,03 -0,01 (-0,01-0,04)	0,372
Bel/Boy oranı	-0,03±0,03 -0,03 (0,01-0,05)	-0,03±0,02 -0,04 (0,02-0,05)	0,563

[a] *Mann-Whitney U testi*

Tüm katılımcıların, önceki ve sonraki BKİ kategorilerine göre dağılımı Tablo 5'de gösterildi. Çalışma öncesi tüm katılımcıların %30,6'sı aşırı kilolu, %44,4'ü evre-1 obez, %22,2'si evre-2 obez, %2,8'i morbid obez kategorisindeydi. Çalışma sonrasında ise %2,8'i normal kilolu, %41,7'si aşırı kilolu, %36,1'i evre-1 obez, %19,4'ü evre-2 obez kategorisindeydi. Müdahale öncesi IF grubunun %27,8'i aşırı kilolu, %72,2'si obezdi. Müdahale sonrası ise %38,9'u aşırı kilolu, %55,6'sı obezdi. Çalışma öncesi kontrol grubunun %33,3'ü aşırı kilolu, %66,7'si obezdi. Çalışma sonrası ise %44,4'ü aşırı kilolu, %55,6'sı obezdi.

Tablo 5. Tüm katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası BKİ kategorilerine göre dağılımı

	Tüm katılımcılar		IF Grubu		Kontrol Grubu	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
BKİ Grup						
Normal	-	1 (2,8)	-	1 (5,6)	-	-
Fazla Kilolu	11 (30,6)	15 (41,7)	5 (27,8)	7 (38,9)	6 (33,3)	8 (44,4)
Obez	25 (69,4)	20 (55,6)	13 (72,2)	10 (55,6)	12 (66,7)	10 (55,6)

Çalışma öncesi tüm katılımcıların %77,8'i BKO'ya göre abdominal obez iken, müdahale sonrasında bu oranın %66,7 olduğu saptanmıştır. Çalışma öncesi BKO'ya göre IF grubunun %72,2'i abdominal obez iken, kontrol grubunun %83,3'ü abdominal obezdi. Müdahale sonrasında IF grubunda abdominal obez oranı %66,7'e gerilerken, kontrol grubununda abdominal obez oranı %66,7'e geriledi. Hem IF hem de kontrol grubunda istatistiksel anlamlı bir azalma gözlenmedi (sırasıyla p=0,999, p=0,250) (Tablo 6).

Tablo 6. Tüm katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası BKO kategorilerine göre dağılımı

	Bel Kalça Oranı (BKO)		p [a]
	Normal	Abdominal Obez	
	n (%)	n (%)	
Tüm katılımcılar			
Önce	8 (22,2)	28 (77,8)	0,125
Sonra	12 (33,3)	24 (66,7)	
IF Grubu			
Önce	5 (27,8)	13 (72,2)	0,999
Sonra	6 (33,3	12 (66,7)	
Kontrol Grubu			
Önce	3 (16,7)	15 (83,3)	0,250
Sonra	6 (33,3)	12 (66,7)	

[a] *McNemar testi*

Tüm katılımcıların Tanita ile ölçülen yağ yüzdesi ortalaması çalışma öncesi %39,98±4,07 iken, çalışma sonrasında %38,75±4,13 idi. Tüm katılımcıların çalışma öncesi vücut yağ kütlesi ortalaması 30,97±6,45 kg, çalışma sonrası 29,14±6,43 kg idi. Tüm katılımcıların çalışma öncesi vücut yağ harici kütlesi ortalaması 45,85±4,22 kg, çalışma sonrası 45,31±3,71 kg idi. Tüm katılımcıların çalışma öncesi toplam vücut suyu ortalaması 34,06±3,48 kg, çalışma sonrası 33,41±2,97 kg idi. Tüm katılımcıların çalışma öncesi visseral yağ seviyesi ortalaması 9,19±2,46 iken, çalışma sonrası 8,73±2,33 idi. Tüm katılımcıların çalışma öncesi ve sonrasında vücut kompozisyon parametreleri Tablo 7'de gösterildi.

Tablo 7. Tüm katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası vücut kompozisyon parametreleri

Vücut kompozisyon parametreleri		**Tüm katılımcılar**		
		Ortalama±SS	**Median (IQR)**	**p**
Yağ (%)	Önce	39,98±4,07	39,65 (37,37-42,97)	0,001 [b]
	Sonra	38,75±4,13	39,45 (36,57-40,72)	
Yağ (kg)	Önce	30,97±6,45	30,07 (26,80-35,25)	<0,001 [b]
	Sonra	29,14±6,43	29,18 (25,37-31,33)	
Yağ Harici Kütle (kg)	Önce	45,85±4,22	44,92 (43,97-48,27)	0,016 [a]
	Sonra	45,31±3,71	45,05 (43,29-47,54)	
Toplam vücut suyu (kg)	Önce	34,06±3,48	33,11 (32,55-35,83)	0,001 [a]
	Sonra	33,41±2,97	33,19 (31,64-35,27)	
Visseral yağ seviyesi (level)	Önce	9,19±2,46	9,00 (7,00-11,37)	0,002 [b]
	Sonra	8,73±2,33	9,00 (7,00-9,87)	

[a] *Wilcoxon işaretli sıra testi;* [b] *Paired Samples Test*

IF grubunun çalışma öncesi yağ yüzdesi ortalaması 40,11±4,61, çalışma sonrası yağ yüzdesi ortalaması 38,90±4,53 idi. IF grubunun çalışma sonrası yağ yüzdesi ortalaması çalışma öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü (p=0,015). Kontrol grubunda çalışma öncesi yağ yüzdesi ortalaması 39,84±3,57, çalışma sonrası ise 38,60±3,81 idi. Çalışma sonrası yağ yüzdesi ortalaması kontrol grubunda çalışma öncesine göre anlamlı düşüktü (p=0,025).

IF grubunun çalışma öncesi vücut yağ kütlesi ortalaması 30,42±6,59 kg, çalışma sonrası vücut yağ kütlesi ortalaması 28,51±6,02 kg'dı. IF grubunun çalışma sonrası vücut yağ kütlesi ortalaması çalışma öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü (p=0,002). Kontrol grubunda çalışma öncesi vücut yağ kütlesi ortalaması 31,53±6,45 kg, çalışma sonrası ise 29,77±6,92 kg'dı. Çalışma sonrası vücut yağ kütlesi ortalaması kontrol grubunda çalışma öncesine göre anlamlı düşüktü (p=0,001).

IF grubunun müdahale öncesi vücut yağ harici kütle ortancası 44,80 (43,87-45,97) kg, müdahale sonrası vücut yağ harici kütle ortancası 44,23 (42,60-45,34) kg'dı. IF grubunun müdahale sonrası vücut yağ harici kütle ortalaması müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü (p=0,022). Kontrol grubunda çalışma öncesi vücut yağ harici kütle ortancası 46,36 (44,04-49,25) kg, çalışma sonrası ise 46,58 (43,88-48,38) kg'dı. Çalışma sonrası vücut yağ harici kütle ortalaması kontrol grubunda çalışma öncesine göre istatistiksel olarak benzerdi (p=0,207).

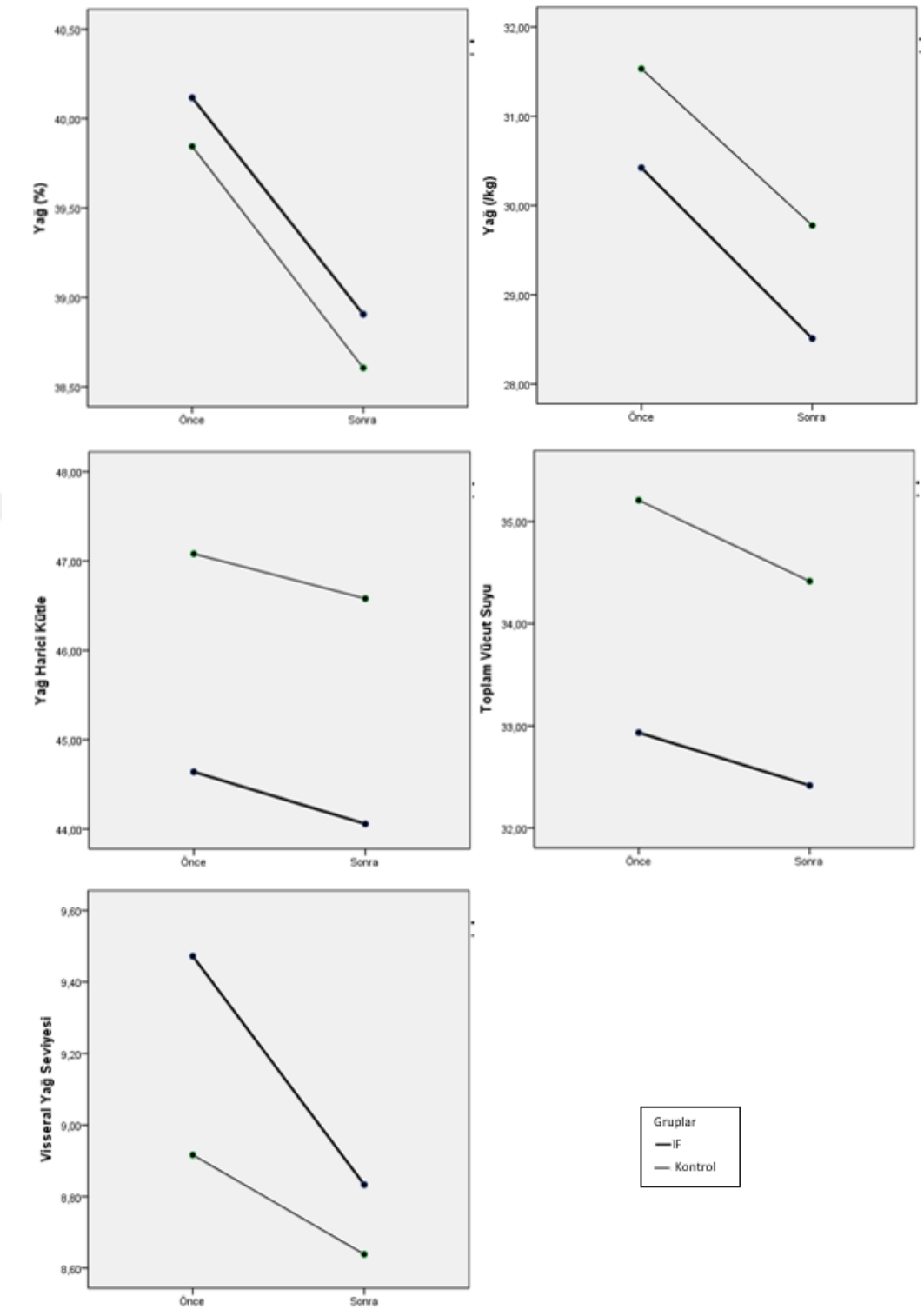
IF grubunun müdahale öncesi toplam vücut suyu ortancası 32,96 (32,37-34,08) kg, müdahale sonrası toplam vücut suyu ortancası 32,56 (31,18-33,56) kg'dı. IF grubunun müdahale sonrası toplam vücut suyu ortalaması müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü (p=0,020). Kontrol grubunda çalışma öncesi toplam vücut suyu ortancası 34,81 (32,78-36,95) kg, çalışma sonrası ise 34,39 (32,15-35,86) kg'dı. Çalışma sonrası toplam vücut suyu ortalaması kontrol grubunda çalışma öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,026).

IF grubunda müdahale sonrasında ölçülen visseral yağ seviyesi ortalaması 8,83±2,33, müdahale öncesindeki hesaplanan visseral yağ seviyesi ortalamasından (9,47±2,47) istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü (p=0,003). Kontrol grubunda çalışma öncesi 8,91±2,48 ve sonrasında 8,63±2,40 hesaplanan visseral yağ seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,163) (Tablo 8) (Şekil 5).

Tablo 8. IF grubu ve kontrol grubunun çalışma öncesi ve sonrası vücut kompozisyon parametrelerinin karşılaştırılması

Vücut kompozisyon parametreleri		IF Grubu Ortalama±SS Median (IQR)	Kontrol Grubu Ortalama±SS Median (IQR)	p
Yağ (%)	Önce	40,11±4,61 39,90 (36,22-44,25)	39,84±3,57 36,90 (37,90-42,07)	0,844 [c]
	Sonra	38,90±4,53 39,90 (36,75-41,60)	38,60±3,81 39,05 (36,40-40,05)	0,831 [c]
	p	**0,015** [b]	**0,025** [b]	
Yağ (kg)	Önce	30,42±6,59 29,48 (25,05-36,43)	31,53±6,45 30,39 (27,92-33,43)	0,613 [c]
	Sonra	28,51±6,02 29,06 (24,71-31,66)	29,77±6,92 29,19 (25,56-31,94)	0,562 [c]
	p	**0,002** [b]	**0,001** [b]	
Yağ Harici Kütle (kg)	Önce	44,63±2,79 44,80 (43,87-45,97)	47,08±5,06 46,36 (44,04-49,25)	0,126 [d]
	Sonra	44,05±2,79 44,23 (42,60-45,34)	46,57±4,14 46,58 (43,88-48,38)	0,037 [d]
	p	**0,022** [a]	**0,207** [a]	
Toplam vücut suyu (kg)	Önce	32,93±2,32 32,96 (32,37-34,08)	35,20±4,11 34,81 (32,78-36,95)	0,082 [d]
	Sonra	32,41±2,29 32,56 (31,18-33,56)	34,41±3,28 34,39 (32,15-35,86)	0,044 [d]
	p	**0,020** [a]	**0,026** [a]	
Visseral yağ seviyesi (level)	Önce	9,47±2,47 9,25 (8,12-11,75)	8,91±2,48 8,75 (7,00-10,50)	0,506 [c]
	Sonra	8,83±2,33 9,00 (7,75-9,62)	8,63±2,40 8,50 (6,87-10,12)	0,807 [c]
	p	**0,003** [b]	0,163 [b]	

[a] Wilcoxon işaretli sıra testi; [b] Paired Samples Test; [c] Independent Samples Test; [d] Mann-Whitney U testi



Şekil 5. IF grubu ve kontrol grubunun çalışma öncesi ve sonrası vücut kompozisyon parametrelerinin değişimi

IF grubunda çalışma öncesi ve çalışma sonrası meydana gelen vücut yağ yüzdesi değişim ortalaması 1,21±1,89 iken; kontrol grubunun vücut yağ yüzdesi değişim ortalaması 1,23±2,13 idi. Her iki grubun karşılaştırmasında vücut yağ yüzde değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,864).

IF grubunda çalışma öncesi ve çalışma sonrası meydana gelen vücut yağ kütlesi değişim ortalaması 1,91±2,19 kg, kontrol grubunda vücut yağ kütlesi değişim ortalaması 1,75±1,87 kg'dı. Her iki grubun karşılaştırmasında vücut yağ kütlesi değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,815).

IF grubunda çalışma öncesi ve çalışma sonrası meydana gelen vücut yağsız kütle değişim ortalaması 0,58±0,94 kg, kontrol grubun vücut yağsız kütle değişim ortalaması 0,50±1,77 kg'dı. Her iki grubun karşılaştırmasında vücut yağsız kütle değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,839).

IF grubunda müdahale öncesi ve müdahale sonrası meydana gelen toplam vücut suyu değişim ortalaması 0,51±0,76 kg, kontrol grubunda toplam vücut suyu değişim ortalaması 0,79±1,52 kg'dı. Her iki grubun karşılaştırmasında toplam vücut suyu değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,650).

IF grubunda müdahale öncesi ve müdahale sonrası meydana gelen visseral yağ seviyesi değişim ortalaması 0,63±0,78, kontrol grubunda visseral yağ değişim ortalaması 0,27±0,80'di. Her iki grubun karşılaştırmasında visseral yağ değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,389). (Tablo 9).

Tablo 9. IF grubu ve kontrol grubunun vücut kompozisyon parametrelerindeki değişimlerinin karşılaştırılması

Vücut kompozisyon parametreleri	IF Grubu	Kontrol Grubu	p [a]
	Ortalama±SS Median (IQR)	Ortalama±SS Median (IQR)	
Yağ (%)	-1,21±1,89 0,40 (-0,52-2,70)	-1,23±2,13 0,70 (-0,05-2,27)	0,864
Yağ (kg)	-1,91±2,19 -0,96 (0,23-3,14)	-1,75±1,87 -1,59 (0,54-2,64)	0,815
Yağ Harici Kütle (kg)	-0,58±0,94 -0,73 (-0,16-1,29)	-0,50±1,77 0,65 (-0,73-1,12)	0,839
Toplam vücut suyu (kg)	-0,51±0,76 -0,62 (-0,03-1,03)	-0,79±1,52 -0,70 (0,17-1,03)	0,650
Visseral yağ seviyesi (level)	-0,63±0,78 -0,50 (0-1,12)	-0,27±0,80 -0,50 (0-0,50)	0,389

[a] *Mann-Whitney U testi*

Tüm katılımcıların çalışma öncesinde sistolik tansiyon ölçümlerinin ortalaması 125,61±11,89 mmHg, çalışma sonrası sistolik tansiyon ölçüm ortalaması 123,36±11,62 mmHg idi. Diyastolik tansiyonun çalışma öncesi ölçülen ortalama değeri 83,25±8,92 mmHg, çalışma sonrasında ise 83,80±7,80 mmHg idi (sırasıyla p=0,047; p=0,613). Tüm katılımcıların önceki ve sonraki tansiyon ölçüm sonuçlarına ait parametreleri Tablo 10'de gösterildi.

Tablo 10. Tüm katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası kan basıncı ölçüm sonuçları

		Tüm katılımcılar		
		Ortalama±SS	Median (IQR)	p
Sistolik (mmHg)	Önce	125,61±11,89	125,00 (115,25-134,50)	0,047 [a]
	Sonra	123,36±11,62	123,00 (117,00-132,00)	
Diyastolik (mmHg)	Önce	83,25±8,92	86,00 (77,75-89,00)	0,613 [a]
	Sonra	83,80±7,80	85,50 (78,00-89,00)	

[a] *Wilcoxon işaretli sıra testi;* [b] *Mann-Whitney U testi.*

IF grubunun müdahale öncesi sistolik tansiyon ortancası 118,50 (113,00-126,75) mmHg, müdahale sonrası sistolik tansiyon ortancası ise 120,00 (110,50-126,25) mmHg'dı. IF grubunun müdahale öncesi ve sonrası sistolik tansiyon ölçümleri

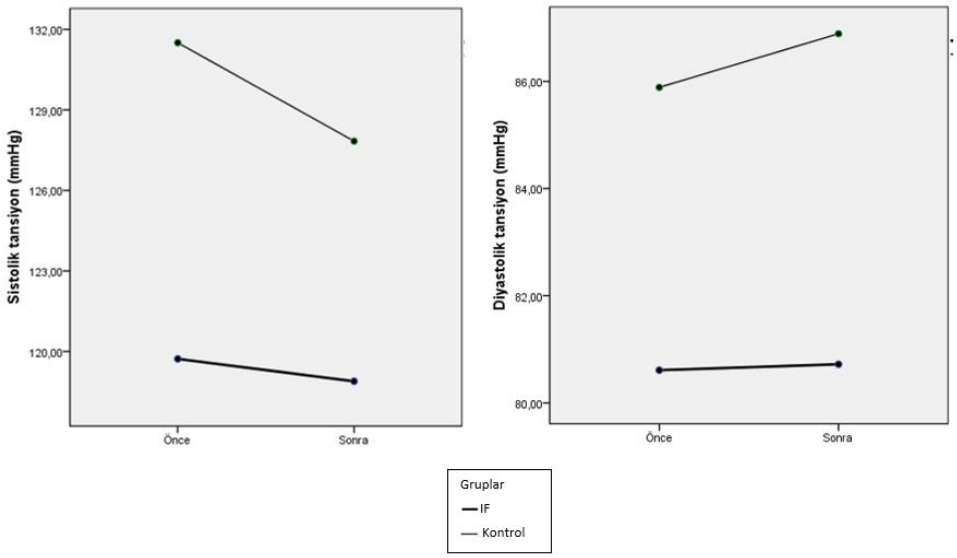
arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,448). Kontrol grubunda çalışma öncesi sistolik tansiyon ortancası 129,00 (123,75-142,25) mmHg, çalışma sonrası ise 126,00 (119,00-133,25) mmHg idi. Çalışma sonrası sistolik tansiyon ortancası öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,026).

IF grubunun müdahale öncesi diyastolik tansiyon ortancası 84,00 (73,00-87,75) mmHg, müdahale sonrası diyastolik tansiyon ortancası ise 79,00 (73,75-88,25) mmHg idi. IF grubunun müdahale öncesi ve sonrası diyastolik tansiyon ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,758). Kontrol grubunda çalışma öncesi diyastolik tansiyon ortancası 87,00 (83,25-89,50) mmHg, çalışma sonrası ise 86,00 (84,25-92,25) mmHg idi. Kontrol grubunun çalışma öncesi ve sonrası diyastolik tansiyon ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,368). (Tablo 11) (Şekil 6).

Tablo 11. IF grubu ve kontrol grubunun çalışma öncesi ve sonrası tansiyon ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Tansiyon Parametreleri		**IF Grubu**	**Kontrol Grubu**	**p**
		Ortalama±SS **Median (IQR)**	**Ortalama±SS** **Median (IQR)**	
Sistolik Tansiyon (mmHg)	Önce	119,72±10,50 118,50 (113,00-126,75)	131,50±10,5 129,00 (123,75-142,25)	**0,003** [b]
	Sonra	118,88±10,33 120,00 (110,50-126,25)	127,83±11,35 126,00 (119,00-133,25)	**0,037** [b]
	p	0,448 [a]	**0,026** [a]	
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	Önce	80,61±9,45 84,00 (73,00-87,75)	85,88±7,48 87,00 (83,25-89,50)	0,068 [b]
	Sonra	80,72±7,02 79,00 (73,75-88,25)	86,88±7,48 86,00 (84,25-92,25)	**0,024** [b]
	p	0,758 [a]	0,368 [a]	

[a] *Wilcoxon işaretli sıra testi;* [b] *Mann-Whitney U testi*



Şekil 6. IF grubu ve kontrol grubunun çalışma öncesi ve sonrası tansiyon ölçüm sonuçlarının değişimi

IF grubunda müdahale sonrası meydana gelen sistolik tansiyon değişim ortalaması 0,83±7,97 mmHg, kontrol grubunun sistolik tansiyon değişim ortalaması 3,66±6,07 mmHg idi. Her iki grubun çalışma sonrası sistolik tansiyon değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,192). IF grubunda müdahale sonrası meydana gelen diyastolik tansiyon değişim ortalaması 0,11±7,56 mmHg, kontrol grubunun diyastolik tansiyon değişim ortalaması 1,00±5,87 mmHg idi. IF ve kontrol gruplarının çalışma öncesi ve sonrasında diyastolik tansiyon değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,308) (Tablo 12).

Tablo 12. IF grubu ve kontrol grubunun tansiyon parametrelerindeki değişimlerin karşılaştırılması

Tansiyon parametreleri değişimi	**IF Grubu**	**Kontrol Grubu**	
	Ortalama±SS **Median (IQR)**	**Ortalama±SS** **Median (IQR)**	**p** [a]
Sistolik Tansiyon (mmHg)	-0,83±7,97 1,00 (-3,75-6,00)	-3,66±6,07 -4,00 (0,25-9,25)	0,192
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	0,11±7,56 -0,50 (-3,25-3,50)	1,00±5,87 -2,00 (-5,00-2,25)	0,308

[a] *Mann-Whitney U testi*

Tüm katılımcıların çalışma öncesi %11,1'i normotansif, %55,6'sı prehipertansif, %34,3'ü hipertansifti; çalışma sonrası %19,4'ü normotansif, %57,8'i prehipertansif ,%27,8'i hipertansifti. IF grubunda müdahale öncesi %16,7'si normotansif, %61,1'i prehipertansif, %44,4'ü hipertansifti. Müdahale sonrasında %27,8'i normotansif, %61,1'i prehipertansif, %11,1'i hipertansifti. Müdahale öncesi ve sonrası tansiyon gruplarındaki değişim anlamlı değildi (p=0,644). Kontrol grubunda çalışma öncesi %5,6'sı normotansif, %50'si prehipertansif, %22,2'si hipertansifti. Çalışma sonrasında %11,1'i normotansif, %44,4'ü prehipertansif, %44,4'ü hipertansifti. Müdahale öncesi ve sonrası tansiyon gruplarındaki değişim anlamlı değildi (p=0,607). (Tablo 13).

Tablo 13. Tüm katılımcıların tansiyon gruplarının karşılaştırılması

Grup	**Tüm katılımcılar**		**IF Grubu**		**Kontrol Grubu**	
	Önce	**Sonra**	**Önce**	**Sonra**	**Önce**	**Sonra**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Normotansif	4 (11,1)	7 (19,4)	3 (16,7)	5 (27,8)	1 (5,6)	2 (11,1)
Prehipertansit	20 (55,6)	19 (52,8)	11 (61,1)	11 (61,1)	9 (50,0)	8 (44,4)
Hipertansif	12 (34,3)	10 (27,8)	4 (22,2)	2 (11,1)	8 (44,4)	8 (44,4)
p[a]	0,543		0,644		0,607	

[a] *McNemar testi*

Tüm katılımcıların çalışma öncesi açlık kan şekerleri ortalaması 94,38±12,02 mg/dL, çalışma sonrası ölçüm ortalaması 89,50±12,02 mg/dL idi. Tüm katılımcıların çalışma öncesi açlık insülinleri ortalaması 10,64±3,80 µIU/mL'di, çalışma sonrası ölçüm ortalaması 10,33±9,66 µIU/mL idi. Tüm katılımcıların çalışma öncesi HOMA-IR ortalaması 2,52±1,07'di, çalışma sonrası ölçüm ortalaması 2,22±1,69 idi. Tüm katılımcıların çalışma öncesi HgA1c ortalaması 5,89±0,23 'di, çalışma sonrası ölçüm ortalaması 5,63±0,36 idi. Tüm katılımcıların önceki ve sonraki glisemik parametrelerinin ölçüm sonuçlarına ait değerler Tablo 14'de gösterildi.

Tablo 14. Tüm katılımcıların glisemik parametrelerinin ölçüm sonuçları

Glisemik Parametreler		Tüm katılımcılar		
		Ortalama±SS	Median (IQR)	p
Açlık kan şekeri (mg/dL)	Önce	94,38±12,02	93,00 (84,75-102,75)	0,063 [b]
	Sonra	89,50±12,02	88,00 (79,50-97,00)	
İnsülin (µIU/mL)	Önce	10,64±3,80	10,50 (7,65-12,80)	0,018 [a]
	Sonra	10,33±9,66	8,55 (6,67-10,85)	
HOMA-IR	Önce	2,52±1,07	2,25 (1,80-3,32)	0,025 [a]
	Sonra	2,22±1,69	1,82 (1,41-2,69)	
HbA1c (%)	Önce	5,89±0,23	5,85 (5,72-6,07)	<0,001 [b]
	Sonra	5,63±0,36	5,60 (5,40-5,90)	

[a] *Wilcoxon işaretli sıra testi;* [b] *Paired Samples Test*

IF grubunun müdahale öncesi açlık kan şekeri ortalaması 91,05±12,28 mg/dL, müdahale sonrası açlık kan şekeri ortalaması 91,94±12,88 mg/dL idi. IF grubunun müdahale öncesi ve sonrası açlık kan şekeri ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,803). Kontrol grubunda çalışma öncesi açlık kan şekeri ortalaması 97,72±11,09 mg/dL, çalışma sonrası ise 87,05±10,90 mg/dL idi. Kontrol grubunda çalışma sonrası açlık kan şekeri çalışma öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha düşüktü (p=0,004).

IF grubunun müdahale öncesi açlık insülinleri ortancası 8,20 (6,75-10,17) µIU/mL, müdahale sonrası açlık insülinleri ortancası 8,60 (5,62-11,17) µIU/mL idi. IF grubunun müdahale öncesi ve sonrası açlık insülin ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,845). Kontrol grubunda çalışma öncesi açlık insülinleri ortancası 12,20 (10,67-14,57) µIU/mL, çalışma sonrası ise 8,45 (6,82-10,40) idi. Kontrol grubunda çalışma sonrası açlık insülinleri çalışma öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha düşüktü (p=0,005).

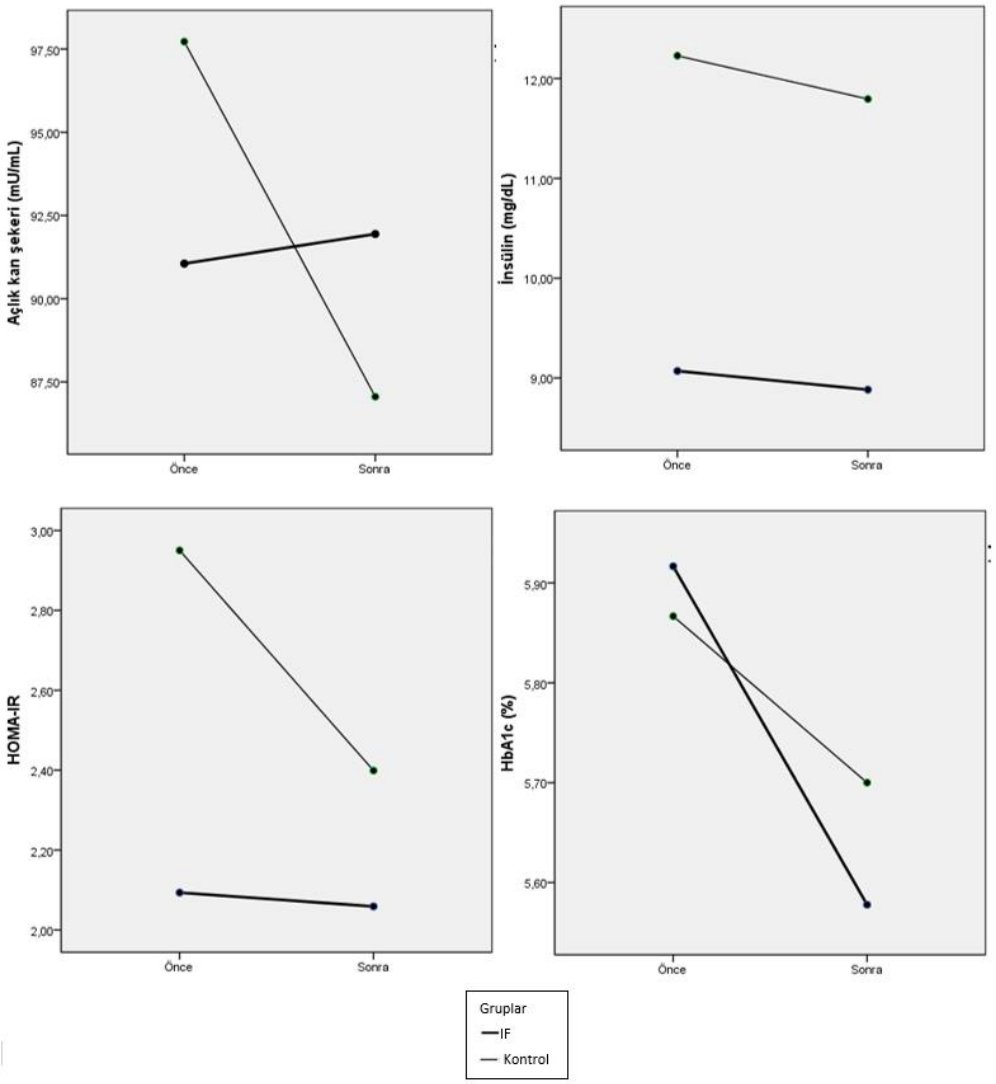
IF grubunun müdahale öncesi HOMA-IR ortancası 1,88 (1,39-2,06), müdahale sonrası HOMA-IR ortancası 1,82 (1,27-2,88) idi. IF grubunun müdahale öncesi ve sonrası HOMA-IR ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,948). Kontrol grubunda çalışma öncesi HOMA-IR ortancası 2,86 (2,54-3,58), çalışma sonrası 1,82 (1,43-2,44) ise idi. Kontrol grubunda çalışma sonrası HOMA-IR düzeyleri çalışma öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha düşüktü (p=0,004).

IF grubunun müdahale öncesi HbA1c ortalaması 5,91±0,18, müdahale sonrası HbA1c ortalaması 5,57±0,40 idi. IF grubunun müdahale sonrası HbA1c ölçümleri ortalaması müdahale öncelerinden istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü (p=0,002). Kontrol grubunda müdahale öncesi HbA1c ortalaması 5,86±0,28, müdahale sonrası ise 5,70±0,32 idi. Kontrol grubunda çalışma sonrası HbA1c düzeyleri çalışma öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha düşüktü (p=0,017).(Tablo 15) (Şekil 7).

Tablo 15. IF grubu ve kontrol grubunun glisemik parametrelerinin karşılaştırılması

Glisemik Parametreler		**IF Grubu**	**Kontrol Grubu**	**p**
		Ortalama±SS	**Ortalama±SS**	
		Median (IQR)	**Median (IQR)**	
Açlık kan şekeri (mg/dL)	Önce	91,05±12,28	97,72±11,09	0,097 [c]
		91,00 (81,00-100,25)	100,50 (90,50-103,50)	
	Sonra	91,94±12,88	87,05±10,90	0,228 [c]
		88,50 (81,75-104,00)	87,00 (77,50-97,00)	
	p	0,803 [b]	**0,004** [b]	
İnsülin (µIU/mL)	Önce	9,07±4,04	12,22±2,85	**0,001** [d]
		8,20 (6,75-10,17)	12,20 (10,67-14,57)	
	Sonra	8,88±3,27	11,79±13,30	0,913 [d]
		8,60 (5,62-11,17)	8,45 (6,82-10,40)	
	p	0,845 [a]	**0,005** [a]	
HOMA-IR	Önce	2,09±1,20	2,95±0,74	**0,001** [d]
		1,88 (1,39-2,06)	2,86 (2,54-3,58)	
	Sonra	2,05±0,90	2,39±2,23	0,963 [d]
		1,82 (1,27-2,88)	1,82 (1,43-2,44)	
	p	0,948 [a]	**0,004** [a]	
HbA1c (%)	Önce	5,91±0,18	5,86±0,28	0,533 [c]
		5,85 (5,80-6,02)	5,85 (5,70-6,10)	
	Sonra	5,57±0,40	5,70±0,32	0,324 [c]
		5,60 (5,37-5,90)	5,70 (5,50-5,92)	
	p	**0,002** [b]	**0,017** [b]	

[a] Wilcoxon işaretli sıra testi; [b] Paired Samples Test; [c] Independent Samples Test; [d] Mann-Whitney U testi



Şekil 7. IF grubu ve kontrol grubunun glisemik parametrelerinin değişimi

IF grubunda müdahale sonrası ortalama açlık kan şekerleri 0,88±14,88 mg/dL arttı, kontrol grubunda ise ortalama açlık kan şekerleri 10,66±13,74 mg/dL düştü. Kontrol grubunda IF grubuna göre ortalama açlık kan şekeri değişim ortalaması istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek olduğu saptandı (p=0,024).

IF grubunda müdahaleyle meydana gelen açlık insülini değişim ortalaması -0,18±4,01 µIU/mL, kontrol grubunda ise açlık insülini değişim ortalaması -0,43±14,63 µIU/mL idi. Kontrol grubunda IF grubuna göre açlık insülini değişim ortalaması istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek olduğu saptandı (p=0,031).

IF grubunda müdahaleyle meydana gelen ortalama HOMA-IR değişimi -0,03±1,27, kontrol grubunda ise ortalama HOMA-IR değişimi -0,55±2,52 idi. Kontrol grubunda IF grubuna göre ortalama HOMA-IR değişimi istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek olduğu saptandı (p=0,010).

IF grubunda müdahaleyle HbA1c ortalama %0,33±0,38 düşerken; kontrol grubunda ortalama HbA1c %0,16±0,26 oranında düştü. IF grubu ile kontrol grubu arasında ortalama HbA1c değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,203). (Tablo 16).

Tablo 16. IF grubu ve kontrol grubunun glisemik parametrelerindeki değişimin karşılaştırılması

Glisemik parametreler	**IF Grubu**	**Kontrol Grubu**	
	Ortalama±SS **Median (IQR)**	**Ortalama±SS** **Median (IQR)**	**p** [a]
Açlık kan şekeri (mg/dL)	+0,88±14,88 -1,50 (-9,25-9,00)	-10,66±13,74 -10,00 (3,25-19,50)	**0,024**
İnsülin (µIU/mL)	-0,18±4,01 0,80 (-2,89-3,25)	-0,43±14,63 -4,45 (0,55-6,07)	**0,031**
HOMA-IR	-0,03±1,27 -0,14 (-0,80-0,69)	-0,55±2,52 -1,11 (0,30-1,64)	**0,010**
HbA1c (%)	-0,33±0,38 -0,30 (-0,07-0,62)	-0,16±0,26 -0,15 (-0,02-0,40)	0,203

[a] *Mann-Whitney U testi*

Tüm katılımcıların %44,4 'ünde çalışmanın başlangıcında insülin direnci mevcuttu. IF grubunda müdahale öncesi %11,1'inde, müdahale sonrasına ise %38,9'unda insülin direnci vardı. IF grubunda müdahale öncesi ve sonrası HOMA-IR gruplarındaki değişim istatistiksel olarak benzerdi (p=0,125). Kontrol grubunda çalışma öncesi %77,8'inde, çalışma sonrasında %22,2'sinde insülin direnci vardı. Çalışma sonrası insülin direnci görülme oranı anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,006) (Tablo 17).

Tablo 17. Tüm katılımcıların, IF grubu ve kontrol grubunun çalışma öncesi ve sonrası HOMA-IR gruplarının karşılaştırılması

HOMA-IR	Tüm katılımcılar		IF Grubu		Kontrol Grubu	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal (<2,5)	20 (55,6)	25 (69,4)	16(88,9)	11 (61,1)	4 (22,2)	14 (77,8)
İnsülin direnci (≥2,5)	16 (44,4)	11 (30,6)	2 (11,1)	7 (38,9)	14(77,8)	4 (22,2)
p[a]	0,359		0,125		**0,006**	

[a] *McNemar testi*

Tüm katılımcıların çalışma öncesi trigliserid ortalaması 129,59±47,07mg/dL, çalışma sonrası ortalaması 117,36±57,02 mg/dL idi. Tüm katılımcıların başlangıç total kolesterol ortalaması 191,63±40,75 mg/dL, çalışma sonrası ortalaması 196,88±45,21 g/dL'di. Tüm katılımcıların başlangıç HDL-K ortalaması 60,35±16,08 mg/dL, çalışma sonrası ortalaması 61,99±13,75 mg/dL'di. Tüm katılımcıların başlangıç LDL-K ortalaması 105,55±32,83 mg/dL, çalışma sonrası 112,80±41,98 mg/dL'di. Tüm katılımcıların başlangıç TG/HDL-K oranı 2,47±1,73, çalışma sonrası 2,13±1,60'di. Tüm katılımcıların önceki ve sonraki kan lipit parametrelerinin ölçüm sonuçları Tablo 18'de gösterildi.

Tablo 18. Tüm katılımcıların kan lipit parametreleri

Kan Lipit Parametreleri		Tüm katılımcılar		
		Ortalama±SS	Median (IQR)	p
Trigliserid (TG) (mg/dL)	Önce	129,59±47,07	118,07 (94,90-151,71)	0,232 [a]
	Sonra	117,36±57,02	102,36 (75,24-141,02)	
Total kolesterol (mg/dL)	Önce	191,63±40,75	192,69 (152,98-217,02)	0,326 [b]
	Sonra	196,88±45,21	197,90 (151,41-236,08)	
HDL-K (mg/dL)	Önce	60,35±16,08	59,80 (52,22-68,50)	0,496 [b]
	Sonra	61,99±13,75	60,90 (51,80-71,22)	
LDL-K (mg/dL)	Önce	105,55±32,83	107,15 (86,90-130,77)	0,162 [b]
	Sonra	112,80±41,98	114,50 (76,42-149,77)	
TG/HDL-K oranı	Önce	2,47±1,73	1,97 (1,54-2,62)	0,220 [a]
	Sonra	2,13±1,60	1,67 (1,11-2,96)	

[a] *Wilcoxon işaretli sıra testi;* [b] *Paired Samples Test*

IF grubunun müdahale öncesi trigliserid ortancası 103,10 (82,75-129,93) mg/dL, müdahale sonrası trigliserid ortancası 87,82 (67,62-106,79) mg/dL idi. IF grubunda müdahale öncesi ve sonrası trigliserid ölçümleri arasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0,184). Kontrol grubunda çalışma öncesi trigliserid ortancası 140,31 (112,49-166,08) mg/dL, çalışma sonrası ise mg/dL 134,10 (98,44-172,34) idi. Kontrol grubunda çalışma öncesi ve sonrası trigliserid değerleri arasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,948).

IF grubunun müdahale öncesi total kolesterol ortalaması 192,45±39,31 mg/dL, müdahale sonrası total kolesterol ortalaması 203,85±43,54 mg/dL idi. IF grubunda müdahale öncesi ve sonrası total kolesterol ölçümleri arasında görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,229). Kontrol grubunda çalışma öncesi total kolesterol ortalaması 190,81±43,27 mg/dL, çalışma sonrası ise 189,92±47,01mg/dL idi. Kontrol grubunda müdahale öncesi ve sonrası total kolesterol değerleri arasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,864).

IF grubunun müdahale öncesi HDL-K ortalaması 64,69±13,62 mg/dL, müdahale sonrası HDL-K ortalaması 67,29±14,30mg/dL idi. IF grubunda müdahale öncesi ve sonrası HDL-K ölçümleri arasında görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0,325). Kontrol grubunda çalışma öncesi HDL-K ortalaması 56,01±17,52 mg/dL, çalışma sonrası ise 56,68±11,19 mg/dL idi. Kontrol grubunda çalışma öncesi ve sonrası HDL-K değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,872).

IF grubunun müdahale öncesi LDL-K ortalaması 104,78±32,31mg/dL, müdahale sonrası LDL-K ortalaması 118,01±39,12 mg/dL idi. IF grubunda müdahale öncesi ve sonrası LDL-K ölçümleri arasında görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0,120). Kontrol grubunda çalışma öncesi LDL-K ortalaması 106,32±34,26 mg/dL, çalışma sonrası ise 107,59±45,17 mg/dL idi. Kontrol grubunda çalışma öncesi ve sonrası LDL-K değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,872).

IF grubunun müdahale öncesi TG/HDL-K oranı ortancası 1,72 (1,28-2,30), müdahale sonrası TG/HDL-K oranı ortancası 1,26 (0,84-1,69)'di. IF grubunda müdahale öncesi ve sonrası TG/HDL-K ölçümleri arasında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0,948). Kontrol grubunda çalışma öncesi TG/HDL-K oranı ortancası 2,54 (1,89-3,42), çalışma sonrası ise 2,25 (1,69-3,30) idi. Kontrol grubunda çalışma öncesi ve sonrası TG/HDL-K oranları arasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,679). (Tablo 19).

Tablo 19. IF grubu ve kontrol grubunun kan lipit parametrelerinin karşılaştırılması

Kan Lipit Parametreleri		**IF Grubu**	**Kontrol Grubu**	**p**
		Ortalama±SS	**Ortalama±SS**	
		Median (IQR)	**Median (IQR)**	
Trigliserid (TG) (mg/dL)	Önce	111,40±34,91	147,79±51,41	**0,011** [d]
		103,10 (82,75-129,93)	140,31 (112,49-166,08)	
	Sonra	92,64±38,62	142,09±62,51	**0,004** [d]
		87,82 (67,62-106,79)	134,10 (98,44-172,34)	
	p	0,184 [a]	0,948 [a]	
Total kolesterol (mg/dL)	Önce	192,45±39,31	190,81±43,27	0,906 [c]
		191,43 (160,91-221,27)	197,76 (141,47-215,77)	
	Sonra	203,85±43,54	189,92±47,01	0,363 [c]
		205,51 (163,80-241,57)	192,04 (146,78-216,17)	
	p	0,229 [b]	0,864 [b]	
HDL-K (mg/dL)	Önce	64,69±13,62	56,01±17,52	0,107 [c]
		65,35 (55,52-68,87)	58,60 (45,92-66,82)	
	Sonra	67,29±14,30	56,68±11,19	**0,018** [c]
		64,65 (56,44-76,57)	56,88 (50,42-62,57)	
	p	0,325 [b]	0,872 [b]	
LDL-K (mg/dL)	Önce	104,78±32,31	106,32±34,26	0,891 [c]
		103,95 (83,92-132,92)	108,60 (83,52-127,92)	
	Sonra	118,01±39,12	107,59±45,17	0,464 [c]
		120,35 (86,47-153,82)	106,05 (72,57-129,45)	
	p	0,120 [b]	0,837 [b]	
TG/HDL-K oranı	Önce	1,79±0,61	3,16±2,18	**0,004** [d]
		1,72 (1,28-2,30)	2,54 (1,89-3,42)	
	Sonra	1,50±0,92	2,75±1,89	**0,003** [d]
		1,26 (0,84-1,69)	2,25 (1,69-3,30)	
	p	0,948 [a]	0,679 [a]	

[a] Wilcoxon işaretli sıra testi; [b] Paired Samples Test; [c] Independent Samples Test; [d] Mann-Whitney U testi

IF grubunda müdahale öncesi ve sonrası meydana gelen trigliserid değişim ortalaması -18,76±52,49 mg/dL, kontrol grubu trigliserid değişim ortalaması -5,69±47,04 idi. IF grubu ile kontrol grubu arasında trigliserid değişimleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,462).

IF grubunda müdahale öncesi ve sonrası meydana gelen total kolesterol değişim ortalaması +11,40±38,76 mg/dL, kontrol grubu total kolesterol değişim ortalaması -0,89±21,83 mg/dL idi. IF grubu ile kontrol grubu arasında total kolesterol değişimleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,501).

IF grubunda müdahale öncesi ve sonrası meydana gelen HDL-K değişim ortalaması +2,59±10,88 mg/dL, kontrol grubu total kolesterol değişim ortalaması +0,66±17,25 mg/dL idi. IF grubu ile kontrol grubu arasında HDL-K değişimleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,542).

IF grubunda müdahale öncesi ve sonrası meydana gelen LDL-K değişim ortalaması +13,22±34,25 mg/dL, kontrol grubu LDL-K değişim ortalaması +1,26±25,74 mg/dL idi. IF grubu ile kontrol grubu arasında LDL-K değişimleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,424).

IF grubunda müdahale sonrası meydana gelen TG/HDL-K kolesterol oranı değişim ortalaması -0,28±0,9, kontrol grubu TG/HDL-K kolesterol değişim ortalaması 0,40±1,85 idi. IF grubu ile kontrol grubu arasında TG/HDL-K kolesterol değişimleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,791). (Tablo 20).

Tablo 20. IF grubu ve kontrol grubunun kan lipid parametrelerindeki değişimlerin karşılaştırılması

Kan lipid parametreleri	IF Grubu	Kontrol Grubu	p [a]
	Ortalama±SS Median (IQR)	Ortalama±SS Median (IQR)	
Trigliserid (mg/dL)	-18,76±52,49 -19,65 (-20,14-44,90)	-5,69±47,04 -9,71 (-17,50-50,46)	0,462
Total kolesterol (mg/dL)	+11,40±38,76 +7,80 (-25,02-12,99)	-0,89±21,83 -0,69 (-14,88-12,50)	0,501
HDL-K (mg/dL)	+2,59±10,88 -5,15 (-10,87-5,37)	+0,66±17,25 +1,60 (-10,50-10,75)	0,542
LDL-K (mg/dL)	+13,22±34,25 +6,75 (-23,15-10,00)	+1,26±25,74 -5,20 (-19,05-8,05)	0,424
TG/HDL-K oranı	-0,28±0,99 -0,36 (-0,10-0,75)	-0,40±1,85 -0,06 (-0,84-0,95)	0,791

[a] *Mann-Whitney U testi*

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kalori kısıtlama eklenmiş 8 saatlik zaman kısıtlamalı beslenme rejiminin (IF grubu), sadece kalori kısıtlama verilmiş kontrol grubuna göre antropometrik ve metabolik parametreler üzerinde istatistiksel olarak daha fazla değişikliğe yol açmadığı bulundu.

IF grubu ve kontrol grubu arasında çalışma sonunda antropometrik ölçümler, vücut kompozisyonu, lipid parametreleri, kan basınçları ve HbA1c değerlerindeki değişimlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Çalışma sonunda kontrol grubunda IF grubuna göre açlık kan şekeri, açlık insülini ve HOMA-IR değerlerindeki değişimlerde istatistiksel olarak daha fazla değişim gözlendi. Bu sonucun, çalışmamızın başlangıcında müdahaleden önce açlık insülin ve HOMA-IR parametreleri açısından gruplar arasında homojenitenin sağlanamaması kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Çalışma başında kontrol grubunda insülin dirençli bireylerin yüzdesi %77,8'ken, IF grubunda %11,1'di.

Bu çalışmada, diyabetin bir önceki aşaması olan prediyabet safhasında fazla kilolu ve obez kişilere rutin olarak uygulanan kalori kısıtlayıcı diyete IF çeşitlerinden zaman kısıtlamalı beslenme (TRE) eklenmesi ile kalori kısıtlayıcı diyetin etkinliğinin artırılıp artırılmayacağı gözlemlendi. Erzurum ilinde Yıldızkent Aile Sağlığı Merkezi 54 nolu polikliniğe günlük rutin başvuru esnasında prediyabet teşhisi konulan ve bu tez çalışmasına katılım için onam veren 18-55 yaş aralığındaki kadınlar ile diyetisyen eşliğinde bu çalışma başlatıldı. Bu tez çalışmasında en dikkat çekici dışlama kriteri; tiroid fonksiyon bozuklukluklarını içeren endokrin hastalıklar idi. Tiroid fonksiyon bozuklukları ile prediyabet birlikteliği sık görülmektedir. Çalışmada katılımcılar için benzer sosyodemografik randomizasyon yapılmaya çalışılsa da, gruplar arasında yaş ve menapoz yönünden homojen; eğitim ve çalışma yönünden heterojenite vardı. Bunun sebebi özellikle çalışan kadınların aralıklı oruç rejimine uyumsuzluklarıyla diyete devam edememeleriydi. Çalışmamızda kullanılan IF protokolümüzün beslenme saatleri kolay uyum sağlanacağı düşüncesiyle saat 10.00 ile 18.00 arası seçildi. Fakat bu çalışmaya katılan ve çalışma durumu çalışan olan kadınlar, diyete uygun iş yerinde

kahvaltı yapamama ve akşam yemeğini hazırlama saatlerinin geç saatlere sarkması gibi gerekçeler ile aralıklı açlığa uyum sağlayamadılar. Bizim çalışmamızda standartizasyon sağlamak amacıyla tek bir TRE protokolü kullanmamız bir çalışma sınırlılığı sebebidir. Literatürde hastalara diyete uyum sağlamaları için beslenme aralığını kendi seçme şansı verilmiş hatta beslenme rejimine tolerasyonu artırmak için bir saat gibi beslenme saatini kaydırma uygulayan farklı çalışmalara rastlanmaktadır (201, 202). Kalori sayımı gerektirmediği için uygulabilirliği kolay olan TRE rejimine bizim çalışmamızda kalori kısıtlama eklendiği için çalışmaya katılan bireylerce bu süreç zor bulunsa da 5 hafta gibi kısa bir sürelik çalışma olduğu için uyum sorunu gözlemlenmedi. Hastaları bu çalışmaya katılım için teşvik eden en büyük motivasyon sebebi diyabeti önlemek idi. Çalışma sürecinde Diyabet Vakfı ve Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından obezite ve diyabet hakkında hazırlanan videolar kullanıldı. Ayrıca aralıklı açlık ve kalori kısıtlama diyetin faydaları, beslenme, yürüyüş ve su tüketiminin önemi gibi bilgilendirme içeren mesajlar kullanılarak hasta uyumu artırılmaya çalışıldı. Bildiğimiz kadarı ile bu çalışma literatürde prediyabetik kadınlarda kalori kısıtlamalı 16:8 TRE rejimi ile günlük kalori kısıtlama rejimini karşılaştıran ilk çalışmadır.

Çalışmamızın tüm katılımcılarının (hem IF grubu hem de kontrol grubu) yaş ortalaması yaklaşık 47 yıl idi. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 yılında yenilenen yaş standartlarına göre, orta yaş 44-60 yaş olarak sınıflandırılmaktadır (203). Çalışmamız 18-55 yaş aralığını kapsamakla birlikte hastalarımız genelde 40 yaş civarı orta yaşlı kadınlardı. TEMD; 35 yaş üstü bireylerin diyabet açısından 3 yılda bir taramayı önermektedir, çünkü diyabet ve prediyabet prevelansı yaşla artmaktadır (204). IF uygulamaları için yaşlı popülasyon dikkatli olunması gereken sınıf diye nitelendirilir, bu sebeple çalışmamıza yaşlılar dahil edilmedi. Yine de literatürde IF'nin yaşlı yetişkinler tarafından iyi tolere edildiğini ve anlamlı iyileşmeler gözlemlendiği çalışmalar vardır (205).

IF grubu ile kontrol grubundaki katılımcılar yaş dağılımı ve menopoz durumu açısından benzer olmakla birlikte çalışma durumu ve eğitim durumu açısından gruplar arasında homojenite gözlemlenemedi. Çalışmaların analizleri, CR ile kombine TRE'nin, gelişmekte olan ülkelerden (Asya) farklı olarak gelişmiş ülkelerde (Avrupa

ve Kuzey Amerika) uygulandığında vücut ağırlığını azaltmada daha etkili olduğunu göstermiştir. Bunun gelişmiş ülkelerdeki, obezite ve obezite komplikasyonları hakkında sağlık eğitiminin yüksek popülaritesi ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır (206).

Araştırmalar, normal glisemili yetişkinlerle karşılaştırıldığında, prediyabetli yetişkinlerin BKİ'nin ve bel çevresinin daha yüksek olma eğiliminde olduklarını göstermiştir (207). Ancak prediyabetli hastaların tümü fazla kilolu veya obez değildir (208). Bizim çalışmamızda tüm katılımcıların üçte biri fazla kilolu, üçte ikisi obez kategorisindeydi.

Bu randomize kontrollü çalışmada, prediyabetik kadınlarda 5 hafta boyunca kalori kısıtlama eklenmiş 8 saatlik zaman kısıtlamalı beslenme rejiminin (IF grubu) ve kontrol kalori kısıtlama rejiminin antropometrik parametreler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı birtakım değişikliğe yol açtığı bulundu. Ancak müdahale sonunda her iki grupta gerçekleşen antropometrik ölçüm değişimleri karşılaştırıldığında; IF grubu ve kontrol grubu arasında antropometrik ölçüm (kilo, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı, bel boy oranı, BKİ) değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi.

Çalışmamızda hem IF grubu hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre çalışma sonunda istatistiksel olarak anlamlı kilo kaybı olduğu görüldü. Prediyabetik bireylerde yaşam tarzı değişikliğiyle 6 ayda %7 kilo kaybı hedeflenmektedir (1) . Bu çalışmada IF grubunda 5 haftada %3,3 kilo kaybı sağlanmıştır.

Literatürde kalori kısıtlama ile kombine edilmiş TRE çalışmaları incelendiğinde hem Queiroz ve ark.nın hem de Thomas ve ark.nın çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde kilo kaybı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Queiroz ve ark.nın 37 obez ve fazla kilolu hastayı 3 gruba ayırarak (eTRE +CR, dTRE+CR, CR) yaptıkları 8 haftalık çalışmada, başlangıçtaki değerle karşılaştırıldığında kilo kaybı açısından önemli düşüşler gözlense de (eTRE grup: −4,2 kg; dTRE grup: −4,8 kg; CR: −4,0 kg) üç grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Benzer şekilde, üç grupta da BKİ açısından anlamlı

bir azalma olsa da, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada günün hangi saati olursa olsun erken veya geç planmış beslenme penceresinde beslenmenin benzer kilo kaybı sağladığı sonucuna ulaşılmıştır. Queiroz ve ark.nın bu çalışmasında beslenme penceresinin erken veya geç yapılmasının farklı bir bilimsel sonuca sebep olup olmayacağı sorusuna cevap aranmıştır (209). Thomas ve ark.nın 69 obez kadın hastada 14:10 yeme pencereli eTRE+CR ile CR karşılaştırmalı çalışmalarında, 12. ve 39. haftada TRE+CR grubundaki kilo kaybı CR grubuna göre fazla olsa da gruplar arasında kilo kaybı açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Thomas ve ark.nın bu çalışmasında açlık penceresi daha kısa tutulmuş olmasına rağmen bizim çalışmamız ile kilo kaybı açısından benzer sonuçlara sahiptir (210).

Diğer yandan Kunduracı ve ark. ve Amodi ve ark.nın kalori kısıtlamalı TRE çalışmaları bizim çalışmamızdan farklı şekilde kilo kaybı açısından kalori kısıtlama diyetine üstün bulunmuştur. Kunduracı ve ark. metabolik sendromu olan 65 hastada 12 haftalık çalışma süresi boyunca aralıklı enerji kısıtlaması (IER) ile sürekli enerji kısıtlaması (CR) diyetlerinin etkilerini karşılaştırmışlardır. Aralıklı enerji kısıtlması grubuna gün ortası kalori kısıtlama ile kombine edilmiş kalori kısıtlama diyeti (mTRE + CR) verilmiştir. mTRE+CR verilen grupta önemli miktarda kilo kaybı gözlenmiş (yaklaşık %8), ayrıca CR grubunda da kilo kaybı olmuştur (yaklaşık %6). Gruplar arasında BKİ, vücut ağırlığı ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmuşken, bel kalça oranında anlamlı fark bulunamamıştır (211). Bu çalışma sonuçlarının bizim sonuçlarımıza göre farklı olmasının sebebi çalışma süresinin daha uzun olmasından kaynaklanabilir. Ancak Liu ve ark.nın 118 obez hastayla 12 ay yaptıkları TRE ile kombine edilmiş CR çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (212).

Amodi ve ark.nın menapoz döneminde olan metabolik sendromlu 23 kadın hastada gerçekleştirilen 45 günlük çalışmalarında, saat 07.00-15.00 yeme pencereli kalori kısıtlama ile kombine edilmiş TRF grubu ve kalori kısıtlama verilmiş kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada TRF grubundaki kilo kaybı (-4,4%) kontrol grubuna (-2%) göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla idi. Bu çalışmada TRF'nin, kalori kısıtlı diyetin kilo verme verimliliğini artırdığını ispatlamışlardır. Amodi ve

ark.nın çalışması bizim çalışmamızdan daha az katılımcıyla yapılan bir eTRF çalışmasıdır (213).

Çalışmamızda 5 haftada her iki grubumuzda da ideal kilo kaybı sağlandı. Bu diyet uyumunun bir göstergesi olabilir. Haftada 0.4–0.6 kilogramlık kilo kaybının yağsız vücut kütlesinde kayba neden olmadığı için daha güvenilir olduğu, hiperürisemi ve kolestaz gibi komplikasyonların oluşumunun da engellendiği belirtilmektedir. Orta derecede kilo kaybının klinik olarak olumlu yönlerinin olmasından dolayı obez hastalarda başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir (214). Sağlıklı zayıflamak için ideal kilo kaybı haftada 0.5-1 kg olmalıdır. Düşük enerjili beslenme programları ile hızlı kilo kayıpları önerilmez. Hızlı kilo kayıpları, vücuttan yağ dokusundan daha çok kas dokusu kaybına neden olur. Bu da istenmeyen bir durumdur, kilo kaybında hedef yağ doku kaybıdır. Yağ dokusunda daha fazla kayıp hedefleniyorsa, bazal metabolizma düzeyinin altında olmayan enerjiler ile kilo kayıplarının sağlanması gerekmektedir. Hızlı kilo kayıpları, daha sonra hızlı bir şekilde geri alınır. Çünkü düşük enerjiye adapte olan vücut, biraz fazla yemeye başlasa kilo almaya eğilimi artar (215). Literatürde TRE'nin kalori kısıtlaması olmadan bile kilo kaybına yol açabileceği gösterilmiştir (216).

Bizim çalışmamızda hem IF hem de kontrol grubunda müdahale sonrası bel çevresi (BÇ) ve kalça çevresi (KÇ) açısından anlamlı azalma gözlenmişken, gruplar arası değişimlerin karşılaştırmasında anlamlı fark gözlenmemiştir. BÇ, metabolik olarak aktif olan karın içi yağın (visseral yağ) değerlendirilmesinde iyi bir belirleyici olarak kabul edilir. Araştırmalar bu indeksin kilo yönetimi ve kontrolünde BKİ yerine fazla kiloluluk ve obezitenin belirlenmesinde bir tarama aracı olarak tek başına kullanılabileceğini göstermiştir (217). Ülkemizde obezite ve bel çevresi verileri üzerinden yapılan bir sistematik derlemede kadın bel çevresi ortalamamızın 89.7 cm olduğu ifade edilmiştir (218). Bu değer; kadınlarda Amerikan halkı için normalin üstü olarak tanımlanan sınır değerden (88 cm) yüksek, Uluslararası Diyabet Birliği (IDF) tarafından Avrupa, Doğu Akdeniz ve Ortadoğu halkları için önerilen üst sınır değerlerinden (80 cm) belirgin şekilde yüksektir. Bizim çalışmamızda katılımcılarımızın bel çevresi ülkemiz ortalamasına benzer şekilde yüksekti. BÇ ve vücut ağırlığı yaşam tarzı değişikliklerine duyarlı ve değiştirilebilir faktörlerdir (219).

Çalışmanın başlangıcında bel kalça oranına (BKO) göre IF grubundaki katılımcıların üçte ikisinde abdominal obezite varken, kontrol grubundaki katılımcıların beşte dördünde abdominal obezite gözlemlendi. IF grubunda müdahale sonrası BKO'da anlamlı değişiklik gözlenmedi, fakat kontrol grubunda müdahale sonrası BKO'da anlamlı değişiklik gözlemlendi. Gruplar arası değişimlerin karşılaştırmasında her iki grupta da bel kalça oranı azalmaları benzerdi. ABD Sağlık ve İnsani Hizmetler Bakanlığı'na (US-DHHS) göre, obeziteyi tespit etmek için BKO kesim noktaları erkekler ve kadınlar için sırasıyla ≥ 0,95 ve ≥ 0,80'dir. DSÖ'ye göre bu kesim noktaları ≥1,0 ve ≥0,85'dir (220).

Bel kalça oranı göstergesinin kullanımındaki temel sorun, bel ve kalça boyutlarının eş zamanlı değişmesidir. Kilo alımı sırasında hem BÇ hem de KÇ artarken kilo kaybında da hem BÇ hem KÇ azalmaktadır. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre özellikle kilo ile ilgili değişim süreçlerini değerlendirmede BKO'nun uygun olmadığı görülmektedir. Bel boy oranı BKO'ya göre vücut yağının değerlendirilmesinde önemli bir indeks olarak düşünülebilir çünkü yetişkin boyunda süreç içerisinde önemli bir değişiklik yoktur. Bel-boy oranı sınırının ≥0,5 olmasının, Asyalılarda yüksek vücut yağına sahip kişileri tespit ettiği gösterilmiştir (221). Çalışmamızın başında tüm katılımcıların bel boy oranı ≥ 0,5 idi. Hem IF hem de kontrol grubunda müdahale sonrası bel boy oranında anlamlı değişiklik gözlenmedi. Gruplar arası değişimlerin karşılaştırmasında her iki grupta da bel boy oranı azalmaları benzerdi.

Liu ve ark.nın 118 obez hasta ile 12 ay boyunca yaptıkları çalışmada, hastalar TRE+CR ve CR olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla benzer olup, her iki grupta da müdahale sonrası kilo, BKİ ve bel çevrelerinde benzer azalma gözlemlenmiştir (212). Zaman ve ark.nın TRE'nin antropometrik ve kardiyometabolik sağlık üzerine etkileri inceledikleri sistematik derleme ve meta-analiz sonucunda; TRE'nin bel çevresi üzerinde önemli bir azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. TRE müdahalesinin süresine dayalı alt grup analizlerinde, 10 ile 12 saat arasında değişen yeme penceresi içeren TRE müdahalelerinin bel çevresi üzerine anlamlı bir değişikliğe neden olmazken, 7 ile 9 saat arasında değişen yeme pencereleri içeren TRE müdahalelerinde bel çevresi üzerine önemli bir azaltıcı etki yaptığı

gösterilmiştir (222).Bizim çalışmamızda da yeme penceresi 8 saat idi ve her iki grupta da BÇ açısından azalma gözlemlendi. Chair ve ark.nın prediyabeti olan 101 aşırı kilolu ve obez yetişkinden oluşan randomize kontrollü çalışmasında, katılımcılar ADF grubu, 16/8 TRF grubu ve kontrol grubu olmak 3 gruba ayrılmıştır. 3 hafta süren müdahale sonrası ADF ve 16/8 TRF gruplarında kontrol grubuna göre vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresinde anlamlı azalma gözlemlenmiştir. Bu çalışma ile benzer sonuçlarımız olmakla beraber bu çalışmada kalori kısıtlaması yapılmamıştır (201).

Çalışmamızda IF grubunu CR diyeti ile kombine etmekle IF diyetlerinde beklenen bilişsel kısıtlama gözlemlenememiştir (223). TRE'ye katılan bireyler, ne zaman yemek yemeleri gerektiğini belirlemek için içsel bedensel ipuçlarına güvenmek yerine dış kuralları takip ederler. Bu, kilo kaybını sağlamak veya kilo alımını önlemek için gıda alımını sınırlama girişimlerini içeren bir tür bilişsel kısıtlamadır (224).

Çalışmamızda IF grubu ile kontrol grubunun vücut kompozisyonuna etkileri karşılaştırıldığında, yağ yüzdesi, yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, toplam vücut suyu, visseral yağ seviyesindeki değişim açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Çalışmamızda IF grubunda müdahale sonrası meydana gelen yağ yüzdesi, yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi ve toplam vücut suyu ististiksel olarak anlamlı şekilde düştü. Kontrol grubunda çalışmanın sonunda; yağ yüzdesi, yağ kütlesi, toplam vücut suyu istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştü, yağsız vücut kütlesinde anlamlı bir değişim olmadı.

Vücut ağırlığını kaybetmeye yönelik müdahalelerde vücut kompozisyonuna odaklanmak çok önemlidir, çünkü genel kilo kaybından daha da önemlisi, yağsız vücut kütlesini (FFM) korurken sürdürülebilir bir şekilde yağ kütlesini (FM) kaybetmektir. FFM'nin kaybı, istirahat enerji tüketiminin/metabolizmasının azalmasına, yorgunluğa, nöromüsküler fonksiyonda azalmaya ve yaralanma riskinin artmasına neden olabilir. Ayrıca, FFM kaybından sonra meydana gelen metabolik düşüş, daha sonra vücut yağının aşırı yükselmesine veya yağ kütlesinin yeniden kazanılmasına neden olur, dolayısıyla vücut kompozisyonunda olumsuz değişikliklere neden olur. Bu nedenle kilo verme programının sürdürülebilirliğini artırmak ve olası olumsuz sağlık sonuçlarını dengelemek için FFM kaybını önlemek önemlidir. FFM

kaybını telafi etmek amacıyla, birçok çalışma egzersizi kilo verme programıyla birleştirmiş ancak bu büyük olasılıkla orta dereceli egzersizle deneyimlenen ılımlı kalori harcaması nedeniyle yalnızca mütevazı sonuçlar sağlamıştır (225).

Aralıklı açlık ile metabolik anahtar ters çevrildiğinde, vücudun birincil enerji kaynağı olarak vücut glikozdan, yağ dokusu lipolizi ile elde edilen yağ asitlerine geçer, bu kas kitlesini korumayı sağlar. Bunu destekleyecek şekilde, insanlarda sürekli CR rejimlerine kıyasla kilo kaybına yönelik IF rejimlerini takiben yağsız kütlenin tutulması artar (128, 130).

2023 yılında kan basıncı, kilo, yağ kütlesi, glikoz ve lipitler için en uygun zaman kısıtlamalı yeme müdahaleleri incelenen bir meta-analiz ve sistematik derleme; TRE'nin metabolik dönüşüm ile yağsız dokuyu koruma hipotezine zıt yönde sonuçlanmıştı. Çalışmada TRE müdahale grubu, çalışma popülasyonunda FM ve FFM'yi azaltmada kontrol grubundan daha etkili olduğu gözlenmiştir (226). Bizim çalışmamızda FM ve FFM değişimi gruplar arası benzer olsa da; metaanalizle benzer yönde bir eğilim gösterdi. Hem FM hem de FFM değişimi TRE+CR grubunda daha fazlaydı (FM ;-1,91±2,19'e karşı -1,75±1,87 / FFM; -0,58±0,94'e karşı -0,50±1,77) ve TRE+CR grubunda yağsız kütlede anlamlı bir kayıp olmasına karşı kontrol CR grubunda anlamlı bir kayıp olmadı .

Çalışmamızla benzer şekillde FFM kaybı olan bir TRE çalışmasında; Lowe ve ark. fazla kilolu veya obezitesi olan 116 yetişkin ile 12 hafta boyunca 16:8 TRE (beslenme penceresi saat 12.00-20.00) rejimini, üç öğün kontrol grubuyla kıyaslamıştır. Çalışmada TRE'nin erkek ve kadınlarda kilo kaybı ve metabolik risk belirteçlerine etkisi incelenmiştir. Çalışmada kalori kısıtlaması ve fiziksel aktivite önerisi yapılmamıştır. Çalışmanın sonunda gruplar arasında ağırlık değişiminde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ile yapılan ölçümde TRE'de FFM'de anlamlı bir azalma olmuş ancak kontrol grubunda anlamlı bir değişim olmamıştır. TRE'de FM'de anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. FM açısından kontrol grubunda ve gruplar arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmada TRE grubundaki ortalama 1,70 kg kilo kaybı gözlenmiştir. Bunun 1,10 kg'ı (kaybedilen ağırlığın yaklaşık %65'i) FFM'den; 0,51 kg'ı FM'den kaybedilmiştir(227).

Fazla kilolu ve obezlerde kilo kaybı sırasında FFM kaybı genellikle toplam kilo kaybının %20 ila %30'unu oluşturur (227, 228). Bu çalışmada FFM kaybının oranı (yaklaşık %65), %20 ila %30 arasındaki normal aralığın çok üzerinde bulunmuştur. Bizim çalışmamızda görülen yaklaşık %23 FFM kaybı, kaybedilen kiloda beklenen FFM kaybı ile uyumlu bulundu. Lowe ve ark.nın çalışmasında tüm vücut DXA kullanılarak apendiküler yağsız kütle (dört ekstremitenin kas kitlesi toplamı) hesaplanmıştır. Apendiküler yağsız kütle (ALM) açısından gruplar arasında oldukça anlamlı bir fark bulunmuştur. Azalan ALM, zayıflığa, sakatlığa ve yaşam kalitesinin bozulmasına neden olabilir. Bu, sarkopeni riski taşıyan hasta popülasyonları için özellikle yaşlı popülasyonda bir uyarı niteliğindedir çünkü TRE kas kaybını şiddetlendirebilir sonucuna varılmıştır. TRE'nin lipolizi tetikleyerek FFM'yi koruma hipotezine karşı bir hipotezde daha bulunulmuştur; TRE kasıtsız kalori alımının azalmasına neden olurken aynı zamanda protein alımını da azaltabilir. Bu veriler, TRE diyetine bağlı kalırken yeterli protein tüketiminin önemini vurgulamaktadır. Çalışmalar, kilo kaybı sırasında yeterli/aşırı protein tüketiminin yağsız kütle kayıplarını azaltabileceğini göstermiştir. Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Araştırması verileri, günlük protein alımının büyük kısmının öğünlerle alındığını ve atıştırmaların toplam günlük protein alımının küçük bir kısmını oluşturduğunu göstermektedir. TRE sırasındaki ALM kaybı, yeme penceresindeki öğün sayısını artırarak veya protein takviyeleri tüketerek hafifletilebileceği ifade edilmiştir. Çalışma sonunda; yeterli (ancak aşırı olmayan) protein alımını içeren hipokalorik bir kilo verme diyeti özellikle direnç egzersizi türü bir antrenman ile fiziksel aktivitenin teşvik edilmesi; kas kütlesini, kas gücünü ve fonksiyonunu korumak için önerilir (227). Bizim çalışmamızda tüm katılımcılara yeterli protein içeren hipokalorik diyet ve haftanın 5 günü 30 dakika orta yoğunlukta yürüyüş reçetelendi.

Sun ve ark.nın kilo kaybı ve kardiyometabolik risk üzerinde kalori kısıtlamalı zaman kısıtlamalı beslenmenin etkisini inceledikleri sistematik derleme ve meta-analizde, 579 katılımcı içeren 8 çalışma incelenmiştir. TRE+CR rejiminin vücut kompozisyonuna etkisi alt gruplarda analiz edilmiş ve şu sonuçlara varılmıştır; 16:8 ve 14:10 yeme pencereli TRE+CR gruplarında yağ kütlesi azalmış fakat kontrol CR

grubuna kıyasla anlamlı fark bulunmamıştır. BKİ > 30 kg/m^2 obez katılımcılarda kilo, yağ kütlesi ve bel çevresinde TRE+CR grubunda etkili bir düşüş gözlenmiş fakat BKİ ≥ 25 ve <30 kg/m^2 olan fazla kilolu katılımcılarda anlamlı kilo kaybı gözlenmemiştir. Farklı süreli alt grup analizinde; uzun süreli (>12 hafta) müdahale alan katılımcılarda vücut ağırlığının azaldığını göstermiş, ancak kısa süreli müdahale süresi (<12 hafta) planlananlarda anlamlı olmayan bir azalma gözlenmiştir. Vücut ağırlığıyla tutarlı FM ve BÇ sonuçları gözlenmiştir (206). Bizim çalışmamızda, Sun ve ark.nın derleme ve metaanaliziyle benzer sonuçlar gözlendi. IF grubunun müdahale sonrası FM ortalaması müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü. Her iki grubun karşılaştırılmasında FM değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda obez ve fazla kilolu katılımcı alt grup analizi yapılmadı. 5 haftalık bir çalışmaydı ve metaanalizin tespitiyle uyumlu şekilde anlamlı kilo kaybı gözlenmedi. Ve kilo kaybıyla tutarlı FM ve BÇ sonuçları gözlendi.

Yine benzer bir çalışma Lin ve ark.nın; Tayvan'daki orta yaşlı kadınlarda TRF'nin vücut kompozisyonu ve kardiyo-metabolik risk üzerine etkisini araştırdıkları randomize kontrollü çalışmada BKİ ≥ 24 kg/ m^2 veya BÇ > 80 cm olan 40-65 yaş aralığında 63 kadın çalışmaya alınmıştır. Katılımcılara günlük 1400 kcal'lik düşük kalorili bir diyet verilmiş ve rastgele bir gruba (16:8) TRF veya kontrol CR (sınırsız yeme süresi) grubuna atamışlardır. Çalışma 8 hafta sürmüştür. TRF grubuna saat 10.00-18.00 veya 12.00-20.00 yeme pencerelerinden birini seçmesine izin verilmiştir. Vücut kompozisyon ölçümleri X-Scan Plus II ile yapılmıştır. Başlangıçta ve müdahaleden sonra vücut kompozisyonu karşılaştırmaları yapılmıştır. Her iki grupta da müdahaleden sonra vücut ağırlığı, BKİ, BÇ, vücut yağ yüzdesi ve visseral yağ kütlesi anlamlı düzeyde azalmıştır.FFM ve BKO ise yalnızca TRF grubunda anlamlı düzeyde azalmıştır.TRF grubu CR grubuna kıyasla anlamlı kilo kaybı sağlasada vücut yağ yüzdesi, visseral yağ kütlesinde ve FFM'de gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır (229). Bizim çalışmamızda da hem Lin ve ark.nın sonuçlarında olduğu gibi IF grubunda müdahale sonrası FFM, müdahale öncesine göre anlamlı daha düşüktü. Ve her iki grubun karşılaştırılmasında vücut yağ yüzdesi, visseral yağ kütlesi ve FFM değişimleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda Lin ve ark.dan farklı olarak gruplar arası anlamlı kilo kaybı da gözlemlenmedi. Yaşlandıkça

kas ve kemik kütlesi azalır, çalışmamızdaki katılımcılar sarkopeni açısından yüksek risk altında olan perimenopozal kadınlardı. Ayrıca hormonal değişiklikler yağsız kütlenin azalmasına neden olabilir (229) .

Thomas ve ark.nın yaş ortalaması 38 yıl olan 69 obez kadın hasta ile yaptıkları 39 haftalık çalışmada, 12. hafta ve 39. haftada ölçüm alınmış, TRE+CR ile kontrol CR rejimi karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde ortalama kilo kaybı, 12. haftada veya 39. haftada gruplar arasında benzer bulunmuştur. Yine çalışmamıza benzer şekilde 12. haftada ve 39. haftada vücut kompozisyonu; FM veya FFM değişimi açısından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Bu TRE çalışması; 14:10 şeklinde tasarlanmıştır (katılımcıların uyandıktan sonraki 3 saat içinde başlayan 10 saatlik yeme penceresi). CR ile ~%35 günlük kalori kısıtlaması uygulanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde hem FM hem de FFM ki değişim TRE+CR grubunda daha fazlaydı. Thomas ve ark; CR'deki katılımcıların çalışma sırasında yeme aralıklarını da azalttıkları için eTRE'nin potansiyel etkileri zayıflamış olabileceğini belirtmiştir. Sonuçlarının nüfus çeşitliliği nedeniyle genellenebilirliği, ağırlıklı olarak İspanyol olmayan beyaz ve kadınlardan oluşan çalışma popülasyonu nedeniyle sınırlı olabileceği belirtilmiştir. Obezitenin kadınlarda daha yaygın olmasına ve kadınların kilo verme girişiminde bulunma olasılıklarının daha yüksek olmasına rağmen, obezite ırksal/etnik azınlık gruplarını orantısız bir şekilde etkilemekte olduğuna ve ırksal çeşitlilik üzerine dikkat çekilmiştir (210).

Queiroz ve ark.nın eTRE + CR ve dTRE +CR diye alt gruplara ayırarak kontrol CR ile karşılaştırdıkları çalışmalarında TRE, günün hangi saati olursa olsun kilo kaybı, vücut kompozisyonu ve kardiyometabolik parametrelerde benzer faydalar sağlar sonucuna ulaşmışlardır. FM başlangıçtaki değerlerle karşılaştırıldığında çalışma protokollerinde (eTRE grup:–2.9 kg; dTRE grup:–3.6 kg; CR grup:–3.1 kg) önemli ölçüde azalmış, ancak protokoller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. FFM kaybı açısından (eTRE grup:–1.2 kg; dTRE grup:–1.2 kg; CR grup:–1·0 kg) gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Queiroz ve ark. diyet analizlerinde, enerji tüketiminin tüm gruplarda reçete edilenden daha düşük olduğunu gösterdiklerini; bunun geçmiş TRE çalışmalarına kıyasla vücut ağırlığındaki daha belirgin azalmaları açıklayabileceğini belirtmiştir. Obezitesi olan kişilerin gıda kayıtlarını doldururken

enerji alımını sıklıkla eksik bildirdiklerinin bilinen bir gerçek olduğunu, tıbbi gözetim dışı serbest bireylerde araştırmaların sınırlılığına dikkat çekmiştir. Queiroz ve ark.nın çalışmasında FFM'deki ortalama azalma, kilo kaybının yaklaşık %25'ine karşılık gelmiştir. Yağsız kütledeki istenmeyen kayıpları azaltmak için TRE diyetine bağlı kalarak yeterli protein alımının önemi vurgulanmıştır . Queiroz ve ark. eTRE grubunda protein tüketiminde geçici bir düşüş yaşandığını, öngörülen bir beslenme planına rağmen katılımcıların yeme alışkanlıklarındaki değişiklik nedeniyle (belirli saatlerde açlık uygulamak) protein açısından zengin gıdaları tüketmeyi zor bulmuş olabileceklerini belirtmiştir. Gruplar arasında genel olarak benzer protein alımları, müdahalenin sonunda benzer yağsız kütle azalmalarına katkıda bulunmuş olmalıdır yorumu yapılmıştır (209). Bizim çalışmamızda da benzer protein alımları benzer ortalama FFM değişimiyle sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda IF uygulanan grupta FFM, müdahale öncesine göre müdahale sonrası anlamlı derecede düşüktü. IF grubu uygulayıcılarının kontrol grubuna kıyasla sosyo-ekonomik durumlarının iyi olmaması ve bunun sonucu olarak protein ihtiyaçlarını hayvansal protein yerine bitkisel proteinlerden karşılamaları (bitkisel proteinlerin biyoyararlarının az olması) neticesinde böyle bir durumla karşılaşılmış olabilir. Çünkü çalışmanın başında hayvansal proteinlere (özellikle et) düzenli ulaşımının zor olduğunu belirten katılımcılar oldu, diyetlerin yanında verilen değişim listeleri ile uygun bitkisel protein değişimi yapılabileceği söylendi. Bu yönüyle çalışmada sosyoekonomik değerlendirme yapılmaması ve günlük tüketim kaydı tutulmaması bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

Ribeiro ve ark.nın çalışmasında fazla kilolu fiziksel olarak aktif 24 kişi 16:8 TRE+CR ile CR diyetine randomize edilmiştir. 8 haftalık çalışma sonunda TRF+CR'nin kilo ve yağ kaybını teşvik etmede CR kadar etkili olduğunu, ancak TRF+CR 'nin FFM'yi korumada daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Aralıklı oruç protokollerinin FFM'ye zarar vermediğini ve FFM'yi daha iyi koruduğunu da gösteren çok sayıda çalışmada literatürde mevcuttur. Enerji kısıtlaması sırasında FFM'nin korunmasına katkıda bulunabilecek iki faktör, fiziksel egzersiz ve artan protein alımıdır. Çalışmada her iki grup da direnç antrenmanı dahil benzer fiziksel egzersizler yapmış ve protein alımları artırılmıştır (230).

TRF protokolünde kas kütlesi bütünlüğünü bozan ana faktörler kaloriyle eş zamanlı protein alımının kasıtsız kısıtlanmasıdır. Bu nedenle, protein dönüşümünü sürdürmek için diyet kontrolünün yanı sıra protein tüketimi dikkatle kontrol edilmeli ve bu diyet protokolüne katılan obez bireylerde kas kütlesi homeostazisi değerlendirilmelidir. TRF'nin kilo kaybı üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlayan ve aynı zamanda obez kişilerde kas kütlesi analizini de yapan çalışmaların hâlâ az sayıda ve çok az katılımcıyla yapıldığı vurgulanmaktadır. TRF bir süreliğine gıda alımını (protein dahil) kısıtladığından, bu stratejinin negatif nitrojen dengesine ve dolayısıyla FFM kaybına yol açabilir (231). Çalışmamızın sonunda iki grupta da anlamlı düzeyde vücut suyu kaybı görüldü; bu diyet başlangıçlarında beklenen bir etkidir. Kalori açığının ilk birkaç gününde vücut, enerji için küçük glikojen depolarını kullanır. Karbonhidrat molekülleri suya bağlandığından bu, vücudun glikojen depolarken kaslarda da su depoladığı anlamına gelir. Kalori açığıyla glikojen depoları tükendikçe vücut da önemli miktarda su kaybeder (232). Bu, neden diyetlerin başlarında önemli miktarda kilo verilirin cevabıdır aynı zamanda.

Çalışmamızda IF grubunda müdahale sonrasında ölçülen visseral yağ seviyesi müdahale öncesine göre daha düşüktü. Her iki grubun karşılaştırmasında visseral yağ değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamıza benzer şekilde Jamshed ve ark.nın çalışmasında TRE+CR grubunda visseral yağ seviyesi daha fazla azalsa da gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Deng, Liu ve Sun alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan hastalarda eTRE'nin ve lTRE'nin intrahepatik yağ ve metabolik sağlık üzerinde farklı etkilerinin olup olmadığını araştırmış; araştırma sonucunda hem eTRE'nin hem de lTRE'nin visseral yağı azaltığını gözlemlemiştir. Fakat iki grup arasında visseral yağ değişimi açısından fark bulunmamıştır (233).

Dokpuang ve ark. tarafından bizimle benzer çalışma popülasyonunda bizden farklı olarak 5:2 aralıklı oruç rejimi kullanılarak visseral yağ üzerindeki etki değerlendirilmiştir. Bu çalışmada prediyabetli obez katılımcılarda 12 haftalık aralıklı oruç (5:2 diyeti) sonrası iç organ, deri altı, karaciğer ve pankreas yağ değişikliklerinin manyetik rezonans çalışması yapılmıştır. Bu, klinik aralıklı oruç denemesinde organ ve karın bölgesindeki yağ değişikliklerini izlemek için manyetik rezonans

görüntüleme ve spektroskopi teknolojisini kullanan ilk çalışma olma özelliği ile ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmada aralıklı açlığın, prediyabetli hastalarda hem karın (SAT ve VAT) hem de visseral (karaciğer ve pankreas) yağ içeriğinde önemli azalma ile birlikte BKİ ve HbA1c iyileşmesine yol açtığı ilk kez gösterilmiştir (234). Bu çalışmada visseral yağ değişimi çalışmamızdan farklı olarak MR kullanılarak gözlemlenmiştir, bu Tanita gibi vücut kompozisyonu ölçüm cihazlarından daha objektif ve değerli bir yöntemdir.

Prehipertansiyon ve prediyabet birlikteliği yüksek prevelansa sahiptir ve erken kardiyovasküler olayların habercisidir (235). Çalışma popülasyonumuzda da prediyabetli kadınların %41,6'sı prehipertansif, %13,8'i hipertansifti. Bizim çalışmamız da prediyabetiklerde prehipertansiyon birlikteliğinin yüksek prevelansını gösteriyordu. Katılımcılardan 20 kişi menapoz dönemindeydi yine menopozdaki kadınlarda hormon değişiklikleri nedeniyle sıklıkla kan damarı elastikiyetinde bozulma ve kan basıncında artış görülür (229). Bu durumun da kan basıncı ortalamasına katkı sağlaması muhtemeldi. IF grubunun DKB ve SKB' ları müdahale sonrasında anlamlı düşüş göstermedi. Kontrol grubunda SKB'da çalışma sonunda anlamlı düşüş gözlendi; DKB da ise anlamlı bir düşüş gözlenmedi. Bu çalışmanın başında kontrol grubunun SKB'nin IF grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmasıyla ve IF grubunun SKB'nin normal tansiyon aralığında olmasıyla izah edilebilir. Gruplar arası SKB ve DKB değişimlerinin karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Naous ve ark. tüm IF tiplerinin kilo, glisemi, lipitler ve kan basıncı üzerindeki etkisini araştıran 2010 yılından 2023 yılına kadar yapılan çalışmaların metaanalizlerini incelemişlerdir. IF grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulamayan çalışmalar için yaptıkları tespitler çalışmamızın sonucunu da izah eder şekildedir. IF'nin SKB ve DKB üzerindeki etkilerini incelemek için 10 girişimsel çalışma gerçekleştirilmiştir. IF, incelenen tüm çalışmalarda başlangıca kıyasla hem SKB hem de DKB'de önemli bir azalma göstermiştir. Bu bulgu, çalışmaların çoğunda gözlemlenen kilo kaybı ile kan basıncı kontrolü arasındaki köklü korelasyonla uyumlu bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda hem SKB'de hem de DKB'de başlangıca kıyasla önemli azalmalar bildirildiği için çalışmamızdan farklı olarak; TRE'nin KB üzerinde

olumlu bir etkisi olduğu söylenmiştir. Metaanalizde Kunduracı ve ark.nın kalori kısıtlama ile kombine edilen TRE çalışması da incelenmiştir. Çalışma da TRE+CR ile kontrol CR karşılaştırmasında anlamlı kilo kaybına eşlik eden KB'da iyileşmeler kaydetmişlerdir, fakat bu iyileşme gruplar arası benzer bulunmuştur. Bu bulgular, KB'deki azalmanın muhtemelen IF'nin kendisinden ziyade kilo kaybına atfedileceği yorumu yapılmıştır.

Naous ve ark. IF'nin kan basıncı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını gösteren meta-analizlerin önemli bir kısmının, randomizasyonun eksik olduğu çalışmaları içerdiğini, ayrıca çoğu çalışmada kan basıncı ölçümlerinin zamanlaması ve diyetle sodyum alımı standartlaştırılmamış olduğunu, bunun da sonuçların heterojenliğine katkıda bulunacağını belirtmiştir. Naous ve ark. ayrıca kan basıncının arteriyel yeniden şekillenme üzerindeki etkisinin klinik olarak anlamlı hale gelmesi için genellikle birkaç yılın gerektiğini belirtmiş ve analize dahil edilen çalışmaların uzun vadeli takip dönemlerini içermediğini ifade etmişlerdir. Arteriyel yeniden şekillenmenin uzun süreli takiple değerlendirilmesi, bunun klinik öneminin daha kapsamlı anlaşılmasını sağlayacaktır (236).

2024 yılında Ezzati ve ark. TRE, kalori kısıtlamasına fayda sağlar mı? sorusunun cevabını sistematik bir derleme yaparak incelemiştir. Toplam 579 kişinin dahil olduğu 7 çalışma derlemeye dahil edilmiştir. Altı çalışmanın tümünde TRE+CR ile sistolik kan basıncında tek başına CR ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiş; ancak TRE+CR, altı çalışmanın beşinde başlangıca kıyasla SKB'yi önemli ölçüde iyileştirmiştir ve tek başına CR, altı çalışmanın dördünde SKB önemli ölçüde azaltmıştır. Buna karşılık, bir çalışma yalnızca TRE+CR grubunda SKB'de anlamlı iyileşmeler bildirmiştir. DKB değerlendiren altı çalışmadan hem TRE+CR hem de CR, başlangıca kıyasla DKB'yi iyileştirmiş ancak çalışmaların çoğunda TRE+ CR ile CR karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. KB düzeylerini değerlendiren altı çalışmanın ikisinde DKB'de; TRE+CR grubunda kontrol CR'ye kıyasla anlamlı derecede daha fazla düşüş gözlemlenmiştir. Çalışmalardan birinde Lin ve ark.ı tarafından tüm katılımcılara 1400 kcal/g kalorili diyet verilmiş, 8 hafta sonunda TRE+CR grubunda yaklaşık 5 mmHg ile CR grubundan 3,4 mmHg daha fazla azalma olduğu bildirilmiştir. Yine Jamshed ve

ark.ının 59 obez katılımcı ile 14 hafta süren eTRE (saat 07.00-15.00 beslenme pencereli, 500 kcal eksik) çalışmasında eTRE+CR grubu, DKB'yi kontrol (12 saat ve üzeri beslenme, 500 kcal eksik) grubuna göre ilave 4 mmHg daha fazla düşürerek, anlamlı bir fark elde etmiştir (237).

Jamshed ve ark.nın çalışmasında; çalışma sonucunda eTRE grubu kontrol grubuna göre ilave 2,3 kg daha kaybetmiş bu da kilo kaybında yaklaşık %50'lik bir iyileşme anlamına gelmiştir. eTRE müdahalesi DKB'yi düşürmek için 12 saat veya daha uzun bir süre boyunca yemek yemekten daha etkili bulunmuştur. eTRE'nin etkileri klinik olarak anlamlı bulunmuş ve DASH diyeti ve dayanıklılık egzersizlerinin etki potansiyeliyle aynı düzeydedir yorumu yapılmıştır. SKB için gruplar arası etkinin benzer olması, daha büyük varyans nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı şeklinde yorumlanmış ve SKB üzerinde daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (80).

Çalışmamızdan farklı olarak Sutton ve ark. IF grubunda daha fazla kan basıncı değişimi gözlemlemiştir. Çalışmada kalori kısıtlaması yapılmamıştır. Kilo kaybına yol açmayan yalnızca beş haftalık bir diyet müdahalesi için büyük bir KB düşürücü etki olmuştur; anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi anti-hipertansif ilaçların etkinliği ile eşit bir sonuç alınmıştır. Yüksek insülin seviyelerinin kan basıncını doğrudan artırabileceğine dair bazı kanıtlar göz önüne alındığında bir olasılık, kan basıncındaki iyileşmelerin insülin seviyelerindeki azalmadan kaynaklanabileceği, diğer bir olasılık ise eTRF'nin, sodyum atılımının sirkadiyen sistem tarafından yukarı regüle edildiği günün erken saatlerine tuz alımını kaydırarak natriürezi desteklemesi olabileceği yorumu yapılmıştır (155). Sutton'un çalışmasında kilo kaybı olmadan Jamshed'in çalışmasından daha iyi kan basıncı düşüşleri gözlenmiştir. Sutton insülin seviyelerindeki düşüşün bu sonuçta etkili olabileceğini vurgulamıştır. Çalışma sonuçları erken TRE'nin KB kontrolünde etkili olabileceğini göstermiştir.

Bizim çalışmamızda hasta uyumunu artırmak için IF grubu son öğünü saat18.00'de tüketti. Geç TRE olmasa da, erken TRE gibi çok erken tüketimin sonlandığı erken kahvaltının yapıldığı bir uygulama da değildi. Hastaların çalışma sonundaki ölçümlerinde diyabete doğru ilerleme endişesi, KB'lerinde beklenen

düzelmeyi görmemizi engellemiş olabilir. Evde ölçüm veya 24 saatlik tansiyon holter ile takip daha doğru sonuçlar verebilir, literatürde genellikle KB ile IF ilişkisini araştıran çalışmalarda tansiyon holter cihazı kullanılmıştır.

Çalışmamızdan çok daha fazla kişiyle ve çok daha uzun sürede yapılan bir çalışma olmasına rağmen Liu ve ark.nın eTRE (saat 08.00-16.00 beslenme pencereli) çalışması Sutton ve Jamshed'in eTRE çalışmasından farklı sonuçlanmıştır; 118 hasta ile 12 ay boyunca TRE+CR ile CR'i karşılaştırdıkları çalışmalarında KB'lerinde anlamlı fark bulunmamıştır (212).

Bir meta-analiz, kilo kaybı başına ortalama 1 mmHg SKB'sinde ve DKB'sinde azalma olduğunu bildirmiştir. Kilo kaybının kan basıncını düşürücü etkisi büyük olasılıkla sempatik sinir sistemi aktivitesindeki azalmanın ve insülin duyarlılığındaki iyileşmenin bir sonucudur ve tuz kısıtlamasından bağımsız olarak ortaya çıkar (238). Çalışmamızda sadece kontrol grubunda gözlenen anlamlı KB düşüşü ortalama 2,25 kg kilo kaybına karşılık SKB'sinde ~3 mmHg'lik düşüş şeklindeydi. Gruplar arası benzer kilo kaybıyla uyumlu benzer kan basıncı değişimleri gözlemlendi.

Çalışmamızda IF grubunda müdahale sonrası açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülini ve HOMA-IR değerleri açısından anlamlı bir azalma görülmedi. Kontrol grubunda ise AKŞ, açlık insülini ve HOMA-IR değerleri açısından anlamlı bir azalma gözlemlendi. Gruplar arası değişim karşılaştırmasında, kontrol grubunda çalışma sonunda glisemik parametrelerdeki değişimin IF grubuna göre anlamlı ve daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonucun çalışmamızın başlangıcında müdahaleden önce açlık insülin ve HOMA-IR parametreleri açısından gruplar arasında homojenitenin sağlanamaması kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu heterojenite diyet verilirken diyetisyen tarafından açlık tolerasyonun sorgulanması ve tolere edemeyenlere IF diyeti verilmemesi nedeniyle oluşmuş olabilir. Çalışmalarda randomizasyon esnasında incelenmek istenen parametreler açısından benzer gruplar oluşturulması yapılan müdahalenin etkinliğinin net bir şekilde değerlendirilebilmesi için önem arzetmektedir. Çalışmamızda IF grubunda müdahale sonrası açlık kan şekerlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmezken, HbA1c düzeyinde müdahale ile düşüklük tespit edilmiştir. Literatürde açlık glukoz düzeylerinin kronik hipergliseminin

değerlendirilmesi için uygun olmasına rağmen, 24 saatlik kan şekeri ve insülin takiplerinin diyetin glisemik durum üzerine etkinliğinin değerlendirmesinde önemli olduğu görülmektedir (239). Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, tokluk kan glukozu ve 24 saatlik ortalama glukoz düzeylerini değerlendirilmeksizin AKŞ ile diyetin glisemik etkinliğini değerlendirilmesinin çalışmamızın eksik yönü olduğu düşünülmektedir. HbA1c seviyelerinin hem AKŞ hem de tokluk glikozu (PPG) seviyelerinin bir kombinasyonunun sonucudur. Literatürde tokluk kan glukozu ile HbA1c arasındaki korelasyon açlık kan glukozu ile arasındaki korelasyondan daha güçlü olduğu şeklinde yorumlanmıştır (240). Çalışmamız sonucunda iki grup arasında %HbA1c düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı.Yapılan bir meta analizde oral antidiyabetiklerin % fHbA1c üzerine etkisisinin ilk 4 ila 6 ay arasında arasında %0,5-%1,25'lik bir düşüş şeklinde olduğu görülmüştür (241).

Başka bir çalışmada fazla kilolu ve obez diyabetik bireylere uygulanan düşük glisemik indeksli Meksika tarzı diyet ile 6 haftalık tedavi sonrası %0,4'lük düşüş sağlandığı görülmüştür. (242). Bu bilimsel sonuçlar, kısa sürelerde yaşam tarzı değişikliği ile azımsanmayacak %HbA1c düşüklüğü görülebileceğini göstermektedir.

Tay ve ark.nın çalışmasında, 26 prediyabet hastasında 12 haftalık 5:2 diyeti ile kombine edilen probiyotik kullanımının glikoz toleransı üzerine etkisi araştırılmıştır. Katılımcılarda müdahale sonrası kilo ve vücut kompozisyonlarında değişiklik gözlemlenmiştir. Tüm katılımcılarda ortalama HbA1c 43 mmol/mol'den 41 mmol/mol'e gerilemiştir. Ancak bu çalışmada müdahaleden sonra açlık glikozu, insülin ve C-peptid düzeylerinde anlamlı bir değişim olmamıştır. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada OGTT yapılmıştır (243). Literatürde diyabet önleme çalışmaları göz önüne alındığında, TRE sonrası HbA1c'deki azalmalar önemli bir klinik başarıyı temsil eder (243) .

Sutton ve ark. 5 hafta boyunca 6 saatlik (18:6) eTRF'nin 8 erkek prediyabetik hasta üzerinde etkinliğini araştırmıştır. Çalışmanın amacı eTRF'nin kilo kaybından bağımsız etkilerini incelemek olduğu için gruplara kalori kısıtlaması yapılmamıştır. Çalışmanın en önemli üstünlüğü; hastaların beslenmelerinin tıbbi gözetim altında yapılmasıdır. Çalışma sonunda 5 haftalık eTRF'nin açlık glikoz seviyeleri üzerine

etkisi gözlenlenmese de açlık insülin seviyelerini önemli ölçüde düşürmüş ve insülin duyarlılığını artırdığı gözlemlenmiştir. Özellikle insülin seviyesi çok yüksek olan kişilerde eTRF'nin insülin seviyelerinde bariz azaldığı gözlemlenmiştir. TRF'nin glisemik faydalarını değerlendirmede açlık kan şekerinin yetersiz olduğunu, bunun yerine 24 saatlik kan şekeri takibin gerekliliğini belirtmişlerdir (155)

Chair ve ark. prediyabeti olan katlımcılarda çalışmanın başında, 3 haftalık müdahale sonrası ve 3 aylık takip sonrası kan alarak TRE'nin kontrol grubuna göre etkinliği değerlendirmiştir. 3 haftalık müdahale sonrası TRE grubunda açlık glikoz seviyelerinde değişme gözlemlenmezken, 3 ay sonraki takiplerinde açlık glikoz seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma gözlenmiştir (201). Bizim çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde ek bir takip yapılmamıştır.

Lin ve ark. diyabetli ve prediyabetli katılımcılar üzerinde farklı TRE rejimlerinin etkinliğini değerlendiren çalışmaları inceleyen sistematik bir derleme yayınlamıştır. 217 diyabet hastası ile ilgili 5 makale ve 109 prediyabet hastası ile ilgili 2 makale olmak üzere 7 çalışma derlemeye dahil edilmiştir. Tüm çalışmalar TRE'nin kan glikozu üzerindeki etkisini incelemekle birlikde bir çalışma haricinde tüm çalışmaların kan glukozları üzerinde değişiklik yaptığı gözlemlenmiştir (191).

2023 yılında yayınlanan Črešnovar ve ark.nın kalori kısıtlamalı zaman kısıtlı beslenmenin etkinliğini inceleyen meta-analizinde, TRE+CR grubu ve yalnız CR grubunu kapsayan 7 randomize kontrollü çalışmanın verilerini incelenmiştir. 4 çalışma 12 hafta, 1 çalışma 14 hafta ve 2 çalışma 8 hafta sürmüştür. Metaanaliz sonucunda TRE +CR grupları ile CR'li kontrol grupları arasında müdahaleler sonrasında açlık glukozunda anlamlı bir fark bulunmamıştır (244). Çalışmamızın başlangıcında müdahaleden önce HOMA-IR değerlerine göre; IF grubunun %11,1'inde, kontrol grubunun ise %77,8'inde insülin direnci mevcut idi. HOMA-IR açısından gruplar arasında homojenitenin sağlanamaması çalışmamızın en büyük sınırlılıklarından birisidir. Çalışmamızın başlangıcında kontrol grubunda gözlemlenen yüksek insülin direncinin müdahale sonrası anlamlı bir şekilde düştüğü gözlemlendi. TRE'nin insülin ve glikoz seviyeleri üzerindeki etkisinin, yeme penceresinin saatine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın beslenme aralığı saat 10.00-18.00 arasındaydı, bu

yönüyle çalışmamız bir mTRE diyetiydi. Literatürde de yeme penceresinin daha erken olduğu eTRE'nin glisemik iyileşmede daha etkili bir rejim olduğu belirtilmektedir (155).

Jamshed ve ark.nın 12 hafta süren eTRE + CR müdahale çalışması; çoğu kadınlardan oluşan ve obezitesi olan 59 katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonunda eTRE + CR ve kontrol grupları arası glisemik parametreler karşılaştırdığında; glikoz, insülin seviyeleri, HOMA-IR ve HbA1c seviyelerinde anlamlı fark bulunmamıştır (80) Çalışmamızın tamamı kadın katılımcılardan oluşmakla beraber, Jamshed ve ark.nın çalışması da %80 kadınlardan oluşmuştur. Literatürde cinsiyetin diyet başarısı için önemli bir kriter olduğu bilinmektedir. Araştırma sonuçları erkeklerin diyete ağırlık vermede kadınlardan daha başarılı olduklarını göstermektedir, yine de aralıklı orucun farklı cinsiyetlerde kan şekeri ve HOMA-IR üzerine etkileri halen tartışmalıdır (214). Kısa süreli açlık müdahalelerinden sonra, glikoz ve lipit metabolizmasında cinsiyete bağlı farklılıklar üzerine yapılan araştırmalara rağmen, altta yatan mekanizma tam olarak açıklanmamıştır (245) .

Carlson ve ark. normal kilolu sağlıklı erkek ve kadın katılımcılarda enerji alımında azalma olmadan azaltılmış yemek sıklığının glikoz metabolizması üzerindeki etkisini değerlendirmek amacı ile sekiz haftalık bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Katılımcılar günde 3 öğün veya 1 öğün (17.00 ile 21.00 saatleri arasında tüketim) tüketimi olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. 2 grup birbiri ile karşılaştırıldığında, 8 haftalık diyet periyodu sırasında 1 öğün tüketen grupta yüksek açlık glikoz seviyeleri ve gecikmiş insülin tepkisiyle bağlantılı olarak bozulmuş sabah glikoz toleransı sergilemiştir. Açlık insülini düzeyleri iki grup arasında farklı olmasa da günde 1 öğün tüketen kişilerde insülin duyarlılığının açıkça azaldığı görülmüştür. Açlık glikoz seviyelerindeki yükseklik akşam saatlerinde 1 öğün tüketen katılımcıların artmış bağırsak emilimi ile açıklanmıştır (223). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak normal kilolu ve sağlıklı bireylerde kalori kısıtlama yapılmadan gerçekleşmiştir, grup tasarımları ve ulaştıkları sonuçlar ise bizim çalışmamıza benzerlik arz etmektedir.

Lin ve ark.nın orta yaşlı menopozdaki kadınlarda yaptığı çalışmada, TRF grubunda TRF olmayan kontrol grubuna kıyasla açlık glikoz seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak olumsuz metabolik etki olasılığını önlemek için bozulmuş glukoz toleransı veya diyabeti olan kişilerde TRF müdahalesi daha dikkatli uygulanmalıdır yorumuna varılmıştır.Çalışmamızda bu çalışma ile benzer şeklinde, müdahale öncesi açlık insülini ve HOMA-IR düzeyleri TRF olmayan grupta TRF grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu çalışmada iki grup için de müdahale sonrası açlık insülinindeki değişiklik her iki grup için de anlamlı bir fark göstermemiştir, açlık insülini ve HOMA-IR düzeylerinde müdahale öncesi-sonrası yüzde değişiklikleri iki grup arasında anlamlı bulunmamıştır (229).

Hutchison ve ark.ı T2DM riski taşıyan 15 obez erkekte eTRF ve dTRF'nin sürekli glikoz monitörü takibiyle glukoz toleransı üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. İki haftalık bir arınma aşamasıyla ayrılan eTRF (saat 08.00 – 17.00) ve dTRF (saat 12.00 – 21.00) grubu randomize edilerek bir haftalık kontrollü bir çapraz müdahale katılımcılara uygulanmıştır. TRF'nin başlatıldığı saate bakılmaksızın bir test yemeğine verilen glisemik tepkileri her iki TRF müdahalesi de düzeltirken, eTRF ortalama açlık glukozunu da düşürdüğü sonucuna varılmıştır. Eşit açlık sürelerine ulaşmak için yemek testleri sabah 8'de (eTRF) veya öğlen 12'de (dTRF) yapılmıştır. Sabah 8'de ve öğlen 12'de verilen test yemeğine glikoz eğri altında kalan artımlı alan (İAUC) tepkisinde azalma gözlemlenmiştir. Kalorileri daha erken bir zaman dilimiyle sınırlamanın 24 saatlik glukoz yönetimi için optimal müdahale olabileceğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte, doğal sirkadiyen değişime bağlı olarak gün içerisinde glikoz toleransının azaldığı iyi bilinmektedir. TRF'nin açlık veya tokluk insülini üzerinde anlamlı etkisi gözlemlenmemiştir (246). Gelecekteki çalışmalar, TRF'ye erken veya geç başlandığında bireyin kendi kronotipininde yanıtların büyüklüğünü nasıl etkileyebileceğini dikkate almalıdır.

Teong ve ark. T2DM riski taşıyan yetişkinlerde yeni bir aralıklı oruç yaklaşımı uygulamıştır. IF ile eTRE kombine edilmiştir (IF+eTRE=iTRE). Katılımcılar, iTRE (katılımcılar haftanın birbirini takip etmeyen üç gününde saat 08.00 ile 12.00 arası enerji gereksinimlerinin %30'unu yer ve ardından 20 saat oruç tutarlar ve diğer günlerde istenildiği kadar yemek yemek yerler); CR (katılımcılar günlük enerji

ihtiyacının %70'ini zaman sınırlaması olmadan yer) ve standart bakım şeklinde gruplanmıştır. Bu, üç kollu randomize kontrollü çalışma, iTRE ve CR kollarındaki katılımcılara 6 ay boyunca beslenme desteği sağlamış ve ek olarak 12 aylık takip yapmıştır. Açlık glikozu veya insülinindeki azalma gruplar arasında benzer bulunmuştur. HbA1c, 6. ayda standart bakıma kıyasla hem iTRE hem de CR'de azalmıştır. Bu çalışmada farklı olarak postprandiyal gözlem yapılmıştır, karışık besin içeren sıvı bir test yemeği 5 dakika içinde tüketilip 15, 30, 60, 90, 120 ve 180. dakikalarda kan örnekleri alınmıştır. Postprandiyal glukoz ve HbA1c değişimi gruplar arası benzer bulunmuştur. Postprandiyal insülin eğri altında kalan alanında (AUC) iTRE grubunda daha büyük bir azalma gözlemlenmiş; bunun insülin duyarlılığında daha fazla iyileşmeye işaret edebileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak, T2DM geliştirme riski yüksek olan yetişkinlerde aralıklı orucun yemek sonrası glikoz metabolizmasında daha büyük iyileşmelere yol açtığını ifade etmişlerdir. Açlık süreleri 14-16 saat olan çalışmaların bazı metabolik yolakları aktive etmek için yeterli olmayabileceğini belirtmişlerdir. Teong ve ark. benzer çalışma grubunda çalışmamızdan farklı olarak postprandiyal gözlem yapmış ve glisemik iyileşme lehine sonuçlar gözlemlemişlerdir (247).

Literatürde az sayıda prediyabet çalışmasının yanında, yine az sayıda diyabet riski yüksek kişilerde yapılan birkaç çalışma da dikkat çekicidir; Avustralya Tip 2 Diyabet Risk Değerlendirme Aracı'ndan (AUSDRISK) ≥12 puan alanlar üzerinde yapılmıştır. (247). IF'nin CR'ye kıyasla glikoz toleransını iyileştirmede etkili bir strateji olup olmadığına dair yüksek kaliteli kanıtlar, insanlarda eksiktir (247). TRF'nin tutarsız glisemik sonuçları büyük ölçekli, uzun vadeli, sıkı kontrollü randomize kontrollü çalışmaların gerekli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda IF grubunda gözlemlenen proaterojenik (total ve LDL kolesterolde artış) ve antiaterojenik (HDL kolesterolde artış ve trigliseridde azalma) yöndeki değişim anlamlı düzeyde değildi. Kontrol grubunda HDL-K dahil tüm lipid parametrelerinde azalma yönündeki eğilim anlamlı düzeyde değildi. İki grup karşılaştırmasında lipid parametrelerindeki değişim benzerdi. TRF'nin plazma lipit seviyeleri üzerindeki etkileri net değildir. Bazı çalışmalar TG'lerde ve/veya LDL-K düzeylerinde iyileşmeler gösterirken; (248, 249) bazılarında TG ve HDL-K artışları

gözlenmiştir(155) ; Total -K ve LDL-K'de azalma tespit eden çalışmalar da mevcuttur (248, 250). Çoğu çalışma herhangi bir lipit parametresi üzerinde direk veya kontrollere kıyasla herhangi bir etki olmadığını bildirmektedir (219, 251, 252).

Cienfuegos ve ark. iki popüler TRF formunun (4 ve 6 saat) vücut ağırlığı ve kardiyometabolik risk faktörleri üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Obeziteli yetişkinler 4 saatlik TRF'ye (sadece öğleden sonra 15.00 ile 19.00 saatleri arasında yemek yemek), 6 saatlik TRF'ye (yalnızca öğleden sonra 13.00 ile 19.00 saatleri arasında yemek yemek) veya bir kontrol grubuna (yemek zamanlama kısıtlaması olmayan) randomize edilmiştir. Gruplara kalori kısıtlama yapılmamıştır. Sekiz hafta sonra 4 ve 6 saatlik TRF, kontrol grubuna kıyasla vücut ağırlığında (~%3), insülin direncinde karşılaştırılabilir azalmalar sağlamıştır. Katılımcılar normotansif ve normokolesterolemik ancak insülin dirençli orta yaşlı obeziteli kadınlardan oluşmuştur. Çalışmanın sonunda 4 ve 6 saatlik TRF; KB'yi, LDL-K, HDL-K veya TG'yi etkilemez sonucuna varılmıştır. Başlangıçta lipid seviyeleri zaten normal aralıkta olduğundan, daha fazla azalma gözlemlenmemiştir yorumu yapılmıştır (252).Bizim çalışmamızda da IF grubunda vücut ağırlığında ~%3 kg azalma gözlendi, çalışmamızın başlangıcındaki lipid profillerine bakıldığında kontrol grubunun ve IF grubunun kan lipid seviyeleri normal aralıktaydı. TG başlangıç düzeyleri arasında gruplar arası anlamlı fark vardı ve kontrol grubu başlangıç TG düzeyi IF grubundan anlamlı yüksekti. Yine HDL-K ortalamaları iki grupta da 50 mg/dl'in üzerindeydi. LDL-K'ler her iki grupta da 130 mg/dl'in altında normal optimalin biraz üzerindeydi. Total-K her iki grupta da 200 mg/dl'in altındaydı. Gruplar lipid profilleriyle başlangıçta normal görünümdeydi. Çalışmanın sonunda anlamlı bir değişim gözlenmedi.

Sun ve ark.nın TRE+CR'nin kilo ve kardiyometabolik risk üzerine etkisini inceledikleri sistematik derleme ve meta-analizde çalışmamızla benzer şekilde lipid profillerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir; 579 katılımcıyı içeren 8 çalışma incelenmiştir. Kombine TRE + CR rejimini takip eden katılımcıların etkili bir şekilde vücut ağırlığını kaybettikleri, BÇ ve FM'lerinin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Ancak TRE+CR tek başına CR ile karşılaştırıldığında SKB, DKB, AKŞ, açlık insülini,

HOMA-IR ve lipid profil değerleri gibi diğer sonuçlarda anlamlı bir değişim sağlanmamıştır (206).

Huang ve ark. sadece 16:8 TRE randomize çalışmaların derleme ve metaanalizi yapılmıştır. Çalışmada TRE (16:8), obez ve aşırı kilolu yetişkinlerin vücut ağırlığı ve metabolizması için faydalı mıdır? sorusuna cevap aranmıştır. 464 hastayı içeren sekiz çalışma veri analizine dahil edilmiştir. Birleştirilmiş veriler TRE'nin vücut ağırlığını, FM'yi ve BÇ'yi azalttığını göstermiş. Ancak TRE ve kontrol grupları arasında FFM ve iç organ yağındaki değişiklikler açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. TRE, HOMA-IR'yi önemli ölçüde azaltmış ancak glukoz metabolizması ve lipit profillerinin diğer parametreleri üzerinde anlamlı bir etki yaratmamıştır. KB incelemesinde, birleştirilmiş veriler TRE (16:8) ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Metaanaliz sonucunda, TRE (16:8) grubunda BÇ'nin azaldığını ancak bel-kalça oranının ve visseral yağın önemli ölçüde değişmediği görülmüştür. Bu da BÇ'nin tek başına visseral yağ kaybıyla ilişkili olmadığını göstermiştir. İç organ yağının en iyi belirleyicisinin bel-kalça oranı olduğunu gösteren çalışmalara dikkat çekilmiştir. Ayrıca TRE (16:8), FM'yi azaltmış ancak lipit profillerini etkilememiştir. Bunun nedeni TRE (16:8)'de yağ kaybının visseral yağdan değil de subkutan yağdan kaybedilmesidir, çünkü visseral yağdaki azalma, lipit profillerindeki değişikliklerle ilişkilidir şeklinde yorumlanmıştır (253). Çalışmamızda IF grubunda anlamlı FM ve visseral yağ kaybına istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan TG seviyesinde düşüş, HDL-K'de yükseliş eşlik etmiştir.

Črešnovar ve ark.nın 2023 yılında kalori kısıtlamalı TRE'nin etkinliğini inceleyen metaanalizleri sonucunda; TRE+CR rejimi, kontrol CR ile karşılaştırıldığında serum biyokimyasal parametreleri üzerinde ek bir etkisi bulunmamıştır. Biyokimyasal parametrelerdeki iyileşmenin temel olarak CR'den kaynaklandığını, antropometrik parametrelerdeki iyileşmelerin ise TRE tarafından daha da artırıldığını belirtmişlerdir (244).

Stote ve ark.nın yemek sıklığının lipid profili gibi sağlık biyobelirteçleri üzerindeki etkilerini incelemek için günde 1 öğün ile 3 öğün tüketimini karşılaştırılmıştır; 1 öğün diyetin tüketilmesinden sonra hem proaterojenik hem de

antiaterojenik değişiklikler gözlenmiştir. Bu değişiklikler diyetten bağımsız bulunmuştur, çünkü diyetteki kolesterol ve yağ asitlerinin oranı sabit tutulmuştur (254).Çalışmamızda da bir öğün tüketimine benzer şekilde IF grubunda kısa bir yemek penceresinde tüm öğünlerin tüketilmesi ile çalışmamızın sonunda bu çalışmanın sonuçlarına benzer yönde değişimler gözlendi.

Yeni çalışmalarda sıklıkla bildirilen HDL –K artışı bizim çalışmamızda da IF grubunda gözlense de istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı. Muñoz-Hernández ve ark.nın "T2DM Yönetiminin Bir Parçası Olarak Aralıklı Oruç: Hayvan Modellerinden İnsan Klinik Çalışmalarına" başlıklı derlemesinde, IF çalışmalarında HDL-K düzeylerinde artışlar sıklıkla rapor edilmektedir ifadesi geçmektedir (255). Yine çok güncel bir metaanalizde antiaterojenik (HDL –K artışı ,TG düşüşü) değişiklikler gözlenmiştir. Dan Qive ark. tarafından 2024 yılında yayınlanan TRE'nin metabolik homeostaz üzerindeki etkilerinin sistematik derlemesi ve meta-analizinde; güncel 2016 ile 2023 yıllarında yayınlanan 1004 katılımcıyı içeren 22 randomize kontrollü çalışma incelenmiştir. Metaanalizde TRE grubunun sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kiloda, BKİ'de ve AKŞ'de önemli ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve HDL-K'de artış gözlenmiştir. Kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, TRE müdahalesi KB'yi ve TG'yi azaltmada faydalı olmuştur. Çalışma sonunda TRE'nin metabolik işlev bozuklukları için bir adjuvan tedavi olarak kullanılabiliceği belirtilmiştir. Yüksek riskli popülasyonlarda metabolik sendromun birincil önlenmesi için TRE klinik olarak yararlı olabilir sonucuna varılmıştır (256).

Jamshed ve ark.nın 11 aşırı kilolu yetişkin ile (08.00-14.00 saatleri arasında yemek yedikleri eTRF ve 08.00-20.00 saatleri arasında yemek yedikleri kontrol programı) 4 günlük randomize çapraz bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışma tıbbi gözetim altında beslenmenin yapıldığı ve 24 saatlik glukoz takibi yapılan özgün bir çalışmadır. Çalışma sonunda eTRF grubunda, LDL-K ve HDL-K artmıştır; bu durumun, uzun süreli açlık süresine ve eTRF kolunda yağ oksidasyonuna daha fazla bağımlı olunmasına atfedilebileceği düşünülmüştür. Jamshed ve ark. sabahları hem LDL-K hem de HDL-K deki hafif artışın patofizyolojik olmadığının doğrulanması için

bu noktada araştırmaların önemli olacağını belirtmiştir. eTRE, TG düzeylerini etkilememiştir (83).

Sutton ve ark.nın çalışmasında ise bizim bulgularımızdan farklı sonuçlar elde edilmiştir; eTRF, HDL-K veya LDL-K'yi etkilememiştir. eTRF, sabah açlık TG düzeylerini 57 mg/dl artırmıştır, bunun sabah açlık toplam kolesterol düzeylerinde 13 mg/dl nispi artışa dönüştüğü belirtilmiştir (155). Yazarlar bu artışın kan alımından önce uzun süreli akut oruçtan kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Akut açlığın lipolizi uyardığı ve bunun sonucunda trigliseritler ve yağ asitlerinde keskin artışlara neden olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada aralıklı açlık grubu kan alınmadan önce 18 saat boyunca oruç tutarken, diğer katılımcılar kan alınmadan önce daha kısa süreler (8-10 saat) boyunca oruç tutmuşlardır yani tahlil öncesi açlık süreleri eşitlenmemiştir (257).

Hutchison ve ark.nın çalışmasında T2DM riskli hastalarda TRF'ye yanıt olarak TG'lerde bir azalma gözlemlenmiş, ancak eTRF ve dTRF arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (246). Bu sonuç beslenme penceresini daha erkene kaydırmanın sonucu değiştirmiyeceğini göstermiştir.

Moon ve ark. tarafından 19 klinik çalışmanın meta-analizinin sonuçları, TRE'nin aşırı kilolu ve obez hastalar için etkili bir tedavi stratejisi olduğunu göstermiştir. TRE katılımcıları vücut ağırlığını kaybetmiş ve FM'de azalma göstermiştir. TRE, SKB ve glikoz konsantrasyonunu önemli ölçüde düşürmüştür. TRE, katılımcıların lipit profillerine de etki etmiştir; LDL-K ve HDL-K düzeyleri anlamlı farklılık göstermese de, TRE sonrasında TG düzeyleri anlamlı düzeyde azaltmıştır (74).

Kavanagh ve ark.nın primatlarda eTRE çalışması sonucunda; eTRF, hem yetişkin hem de geriatrik primatlarda glisemik kontrol veya vücut kompozisyonunda değişiklik olmaksızın daha büyük boyutlu HDL partiküllerini indüklemiş, HDL apolipoprotein A-1(ApoA-1) içeriğini artırmış, TG konsantrasyonlarını düşürmüş ve plazma CEC'ini (plazma kolesterol akış kapasitesi) artırmıştır. Çalışma, daha fazla TG içeriğinden kaynaklanabilecek daha büyük HDL partikül boyutuna doğru açık bir kaymaya işaret etmiştir ve TG'nin, CEC fonksiyonuna müdahale ettiği

hatırlatılmıştır. Dolaşımdaki toplam TG azaldığı ve CEC iyileştiği için, daha büyük boyutun HDL parçacıkları içinde bulunan TG'yi yansıtma olasılığı düşüktür şeklinde yorumlanmıştır. Menopoza giren kadınlarda, daha büyük HDL partiküllerinin kaybıyla birlikte KVH (kardiyovasküler hastalıklar) oranları önemli ölçüde artmaktadır. Bu menopozal kadınlarda, HDL CEC azalmaları, ApoA-1 düzeylerinin kaybıyla ilişkilidir ve bu proteinin, kardiyovasküler koruma sağlayan önemli bir HDL parçacığı özelliği olduğunu vurgulamaktadır. Bu çalışma da eTRF'nin ApoA-1 konsantrasyonlarını önemli ölçüde artırdığı ve yaşlanmayla birlikte bu artışta orta derecede bir körelme olduğu gösterilmiştir. Ölçülen protein bileşenlerinden yalnızca ApoA-1, eTRF ile değiştirilmiştir. ApoA-1, HDL partikül protein kütlesinin üçte ikisinden fazlasını oluşturur ve ters kolesterol taşınmasında kolesterolü membranlardan alan birincil proteindir. ApoA-1'in arttırılması önemli bir sonuçtur çünkü bu protein, kolesterol taşınmasını kolaylaştırmanın yanı sıra çoklu antioksidan fonksiyonlara da sahiptir. Çalışmada daha fazla ApoA-1 içeren daha büyük HDL parçacıklarıyla fonksiyonel HDL iyileşmelerine işaret etmektedir.Hatta eTRF, KVH bulunan veya KVH riski taşıyan geriatrik popülasyonlar için spesifik bir öneri olabilir diye belirtilmiştir (258).

Daha önceki çalışmalar, 12-36 saatlik IF'nin, TG'lerin yağ asitleri ve gliserole parçalanmasına ve yağ asitlerinin karaciğerde keton cisimlerine dönüşümüne yol açan metabolik bir değişimi başlattığını belirtmiştir. Açlıkta yağ asitleri ve keton cisimleri hücrelere ve dokulara enerji sağlar. Çalışmalar, karaciğerdeki molekül modülasyonunun, yağ asidi oksidasyonunu ve ApoA üretimini artırarak HDL seviyelerinin artmasına yol açan PPARa ve PGC-1a ekspresyonuna yol açtığını, oysa Apolipoprotein B'nin azaldığını ve bunun da hepatik trigliseritlerin ve LDL seviyelerinin azalmasına neden olduğunu ileri sürmüştür (259).

Martens ve ark.nın TRE çalışmasında Total-K ve LDL-K artışı gözlenmiştir. Mekanizmalar tam olarak anlaşılmamasına rağmen, açlık; karaciğer LDL reseptörünün ekspresyonunun azalmasıyla ve LDL'nin kandan temizlenmesini azaltabilen endojen kortikosteroid üretiminde ki artışla ilişkili bulunmuştur. Asıl patojeniteden sorumlu olan oksitlenmiş LDL olduğuna dikkat çekilmiştir. Bu çalışmada LDL-K artışı, kardiyovasküler fonksiyondaki değişikliklerle ilişkili

bulunmamış ve oksidatif stres ve aterojenik riskin dolaşımdaki bir belirteci olan oksitlenmiş LDL-K seviyelerinde herhangi bir artış yoktur şeklinde ifade edilmiştir. Bu sonuç, LDL-K'nin oksidasyonunu önlemekten sorumlu olan paraoksonaz enzimini kodlayan genin ekspresyonu, sıçanlarda gündüz kısıtlı beslenmenin ardından artmasıyla izah edilmiştir (260).

Araştırmamızın evreninin tek bir Aile Sağlığı Merkezi'ne bağlı bir birime kayıtlı kadınlardan oluşması ve 5 haftalık bir çalışma olması çalışmamızın bir sınırlılığı idi. Çalışma popülasyonu ve süresini artırmak amacı ile birçok aile sağlığı merkezi birimlerine kayıtlı kişilerin çalışmaya katılması hipotezlerimizin daha iyi araştırılması açısından faydalı olabilir. Bu çalışmada yaş ve menapoz durumuna göre homojen bir şekilde randomize edilen katılımcılar olmakla beraber çalışma ve eğitim durumu açısından gruplarda homojenite sağlanamamıştır. İş hayatında çalışan kadınların IF'ye uyum yeteneğinin az olması sebebi ile çalışmayı sürdürememesi yeterli homojenite sağlanmasının önüne geçmiştir. Ayrıca bu çalışmamızda tek bir beslenme penceresi sunmamız IF'ye uyumu güçleştirmiştir. Literatürdeki bazı çalışmalarda gözlemlediğimiz esnek beslenme penceresinin uygulandığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda katılımcıların kendileri için özel olarak hazırlanan kalori diyetlerine uyumları günlük olarak ciddi bir şekilde takip edilmesine rağmen bu çalışmada herhangi bir besin tüketim takip sistemi kullanılamadı. Diyetin makrobesin içeriğinin bir yazılım sistemiyle günlük takip edilmesi yahut doğrudan beslenme gözetimli çalışmalar hastaların diyetleri konusunda net bir şekilde bilgi sağlar. Çalışmamızda bir yazılım sisteminin kullanılması çalışmamız için kanıt seviyesi yüksek sonuçlar sağlayabilirdi.

Bu çalışma başlangıcında müdahaleden önce HOMA-IR açısından gruplar arasında homojenitenin sağlanamaması çalışmamızın en büyük sınırlılıklarından birisidir. Çalışmamızın başlangıcında kontrol grubunda gözlemlenen yüksek insülin direnci katılımcılarımızın müdahale sonrası glisemik parametrelerdeki değişimi net bir şekilde değerlendirilebilmesinin önündeki engeldir. Çalışmalarda randomizasyon esnasında insülin direnci açısından benzer gruplar oluşturulması özellikle glisemik sonuçlarda iyileşmeyi gözlemlemek isteyen diyet çalışmalarının etkinliğini ölçmede yardımcı olacaktır. Yine çalışma başlangıcında müdahaleden önce sistolik kan

basınçları açısından gruplar arasındaki heterojenite de çalışmamız için bir sınırlılıktı. Çalışmamızın ASM şartlarında yapılması, 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü gibi daha doğru değerlendirmeyi sağlayan yöntemlerin uygulanmasının önüne geçmiştir.

Çalışmamızın bu kısıtlılıklarının yanısıra prediyabetik hastalarda kalori kısıtlamalı 16:8 TRE rejimi ile günlük kalori kısıtlama rejimini karşılaştıran literatürdeki ilk çalışma olması da en güçlü yanıdır. Ayrıca çalışmanın bir diğer üstünlüğü de hastaların beslenmelerinin tıbbi gözetim altında takip edilmesidir. Çalışmamızda sadece antropometrik ölçümler değil aynı zamanda metabolik parametrelerdeki değişimlerin de prospektif olarak izlenmesi bir diğer üstünlüğü olarak kabul edilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu randomize kontrollü çalışma 18-55 yaş aralığındaki 36 prediyabetik kadın üzerinde gerçekleştirilmiştir. 5 hafta boyunca süren bu çalışma ile kalori kısıtlama eklenmiş 8 saatlik zaman kısıtlamalı beslenme rejiminin (IF grubu, n=18) ve günlük kalori kısıtlama (Kontrol grubu, n=18) rejiminin antropometrik ve metabolik parametreler üzerindeki etkisinin araştırması amaçlanmıştır. Çalışmamızda yan etkiyi azaltıp, uyumu artırmak için ilk hafta rampa şeklinde açlık saatinde kontrollü artış yapıldı; bu uygulama açlık rejiminin yan etkisini minimalize etti ve çalışma boyunca yan etki ve komplikasyon gözlenmedi. Çalışmamız aralıklı açlık uygulamasının prediyabetik hastalarda tolere edilebilir, güvenilir bir metot olduğunu gösterdi.

Çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

- Müdahale sonrası kilo ortancası hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü.
- Müdahale sonrası hesaplanan BKİ hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı.
- Müdahale sonrası bel çevresi ortalaması hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü.
- Müdahale sonrası kalça çevresi ortancası hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü.
- Müdahale sonrası bel kalça oranı ortalaması kontrol grubunda müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü.
- Müdahale sonrası bel boy oranı ortalaması hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü.
- Her iki grubun müdahale ile antropometrik ölçüm değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
- Müdahale sonrası yağ yüzdesi ortalaması hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre anlamlı düşüktü.

- Müdahale sonrası yağ kütlesi ortalaması hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre anlamlı düşüktü.
- IF grubunun müdahale sonrası vücut yağ harici kütle ortalaması müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü.
- Müdahale sonrası toplam vücut suyu ortalaması hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre anlamlı düşüktü.
- IF grubunun müdahale sonrası visseral yağ seviyesi ortalaması müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü.
- Her iki grubun müdahale ile vücut kompozisyon parametreleri değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
- Müdahale sonrası sistolik tansiyon ortancası kontrol grubunda müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü.
- Müdahale sonrası diyastolik tansiyon ortancası hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Kontrol grubunda müdahale sonrası açlık kan şekeri müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha düşüktü.
- Kontrol grubunda müdahale sonrası açlık insülinleri müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü.
- Kontrol grubunda müdahale sonrası HOMA-IR düzeyleri müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha düşüktü.
- Müdahale sonrası HbA1c yüzdeleri hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre anlamlı düşüktü.
- Her iki grubun müdahale ile glisemik parametre değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
- Müdahale sonrası trigliserid ortancasında hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

- Müdahale sonrası total kolesterol ortalamasında hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Müdahale sonrası HDL kolesterol ortalamasında hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Müdahale sonrası LDL kolesterol ortalamasında hem IF grubunda hem de kontrol grubunda müdahale öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Her iki grubun müdahale ile kan lipid parametreleri değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Çalışma TDM, Grubu E. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 6. Ankara. 2022:11-79.
2. Tanrıverdi MH, Çelepkolu T, Aslanhan H. Diyabet ve birinci basamak sağlık hizmetleri. Journal of Clinical & Experimental Investigations. 2013;4(4).
3. Gökçek MB, Benli NÇ. Aile Hekimleri ve Aile Sağlığı Çalışanlarının Hastalık Yönetim Platformu Kullanımının Değerlendirilmesi Evaluation of the Use of the Disease Management Platform by Family Physicians and Family Health Workers.
4. Obezite BBSKİ. Diyabet Klinik Rehberi Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 1070. Ankara; 2017.
5. Dannawi M, Riachi ME, Haddad AF, El Massry M, Haddad M, Moukarzel P, et al. Influence of intermittent fasting on prediabetes-induced neuropathy: Insights on a novel mechanistic pathway. Metabolism Open. 2022;14:100175.
6. Taşci B, İpekci N, Canan A. Diyabetes mellitusta tibbi beslenme yaklaşimlari. Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi. 2022;7(1):19-28.
7. İdiz C. Diyabetli Bireylere Hangi Beslenme Modeli Önerilmeli? Beslenme ve Diyet Dergisi. 2019;47:44-51.
8. Kalayci Z, Altun HK. Aralikli açlik diyetlerinin glukoz homeostazi ve lipit metabolizmasi üzerine etkileri. Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi. 2021;3(1):52-63.
9. Yıldırım A, Erge S. Yeni Bir Yaklaşım Olan Aralıklı Açlık Yöntemleri ve Sağlık Üzerine Etkileri. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2020;48(3):102-10.
10. Liu H, Javaheri A, Godar RJ, Murphy J, Ma X, Rohatgi N, et al. Intermittent fasting preserves beta-cell mass in obesity-induced diabetes via the autophagy-lysosome pathway. Autophagy. 2017;13(11):1952-68.
11. Patel S, Yan Z, Remedi MS. Intermittent fasting protects β-cell identity and function in a type-2 diabetes model. Metabolism. 2024;153:155813.
12. Jin J. Screening for prediabetes and type 2 diabetes. JAMA. 2021;326(8):778-
.

13. Diyabet ve Genetik. Turkiye Klinikleri 2016:57-63.
14. Alvarez S, Coffey R, Algotar AM. Prediabetes. 2017.
15. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2010;33(Supplement_1):S62-S9.
16. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for developing diabetes. Lancet. 2012;379(9833):2279.
17. Duan D, Kengne AP, Echouffo-Tcheugui JB. Screening for diabetes and prediabetes. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2021;50(3):369-85.
18. Siu AL, Force* UPST. Screening for abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine. 2015;163(11):861-8.
19. Cosic V, Jakab J, Pravecek MK, Miskic B. The Importance of Prediabetes Screening in the Prevention of Cardiovascular Disease. Medical Archives. 2023;77(2):97.
20. Bennasar-Veny M, Fresneda S, López-González A, Busquets-Cortés C, Aguiló A, Yañez AM. Lifestyle and progression to type 2 diabetes in a cohort of workers with prediabetes. Nutrients. 2020;12(5):1538.
21. Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi Türkiye diyabet vakfi, prediyabet çalişma grubu. [Erişim Tarihi: 3 Nisan 2024]. Web Sayfası: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Prediyabet_2020.pdf
22. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, Ozkan B, Echouffo-Tcheugui JB, Boyko EJ, et al. Global prevalence of prediabetes. Diabetes Care. 2023;46(7):1388-94.
23. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes-present and future perspectives. Clinical diabetes and endocrinology. 2019;5(1):5.
24. Karve A, Hayward RA. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic US adults. Diabetes care. 2010;33(11):2355-9.
25. Yip WC, Sequeira IR, Plank LD, Poppitt SD. Prevalence of pre-diabetes across ethnicities: a review of impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) for classification of dysglycaemia. Nutrients. 2017;9(11):1273.

26. Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease. Current Medical Research and Opinion. 2019.
27. Grubu T-IÇ. TURDEP-II sonuçlarının özeti. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişim tarihi. 2010;25:2011.
28. Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. Endocrine. 2013;43:504-13.
29. Gonzalez CD, Lee M-S, Marchetti P, Pietropaolo M, Towns R, Vaccaro MI, et al. The emerging role of autophagy in the pathophysiology of diabetes mellitus. Autophagy. 2011;7(1):2-11.
30. Kalin MF, Goncalves M, John-Kalarickal J, Fonseca V. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Principles of Diabetes Mellitus Cham: Springer International Publishing. 2017:1-11.
31. Altuntas Y, Öztürk FY. Prediyabetin Önemi ve Tedavi Yaklasimi. Şişli Etfal Hastanesi Tip Bülteni. 2015;49(4):238.
32. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009;58(4):773-95.
33. Topuz İ, Gözüm S. Toplumda prediyabet riski ve tanılama yöntemleri: Güncel ölçüm araçlarına ilişkin derleme. Kafkas Journal of Medical Sciences. 2020;11(EK-1):214-24.
34. Yalçın M, Yetkin İ. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarinin tani, tedavi ve izlem kilavuzu-2022. 2022.
35. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. World journal of diabetes. 2015;6(2):296.
36. Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: why should we care? Methodist DeBakey cardiovascular journal. 2018;14(4):289.
37. Association AD. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care. 2020;43(Supplement_1):S32-S6.
38. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes care. 2006;29(9):2102-7.

39. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. New England Journal of Medicine. 2001;344(18):1343-50.
40. Pan X-R, Li G-w, Hu Y-H, Wang J-X, Yang W-Y, An Z-X, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes care. 1997;20(4):537-44.
41. Tataranni PA, Bogardus C. Changing habits to delay diabetes. Mass Medical Soc; 2001. p. 1390-2.
42. Yeh H-C, Duncan BB, Schmidt MI, Wang N-Y, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. Annals of internal medicine. 2010;152(1):10-7.
43. 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Supplement_1):S43-S51.
44. Atmaca A, Bakiner O, Çorakci A, Evren B, Gökçel A, Yavuz D, et al. Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2020. 2020.
45. Vajje J, Khan S, Kaur A, Kataria H, Sarpoolaki S, Goudel A, et al. Comparison of the Efficacy of Metformin and Lifestyle Modification for the Primary Prevention of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Cureus. 2023;15(10).
46. Coşkunsu S. Hedonik Açlık. Artuklu International Journal of Health Sciences. 2021;1(1):7-11.
47. Maughan R, Fallah J, Coyle E. The effects of fasting on metabolism and performance. British journal of sports medicine. 2010.
48. Sanvictores T, Casale J, Huecker MR. Physiology, fasting. 2018.
49. Grajower MM, Horne BD. Clinical management of intermittent fasting in patients with diabetes mellitus. Nutrients. 2019;11(4):873.
50. Ojo TK, Joshua OO, Ogedegbe OJ, Oluwole O, Ademidun A, Jesuyajolu D. Role of Intermittent Fasting in the Management of Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. Cureus. 2022;14(9).

51. Trepanowski JF, Bloomer RJ. The impact of religious fasting on human health. Nutrition journal. 2010;9:1-9.
52. Finnell JS, Saul BC, Goldhamer AC, Myers TR. Is fasting safe? A chart review of adverse events during medically supervised, water-only fasting. BMC complementary and alternative medicine. 2018;18(1):1-9.
53. Köktürk SN, Yardimci H. Aralıklı Oruç ve Bazı Hastalıklar Üzerine Etkileri. Turkiye Klinikleri Journal of Health Sciences. 2021;6(4).
54. Michalsen A. Prolonged fasting as a method of mood enhancement in chronic pain syndromes: a review of clinical evidence and mechanisms. Current pain and headache reports. 2010;14:80-7.
55. Clayton D, Mode W, Slater T. Optimising intermittent fasting: evaluating the behavioural and metabolic effects of extended morning and evening fasting. Nutrition Bulletin. 2020;45(4):444-55.
56. Lee M, Hill C, Bitto A, Kaeberlein M. Antiaging diets: separating fact from fiction. Science 374: eabe7365. 2021.
57. Trepanowski JF, Canale RE, Marshall KE, Kabir MM, Bloomer RJ. Impact of caloric and dietary restriction regimens on markers of health and longevity in humans and animals: a summary of available findings. Nutrition journal. 2011;10:1-13.
58. Süzen B. Akut ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tıbbi Beslenme Tedavisi. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2018;46:36-47.
59. Chavanne A, Jacobi D, editors. Precision Medicine in Endocrinology: Unraveling Metabolic Health through Time-Restricted Eating. Annales d'Endocrinologie; 2023: Elsevier.
60. Wang Y, Wu R. The effect of fasting on human metabolism and psychological health. Disease markers. 2022;2022.
61. Bhoumik S, Rizvi SI. Anti-aging effects of intermittent fasting: a potential alternative to calorie restriction? Biologia. 2021;76(8):2329-36.
62. Attinà A, Leggeri C, Paroni R, Pivari F, Dei Cas M, Mingione A, et al. Fasting: How to guide. Nutrients. 2021;13(5):1570.

63. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. Nature Reviews Endocrinology. 2022;18(5):309-21.
64. Aragon AA, Schoenfeld BJ. Does Timing Matter? A Narrative Review of Intermittent Fasting Variants and Their Effects on Bodyweight and Body Composition. Nutrients. 2022;14(23):5022.
65. Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. Nutrition reviews. 2015;73(10):661-74.
66. Zang B-Y, He L-X, Xue L. Intermittent fasting: potential bridge of obesity and diabetes to health? Nutrients. 2022;14(5):981.
67. Soliman GA. Intermittent fasting and time-restricted eating role in dietary interventions and precision nutrition. Frontiers in Public Health. 2022;10:1017254.
68. Köse S, Şanlier N. Hedonik açlık ve obezite. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi. 2015;10(1).
69. Manoogian EN, Laferrère B. Time-restricted eating: What we know and where the field is going. Obesity (Silver Spring, Md). 2023;31(Suppl 1):7.
70. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. Nutrients. 2019;11(10):2442.
71. Schuppelius B, Peters B, Ottawa A, Pivovarova-Ramich O. Time restricted eating: a dietary strategy to prevent and treat metabolic disturbances. Frontiers in endocrinology. 2021;12:683140.
72. Rovira-Llopis S, Luna-Marco C, Perea-Galera L, Bañuls C, Morillas C, Victor VM. Circadian alignment of food intake and glycaemic control by time-restricted eating: A systematic review and meta-analysis. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2023:1-13.
73. Ezpeleta M, Cienfuegos S, Lin S, Pavlou V, Gabel K, Tussing-Humphreys L, et al. Time-restricted eating: Watching the clock to treat obesity. Cell Metabolism. 2024.

74. Moon S, Kang J, Kim SH, Chung HS, Kim YJ, Yu JM, et al. Beneficial effects of time-restricted eating on metabolic diseases: a systemic review and meta-analysis. Nutrients. 2020;12(5):1267.
75. Mishra S, Persons PA, Lorenzo AM, Chaliki SS, Bersoux S. Time-Restricted Eating and Its Metabolic Benefits. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(22):7007.
76. Ahluwalia MK. Chrononutrition—When we eat is of the essence in tackling obesity. Nutrients. 2022;14(23):5080.
77. Dote-Montero M, Sanchez-Delgado G, Ravussin E. Effects of intermittent fasting on cardiometabolic health: an energy metabolism perspective. Nutrients. 2022;14(3):489.
78. Clayton D, Varley I, Papageorgiou M. Intermittent fasting and bone health: a bone of contention? British Journal of Nutrition. 2023:1-34.
79. Xie Z, Sun Y, Ye Y, Hu D, Zhang H, He Z, et al. Randomized controlled trial for time-restricted eating in healthy volunteers without obesity. Nature communications. 2022;13(1):1003.
80. Jamshed H, Steger FL, Bryan DR, Richman JS, Warriner AH, Hanick CJ, et al. Effectiveness of early time-restricted eating for weight loss, fat loss, and cardiometabolic health in adults with obesity: a randomized clinical trial. JAMA internal medicine. 2022;182(9):953-62.
81. Regmi P, Heilbronn LK. Time-restricted eating: benefits, mechanisms, and challenges in translation. Iscience. 2020;23(6).
82. Peeke PM, Greenway FL, Billes SK, Zhang D, Fujioka K. Effect of time restricted eating on body weight and fasting glucose in participants with obesity: results of a randomized, controlled, virtual clinical trial. Nutrition & diabetes. 2021;11(1):6.
83. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. Nutrients. 2019;11(6):1234.

84. Gabel K, Varady KA. Current research: effect of time restricted eating on weight and cardiometabolic health. The Journal of Physiology. 2022;600(6):1313-26.
85. Pellegrini M, Cioffi I, Evangelista A, Ponzo V, Goitre I, Ciccone G, et al. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. Reviews in endocrine and metabolic disorders. 2020;21:17-33.
86. Tsitsou S, Zacharodimos N, Poulia K-A, Karatzi K, Dimitriadis G, Papakonstantinou E. Effects of time-restricted feeding and ramadan fasting on body weight, body composition, glucose responses, and insulin resistance: a systematic review of randomized controlled trials. Nutrients. 2022;14(22):4778.
87. Akhtar A, Ghouri N, Chahal C, Patel R, Ricci F, Sattar N. Ramadan fasting: Recommendations for patients with cardiovascular disease. Vol. 0. Heart BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society. 2021:1-8.
88. Ismail S, Manaf RA, Mahmud A. Comparison of time-restricted feeding and Islamic fasting: a scoping review. Eastern Mediterranean Health Journal. 2019;25(4):239-45.
89. Tibi S, Ahmed S, Nizam Y, Aldoghmi M, Moosa A, Bourenane K, et al. Implications of Ramadan Fasting in the Setting of Gastrointestinal Disorders. Cureus. 2023;15(3).
90. Akhtar AM, Ghouri N, Chahal CAA, Patel R, Ricci F, Sattar N, et al. Ramadan fasting: recommendations for patients with cardiovascular disease. Heart. 2022;108(4):258-65.
91. Elmajnoun HK, Faris ME, Abdelrahim DN, Haris PI, Abu-Median A-B. Effects of Ramadan Fasting on Glycaemic Control Among Patients with Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. Diabetes Therapy. 2023;14(3):479-96.
92. Tahapary DL, Astrella C, Kristanti M, Harbuwono DS, Soewondo P. The impact of Ramadan fasting on metabolic profile among type 2 diabetes mellitus patients: a meta-analysis. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020;14(5):1559-70.

93. Koç F. Ramazan orucunun prediyabet hastalarının metabolik parametreleri ve mikrobiyota değişimleri üzerine etkisi: İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
94. Nematy M, Alinezhad-Namaghi M, Rashed MM, Mozhdehifard M, Sajjadi SS, Akhlaghi S, et al. Effects of Ramadan fasting on cardiovascular risk factors: a prospective observational study. Nutrition journal. 2012;11:1-7.
95. Karatoprak C, Yolbas S, Cakirca M, Cinar A, Zorlu M, Kiskac M, et al. The effects of long term fasting in Ramadan on glucose regulation in type 2 diabetes mellitus. European review for medical and pharmacological sciences. 2013;17(18):2512-6.
96. Bener A, Yousafzai MT. Effect of Ramadan fasting on diabetes mellitus: a population-based study in Qatar. The Journal Of The Egyptian Public Health Association. 2014;89(2):47-52.
97. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. JAMA internal medicine. 2017;177(7):930-8.
98. Schübel R, Nattenmüller J, Sookthai D, Nonnenmacher T, Graf ME, Riedl L, et al. Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: a randomized controlled trial. The American journal of clinical nutrition. 2018;108(5):933-45.
99. Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. The American journal of clinical nutrition. 2007;86(1):7-13.
100. Sundfør TM, Svendsen M, Tonstad S. Intermittent calorie restriction—a more effective approach to weight loss? : Oxford University Press; 2018. p. 909-10.
101. Harris L, McGarty A, Hutchison L, Ells L, Hankey C. Short-term intermittent energy restriction interventions for weight management: a systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews. 2018;19(1):1-13.
102. Headland M, Clifton PM, Carter S, Keogh JB. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of intermittent energy restriction trials lasting a minimum of 6 months. Nutrients. 2016;8(6):354.

103. Ezpeleta M, Gabel K, Cienfuegos S, Kalam F, Lin S, Pavlou V, et al. Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. Cell Metabolism. 2023;35(1):56-70. e3.
104. Welton S, Minty R, O'Driscoll T, Willms H, Poirier D, Madden S, et al. Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. Canadian Family Physician. 2020;66(2):117-25.
105. Cui Y, Cai T, Zhou Z, Mu Y, Lu Y, Gao Z, et al. Health effects of alternate-day fasting in adults: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in nutrition. 2020:256.
106. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, Aon MA, Royer P, Pein L, et al. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. Cell metabolism. 2020;31(4):878-81.
107. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. Obesity. 2016;24(9):1874-83.
108. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun D-H, 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 Radical Biology and Medicine. 2007;42(5):665-74.
109. Cho A-R, Moon J-Y, Kim S, An K-Y, Oh M, Jeon JY, et al. Effects of alternate day fasting and exercise on cholesterol metabolism in overweight or obese adults: A pilot randomized controlled trial. Metabolism. 2019;93:52-60.
110. Klempel M, Kroeger C, Norkeviciute E, Goslawski M, Phillips S, Varady K. Benefit of a low-fat over high-fat diet on vascular health during alternate day fasting. Nutrition & diabetes. 2013;3(5):e71-e.
111. 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. International journal of obesity. 2011;35(5):714-27.
112. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. 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. 2018;1(3):e180756-e.

113. Cook F, Langdon-Daly J, Serpell L. Compliance of participants undergoing a '5-2'intermittent fasting diet and impact on body weight. Clinical Nutrition ESPEN. 2022;52:257-61.

114. Donnelly LS, Shaw RL, Pegington M, Armitage CJ, Evans DG, Howell A, et al. 'For me it's about not feeling like I'm on a diet': a thematic analysis of women's experiences of an intermittent energy restricted diet to reduce breast cancer risk. Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2018;31(6):773-80.

115. Ali T, Lessan N. Chrononutrition in the context of Ramadan: Potential implications. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2023:e3728.

116. Bebasari E, Sofian A, Pratama BF. The Effect of Fasting Sunnah Mondays and Thursdays on Body Composition, Blood Pressure, and Blood Glucose Levels. Buletin Farmatera. 2021;6(2):64-71.

117. Hutchison AT, Liu B, Wood RE, Vincent AD, Thompson CH, O'Callaghan NJ, et al. Effects of intermittent versus continuous energy intakes on insulin sensitivity and metabolic risk in women with overweight. Obesity. 2019;27(1):50-8.

118. 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.

119. Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky A, Bhutani S, Varady KA. Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults. Obesity. 2014;22(12):2524-31.

120. Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Investigation into the acute effects of total and partial energy restriction on postprandial metabolism among overweight/obese participants. British Journal of Nutrition. 2016;115(6):951-9.

121. Ingersen A, Helset HR, Calov M, Chabanova E, Harreskov EG, Jensen C, et al. Metabolic effects of alternate-day fasting in males with obesity with or without type 2 diabetes. Frontiers in Physiology. 2022;13:2540.

122. Lin S, Oliveira ML, Gabel K, Kalam F, Cienfuegos S, Ezpeleta M, et al. Does the weight loss efficacy of alternate day fasting differ according to sex and menopausal status? Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2021;31(2):641-9.
123. McStay M, Gabel K, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Lin S, Varady KA. Intermittent fasting and sleep: A review of human trials. Nutrients. 2021;13(10):3489.
124. Collier R. Intermittent fasting: the science of going without. Can Med Assoc; 2013.
125. Petersen MC, Gallop MR, Ramos SF, Zarrinpar A, Broussard JL, Chondronikola M, et al. Complex physiology and clinical implications of time-restricted eating. Physiological reviews. 2022.
126. De Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. New England Journal of Medicine. 2019;381(26):2541-51.
127. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. Nature Reviews Neuroscience. 2018;19(2):81-94.
128. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous III AG, et al. Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. Obesity. 2018;26(2):254-68.
129. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. Cell metabolism. 2014;19(2):181-92.
130. Varady K. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss? Obesity reviews. 2011;12(7):e593-e601.
131. Dokpuang D, Yang JZ, Nemati R, He K, Plank LD, Murphy R, et al. Magnetic resonance study of visceral, subcutaneous, liver and pancreas fat changes after 12 weeks intermittent fasting in obese participants with prediabetes. Diabetes Research and Clinical Practice. 2023:110775.
132. Mao T, Wei Q, Zhao F, Zhang C. Short-term fasting reshapes fat tissue. Endocrine journal. 2021;68(4):387-98.

133. Harney DJ, Cielesh M, Chu R, Cooke KC, James DE, Stöckli J, et al. Proteomics analysis of adipose depots after intermittent fasting reveals visceral fat preservation mechanisms. Cell reports. 2021;34(9).
134. Maliszewska K, Kretowski A. Brown adipose tissue and its role in insulin and glucose homeostasis. International journal of molecular sciences. 2021;22(4):1530.
135. Kim K-H, Kim YH, Son JE, Lee JH, Kim S, Choe MS, et al. Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage. Cell research. 2017;27(11):1309-26.
136. 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 metabolism. 2017;26(4):672-85. e4.
137. Fabbiano S, Suárez-Zamorano N, Rigo D, Veyrat-Durebex C, Dokic AS, Colin DJ, et al. Caloric restriction leads to browning of white adipose tissue through type 2 immune signaling. Cell metabolism. 2016;24(3):434-46.
138. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, Aon MA, Royer P, Pein L, et al. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. Cell metabolism. 2019;30(3):462-76. e6.
139. Liu B, Page AJ, Hutchison AT, Wittert GA, Heilbronn LK. Intermittent fasting increases energy expenditure and promotes adipose tissue browning in mice. Nutrition. 2019;66:38-43.
140. Reddy S, Reddy V, Sharma S. Physiology, circadian rhythm. 2018.
141. Sözlü S, Şanlier N. Sirkadiyen ritim, sağlık ve beslenme ilişkisi. Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017;2(2).
142. Yurdakök B, Baydan E. Sirkadiyan Ritim ve Sitokrom p450 Enzimleri. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi. 2011;6(2):157-62.
143. Callaway E, Ledford H. Medicine Nobel awarded for work on circadian clocks. Nature. 2017;550(7674).
144. Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. Annual review of physiology. 2010;72:551-77.

145. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian rhythm dysregulation and restoration: the role of melatonin. Nutrients. 2021;13(10):3480.
146. Perez-Diaz-del-Campo N, Castelnuovo G, Caviglia GP, Armandi A, Rosso C, Bugianesi E. Role of Circadian Clock on the Pathogenesis and Lifestyle Management in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Nutrients. 2022;14(23):5053.
147. Montaruli A, Galasso L, Caumo A, Cè E, Pesenti C, Roveda E, et al. The circadian typology: the role of physical activity and melatonin. Sport Sciences for Health. 2017;13:469-76.
148. Vetrani C, Barrea L, Verde L, Sarno G, Docimo A, de Alteriis G, et al. Evening chronotype is associated with severe NAFLD in obesity. International Journal of Obesity. 2022;46(9):1638-43.
149. Wright KP, McHill AW, Birks BR, Griffin BR, Rusterholz T, Chinoy ED. Entrainment of the human circadian clock to the natural light-dark cycle. Current Biology. 2013;23(16):1554-8.
150. Skeldon AC, Phillips AJ, Dijk D-J. The effects of self-selected light-dark cycles and social constraints on human sleep and circadian timing: a modeling approach. Scientific reports. 2017;7(1):45158.
151. Patterson RE, Sears DD. Metabolic effects of intermittent fasting. Annual review of nutrition. 2017;37:371-93.
152. Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS, Mehta A, Arneson LC, Dollar AL, et al. Intermittent fasting: a heart healthy dietary pattern? The American journal of medicine. 2020;133(8):901-7.
153. Patterson RE, Laughlin GA, Sears DD, LaCroix AZ, Marinac C, Gallo LC, et al. Intermittent fasting and human metabolic health. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2015;115(8):1203.
154. Dawson MA, Cheung SN, La Frano MR, Nagpal R, Berryman CE. Early time-restricted eating improves markers of cardiometabolic health but has no impact on intestinal nutrient absorption in healthy adults. Cell Reports Medicine. 2024;5(1).
155. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and

oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. Cell metabolism. 2018;27(6):1212-21. e3.

156. Baron KG, Reid KJ, Kern AS, Zee PC. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. Obesity. 2011;19(7):1374-81.

157. Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. Cell metabolism. 2014;20(6):991-1005.

158. 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.

159. Arslan DÖ, Korkmaz G, Gözüaçik D. Otofaji: Bir hücresel stres yanıtı ve ölüm mekanizması. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2011(4):184-94.

160. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. The Journal of pathology. 2010;221(1):3-12.

161. Antunes F, Erustes AG, Costa AJ, Nascimento AC, Bincoletto C, Ureshino RP, et al. Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy? Clinics. 2018;73:e814s.

162. Shabkhizan R, Haiaty S, Moslehian MS, Bazmani A, Sadeghsoltani F, Bagheri HS, et al. The beneficial and adverse effects of autophagic response to caloric restriction and fasting. Advances in Nutrition. 2023.

163. Erlangga Z, Ghashang SK, Hamdan I, Melk A, Gutenbrunner C, Nugraha B. The effect of prolonged intermittent fasting on autophagy, inflammasome and senescence genes expressions: An exploratory study in healthy young males. Human Nutrition & Metabolism. 2023;32:200189.

164. Rubinsztein DC, Mariño G, Kroemer G. Autophagy and aging. Cell. 2011;146(5):682-95.

165. Bagherniya M, Butler AE, Barreto GE, Sahebkar A. The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. Ageing research reviews. 2018;47:183-97.

166. Poloz Y, Stambolic V. Obesity and cancer, a case for insulin signaling. Cell death & disease. 2015;6(12):e2037-e.

167. Rezabakhsh A, Cheraghi O, Nourazarian A, Hassanpour M, Kazemi M, Ghaderi S, et al. Type 2 diabetes inhibited human mesenchymal stem cells angiogenic response by over-activity of the autophagic pathway. Journal of cellular biochemistry. 2017;118(6):1518-30.
168. Nakai N, Kitai S, Iida N, Inoue S, Higashida K. Autophagy under glucose starvation enhances protein translation initiation in response to re-addition of glucose in C2C12 myotubes. FEBS Open bio. 2020;10(10):2149-56.
169. Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You are what you eat—the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders—a review. Nutrients. 2020;12(4):1096.
170. Cuna A, Morowitz MJ, Ahmed I, Umar S, Sampath V. Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 2021;320(4):G411-G9.
171. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: A narrative review. Internal and emergency medicine. 2023:1-19.
172. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Biochemical journal. 2017;474(11):1823-36.
173. Zeb F, Osaili T, Obaid RS, Naja F, Radwan H, Cheikh Ismail L, et al. Gut microbiota and time-restricted feeding/eating: A targeted biomarker and approach in precision nutrition. Nutrients. 2023;15(2):259.
174. Zhang X, Zou Q, Zhao B, Zhang J, Zhao W, Li Y, et al. Effects of alternate-day fasting, time-restricted fasting and intermittent energy restriction DSS-induced on colitis and behavioral disorders. Redox biology. 2020;32:101535.
175. Lau WL, Tran T, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND, editors. Diabetes and the gut microbiome. Seminars in nephrology; 2021: Elsevier.
176. Liu Z, Dai X, Zhang H, Shi R, Hui Y, Jin X, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment. Nature communications. 2020;11(1):855.
177. Shi H, Zhang B, Abo-Hamzy T, Nelson JW, Ambati CSR, Petrosino JF, et al. Restructuring the gut microbiota by intermittent fasting lowers blood pressure. Circulation research. 2021;128(9):1240-54.

178. Shalabi H, Hassan IV AS, Al-Zahrani FA, Alarbeidi AH, Mesawa M, Rizk H, et al. Intermittent Fasting: Benefits, Side Effects, Quality of Life, and Knowledge of the Saudi Population. Cureus. 2023;15(2).
179. Olateju IV, Opaleye-Enakhimion T, Udeogu JE, Asuquo J, Olaleye KT, Osa E, et al. A systematic review on the effectiveness of diet and exercise in the management of obesity. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2023:102759.
180. Silverii GA, Cresci B, Benvenuti F, Santagiuliana F, Rotella F, Mannucci E. Effectiveness of intermittent fasting for weight loss in individuals with obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2023;33(8):1481-9.
181. Mulas A, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Lin S, Pavlou V, Varady KA. Effect of intermittent fasting on circulating inflammatory markers in obesity: A review of human trials. Frontiers in Nutrition. 2023;10:1146924.
182. Nowosad K, Sujka M. Effect of various types of intermittent fasting (IF) on weight loss and improvement of diabetic parameters in human. Current nutrition reports. 2021;10:146-54.
183. Cienfuegos S, McStay M, Gabel K, Varady KA. Time restricted eating for the prevention of type 2 diabetes. The Journal of Physiology. 2022;600(5):1253-64.
184. Parr EB, Devlin BL, Lim KH, Moresi LN, Geils C, Brennan L, et al. Time-restricted eating as a nutrition strategy for individuals with type 2 diabetes: a feasibility study. Nutrients. 2020;12(11):3228.
185. Khalfallah M, Elnagar B, Soliman SS, Eissa A, Allaithy A. Papel do Jejum Intermitente e da Dieta Restrita em Carboidratos na Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Pacientes Pré-Diabéticos. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2023;120:e20220606.
186. Kahleova H, Belinova L, Malinska H, Oliyarnyk O, Trnovska J, Skop V, et al. 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. 2014;57:1552-60.

187. Che T, Yan C, Tian D, Zhang X, Liu X, Wu Z. Time-restricted feeding improves blood glucose and insulin sensitivity in overweight patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Nutrition & metabolism. 2021;18:1-10.
188. Arnason TG, Bowen MW, Mansell KD. Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. World journal of diabetes. 2017;8(4):154.
189. Andriessen C, Fealy CE, Veelen A, Van Beek SM, Roumans KH, Connell NJ, et al. Three weeks of time-restricted eating improves glucose homeostasis in adults with type 2 diabetes but does not improve insulin sensitivity: a randomised crossover trial. Diabetologia. 2022;65(10):1710-20.
190. Hua C, Xi C, Yuelan Q, Cheng HY, Ng MT. Intermittent fasting in weight loss and cardiometabolic risk reduction: a randomized controlled trial. Journal of Nursing Research. 2022;30(1):e185.
191. Lin X, Guan Y, Wu G, Huang J, Wang S. Time-restricted eating for patients with diabetes and prediabetes: A systematic review. Frontiers in Nutrition. 2022;9:1025919.
192. Sharma SK, Mudgal SK, Kalra S, Gaur R, Thakur K, Agarwal R. Effect of Intermittent Fasting on Glycaemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. touchREVIEWS in Endocrinology. 2023;19(1):25.
193. Pavlou V, Cienfuegos S, Lin S, Ezpeleta M, Ready K, Corapi S, et al. Effect of time-restricted eating on weight loss in adults with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA network open. 2023;6(10):e2339337-e.
194. Verd S, Ramakers J, Sorribes C, Díez R. Impact of time-restricted feeding and circadian rhythm fasting on blood pressure. Journal of Hypertension. 2022;40(11):2319-20.
195. Hammoud S, Kurdi M, van den Bemt BJ. Impact of fasting on cardiovascular outcomes in patients with hypertension. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2021;78(4):481-95.
196. Isayeva A, Matiashova L. Effect of one-day intermittent fasting on 24-hour blood pressure profile in hypertensive and normotensive patients with

overweight and obesity. European Journal of Preventive Cardiology. 2022;29(Supplement_1):zwac056. 116.

197. Yücel AHY, Adem A, Korkut B, Kalem P, Habibe İ, Adahan D. The effect of intermittent fasting on nighttime blood pressure levels. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2022;39(3):793-7.

198. Wang W, Wei R, Pan Q, Guo L. Beneficial effect of time-restricted eating on blood pressure: a systematic meta-analysis and meta-regression analysis. Nutrition & Metabolism. 2022;19(1):77.

199. Uluğ E, Rakıcıoğlu N. Diyetle Mikro Besin Ögesi Alımlarının Değerlendirilmesi. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2019;47(3):85-93.

200. Noğay AEK, Mehmet Ö. Birinci basamak için fiziksel aktivite anketinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. Konuralp Medical Journal. 2019;11(1):1-8.

201. Chair SY, Cai H, Cao X, Qin Y, Cheng HY, Ng MT. Intermittent fasting in weight loss and cardiometabolic risk reduction: a randomized controlled trial. Journal of Nursing Research. 2022;30(1):e185.

202. Chow LS, Manoogian EN, Alvear A, Fleischer JG, Thor H, Dietsche K, et al. Time-restricted eating effects on body composition and metabolic measures in humans who are overweight: a feasibility study. Obesity. 2020;28(5):860-9.

203. Dyussenbayev A. Age periods of human life. Advances in Social Sciences Research Journal. 2017;4(6).

204. Yau JW, Thor SM, Ramadas A. Nutritional strategies in prediabetes: A scoping review of recent evidence. Nutrients. 2020;12(10):2990.

205. Domaszewski P, Konieczny M, Dybek T, Łukaniszyn-Domaszewska K, Anton S, Sadowska-Krępa E, et al. Comparison of the effects of six-week time-restricted eating on weight loss, body composition, and visceral fat in overweight older men and women. Experimental Gerontology. 2023;174:112116.

206. Sun J-C, Tan Z-T, He C-J, Hu H-L, Zhai C-L, Qian G. Time-restricted eating with calorie restriction on weight loss and cardiometabolic risk: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Clinical Nutrition. 2023;77(11):1014-25.

207. Geiss LS, James C, Gregg EW, Albright A, Williamson DF, Cowie CC. Diabetes risk reduction behaviors among US adults with prediabetes. American journal of preventive medicine. 2010;38(4):403-9.
208. Tuso P. Prediabetes and lifestyle modification: time to prevent a preventable disease. The Permanente Journal. 2014;18(3):88.
209. do Nascimento Queiroz J, Macedo RCO, Dos Santos GC, Munhoz SV, Machado CLF, De Menezes RL, et al. Cardiometabolic effects of early v. delayed time-restricted eating plus energetic restriction in adults with overweight and obesity: an exploratory randomised clinical trial. British Journal of Nutrition. 2023;129(4):637-49.
210. Thomas EA, Zaman A, Sloggett KJ, Steinke S, Grau L, Catenacci VA, et al. Early time-restricted eating compared with daily caloric restriction: a randomized trial in adults with obesity. Obesity. 2022;30(5):1027-38.
211. Kunduraci YE, Ozbek H. Does the energy restriction intermittent fasting diet alleviate metabolic syndrome biomarkers? A randomized controlled trial. Nutrients. 2020;12(10):3213.
212. Liu D, Huang Y, Huang C, Yang S, Wei X, Zhang P, et al. Calorie restriction with or without time-restricted eating in weight loss. New England Journal of Medicine. 2022;386(16):1495-504.
213. Amodio D, D'Amico M, Meret L, Gaizo A, Laviano A. Time restricted feeding (TRF) enhances weight loss efficiency in dietary restricted women with metabolic syndrome. Clinical Nutrition. 2016;35(1):S39.
214. Tiğli M. Zayıflama diyeti uygulayan bireylerin başarı oranları ve etkileyen faktörlerin saptanması: Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
215. Matthews JJ, Stanhope EN, Godwin MS, Holmes ME, Artioli GG. The magnitude of rapid weight loss and rapid weight gain in combat sport athletes preparing for competition: A systematic review. International journal of sport nutrition and exercise metabolism. 2019;29(4):441-52.
216. Phillips NE, Mareschal J, Schwab N, Manoogian EN, Borloz S, Ostinelli G, et al. The effects of time-restricted eating versus standard dietary advice on weight, metabolic health and the consumption of processed food: a pragmatic

randomised controlled trial in community-based adults. Nutrients. 2021;13(3):1042.

217. Tutunchi H, Ebrahimi-Mameghani M, Ostadrahimi A, Asghari-Jafarabadi M. What are the optimal cut-off points of anthropometric indices for prediction of overweight and obesity? Predictive validity of waist circumference, waist-to-hip and waist-to-height ratios. Health promotion perspectives. 2020;10(2):142.

218. Ural D, Kiliçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Kayikçioğlu M, Özer N, et al. Türkiye'De Obezite Sikliği Ve Bel Çevresi Verileri: Kardiyovasküler Risk Faktörlerine Yönelik Epidemiyolojik Çalişmalarin Sistematik Derleme, Meta-Analiz Ve Meta-Regresyonu. 2018.

219. Kesztyüs D, Cermak P, Gulich M, Kesztyüs T. Adherence to time-restricted feeding and impact on abdominal obesity in primary care patients: Results of a pilot study in a pre–post design. Nutrients. 2019;11(12):2854.

220. Jahanlou AS, Kouzekanani K. A comparison of waist-to-hip ratio cutoff points in a large sample of Southern Iranian adults with two standard procedures and Asian studies. Shiraz E-Medical Journal. 2017;18(6).

221. Al Akl NS, Bensmail H, Arredouani A. The triglyceride glucose-waist-to-height ratio outperforms obesity and other triglyceride-related parameters in detecting prediabetes in normal-weight Qatari adults: A cross-sectional study. Frontiers in Public Health. 2023;11:1086771.

222. Zaman MK, Teng NIMF, Kasim SS, Juliana N, Alshawsh MA. Effects of time-restricted eating with different eating duration on anthropometrics and cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis. World journal of cardiology. 2023;15(7):354.

223. Carlson O, Martin B, Stote KS, 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.

224. Vizthum D, Katz SE, Pacanowski CR. The impact of time restricted eating on appetite and disordered eating in adults: A mixed methods systematic review. Appetite. 2023;183:106452.

225. Willoughby D, Hewlings S, Kalman D. Body composition changes in weight loss: strategies and supplementation for maintaining lean body mass, a brief review. Nutrients. 2018;10(12):1876.
226. Liang X, Chen J, An X, Ren Y, Liu Q, Huang L, et al. The Optimal Time Restricted Eating Interventions for Blood Pressure, Weight, Fat Mass, Glucose, and Lipids: A Meta-analyses and Systematic Review. Trends in Cardiovascular Medicine. 2023.
227. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE, et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: the TREAT randomized clinical trial. JAMA internal medicine. 2020;180(11):1491-9.
228. Cava E, Yeat NC, Mittendorfer B. Preserving healthy muscle during weight loss. Advances in nutrition. 2017;8(3):511-9.
229. Lin Y-J, Wang Y-T, Chan L-C, Chu N-F. Effect of time-restricted feeding on body composition and cardio-metabolic risk in middle-aged women in Taiwan. Nutrition. 2022;93:111504.
230. Ribeiro DE, Santiago AF, Abreu WCd. Continuous energy restriction (CER) plus 16/8 time-restricted feeding improve body composition and metabolic parameters in overweight and obese, but no more than CER alone. Nutrition and Healthy Aging. 2021;6(2):147-56.
231. Ferri Antonio GC, Ramos da Silva AS, De Freitas EC, Pauli JR. Time-Restricted Feeding and Weight Loss in Obesity: A Mini Review on the Impacts on Skeletal Muscle Mass. Obesities. 2023;3(3):218-24.
232. Shiose K, Takahashi H, Yamada Y. Muscle glycogen assessment and relationship with body hydration status: a narrative review. Nutrients. 2022;15(1):155.
233. Deng Y, Liu X, Sun Y, Zhou L, Li Q, Lei Z, et al. Effects of time-restricted eating on intrahepatic fat and metabolic health among patients with nonalcoholic fatty liver disease. Obesity. 2024;32(3):494-505.
234. Dokpuang D, Yang JZ, Nemati R, He K, Plank LD, Murphy R, et al. Magnetic resonance study of visceral, subcutaneous, liver and pancreas fat changes after

12 weeks intermittent fasting in obese participants with prediabetes. Diabetes Research and Clinical Practice. 2023;202:110775.

235. Gupta AK, Brashear MM, Johnson WD. Coexisting prehypertension and prediabetes in healthy adults: a pathway for accelerated cardiovascular events. Hypertension Research. 2011;34(4):456-61.

236. Naous E, Achkar A, Mitri J. Intermittent Fasting and Its Effects on Weight, Glycemia, Lipids, and Blood Pressure: A Narrative Review. Nutrients. 2023;15(16):3661.

237. Ezzati A, McLaren C, Bohlman C, Tamargo JA, Lin Y, Anton SD. Does time-restricted eating add benefits to calorie restriction? A systematic review. Obesity. 2024.

238. Charchar FJ, Prestes PR, Mills C, Ching SM, Neupane D, Marques FZ, et al. Lifestyle management of hypertension: International Society of Hypertension position paper endorsed by the World Hypertension League and European Society of Hypertension. Journal of hypertension. 2024;42(1):23-49.

239. Nakamura K, Tajiri E, Hatamoto Y, Ando T, Shimoda S, Yoshimura E. Eating dinner early improves 24-h blood glucose levels and boosts lipid metabolism after breakfast the next day: a randomized cross-over trial. Nutrients. 2021;13(7):2424.

240. Hershon KS, Hirsch BR, Odugbesan O. Importance of postprandial glucose in relation to A1C and cardiovascular disease. Clinical Diabetes. 2019;37(3):250-9.

241. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. Diabetes care. 2010;33(8):1859-64.

242. Jimenez-Cruz A, Bacardi-Gascon M, Turnbull WH, Rosales-Garay P, Severino-Lugo I. A flexible, low-glycemic index Mexican-style diet in overweight and obese subjects with type 2 diabetes improves metabolic parameters during a 6-week treatment period. Diabetes care. 2003;26(7):1967-70.

243. Tay A, Pringle H, Penning E, Plank LD, Murphy R. PROFAST: a randomized trial assessing the effects of intermittent fasting and Lacticaseibacillus

rhamnosus probiotic among people with prediabetes. Nutrients. 2020;12(11):3530.

244. Črešnovar T, Habe B, Jenko Pražnikar Z, Petelin A. Effectiveness of Time-Restricted Eating with Caloric Restriction vs. Caloric Restriction for Weight Loss and Health: Meta-Analysis. Nutrients. 2023;15(23):4911.

245. Soeters MR, Sauerwein HP, Groener JE, Aerts JM, Ackermans MT, Glatz JF, et al. Gender-related differences in the metabolic response to fasting. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(9):3646-52.

246. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian EN, Fleischer JG, Wittert GA, Panda S, et al. Time-restricted feeding improves glucose tolerance in men at risk for type 2 diabetes: a randomized crossover trial. Obesity. 2019;27(5):724-32.

247. Teong XT, Liu K, Vincent AD, Bensalem J, Liu B, Hattersley KJ, et al. Intermittent fasting plus early time-restricted eating versus calorie restriction and standard care in adults at risk of type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Nature Medicine. 2023;29(4):963-72.

248. Wilkinson MJ, Manoogian EN, Zadourian A, Lo H, Fakhouri S, Shoghi A, et al. Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. Cell metabolism. 2020;31(1):92-104. e5.

249. Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. Journal of translational medicine. 2016;14:1-10.

250. Mengi Çelik Ö, Köksal E, Aktürk M. Time-restricted eating (16/8) and energy-restricted diet: effects on diet quality, body composition and biochemical parameters in healthy overweight females. BMC nutrition. 2023;9(1):97.

251. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, Song J, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. Nutrition and healthy aging. 2018;4(4):345-53.

252. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, Ezpeleta M, Wiseman E, Pavlou V, et al. Effects of 4-and 6-h time-restricted feeding on weight and cardiometabolic health: a randomized controlled trial in adults with obesity. Cell metabolism. 2020;32(3):366-78. e3.
253. Huang L, Chen Y, Wen S, Lu D, Shen X, Deng H, et al. Is time-restricted eating (8/16) beneficial for body weight and metabolism of obese and overweight adults? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Food science & nutrition. 2023;11(3):1187-200.
254. 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. The American journal of clinical nutrition. 2007;85(4):981-8.
255. Muñoz-Hernández L, Márquez-López Z, Mehta R, Aguilar-Salinas CA. Intermittent fasting as part of the management for T2DM: from animal models to human clinical studies. Current Diabetes Reports. 2020;20:1-10.
256. Qi D, Nie X, Zhang J. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Impacts of Time-Restricted Eating on Metabolic Homeostasis. Angiology. 2024:00033197241228046.
257. Gabel K, Cienfuegos S, Kalam F, Ezpeleta M, Varady KA. Time-restricted eating to improve cardiovascular health. Current atherosclerosis reports. 2021;23:1-9.
258. Kavanagh K, Bashore AC, Davis MA, Jorgensen MJ, McClouth CJ, Beavers DA, et al. Early time-restricted feeding improves high-density lipoprotein amount and function in nonhuman primates, without effects on body composition. Obesity. 2023;31:75-84.
259. Ahmed N, Farooq J, Siddiqi HS, Meo SA, Kulsoom B, Laghari AH, et al. Impact of intermittent fasting on lipid profile–a quasi-randomized clinical trial. Frontiers in nutrition. 2021;7:596787.
260. Martens CR, Rossman MJ, Mazzo MR, Jankowski LR, Nagy EE, Denman BA, et al. Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults. Geroscience. 2020;42:667-86.

EKLER

Ek-1. Veri Toplama Formu

Anket No:

Grup: 1) Çalışma grubu 2) Kontrol Grubu

Yaş:

Eğitim Durumu: 1) Okur-yazar 2) 8 yıl altı 3) 8-12 yıl 4) 12 yıl üstü

Çalışma Durumu: 1) Çalışmıyor 2) Evden çalışıyor 3) Aktif çalışıyor 4) Diğer

Menopoz Durumu: 1) Evet 2) Hayır

Boy Uzunluğu (cm):

Antropometrik değerler	**Başlangıç**	**5. Hafta**
Vücut ağırlığı (kg)		
BKİ (kg/m²)		
Bel çevresi (cm)		
Kalça çevresi (cm)		
Bel kalça oranı		
Vücut yağ yüzdesi (%)		
Vücut yağ kütlesi (kg)		
Yağsız vücut kütlesi (kg)		
Toplam vücut suyu (kg)		
Kan basıncı değerleri		
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)		
Diastolik kan basıncı (mm/Hg)		
Biyokimyasal değerler		
Açlık kan şekeri		
İnsülin		
HOMA-IR		
Trigliserid		
Total kolesterol		
HDL kolesterol		
LDL kolesterol		
HbA1c		

Ek-2. Besin Tüketim Kaydı Formu

(Son 24 Saatlik Geriye Dönük Besin Tüketim Kaydı)

Öğün Adı/Saati	Besin adı	İçindekiler	Ev Ölçüsü	Miktar (g)	Net miktar (g)

Ek-3. Uluslararasi Fiziksel Aktivite Anketi (Kisa) (IPAQ)

1. Geçtiğimiz 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma,aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız mı?	1. Evet 2. Hayır
2. Şiddetli fiziksel aktivite haftada kaç gün?	……gün
3. Şiddetli fiziksel aktivite günde kaç dakika?	……gün
4. Geçtiğimiz 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normalhızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız mı? (Yürüme hariç)	1. Evet 2. Hayır
5. Orta Dereceli Fiziksel Aktivite Haftada Kaç Gün?	……gün
6. Orta Dereceli Fiziksel Aktivite Günde Kaç Dakika?	……..dakika
7. Geçtiğimiz 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakikayürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?	gün
8. Yürüyüş Günde Kaç Dakika?	……dakika
9. Geçtiğimiz 7 gün içerisinde, günde kaç dakika oturarak zaman harcadınız?	……dakika

Ek-4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Prediyabetik Hastalarda Aralıklı Açlığın Antropometrik Ölçümler ve Metabolik Parametreler Üzerine Etkisi
Sorumlu Araştırıcının Adı:Prof.Dr. Yasemin Çayır
Diğer Araştırıcıların Adı:Dr.Rabia Karatoprak Peker,Dyt Tuğba Özbay
Destekleyici (varsa):

" Prediyabetik Hastalarda Aralıklı Açlığın Antropometrik Ölçümler ve Metabolik Parametreler Üzerine Etkisi " isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde prediyabet hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Aile Hekimliği Anabilim Dalında,Prof.Dr. Yasemin ÇAYIR sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?
Bu tez çalışmasında prediyabetik hastalarda aralıklı açlığın (IF) antropometrik ölçümler ve metabolik parametreler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.Toplam 40 kişi ile çalışma yapılması planlanmaktadır.
Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?
Çalışmamız da gönüllüler 2 gruba ayrılarak,bir gruba kalori kısıtlanmış diyet diğerine kalori kısıtlanmış diyet yanında zaman kısıtlı beslenme diyeti yaptırılacaktır.Çalışma Toplam 5 hafta sürecektir.Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden alınan kanda açlık kan şekeriniz,açlık insülininiz,kan lipit değerleriniz ,HbA1c düzeylerinizin nasıl değiştiği araştırılacaktır.Ayrıca vücut ölçümleriniz ve kan basıncınızın da değişimi değerlendirilecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?
Örnek:

1. Çalışmanın riski bulunmamaktadır.
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcalamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir

Prediyabet önlenemesse diyabetle sonuçlanan bir durumdur ve tedavisi de hayat tarzı değişiklikleridir.Diyet kilit noktadır ,5 haftalık diyetle bu yolda ilk adımı atmış olucaksınız.Ve sonrasında devam ettirerek diyabete gidişi yavaşlatıcak belki de engelliyeceksiniz.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?
Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI :Rabia KARATOPRAK PEKER
GÖREVİ : Doktor
TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AÜTF Aile Hekimliği Anabilim dalında, Dr. Rabia KARATOPRAK PEKER tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Rabia KARATOPRAK PEKER arayabileceğimi biliyorum. (Doktor ismi, telefon ve adres bilgileri mutlaka belirtilmelidir)

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Görüşme tanığı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim
Adı soyadı, unvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER *ALMAYACAKTIR.*